



► Caso clínico

Subluxación de cristalino asociada a homocistinuria: reporte de un caso

Crystalline lens dislocation in homocystinuria: a case report

Ana Isabel Ortiz-González, Rodrigo Lechuga-Perezanta, Sandra Oyervides-Alvarado, Ximena de Robles-Wong, Fidelia Sáez-Espínola, Cristina Villanueva-Mendoza

Servicio de Genética, Asociación para Evitar la Ceguera en México, Hospital "Dr. Luis Sánchez Bulnes", México D.F., México

Palabras clave:

Homocistinuria, subluxación del cristalino, ectopia lentis, síndrome de Marfán, México.

► Resumen

La homocistinuria es un error innato del metabolismo causado por la deficiencia de la cistationina b-sintetasa, con herencia autosómica recesiva. El cuadro clínico se caracteriza por déficit mental, subluxación del cristalino, cambios esqueléticos y tendencia a fenómenos tromboembólicos.

Se reporta el caso de una paciente de 8 años de edad con déficit mental, hábito marfanoide, miopía alta y subluxación del cristalino bilateral nasal inferior. Se realizó ecocardiograma el cual se encontró normal, la determinación de homocisteína en plasma se encontró elevada: 309 $\mu\text{mol/L}$ (5-16 $\mu\text{mol/L}$), con este último dato se confirma el diagnóstico de homocistinuria.

► Abstract

Homocystinuria is an inborn error of metabolism caused by deficiency of cystathionine beta synthase with autosomal recessive inheritance. Clinically it is characterized by mental retardation, lens dislocation, skeletal abnormalities and thromboembolic events.

We report a case of an 8 years old female patient with mental retardation, marfanoid habitus, high myopia and bilateral downward lens dislocation. The echocardiogram was normal, plasma homocysteine was high: 309 $\mu\text{mol/L}$ (5-16 $\mu\text{mol/L}$), with this test we confirmed homocystinuria.

Management is multidisciplinary, the geneticist, nutritionist and ophthalmologist are all involved, ophthalmological

Keywords:

Homocystinuria, crystalline lens dislocation, ectopia lentis, Marfan syndrome, Mexico.

El manejo es multidisciplinario y participa el genetista, nutriólogo y oftalmólogo, el tratamiento oftalmológico fue conservador con refracción y lentes aéreos.

► Introducción

La homocistinuria es un error innato del metabolismo. La primera descripción fue hecha por Carson y Neill en 1962 y en 1964 Mudd, Finfelstein, Irreverre y Laster explicaron la alteración bioquímica sugiriendo que se debía a una deficiencia de la enzima cistationina sintetasa. El defecto metabólico ocasiona aumento de la concentración de homocisteína y metionina en sangre, así como aumento de la excreción de homocisteína en orina.¹

El cuadro clínico se caracteriza por déficit mental, subluxación del cristalino, alteraciones esqueléticas y tendencia a fenómenos tromboembólicos.

El objetivo del trabajo es presentar un caso clínico de homocistinuria, asimismo describir las características principales de la patología, los diagnósticos diferenciales más importantes que el oftalmólogo debe considerar, el manejo oftalmológico de la subluxación del cristalino y el manejo médico de la homocistinuria.

► Presentación del caso

Femenino de 8 años de edad, originaria de Hidalgo, padre de 57 años y madre de 36 años, aparentemente sanos, no hay consanguinidad, ni endogamia. Es producto de la 4ª gesta, hay dos medios hermanos maternos y uno padece crisis convulsivas. La gestación se refiere normal, el parto eutócico, con peso de 3 400 mg, talla 51.1 cm y APGAR 8/9.

El desarrollo psicomotriz fue adecuado, se sentó a los ocho meses, bipedestación a los 10 y deambulación a los 13. Se menciona retraso del lenguaje e hiperactividad. Está en 3^{er} año de primaria, hay dificultad en el aprendizaje y requiere de apoyo especial.

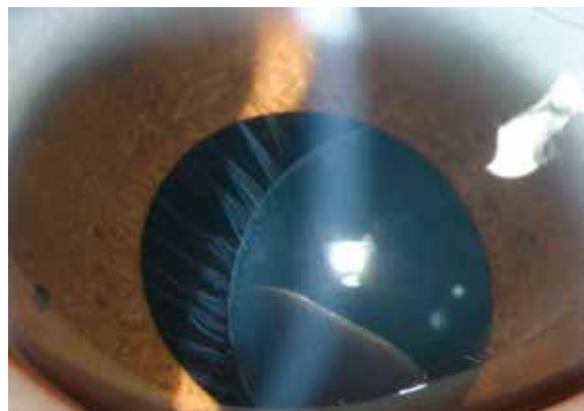
treatment was conservative with refraction and air lens.

Acude porque desde la infancia presenta mala agudeza visual que no corrige con anteojos; cuenta con diagnóstico previo de subluxación de cristalino.

En la valoración oftalmológica se encontró: capacidad visual de 20/250 en ambos ojos, tensión digital normal, movimientos normales, subluxación del cristalino bilateral nasal inferior, facodonesis e iridodonesis, retina sin alteraciones. Refracción en ojo derecho (OD): -25.00 = -3.00 x 170 y ojo izquierdo (OI): -20.00 = -4.00 x 165 (**Figura 1**).

En la exploración sistémica se encontró: talla 145 cm (> percentil 97), perímetro cefálico 51.4 cm, brazada 149.6 cm, segmento superior (SS) 68.2 cm, segmento inferior (SI) 76.8 cm, índice brazada/talla = 1.03, índice SS/SI = 0.88 (**Figura 2**). Hábito marfanoide, complexión delgada, discreta braquicefalia, cabello escaso, delgado, órbitas de implantación profunda, cavidad oral con malposición dental, paladar alto, tórax con Tanner mamario 2, manos con dedos discretamente largos con rigidez articular, los signos del pulgar y la

► **Figura 1.** Segmento anterior, demostrando subluxación del cristalino nasal inferior en ojo derecho con zónula alargada.



► **Figura 2.** Fenotipo de la paciente con talla de 145 cm (P97) y complexión delgada.



muñeca son negativos (**Figura 3**). Se observa escoliosis. La actitud denota déficit mental.

Fue canalizada al Servicio de Genética con el diagnóstico de subluxación del cristalino y probable síndrome de Marfán. Se solicitó ecocardiograma hallándose el resultado normal.

Debido a que la subluxación del cristalino era nasal inferior y la actitud de la paciente indicaba la presencia de déficit mental, se sospecha diagnóstico de homocistinuria, por lo que se realiza tamiz metabólico ampliado con resultado positivo para este padecimiento. Posteriormente, la determinación de homocisteína en sangre demostró niveles de 309 $\mu\text{mol/L}$.

El cuadro clínico con las características de subluxación del cristalino nasal inferior, hábito marfanoide, rigidez articular, déficit mental y niveles altos de homocisteína en plasma confirman el diagnóstico de homocistinuria.

El manejo oftalmológico fue conservador con lentes aéreos, con la corrección tiene una capacidad visual en OD de 20/80 y en OI de 20/70. Se

intentó adaptar lentes de contacto pero la paciente no lo toleró. La paciente no tenía diplopía ni complicaciones a la subluxación del cristalino, por lo que no requería ningún manejo quirúrgico.

► Discusión

El término de “homocistinuria” significa exceso de homocisteína en orina. Existen diferentes mecanismos que pueden ocasionar esta alteración metabólica. La causa más frecuente es la deficiencia de la enzima cistationina β -sintetasa, de aquí que se aplique comúnmente el término de homocistinuria, cuando se refiere a este error innato del metabolismo.²

La enzima cistationina β -sintetasa cataliza la transulfuración de homocisteína a cistationina en presencia de piridoxina. El gen responsable está ubicado en 21 q22.3.²

Características clínicas en homocistinuria

El cuadro clínico de homocistinuria por deficiencia de cistationina β -sintetasa involucra principalmente a cuatro órganos o sistemas: ojos, esqueleto, vascular y nervioso central.

En cuanto a las alteraciones oculares, el hallazgo más común es la *ectopia lentis* y se puede acompañar de iridodonesis. La subluxación ocurre frecuentemente en la posición inferior y nasal, por lo que este dato se ha considerado patognomónico de la patología. Se ha visto tan tempranamente como a las cuatro semanas de vida, pero en promedio se presenta después de los dos años. Aunque es un hallazgo común, la ausencia de este dato no descarta el diagnóstico ante otros síntomas. En ocasiones puede ocurrir bloqueo pupilar y glaucoma. Se han observado cambios quísticos y pigmentarios en la periferia de la retina en algunos pacientes.²⁻⁴

En relación con las alteraciones esqueléticas, la osteoporosis es el dato más constante, es más común en la columna vertebral pero también afecta huesos largos. En pacientes no tratados ocurre hasta en 50% al final de la 2^{da} década de la vida. Otro dato importante es el hábito marfanoide con extremidades largas, *pectus carinatum*, *pes cavus* y *genu valgum*. Es necesario tomar en cuenta estas características al hacer el diagnóstico diferencial con síndrome de Marfán.²⁻⁴

El tromboembolismo es la causa más común del fallecimiento en estos pacientes. La oclusión

► **Figura 3.** Manos de la paciente, dedos discretamente largos, signo de la muñeca negativo (el signo es positivo cuando la punta del pulgar rebasa el total de la uña del dedo meñique, al rodear la muñeca contralateral).



vascular puede ocurrir en cualquier vaso y a cualquier edad. El embarazo, los periodos posparto y poscirugía aumentan el riesgo de tromboembolias, sin embargo, tomando las medidas precautorias es posible evitar estas complicaciones. En cuanto a la fisiopatogenia del tromboembolismo, algunas investigaciones en modelos experimentales animales y en el hombre han demostrado que la elevación de homocisteína es un factor de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis temprana. Otros experimentos demuestran que la hiperhomocistinemia ocasiona disfunción endotelial, y posiblemente hipercoagulabilidad sanguínea.⁵

Entre las alteraciones neurológicas, el primer síntoma puede ser el retraso en el desarrollo psicomotor desde el primer año de vida, así como la deficiencia mental. Entre los mecanismos propuestos se encuentra la alteración en la homeostasis cerebral con aumento de excitotoxinas como la S-adenosilhomocisteína, ácido homocisteico y ácido sulfínico de homocisteína, las cuales activan receptores de glutamato causando así daño neuronal.²

En la mayoría de los casos se presentan crisis convulsivas. También se han asociado problemas psiquiátricos como trastornos de personalidad, conducta, depresivos y obsesivo-compulsivo.²⁻⁴

Se observa hipopigmentación de la piel y el cabello, así como rubor malar.

El diagnóstico se confirma mediante los niveles de homocisteína en plasma mayores de 15 $\mu\text{mol/L}$.⁶ Asimismo, se encuentra elevación de metionina en plasma (ya que es un metabolito de la homocisteína), y de homocisteína en orina. El diagnóstico definitivo se establece con la determinación de niveles bajos de la actividad enzimática de la cistationina b-sintetasa en cultivo de tejidos, y con el análisis molecular demostrando la mutación génica.

En el presente caso, la primera sospecha diagnóstica fue de síndrome de Marfán ya que es una patología más común, sin embargo la subluxación era nasal e inferior y la actitud de la paciente indicaba déficit mental, por lo que se solicitó el tamiz metabólico ampliado y posteriormente la determinación específica de homocisteína en plasma, con el resultado elevado de esta última, se establece el diagnóstico de homocistinuria. Llama la atención que en la paciente no se describió un retraso psicomotor importante, sólo discreto retraso en el desarrollo del lenguaje con dificultad para el aprendizaje, por lo que consideramos que hay déficit mental, aunque no contamos hasta ahora con pruebas psicométricas específicas.

Diagnóstico diferencial

La subluxación del cristalino o *ectopia lentis* es una característica no sólo de la homocistinuria, existen otros síndromes genéticamente determinados como síndrome de Marfán, Weill-Marchesani y Stickler, los cuales el oftalmólogo debe tener en mente como diagnósticos diferenciales.^{7,8}

El síndrome de Marfán tiene una prevalencia de 1 por 10 000, por lo tanto a diferencia de la homocistinuria con una prevalencia de 1 en 300 o 500 000, es la primera posibilidad diagnóstica, más aún si los pacientes manifiestan alteraciones esqueléticas semejantes. En el presente caso se describe hábito marfanoide, por la presencia de una estatura alta (> percentil 97, por la talla blanco familiar debería estar entre percentiles 25 y 50) y brazada ligeramente mayor que la talla, con un índice de 1.03, también se describen dedos

discretamente largos y con rigidez articular, sin embargo los signos del pulgar y la muñeca fueron negativos, estos signos se buscan en síndrome de Marfán y contribuyen con el puntaje de alteraciones sistémicas importante en los criterios diagnósticos de esta patología.⁸ En cuanto a la subluxación del cristalino en el síndrome de Marfán, generalmente es superior temporal o nasal, pero se ha descrito que puede presentarse en todas las direcciones inclusive inferior nasal,⁹ la subluxación del cristalino en la paciente fue inferior nasal, dato muy característico en pacientes con homocistinuria.¹⁰ Por último, en el síndrome de Marfán no es habitual encontrar déficit mental.

Otro síndrome con *ectopia lentis* es Weill-Marchesani caracterizado por talla baja, rigidez de articulaciones, microesferofaquia y miopía alta. La prevalencia es de 1 en 100 000, es una patología rara. En esta entidad no es común encontrar déficit mental y la estatura es baja, no alta como sucede en forma muy característica en síndrome de Marfán y menos evidente, pero si descrito como hábito “marfanoide” en homocistinuria.^{7,8,11}

El síndrome de Stickler también presenta hábito marfanoide y osteoartritis, es la primera causa de desprendimiento de retina en niños y los pacientes cursan con miopía alta, sin embargo, la subluxación del cristalino es una manifestación poco frecuente, tampoco en esta patología se describe déficit mental. La prevalencia de esta patología es 1 en 10 000.⁸

La homocistinuria se comporta con un patrón hereditario autosómico recesivo. El presente caso fue esporádico, la paciente era hija única, la madre había tenido un aborto previo y hay dos medios hermanos maternos. Llama la atención que en uno de ellos, se describen crisis convulsivas pero no retraso mental, ni alteraciones oculares. Tampoco hay antecedente de consanguinidad o endogamia como se podría esperar en un padecimiento con este tipo de herencia.

Tratamiento oftalmológico de la subluxación del cristalino

El manejo de la subluxación del cristalino debe ser realizado por un oftalmólogo, aunque el paciente con homocistinuria requiere un seguimiento multidisciplinario en el que participan genetista, nutriólogo, pediatra o internista.

En cuanto al manejo oftalmológico de la subluxación del cristalino si es leve o moderada, se

debe prescribir la refracción necesaria y dar seguimiento al paciente mientras no requiera manejo quirúrgico.

Las indicaciones para cirugía son diplopía, mala agudeza visual a pesar de refracción adecuada, catarata, edema corneal, subluxación hacia cámara anterior o cavidad vítrea, glaucoma, uveítis y desprendimiento de retina.¹²

La diplopía monocular es ocasionada cuando el ecuador del cristalino llega hasta el eje visual, generando dos zonas con diferente poder refractivo.¹³

Previo a la cirugía se recomienda explorar al paciente en posición de decúbito supino, además de la revisión en la lámpara de hendidura. Esta posición puede evidenciar una subluxación posterior que dificulta su abordaje quirúrgico, y puede obligar al cirujano a modificar el plan quirúrgico.¹⁴

El abordaje quirúrgico depende de la experiencia del cirujano, densidad nuclear, posición y estabilidad del cristalino.¹⁵ Las opciones de tratamiento quirúrgico incluyen facoemulsificación, extracción intracapsular, extracción extracapsular, lensectomía vía *pars* plana o lensectomía vía limbal con implante primario o secundario de lente intraocular.¹⁵⁻¹⁷

La lensectomía se prefiere en casos de subluxación posterior, con abundante vítreo en cámara anterior. A pesar de que la luxación del cristalino hacia cavidad vítrea es bien tolerada, no se recomienda dejarlo a su libre evolución.^{13,14}

Las complicaciones han disminuido con las nuevas técnicas y dispositivos para el tratamiento de la subluxación de cristalino, como son los anillos de tensión capsular con o sin punto de fijación transescleral, así como los ganchos o dispositivos de anclaje capsular durante la cirugía. El lente intraocular se puede colocar en la bolsa, pero se prefiere en surco o en cámara anterior cuando existe falta de soporte zonular o cuando ocurre una ruptura de la cápsula posterior. En niños o pacientes jóvenes no se recomienda el lente en cámara anterior, por lo que es importante individualizar cada caso.

En subluxaciones menores de 90° se recomienda usar anillo de tensión capsular, de 90° a 180° un anillo de tensión capsular con un punto de fijación escleral, y mayor de 180° un anillo de tensión capsular con dos puntos de fijación escleral.¹⁶ Se puede colocar viscoelástico como taponamiento vítreo en zonas de incompetencia zonular.¹⁴ En

casos complicados se recomienda realizar lensectomía sin implante de lente intraocular y rehabilitación posterior con lente de contacto.

Los pacientes con subluxación de cristalino que son sometidos a procedimientos quirúrgicos tienen riesgo de desarrollar desprendimiento de retina. En una revisión retrospectiva realizada en la Asociación para Evitar la Ceguera en México, se evaluaron 386 ojos de 183 pacientes con diagnóstico de subluxación del cristalino, observándose un incremento de 1.67 veces en el riesgo relativo de presentar desprendimiento de retina (LOG ODDS = 0.5114, $p = 0.01$), el seguimiento promedio fue de 4.3 años. Es importante considerar este riesgo, individualizar cada caso y tener en cuenta que los pacientes requieren de revisiones periódicas con la finalidad de detectar lesiones predisponentes en retina.

Tratamiento médico de homocistinuria

El tratamiento sistémico de la homocistinuria tiene como finalidad reducir los niveles de homocisteína y metionina séricos, evitando así las complicaciones cognitivas, esqueléticas, oftalmológicas y tromboembólicas. El tratamiento se basa en tres modalidades: 1) piridoxina, 2) dieta baja en metionina suplementada con cisteína y, 3) betaína.

Aproximadamente, el 50% de los pacientes son respondedores a piridoxina por lo que se recomienda iniciar el abordaje terapéutico con dosis de 50-200 mg, tres veces al día, sin restricción dietética, con monitoreo sérico cada tercer día. Un paciente no debe ser considerado como no respondedor hasta después de haber pasado una prueba terapéutica a dosis máximas y durante varias semanas. Para aquellos pacientes que no responden a piridoxina se les debe diseñar un plan nutricional bajo en metionina, para evitar su transulfuración a homocisteína, con la subsecuente acumulación de esta última, además suplemento con cisteína, ya que el bloqueo metabólico impide la producción de este aminoácido. Como adyuvante a la dieta o para pacientes que no toleran la restricción dietética se utiliza betaína, la cual acelera la remetilación de homocisteína a metionina, disminuyendo los niveles de homocisteína y aumentando los de metionina. Aunque no se han reportado efectos secundarios a largo plazo, es necesaria la vigilancia metabólica ya que la hipermetioninemia se ha visto asociada a edema cerebral.¹⁸⁻²⁰

► Conclusiones

La subluxación del cristalino es un dato de entidades genéticamente determinadas como los síndromes de Marfán, Weill-Marchesani y homocistinuria. La primera entidad que el oftalmólogo debe considerar por frecuencia es el síndrome de Marfán, sin embargo, ante un paciente con subluxación del cristalino inferior y datos que indiquen déficit mental, se debe solicitar la determinación de homocisteína tanto en orina como en plasma para poder descartar la posibilidad de homocistinuria. El manejo médico oportuno permite evitar el desarrollo de complicaciones oculares, esqueléticas y tromboembólicas.

► Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

► Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Referencias

1. Rahman M. Homocystinuria. Review of four cases. *Br J Ophthalmol* 1971;55:338-342.
2. Mudd SH, Levy HL, Kraus JP. Disorders of Transsulfuration. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (editors). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8° Ed. New York: McGraw-Hill; 2007-2056.
3. Consultado 25 de abril de 2012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1524/>.
4. Consultado 25 de abril de 2012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/searchOMIM/html>
5. Testai FD, Gorelick PB. Inherited Metabolic Disorders and Stroke Part 2. Homocystinuria, Organic Acidurias and Urea Cycle Disorders. *Arch Neurol* 2010;67(2):148-153.
6. Oladipo O, Spreitsma L, Dietzen DJ, et al. Increased Homocysteine in a Patient Diagnosed with Marfan Syndrome. *Clinical Chemistry* 2010;56(11):1665-1670.
7. Traboulsi EI, Maumenee IH. Subluxation of the Crystalline Lens and Associated Systemic Disease. In: Traboulsi EI (editor). *Genetic Diseases of the Eye*. New York: Oxford University Press; 1998. p. 697-721.
8. Loeyts BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010;47:476-485.
9. Figueroa-Magaña BB, Salcedo-Villanueva G, Villanueva-Mendoza C. Alteraciones Oculares en Síndrome de Marfán: revisión de 130 casos. *Rev Mex Oftalmol* 2009;83(4):201-205.
10. Cross HE, Jensen AD. Ocular Manifestations in the Marfan's Syndrome and Homocystinuria. *Am J Ophthalmol* 1973;75:405.
11. Faivre L, Dollfus H, Lyonnet S, et al. Clinical Homogeneity and Genetic Heterogeneity in Weill-Marchesani Syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2003;123A:204-227.
12. Hakin KN, Jacobs M, Rosen P, et al. Management of Subluxed Crystalline Lens. *Ophthalmology* 1992;99(4):542-545.
13. Roldán PR, Vilar MN. Vitrectomy and Perfluorocarbons in the Management of Luxated Lenses. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2001;76(7):431-436.
14. Rosenfeld SI, Blecher MH, Bobrow JC, et al. Lens and Cataract: Cataract surgery in special situations. In: Liesegang TJ, Skuta GL, Cantor LB (editors). *American Academy of Ophthalmology, Basic and Clinical Science Course*. LEO. Sec 11. Chapter 10. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2007-2008. p. 226-227.



15. Kohonen T, Wang P, Friedman NJ, et al. The Lens: complications of cataract surgery. In: Yanoff M, Duker JS (editors). *Ophthalmology*. 3^o Ed. Chapter 5.14. London: Mosby; 2009. p. 486.
16. Hoffman RS, Fine IH, Packer M. Primary Anterior Chamber Intraocular Lens for the Treatment of Severe Crystalline Lens Subluxation. *J Cataract Refract Surg* 2009;35(10):1821-1825.
17. Goel R, Kamal S. Feasibility and Complications between Phacoemulsification and Manual Small Incision Surgery in Subluxated Cataract. *Journal of Ophthalmology* 2012;2012:1-7.
18. Yap S. Classical homocystinuria: vascular risk and its prevention. *J Inherit Metab Dis* 2003;26(2-3):259-265.
19. Yap S. Homocystinuria due to cystathionine B-synthase deficiency. *Orphanet encyclopedia* 2005;1-11.
20. Lawson-Yuen A, Levy HL. The use of betaine in the treatment of elevated homocysteine. *Molecular Genetics and Metabolism* 2006;88(3):201-207.