

Comunicación breve

Homocistinuria y accidente cerebrovascular en la infancia

Dres. Adriana V. Scrigni*, Mariana Nastri*, Alejandro Ceciliano**, Raúl Uicich*** y María L. Díaz****

Resumen

La homocistinuria es una enfermedad genética caracterizada por la deficiencia de diversas enzimas vinculadas al metabolismo de la metionina. La presencia de eventos trombóticos y tromboembólicos constituye la principal causa de mortalidad y morbilidad en estos pacientes.

Se describen dos hermanos de 5 y 9 años, que presentaron episodios compatibles con accidente cerebrovascular. En el primero se constató obstrucción de ambas carótidas internas y el segundo paciente tenía una oclusión del seno longitudinal superior. El diagnóstico se efectuó con el dosaje de homocisteína y metionina elevados en sangre y orina, que se normalizó con el tratamiento con vitamina B6 y ácido fólico. Al primero de los niños se le efectuó, además, tratamiento quirúrgico: colocación de un stent en la arteria vertebral derecha para mejorar la vascularización cerebral. La evolución fue buena en ambos niños.

Se recomienda considerar el diagnóstico de homocistinuria ante todo paciente que presente un episodio de accidente cerebrovascular u oclusión vascular.

Palabras clave: homocistinuria, accidente cerebrovascular, trombosis vascular.

Summary

Homocystinuria is a genetic disease characterized by an enzymatic deficit related with methionine metabolism. Thrombotic and thromboembolic complications are the main causes of morbidity and mortality in patients with homocystinuria.

We described two siblings of 5 and 9 years old with stroke. The first child had an occlusion of both internal carotid arteries and the other patient had an occlusion of superior sagittal sinus. Homocystinuria was diagnosed by metabolite analysis: homocysteine and methionine were increased in blood and urine. Treatment with vitamin B6 and folic acid ameliorates the biochemical abnormalities. One of our patients required a surgical procedure: a stent was placed in the vertebral artery to improve a previous vascular condition.

Homocystinuria diagnosis should be considered in patients with stroke or a cerebrovascular occlusive disorder.

Key words: homocystinuria, cerebrovascular occlusive disorder, thrombosis.

enfermedad producida por un error congénito del metabolismo de la metionina (un aminoácido esencial). Es de carácter autosómico recesivo y se manifiesta por una abundante variedad de hallazgos clínicos, de laboratorio y anormalidades en varios órganos y sistemas, principalmente sistema nervioso central, sistema vascular, ojos y esqueleto.¹

En relación con el sistema vascular, estos pacientes presentan oclusiones vasculares asociadas a tromboembolismo, ya sea en venas periféricas, pulmón, corazón y sistema nervioso central.² En este último, los fenómenos tromboembólicos se presentan con un cuadro clínico de accidente cerebrovascular y pueden producirse en distintos vasos cerebrales y en cualquier edad. Estos episodios constituyen la principal causa de morbilidad y la más frecuente causa de mortalidad en los pacientes que padecen homocistinuria.²

Se presentan dos hermanos, en quienes se realizó el diagnóstico de homocistinuria luego de haber presentado cuadros diferentes de accidente cerebrovascular (ACV). Se analizan las características clínicas y la evolución de esta enfermedad poco frecuente en la práctica pediátrica.

Paciente N° 1

Paciente de sexo masculino, de 5 años 10 meses de edad, derivado al Hospital Garrahan por presentar cuadro de hemiparesia faciobraquiocrural derecha de un mes de evolución.

Como antecedentes familiares, tenía un hermano de 9 años con encefalopatía crónica con convulsiones y retardo mental. Además, dos tíos paternos mellizos tenían antecedentes de convulsiones en el primer año de vida, sin secuelas ac-

* Servicio de Clínica Médica.

** Servicio de Hemodinamia y Neurocirugía.

*** Bioquímico. Laboratorio de Nutrición y Metabolismo.

Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

**** Bioquímica. Departamento de Medicina Nuclear. Hospital Británico.

Correspondencia:
Dra. Adriana Scrigni.
Tucumán 1657, 8° P, A.
(1050) Ciudad de Buenos Aires.

INTRODUCCIÓN

La homocistinuria constituye una en-

FOTOGRAFÍA 1



Paciente N° 1. TAC cerebral. Lesión isquémica en región córtico-subcortical sobre la cara medial del lóbulo frontal derecho.

tuales. El padre tenía 28 años y presentó un episodio de isquemia coronaria.

Al ingreso se observó un niño eutrófico, poco colaborador con el interrogatorio, que al examen mostraba leve asimetría facial (paresia facial derecha central), disminución de la fuerza muscular en el hemicuerpo derecho a predominio braquial, sin otros signos de liberación piramidal. Parecía tener retraso en el habla y compromiso madurativo leve.

Se efectuaron los siguientes estudios complementarios para la búsqueda de la etiología del episodio de ACV.

Se realizó una tomografía axial computada (TAC) de cerebro que informó lesión en región córtico-subcortical, sobre la cara medial del lóbulo frontal derecho, compatible con áreas de isquemia de aspecto secuelar, que no se modificaban con el contraste (*Fotografía 1*).

Paciente N° 2

Paciente de 9 años de edad, hermano del niño presentado anteriormente, que presentaba un cuadro de encefalopatía crónica no evolutiva, con severo retraso madurativo y síndrome convulsivo.

Era un niño sin antecedentes perinatales

importantes, con un crecimiento y maduración adecuados hasta el segundo año de vida, momento en que presentó un traumatismo de cráneo, sin pérdida del conocimiento, con un hematoma parenquimatoso en la región frontal derecha. El mismo se evacuó quirúrgicamente, quedando con hemiparesia braquiocrural izquierda. A partir de ese momento desarrolló retraso psicomotriz importante y epilepsia secundaria de difícil control.

Al ingreso, el paciente se encontraba vigil, reactivo, crónicamente enfermo, con retraso madurativo severo; lenguaje pobre. Al examen presentaba subluxación bilateral de cristalino, con reflejo fotomotor inagotable, trastorno deglutorio y hemiparesia facio-braquiocrural izquierda.

Se realizó una resonancia nuclear magnética con gadolinio que mostró una extensa zona atrófica que comprometía los lóbulos frontal y parietal derechos con dilatación y tracción del ventrículo del mismo lado, de aspecto secuelar (*Fotografía 2*).

Se efectuó una angiografía digital en la que se observó permeabilidad de las arterias en territorios carotídeos y vertebrales, sin signos de estenosis. Se observaban sig-

FOTOGRAFÍA 2



Paciente N° 2. Resonancia nuclear magnética. Zona atrófica en lóbulos frontal y parietal derecho con dilatación y tracción del ventrículo homolateral.

nos de trombosis del seno longitudinal superior. El flujo era derivado por las venas superficiales hacia los senos cavernosos y las venas transdiploicas. Se interpretó el cuadro como infarto hemorrágico por trombosis de venas y senos venosos.

Se realizó un electroencefalograma y se decidió medicar con carbamacepina y fenobarbital, con lo cual se logró buen control de las crisis convulsivas.

Por los antecedentes personales y familiares y el cuadro clínico, se evaluó la presencia de homocisteína en orina, con resultados positivos y se dosó metionina: 8,2 $\mu\text{mol}/\text{dl}$ (v.n.: 1,2-6 $\mu\text{mol}/\text{dl}$) y homocisteína en plasma: 277 $\mu\text{mol}/\text{l}$. Los otros aminoácidos presentaron valores normales. Se asumió el cuadro como homocistinuria (por déficit de la enzima cistationina beta-sintetasa [CBS]) y se medicó con vitamina B6 a 300 mg/día y ácido fólico a 5 mg/día. Dada la buena respuesta al tratamiento, con normalización del dosaje de metionina (4,6 $\mu\text{mol}/\text{dl}$), se estableció el diagnóstico de homocistinuria sensible a la vitamina B6.

Además, inició tratamiento anticoagulante, inicialmente con heparina de bajo peso molecular y posteriormente con acenocumarol.

La evolución del paciente fue favorable, sin registrar nuevos episodios tromboembólicos hasta la fecha.

Se efectuó angiografía del sistema

nervioso central (SNC) en la que se observó obstrucción de ambas carótidas internas a nivel cervical. El calibre del tronco de la arteria basilar estaba aumentado y con arterias comunicantes posteriores suficientes.

Laboratorio: hemograma: recuento de leucocitos: 9.300/ mm^3 . Hemoglobina: 12 g%. Recuento de plaquetas: 402.000/ mm^3 , tiempo de Quick: 81%, KPTT: 36 seg., calcemia: 9,2 mg/dl. Fosfatemia: 5,6 mg/dl. Magnesemia: 1,7 mg/dl, urea: 18 mg/dl; creatinina: 0,32 mg/dl. Examen de orina completa: normal, glucemia: 9 mg/dl, ionograma: Na 136 mEq/l- K 4,4 mEq/l, serología ELISA HIV: negativa. Serología para Chagas HAI: negativa, serología para virus de Epstein Barr: IgM: negativa; IgG: positiva, proteinograma: normal. Factor antinúcleo: negativo. Complemento: C3: 119 mg/dl, C4: 33 mg/dl. Ácido láctico: 13,2 mg/dl. Estado ácido base: normal, homocistinuria positiva: 4+ (método cualitativo), dosaje de aminoácidos plasmáticos: metionina: 13 $\mu\text{mol}/\text{dl}$ (v.n.: 1,2-6 $\mu\text{mol}/\text{dl}$), homocisteína: 215 $\mu\text{mol}/\text{l}$ (v.n.: 5-15 $\mu\text{mol}/\text{dl}$).

Los demás aminoácidos tenían dosajes dentro de límites normales.

Electrocardiograma y ecocardiograma: normales.

Examen oftalmológico: fondo de ojos normal; el examen con lámpara de hendidura mostraba iridodonesis (temblor del iris).

FOTOGRAFÍA 3



Paciente N° 1. A) Angiografía: Oclusión de ambas carótidas. B) Estenosis suboclusiva de arteria vertebral derecha.

elevada concentración plasmática de metionina. Se han detectado más de 33 mutaciones distintas del gen CBS. En la forma homocigota se observa un aumento moderado de homocisteína en plasma.

El déficit de metionina sintetasa es una enfermedad homocigota, muy severa y rara y se distingue de la deficiencia de CBS por la disminución de la metionina en plasma.

La alteración de la metilentetrahidrofolato reductasa produce aumentos moderados de homocisteína en plasma y la metionina puede estar normal o disminuida.

Los pacientes con homocistinuria presentan alteraciones en varios órganos: ojos, sistemas esquelético, nervioso central y vascular.

La alteración ocular se caracteriza por la llamada *ectopia lentis* luxación del cristalino, que se observa al examen como temblor del iris o iridodonesis. Esta anomalía puede acompañarse de miopía, glaucoma, catarata, atrofia óptica. El compromiso esquelético consiste en escoliosis, osteoporosis (presente en el 50% de los pacientes en la segunda década de la vida), pectus excavatum, pie cavo y genu valgo.

La afección más frecuente que compromete al sistema nervioso central (SNC) es el retardo mental y suele ser el primer signo de esta enfermedad, con deterioro de la maduración durante el primero y el segundo año de vida (si bien se sabe que los pacientes tratados precozmente tienen mejores cocientes intelectuales). Otros signos neurológicos son: convulsiones, distonía y otros signos extrapiramidales, además de signos focales, como hemiparesias, que sugieren oclusión cerebrovascular. El 50% de los pacientes tienen trastornos de conducta y de personalidad. Cuando se realizó el análisis anatomopatológico del compromiso del SNC, se correspondió con oclusiones vasculares de tipo trombótico.²

El compromiso del sistema vascular es causado por episodios de tromboembolismo, que constituyen la mayor causa de morbilidad y la primera causa de mortalidad en los pacientes con homocistinuria. La oclusión vascular puede ocurrir a cualquier edad y afectar a cualquier vaso del organismo. Existen pocas referencias en la literatura en relación con casos publicados de pacientes con homocistinuria en la edad

pediátrica que presentaron episodios de ACV asociados a oclusión arterial o venosa en el SNC.³⁻⁶ El mecanismo fisiopatológico por el cual el defecto enzimático produce la afección vascular no se conoce de manera completa.^{2,4} Se postula que la homocisteína elevada en sangre es el principal contribuyente al compromiso vascular, pero no sería el único responsable, mencionándose otras anomalías: mayor adhesividad plaquetaria, cambios en el endotelio vascular, presencia de ciertas lipoproteínas en sangre, deficiencia de antitrombina III, etc.

En relación con los pacientes que presentamos en esta oportunidad, el primero de ellos consultó por un episodio de hemiparesia aguda de un mes de evolución. Se realizó una TAC de cerebro que mostró un área de isquemia cortico-subcortical frontal y una angiografía digital que reveló trombosis de ambas carótidas internas cervicales, junto con una lesión suboclusiva de la arteria vertebral derecha cervical. Evidentemente se trataba de un episodio de ACV isquémico.

La enfermedad cerebrovascular infantil es infrecuente, afectando a 2,5/100.000 niños por año según Schoenberg⁷ y a 3,3/100.000 por año, de acuerdo a la información del Hospital de Niños de Toronto.⁸ La etiología es difícil de identificar en un porcentaje elevado de casos.⁹ Entre las causas que deben investigarse figuran: alteraciones en los factores de la coagulación, drepanocitosis, émbolos cardíacos, coagulación intravascular diseminada, síndrome nefrótico, enfermedades del colágeno y arteritis cerebral. Las enfermedades metabólicas a considerar incluyen homocistinuria y síndrome de encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica (MELAS) y ACV.¹⁰ La homocistinuria es la enfermedad genética más frecuentemente asociada a ACV.

En este paciente se descartaron las causas antes mencionadas y se llegó al diagnóstico de homocistinuria (dependiente de CBS) por presentar un cuadro clínico con compromiso vascular en el SNC, retraso madurativo, afección ocular y un hermano con antecedentes de hemorragia cerebral y encefalopatía crónica, lo que hizo sospechar una causa genética o metabólica. Con los datos de laboratorio –homocisteína elevada en sangre y orina y metionina elevada

en sangre— se confirmó el diagnóstico.

El segundo paciente, hermano del anterior, presentaba un antecedente de hemorragia en el SNC, síndrome convulsivo de difícil control, retraso madurativo y subluxación de cristalino. La angiografía digital cerebral mostró una trombosis venosa del seno longitudinal superior y además, presentaba exámenes de laboratorio similares a su hermano: homocisteína elevada en sangre y orina y metionina elevada en sangre, compatibles con el diagnóstico de homocistinuria (dependiente de CBS).

El tratamiento de esta afección consiste en el suministro de altas dosis de vitamina B6, 200 a 1.000 mg/día por tiempo prolongado, acompañado de ácido fólico (que se halla disminuido en estos niños y actúa en ciertos pasos metabólicos, permitiendo una mejor respuesta a la piridoxina o vitamina B6). En relación a la vitamina B6, se observa que un grupo de pacientes mejora en pocas semanas las anomalías bioquímicas observadas en la homocistinuria, por lo cual se los considera “con respuesta a la vitamina B6”. Dentro de este grupo se ubicaron los dos pacientes que presentamos. El tratamiento con vitamina B6 no mejora el daño vascular ya presente, pero evita que se produzcan nuevos eventos tromboembólicos.² Se ha comprobado que los pacientes que responden a la vitamina B6 tienen mejor sobrevida, menor riesgo de ectopia lentis y pueden mejorar el cociente intelectual y los trastornos de conducta.

En una revisión internacional de 158 pacientes con homocistinuria que presentaron 253 episodios de tromboembolismo, Mudd¹¹ concluyó que, los que responden a la piridoxina, tienen poco riesgo de presentar un evento tromboembólico antes de los 12 años y esta posibilidad se incrementa recién en los mayores de 20 años (25%). En cambio, los que no responden a la vitamina B6 tienen un riesgo de tromboembolismo del 25% a la edad de 15 años.

Nuestros pacientes recibieron, además, tratamiento específico para el compromiso vascular. Al primero de ellos se le colocó un stent en la arteria vertebral derecha para mejorar la vascularización cerebral. Ambos reciben tratamiento anticoagulante y la evolución es muy favorable.

Como conclusión, consideramos que la

homocistinuria es una entidad que debe ser considerada como diagnóstico diferencial en todo episodio de enfermedad cerebrovascular (aun en ausencia de otros hallazgos fenotípicos de homocistinuria). Sugerimos que a todo niño o adolescente que presente un cuadro de accidente cerebrovascular se le efectúe una determinación de homocisteína cualitativa en orina y cuantitativa en plasma. De este modo se podrán adoptar conductas terapéuticas tempranas y evitar mayor morbilidad al paciente.

Agradecimientos

Los autores agradecen la revisión del trabajo a la Dra. Susana Rodríguez de Schiavi. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Rezvani I, Auerbach V. Defectos en el metabolismo de los aminoácidos. En: Behrman RE, Kliegman RM, Nelson W. Nelson, Tratado de pediatría. 14ª ed. Madrid: Interamericana, McGraw-Hill Inc., 1992:376-8.
2. Mudd SH, Levy HL, Skovby F. Disorders of transsulfuration. Ch 35. In: Scriver Ch, Beaudet A, Sly W, Valle D. The metabolic and molecular bases of inherited diseases. 7ª ed. USA: Mc Graw Hill Inc., 1995:1292-1306.
3. Van Diemen Steenvoorde R, Van Nieuwenhuizen O, De Klerd JBC, et al. Quasi Moya Moya disease and heterozygosity for homocystinuria in a five year old girl. *Neuropediatrics* 1990; 21:110-112.
4. Cardo E, Campistol J, Caritg J, Ruiz S et al. Fatal haemorrhagic infarct in an infant with homocystinuria. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41(2):132-5.
5. Amram S, Palcoux JB, Malpuech G, Plazonnet MJ et al. Pyridoxin resistant homocystinuria. A propos of a case with early thromboembolic complications. *Arch Fr Pediatr* 1986; 43(9):715-7.
6. Schwab FJ, Peyster RG, Brill CB. CT of cerebral venous sinus thrombosis in a child with homocystinuria. *Pediatr Radiol* 1987; 17(3):244-5.
7. Schoenberg BS, Mellinger JF, Schoenberg DG. Cerebrovascular disease in infants and children: a study of incidence, clinical features, and survival. *Neurology* 1978; 28:763-8.
8. Isler W. Stroke in childhood and adolescence. *Eur Neurol* 1984; 23:421-4.
9. Veber G, Roach ES, Riela AR, Wiznitzer M. Stroke in children: recognition, treatment, and future directions. *Semin Pediatr Neurol* 2000; 7(4):309-17.
10. Stockman III JA, Neurology and psychiatry. Cerebrovascular disease in children. En: Stockman III JA. *Year Book of Pediatric* 1996. 1ª ed. Chicago: Mosby-Year Book Inc., 1996:295-6.
11. Mudd SH, Skovby F, Levy HL, Pettigrew KD et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta synthase deficiency. *Am J Hum Gen* 1985; 37:1-31.