

Homocistinuria clásica: causa infrecuente de tromboembolia pulmonar masiva con parada cardiorrespiratoria

Classic homocystinuria: rare cause of massive pulmonary thromboembolism with cardiac arrest

Sr. Editor:

Se define como homocistinurias el conjunto de errores congénitos del metabolismo de la metionina que da como resultado el depósito de la homocisteína, lo que provoca toxicidad directa sobre el endotelio de los vasos sanguíneos, mayor adherencia plaquetaria y aumento de la proliferación de las células del músculo liso; con frecuencia también afecta a la síntesis del colágeno y de la elastina, motivo por el que la afectación del sistema músculo-esquelético y cutáneo da como resultado un fenotipo muy similar al de la enfermedad de Marfan, siendo constante la ectopia lentis y el retraso mental hasta en el 50% de los casos por déficit de cistationina^{1,2}. El objetivo del caso aportado es hacer una revisión para el logro de su diagnóstico precoz y evitar sus complicaciones más graves.

Varón de 17 años, natural de Ecuador, con historia familiar de un hermano gemelo fallecido a los 7 años de edad de etiología no especificada, tío materno enano, padre alto; con antecedentes personales de trastorno psicótico en estudio con ANA positivos; luxación congénita bilateral de los cristalinos diagnosticada a los 15 años de edad, por lo que fue remitido para estudio a Pediatría por fenotipo marfanoides con estudio cardiológico con ecocardiograma (ECG) sin significación patológica, sin diagnóstico definitivo por ausencia de controles evolutivos. Ingresó en la UCI con intubación orotraqueal y ventilación mecánica tras parada respiratoria en la vía pública y maniobras de resucitación avanzada, obteniendo un primer ritmo efectivo sinusal taquicárdico con bloqueo completo de rama derecha y morfología S1Q3T3. Familiares relatan disnea de esfuerzo progresiva desde su alta en la Unidad de Psiquiatría el mes anterior. Se practica TC craneal y estudio analítico, siendo normales, junto con tóxicos en orina negativos.

El cuadro clínico y los hallazgos en el ECG sugieren un tromboembolismo pulmonar (TEP), por lo que se realiza una TC de tórax que confirma el diagnóstico inicial de sospecha con hallazgos sugestivos de TEP agudo bilateral masivo. Desde su ingreso el paciente presenta una evolución desfavorable, con EEG y exploración neurológica completa que confirman muerte encefálica, falleciendo tras 48 h de ingreso. Se realiza estudio post mórtem para búsqueda de la fisiopatología de base a partir de diagnóstico diferencial entre entidades que cursan con luxación bilateral de cristalinos: síndrome de Marfan frente a homocistinuria; destaca una concentración de homocisteína libre en plasma y orina elevada (niveles en plasma 194,00 $\mu\text{mol/l}$ [5,00-12,00]) sin aumento de metionina plasmática ni de ácido metilmalónico en orina, patrón compatible con déficit de cistationina beta-sintasa (CBS). El cultivo de fibroblastos en biopsia de piel mostró que eran disfuncionales.

La mayor parte de los casos se deben al déficit de CBS que da nombre a la homocistinuria clásica, cuya expresión clínica podría resumirse por retraso mental, hábito marfanoides y fenómenos tromboembólicos^{1,3}. La incidencia aproximada según cribado neonatal es de 1/200.000-300.000 recién nacidos vivos, aunque

estudios recientes basados en análisis de mutaciones sugieren una frecuencia mayor, de 1/20.000². Su herencia es autosómica recesiva. El gen que codifica a la proteína enzimática CBS se encuentra en el brazo largo del cromosoma 21 (21q22.3). Hoy en día se han hallado más de 130 mutaciones¹. El grado de actividad enzimática y la intensidad de las manifestaciones clínicas dependerán de si es forma homocigótica o heterocigótica con homocisteína total muy elevada entre 100-250 $\mu\text{mol/l}$, y su respuesta al tratamiento con piridoxina^{3,4}. El diagnóstico diferencial debe realizarse con el síndrome de Marfan y los procesos que cursan con aumento de la concentración sérica de homocisteína: en el Marfan el fenotipo es parecido, con luxación bilateral del cristalino pero en dirección superior; en cuanto a las complicaciones cardiovasculares: en el Marfan destaca el aneurisma disecante y la insuficiencia mitral, y en la homocistinuria, el tromboembolismo^{4,5}. Sin embargo, la concentración de homocisteína es normal por lo que el diagnóstico diferencial resulta sencillo. Otras entidades, como defectos del metabolismo de la cobalamina, presentan patrones bioquímicos similares pero sin tener el fenotipo característico, pudiendo llegar al diagnóstico mediante la determinación de aminoácidos en sangre y orina^{1,4,5}. El objetivo del tratamiento es la normalización de la concentración sérica de la homocisteína total inferior a 50 $\mu\text{mol/l}$ y la metionina entre 20 y 40 $\mu\text{mol/l}$ ^{1,2}, basándose en dieta sin proteínas suplementada y piridoxina, ya que está directamente relacionada con el aumento de la esperanza de vida y la erradicación de sus complicaciones graves. El pronóstico en pacientes no tratados es infausto; un 25% mueren de vasculopatía antes de los 30 años de edad. Estos pacientes precisan de control analítico y evolutivo de por vida cada 1-3 meses para la detección precoz de complicaciones por parte de Cardiología, Neurología y Oftalmología.

Bibliografía

- Carbajal-Rodríguez L, Barrios-Fuentes R, Vela-Amieva M, Rodríguez-Herrera R. Homocistinuria: informe de 2 pacientes. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*. 2006;63:326-31.
- Couce ML, Balcells S, Dalmau J. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la Homocistinuria. En: Sanjurjo P, Couce ML, Pintos G, Ribes A, Merinero B, editores. *Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo*. Madrid: Enar SA; 2007.
- Mudd SH, Finkelstein JD, Irreverre F, Laster L. Homocystinuria: an enzymatic defect. *Science*. 1964;143:1443-5.
- Scrigni VA, Nastri M, Ceciliano A, Uicich R, Díaz LM. Homocystinuria y accidente cerebrovascular en la infancia. *Arch Argent Pediatr*. 2002;100:234-9.
- Yap S, Boers GH, Wilcken B, Wilcken DE, Brenton PD, Lee JP, et al. Vascular outcome in patients with homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency treated chronically: a multicenter observational study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:2080-5.

Jessica Ruiz Izquierdo^{b,*}, Hipólito Pérez-Moltó^a, Alex Smithson Amat^b y Cristina López Mompó^c

^aServicio de Medicina Intensiva, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^bServicio de Medicina Interna, Hospital de l'Esperit Sant, Santa Coloma de Gramenet, Barcelona, España

^cServicio de Medicina Familiar y Comunitaria, Área Básica de Salud, Santa Coloma de Gramenet, Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jessika.ruiz8@gmail.com (J. Ruiz Izquierdo).