

Paciente joven con pérdida visual brusca

C.E. Colás Orós^a, F.J. Castro Alonso^b, P.B. Latre Rebled^b y A. Gil Amella^a

^aMIR Familia. Servicio de Oftalmología. Hospital Comarcal de Alcañiz. Teruel.

^bMédico Adjunto. Servicio de Oftalmología. Hospital Comarcal de Alcañiz. Teruel.

Los trastornos oclusivos vasculares son relativamente frecuentes en personas de edad avanzada y tanto más si presentan algún factor de riesgo cardiovascular (hipertensión, diabetes, dislipidemia, tabaquismo, etc.). Presentamos el caso de una paciente joven sin factores de riesgo clásicos que sufre un evento oclusivo arterial, concretamente de la arteria central de la retina, que se manifestó con una disminución brusca de la agudeza visual. Desde hace algunos años se están relacionando nuevos factores, entre ellos la homocisteína, con el riesgo de padecer cuadros oclusivos arteriales. Tras estudio, y habiendo descartado las principales causas capaces de originar una oclusión arterial, se decide estudio genético hallándose mutación del gen de la MTHFR (metil-tetrahidrofolato reductasa) lo que origina un aumento de homocisteína en sangre. Es importante sospechar una hiperhomocisteinemia en aquellos pacientes jóvenes que sin factores de riesgo sufren algún episodio vascular, ya que con un tratamiento con ácido fólico encaminado a normalizar los niveles de homocisteína podemos evitar la aparición de un nuevos episodios.

Palabras clave: hiperhomocisteinemia, oclusión arterial retiniana, gen MTHFR (metil-tetrahidrofolato reductasa).

Occlusive vascular disorders are relatively frequent in the elderly and even more so if they have any cardiovascular risk factor (hypertension, diabetes, dyslipidemia, smoking, etc.). We present the case of a young patient without classical risk factors who suffered an occlusive arterial event, specifically of the central retinal artery that was manifested as a sudden decrease of visual acuity. For some years, new factors, among them homocysteine, are being related with the risk of suffering occlusive arterial pictures. After a study, and having ruled out the main causes capable of causing arterial occlusion, it was decided to conduct a genetic study. Mutation of the MTHFR gene (methyltetrahydrofolate reductase) was found, which causes an increase of homocysteine in blood. It is important to suspect a hyperhomocysteinemia in those young patients who suffer any vascular episode without risk factors since treatment with folic acid aimed at normalizing the homocysteine levels could prevent the appearance of new episodes.

Key words: hyperhomocysteinemia, retinal arterial occlusion, MTHFR gene (methyltetrahydrofolate reductase).

INTRODUCCIÓN

La homocisteína es un aminoácido procedente del metabolismo de la metionina obtenida de las proteínas que se ingieren con la dieta. Las concentraciones normales de homocisteína en sangre son 5-15 micromol/l. Los niveles elevados de homocisteína plasmática se han relacionado con un riesgo aumentado de enfermedad coronaria, vascular cerebral y periférica. Incluso algunos autores han considerado los niveles elevados de homocisteína como un factor de riesgo independiente de trastorno vascular similar al tabaco o a la dislipidemia¹.

La homocisteína se elimina a través de dos vías metabólicas principales: la transulfuración y la remetilación. En la

primera vía, la enzima cistationina-beta-sintetasa (CBS) junto a la piridoxina como cofactor actúan sobre la homocisteína, dando lugar a cistationina y cisteína. En la segunda, en la que participan los folatos, la homocisteína es remetilada por la enzima 5-metil-tetrahidrofolato-reductasa (MTHFR), la cual es activada previamente por la cobalamina (fig. 1). La mutación en esta enzima origina una disminución en su actividad basal, por lo que se incrementan los niveles de homocisteína en sangre.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Presentamos el caso de una joven de 20 años de edad sin alergias medicamentosas ni antecedentes médicos de interés, sin hábitos tóxicos ni tratamiento médico previo, y sin antecedentes médicos familiares de importancia, que acude a urgencias por presentar bruscamente pérdida visual en su ojo derecho sin traumatismo previo y sin acompañarse de ninguna otra sintomatología.

A la exploración se constata una severa disminución de visión con un déficit en su campo visual consistente en he-

Correspondencia: C.E. Colás Orós.
C/ Obispo Laplana 13, bajo-izq.
50002 Zaragoza. España.

Recibido el 02-07-04; aceptado para su publicación el 22-12-04.

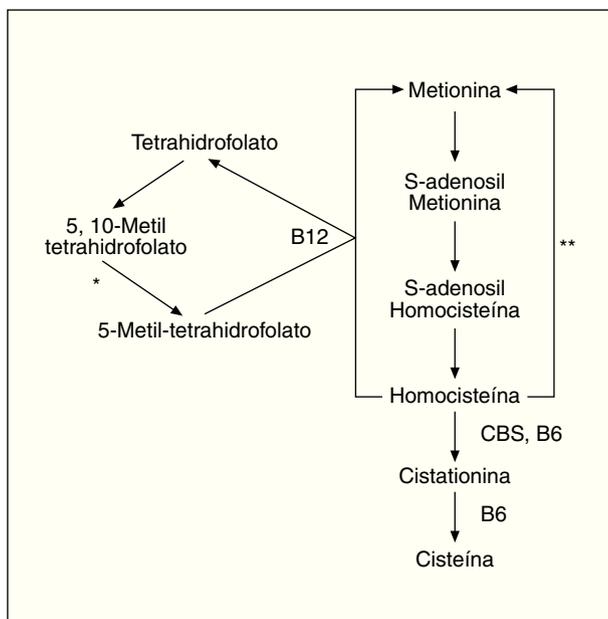


Figura 1. Metabolismo de la homocisteína. *MTHFR. **Homocisteína metil-transferasa.

mianopsia altitudinal superior. Los reflejos fotomotor directo y consensual son normales, así como la motilidad ocular, exploración del segmento anterior y la presión intraocular. En el fondo de ojo se visualiza un cuadro oclusivo arterial de rama en la temporal inferior del ojo derecho (OD), edema retiniano en el territorio afectado, y sin evidencias de tromboembolos. Con el diagnóstico de oclusión arterial retiniana, se inicia tratamiento con un antiagregante y corticoides sistémicos, y un hipotensor ocular y antiinflamatorios tópicos.

A las 48 horas, la paciente refería una importante mejora subjetiva, y a la semana de tratamiento la recuperación de su agudeza visual era manifiesta y en el fondo de ojo ya no se visualizaba alteración anatómica significativa. El déficit campimétrico fue evolucionando favorablemente según se aprecia en la figura 2.

En el momento del diagnóstico se solicitaron pruebas complementarias consistentes en hemograma, hemostasia y bioquímica que incluye perfil lipídico, hormonas tiroideas y enzima convertidora de angiotensina (ECA), que fueron normales. Las serologías de toxoplasma, lúes, brucella y hepatitis fueron negativas. El Mantoux fue negativo. Las pruebas reumatológicas (p-ANCA, c-ANCA, antifosfolípido, anticardiolipina) y estudio cardiológico fueron normales. En la tabla 1 se enumeran las principales causas de oclusión vascular arterial. Ante estos resultados, se realizó estudio genético de trombofilia (factor V Leiden, protrombina G20210A, MTHFR) hallándose mutación del gen de la MTHFR. Mutación localizada en 1p36.3, siendo heterocigoto para la mutación C677T (sustitución de citosina por timina en el nucleótido 677) lo que origina el cambio de un aminoácido de valina por otro de alanina. Se solicitaron niveles de homocisteína siendo éstos moderadamente elevados (29,0 micromol/l).

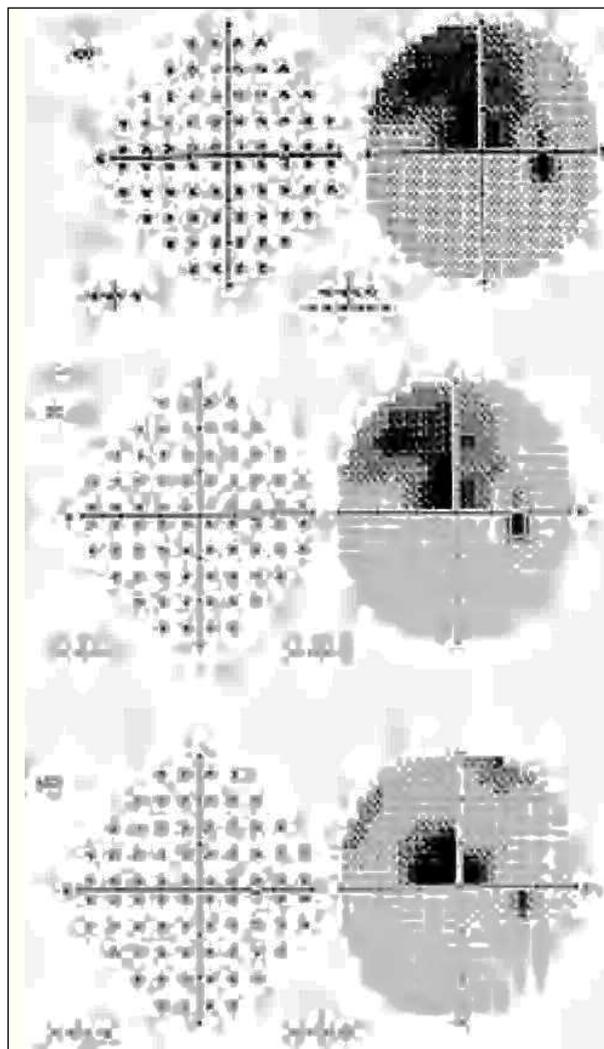


Figura 2. Evolución del campo visual postratamiento.

Ante esta alteración, se inició tratamiento con ácido fólico suplementario.

DISCUSIÓN

Entre las causas de hiperhomocisteinemia, la principal son los déficit nutricionales (déficit de folato, vitamina B₆ y B₁₂). La existencia de mutaciones genéticas en las enzimas que participan del metabolismo de la homocisteína son otra causa de hiperhomocisteinemia. Conocido es que la homocistinuria clásica tiene su origen en un déficit enzimático de la CBS que origina niveles altamente elevados de homocisteína apareciendo episodios de trombosis a edades muy precoces. Sin embargo, la mutación en la enzima MTHFR donde se han identificado tres genotipos del polimorfismo de dicha enzima produce una actividad residual de la misma originando una hiperhomocisteinemia moderada.

En estos casos de hiperhomocisteinemia, sus niveles vienen mediados por los niveles de folato². Se ha observado una alteración en el endotelio de los individuos con niveles moderadamente elevados de homocisteína

Tabla 1. Causas de oclusión arterial

Trombosis
Arteritis de células gigantes
Aterosclerosis
Hipertensión
Embolia
Enfermedad oclusiva carotídea
Enfermedad cardíaca
Traumatismo torácico
Fracturas de huesos largos
Pancreatitis
Infecciones
Toxoplasmosis
Herpes zoster
Sida
Enfermedades inmunológicas
Lupus eritematoso sistémico (LES)
Enfermedad de Behçet
Poliarteritis nudosa
Sarcoidosis
Neoplasia
Leucemia
Factores hematológicos
Diabetes mellitus
Anemia drepanocítica
Anomalías plaquetarias
Homocisteinemia
Enfermedades trombofílicas
Causa vascular
Migraña
Tóxico
Toxicidad por aminoglucósidos

mediante ecodoppler, y una reducción de los mismos mediante tratamiento con ácido fólico. Además de actuar sobre el endotelio vascular, la homocisteína puede promover la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), tiene un efecto promotor sobre la fibra muscular lisa, se asocia a un aumento de la adhesividad y agregabilidad de las plaquetas y también favorece la cascada de la coagulación³.

Existen casos publicados de eventos oclusivos tanto de la vena como de la arteria central de la retina en los que como única alteración se encontraban niveles elevados de homocisteína^{4,5}. Otros autores también la han relacionado con neuropatía óptica isquémica no arterítica⁶. Por el contrario también existen estudios que llegan a conclusiones diferentes, no encontrando diferencias significativas en cuanto a la hiperhomocisteinemia ni a la mutación en la MTHFR respecto al grupo control en cuanto al riesgo de sufrir oclusión vascular en la retina^{7,8}.

Otro parámetro importante de discordancia entre los diferentes estudios realizados es conocer hasta qué punto es importante la mutación genética de la MTHFR en cuanto a la homocigotosidad o heterocigotosidad de los pacientes y su mayor predisposición a sufrir eventos oclusivos vasculares, independientemente de que la mutación en dicho gen origine unos niveles elevados de homocisteína por defecto en la función de la enzima. Los estudios de Weger concluyen que únicamente la elevación de homocisteína está en relación con el riesgo de sufrir oclusión venosa y/o arterial

retiniana y de neuropatía óptica isquémica no arterítica, y no la mutación homocigota⁹⁻¹¹. Otros, por el contrario, sí que encuentran diferencias significativas, considerando la mutación en dicho gen como un factor nuevo de riesgo para sufrir trastornos arteriales y venosos trombóticos^{12,13}.

Hemos presentado el caso de una paciente joven con oclusión vascular de la retina, sin factores de riesgo, en la que tras la normalidad de las pruebas complementarias realizadas para descartar patología más común asociada a eventos oclusivos, se decide estudio genético y se encuentra la mutación del gen de la MTHFR, causante de su hiperhomocisteinemia. En los últimos años, se están estudiando nuevos factores asociados a un mayor riesgo de sufrir eventos vasculares trombóticos aparte de los clásicos como la hipertensión, el tabaquismo o la dislipidemia. Queremos recordar con este caso a la homocisteína, aminoácido cuyos niveles elevados se han visto relacionados con oclusiones vasculares. Niveles elevados que en el caso de ser a consecuencia de la mutación C677T son susceptibles de regresar a niveles normales tras tratamiento con ácido fólico. Quedaría por aclarar si pacientes asintomáticos con niveles altos serían tributarios de tratamiento preventivo.

BIBLIOGRAFÍA

- Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA*. 1997;277:1775-81.
- Jacques PF, Bostom AG, Williams RR, et al. Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation*. 1996;93:7-9.
- Refsum H, Ueland PM, Nygard O, Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu Rev Medicine*. 1998;49:31-62.
- Biousse V, Newman NJ, Sternberg PJr. Retinal vein occlusion and transient monocular visual loss associated with hyperhomocysteinemia. *Am J Ophthalmol*. 1997;124:257-60.
- Wenzler EM, Rademakers AJ, Boers GH, Cruysberg JR, Webers CA, Deutman AF. Hyperhomocysteinemia in retinal artery and retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 1993;115:162-7.
- Pianka P, Almog Y, Man O, Goldstein M, Sela BA, Loewenstein A. Hyperhomocysteinemia in patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy, central retinal artery occlusion, and central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2000;107:1588-92.
- Boyd S, Owens D, Gin T, et al. Plasma homocysteine, methylene tetrahydrofolate reductase C677T and factor II G20210A polymorphisms, factor VIII, and VWF in central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*. 2001;85:1313-5.
- Larsson J, Hultberg B, Hillarp A. Hyperhomocysteinemia and the MTHFR C677T mutation in central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand*. 2000;78:340-3.
- Weger M, Stanger O, Deutschmann H, et al. Hyperhomocysteinemia, but not MTHFR C677T mutation, as a risk factor in branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2002;109:1105-9.
- Weger M, Stanger O, Deutschmann H, et al. The role of hyperhomocysteinemia and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T mutation in patients with retinal artery occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2002;134:57-61.
- Weger M, Stanger O, Deutschmann H, et al. Hyperhomocysteinemia but not MTHFR C677T mutation, as a risk factor for non-arteritic ischaemic optic neuropathy. *Br J Ophthalmol*. 2001;85:803-6.
- Loewenstein A, Goldstein M, Winder A, Lazar M, Eldor A. Retinal vein occlusion associated with methylenetetrahydrofolate reductase mutation. *Ophthalmology*. 2002;109:942-7.
- Arruda VR, Von Zuben PM, Chiaparin LC, Annichino-Bizzacchi JM, Costa FF. The mutation Ala 677 Val in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: a risk factor for arterial disease and venous thrombosis. *Thromb Haemost*. 1997;77:818-21.