

## Hipertensión arterial grave en dos pacientes con homocistinuria familiar: respuesta al tratamiento con vitamina B<sub>6</sub>, ácido fólico y enalapril

*Severe arterial hypertension in two cases of familial homocystinuria: Response to the treatment with B<sub>6</sub> vitamin, folic acid, and enalapril*

Dres. María L. Maccari\*, Ana M. Meloni\*\*, Cecilia García Centurión\*\*\* y Fabio Veloso\*

### RESUMEN

La homocistinuria, enfermedad genética autosómica recesiva, se caracteriza por déficit de enzimas vinculadas con el metabolismo de metionina. En esta comunicación se presentan dos hermanos que fueron internados con cuadros de hipertensión arterial grave. Sobre la base de: luxación de cristalino, retraso en el desarrollo, dosaje de homocisteína plasmática y urinaria, se diagnosticó homocistinuria clásica. El tratamiento del trastorno metabólico se realizó con vitamina B<sub>6</sub> 500 mg/día, ácido fólico 5,0 mg/día y dieta pobre en metionina. Luego de tres años de tratamiento se han observado cambios favorables en el aspecto general y en los síntomas articulares y no se han repetido cuadros de hipertensión arterial grave.

**Palabras clave:** homocistinuria, hipertensión arterial, luxación de cristalino, accidente cerebrovascular.

### SUMMARY

Homocystinuria, an autosomal recessive genetic disease, is characterized by deficiency of enzymes related to the methionine metabolism. In the present communication we present two brothers who were hospitalized due to severe high blood pressure. Based on the lens dislocation, slowness in body growth, both plasmatic and urinary homocysteine levels, classic homocystinuria was diagnosed. The treatment of the metabolic disorder was B<sub>6</sub> vitamin 500 mg/day, folic acid 5.0 mg/day and a low methionine diet. After three years of this treatment, favorable changes in their general aspect and their articular symptoms were observed. Severe high blood pressure episodes have not been repeated.

**Key words:** homocystinuria, arterial hypertension, lens dislocation, stroke.

### INTRODUCCIÓN

La homocistinuria clásica o de tipo I es el error congénito más frecuente del metabolismo de la metionina; su transmisión es autosómica recesiva. La enzima afectada es la cistationina-β-sintetasa

(CBS), cuyo gen se sitúa en la región q22.3 del cromosoma 21; facilita la unión de homocisteína y serina para formar cistationina. Se han descrito más de 130 mutaciones, que difieren en prevalencia y gravedad, para el gen correspondiente a la CBS.<sup>1</sup> La actividad de la enzima es dependiente del fosfato de piridoxal.<sup>2-6</sup>

Un reciente estudio,<sup>1</sup> que analizó la presencia de la mutación p.T191M en 35 pacientes homocistinúricos provenientes de poblaciones de España, Colombia, Argentina y Portugal, reveló una alta frecuencia de la mutación en estos países. Uno de los cinco pacientes argentinos estudiados en el referido trabajo, resultó homocigota.

La intensidad de las manifestaciones clínicas depende de la actividad enzimática residual, relacionada con la gran variabilidad genética de la enfermedad. Los recién nacidos con esta enfermedad del metabolismo son asintomáticos y las manifestaciones clínicas iniciales suelen ser inespecíficas. La primera expresión puede ser el retraso del desarrollo. Alrededor de los 3 años aparece la luxación de cristalino (ectopia lentis), que causa una intensa miopía e iridodonesis, de valor diagnóstico. Más tarde, aparecen: astigmatismo, glaucoma, cataratas, desprendimiento de retina y atrofia óptica.<sup>2,7,8</sup>

Los pacientes con homocistinuria pueden presentar un aspecto similar al hallado en el síndrome de Marfan. Además de los trastornos oculares, pueden observarse: hipotonía, distonía, articulaciones rígidas más que hiperextensibles y osteoporosis grave progresiva. Con frecuencia, existe: escoliosis, pectus excavatum o carinatum, cúbito valgo, genu valgo, pie cavo y paladar ojival.<sup>2,3,7,8</sup> Las lesiones óseas se relacionan con alteraciones en la matriz ósea y con oclusiones trombóticas de los vasos nutricios.<sup>6</sup> El 80% presenta retardo mental desde leve a grave, pero un 20% posee un coeficiente intelectual (CI) normal. Un 10-15% de los pacientes presentan epilepsia con convulsiones tónico-clónicas generalizadas.<sup>3,7</sup>

Un número significativo de los pacientes es

\* Servicio de Pediatría. Consultorios Externos.

Complejo Sanitario San Luis. San Luis, Argentina.

\*\* Laboratorio de Análisis Clínicos. San Luis, Argentina.

\*\*\* Servicio de Oftalmología.

Complejo Sanitario San Luis. San Luis, Argentina.

### Correspondencia:

Dra. María Luisa Maccari  
mluisamaccari@hotmail.com

sensible a dosis farmacológicas de vitamina B<sub>6</sub>; en estos casos, es posible observar mejoría clínica y bioquímica con niveles normales de homocisteína y metionina en plasma. Se ha comprobado que quienes responden a la vitamina B<sub>6</sub> mejorarían el CI y los trastornos de conducta y aprendizaje.<sup>2</sup>

La complicación más importante es el tromboembolismo de pequeños y grandes vasos, con cor pulmonale e hipertensión arterial.<sup>2,3,5,9,10</sup> Los fenómenos tromboembólicos en SNC se presentan con un cuadro de accidente cerebrovascular (ACV), la principal causa de muerte.<sup>3,7,10</sup> Por otra parte, se ha descrito que la homocistinuria leve es uno de los factores de riesgo más importantes para el ACV pediátrico.<sup>11</sup>

El propósito de este trabajo es presentar dos casos de homocistinuria asociada con hipertensión arterial grave y luxación de cristalino, en cámara posterior, en uno de los pacientes y en cara anterior, en el otro.

## CUADROS CLÍNICOS

### Paciente N° 1

Paciente de sexo femenino de 12 años de edad. A los 9 años ingresa por guardia con cefalea frontoorbitaria de aparición brusca, de 5 días de evolución. Al tercer día presentó vómitos y la cefalea se hizo más intensa. Se constató TA: 180/120 mm Hg; se medicó con nifedipina sublingual 0,2 mg/kg/dosis y se internó en el Servicio de Pediatría.

Hija de padres no consanguíneos, de nivel socioeconómico bajo. Su padre trabaja en una fábrica de poliuretano y es asmático. Ambos abuelos paternos fallecidos, se desconocen las causas.

Madre sana, abuela materna fallecida por cirrosis. Tiene 4 hermanos: uno fallecido a los 6 meses por patología respiratoria, dos sanos y otro con asma y retraso en el desarrollo. No se conocen antecedentes de otros familiares. Parto normal PN: 2.800 g (PL3), talla 46 cm (PL3). Caminó a los 15 meses.

En su primera infancia no concurrió a preescolar, no jugaba mucho y hablaba con dificultad. Los primeros datos de retraso madurativo se observaron a partir de los 6 años; se solicitaron interconsultas con neurología, psicología y fonoaudiología que no se realizaron. Presentaba retraso en el lenguaje y dificultades en el aprendizaje, lo que determinó su incorporación a primer grado especial.

Al momento de la internación, llamó la atención el aspecto marfanoide, la talla en PL 90, peso 26 kg (PL25) y retraso madurativo. En el fondo de ojo se observó luxación bilateral de cristalino de más de un año de evolución. Laboratorio: hemograma, coagulograma, uremia, glucemia, EAB, orina, perfil lipídico: dentro de valores normales. Rx de tórax frente y perfil: normal.

Ecografía vesicorrenal: riñón derecho con estructura normal y pérdida de la relación corticomedular. Riñón izquierdo dentro de límites normales para la edad. Ecografía Doppler de ambos riñones: dentro de límites normales en ambas arterias renales y segmentarias. Examen cardiológico: se sospecha coartación de aorta. Se decide la derivación al Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" para descartar

FIGURA 1. TAC de cerebro: corte con infarto

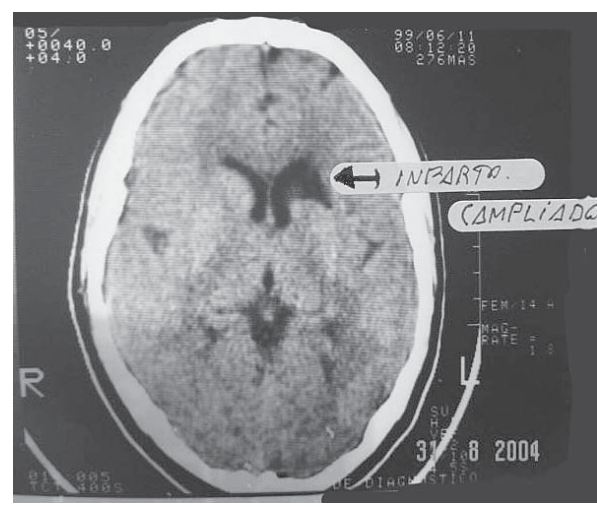
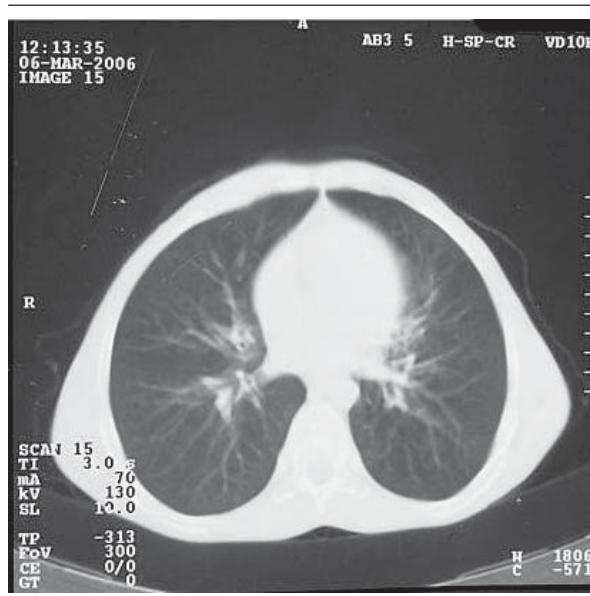


FIGURA 2. TAC de pulmón



tar homocistinuria y coartación de aorta.

Ecocardiograma: ventrículo izquierdo ligeramente hipertrofiado con buena función; se descarta cardiopatía.

Se diagnostica homocistinuria por clínica y laboratorio específico.

Fue medicada con vitamina B<sub>6</sub> 300 mg/día, ácido fólico 5,0 mg/día,<sup>13</sup> enalapril 0,2 mg/kg/día y dieta hiposódica, debiendo regresar para repetir laboratorio y evaluar la respuesta al tratamiento. Por razones socioeconómicas la paciente abandona el tratamiento y no regresa a los controles solicitados.

A los 12 años es atendida en consultorio externo con importante deterioro psicofísico y sin medicación. Informe de psicología: retardo mental. Se solicita homocisteína plasmática: 208,0 µmol/l (V.R: 5,0-15 µmol/l) y urinaria (prueba de cianuro-nitroprusiato) resultado: positivo. TAC de cerebro: infarto isquémico paraventricular frontal izquierdo (Figura 1). Se restituye el tratamiento.

Fondo de ojo: papilas de bordes netos, tamaño y coloración normal, envainamiento vascular de los grandes vasos. Biomicroscopia: iridodonesis bilateral con luxación de cristalinos en el espacio vítreo, en cámara posterior, visibles a la oftalmoscopia binocular indirecta.

**Paciente N° 2:**

Paciente de 11 años, hermano de la paciente N° 1, sexo masculino, que se interna en el Servicio de Pediatría del Hospital Materno Infantil con diagnóstico de hipertensión arterial grave: TA 140/90 mm Hg. Peso: 21 kg (PL10). Se medicó con nifedipina sublingual 0,2 mg/kg/dosis. Desnutrido, asmáti-

co, con importante retraso madurativo.

Hasta los 2 años no presentó alteraciones en el desarrollo, a partir de allí sufrió un deterioro psico-madurativo progresivo, hasta llegar al retardo mental. Ha tenido varias internaciones por bronquitis obstructiva y neumonía. Rx de tórax frente y perfil: informa hiperflujo pulmonar. Prueba del sudor: negativa. Se realizó TAC de pulmón que evidenció bronquiectasias paracardíacas bilaterales de tipo cilíndricas y tubulares (Figura 2). Laboratorio: dentro de valores normales. Ecocardiograma: hipertensión pulmonar leve, cavidades izquierdas conservadas. Ecografía renal y eco doppler renal: normales. TAC cerebral: parénquima cerebral con imagen compatible con quiste subaracnoideo del polo del lóbulo temporal izquierdo (Figura 3).

Interconsulta neurológica y psicológica en la que se realizó el Test de Nivel Intelectual Wisc.: retardo mental. Fondo de ojo: envainamiento vascular de los grandes vasos; campos retinales libres (Figura 4). Biomicroscopia: iridodonesis bilateral con luxación de cristalinos en cámara anterior, ubicados delante del área pupilar (Figura 5).

Sin hábito marfanoide. Presenta eritema malar bilateral, piel áspera y seca, pectum carinatum, escápula alada, dolicoctenomelia, pies cavos, articulaciones rígidas.

Homocisteína plasmática: 154,0 µmol/l (V.R: 5,0-15 µmol/l); urinaria (prueba de cianuro-nitroprusiato) resultado: positivo.

Se comienza tratamiento con vitamina B<sub>6</sub> 300 mg/día, ácido fólico 5,0 mg/día,<sup>13</sup> enalapril 0,2 mg/kg/día, dieta hiposódica, controles cardioló-

FIGURA 3. TAC de cerebro: corte con quiste subaracnoideo

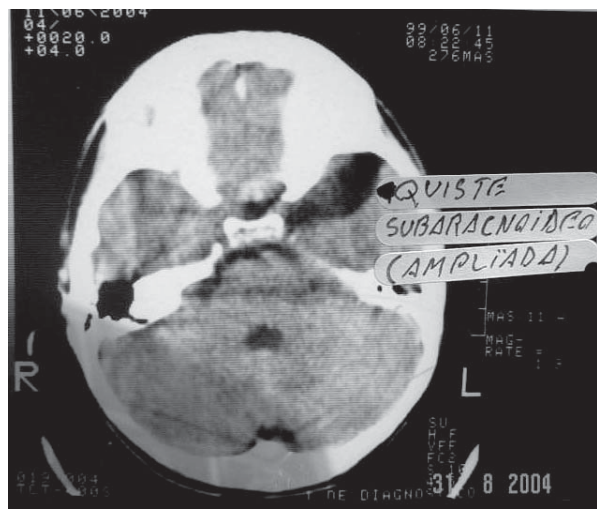
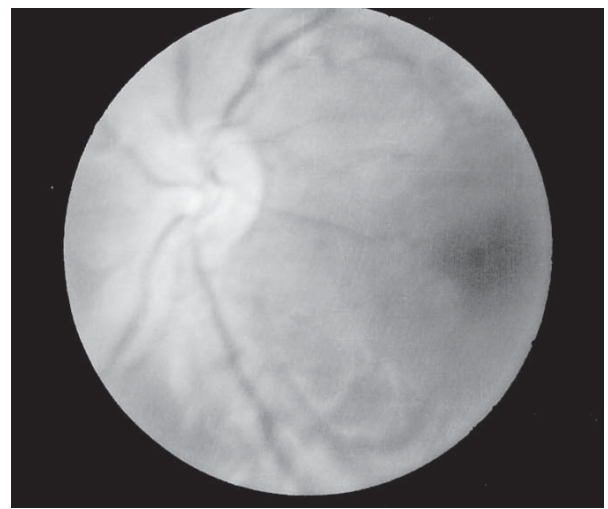


FIGURA 4. Retina con envainamiento vascular



gicos y oftalmológicos. Se inicia tratamiento de asma con budesonida.

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En el tratamiento de la homocistinuria, un 40% de los pacientes responden a dosis elevadas de vitamina B<sub>6</sub> (250-1.000 mg/día), con manifestaciones clínicas más leves que los refractarios a esta terapia. La respuesta a la vitamina B<sub>6</sub> en dosis elevadas se asocia a un nivel enzimático residual y a niveles adecuados de ácido fólico. Sin embargo, cuando la respuesta a la vitamina B<sub>6</sub> no es la esperada, se debe añadir al tratamiento, ácido fólico en dosis del 1-5 mg/24 h.<sup>2,7</sup>

Los pacientes aquí presentados fueron medicados durante 6 meses con 300 mg/día de vitamina B<sub>6</sub> y ácido fólico 5,0 mg/día. Se observó que los valores de homocisteína plasmática no descendieron y continuaba positiva en orina. La dosis de vitamina B<sub>6</sub> se aumentó a 500 mg/día.<sup>6,7,12,13</sup> Luego de 3 meses de tratamiento, los valores de homocisteína plasmática fueron 37,0 y 48,0 μmol/l para el primer y segundo paciente, respectivamente. Ambos cumplen una dieta restringida en alimentos con metionina.<sup>2,4,6,9</sup>

Se sabe que la acumulación en los tejidos de aminoácidos azufrados, como metionina, provoca rigidez articular y entumecimiento. También puede haber alteraciones de las uniones cruzadas del colágeno.<sup>6</sup> Los cambios en la rigidez de las articulaciones han sido notables; como también los verificados en el aspecto social, el aprendizaje y la comunicación con el medio. Ambos continúan tratados

con enalapril y mantienen la TA dentro de límites normales. Los cuadros de isquemia cerebral no se han repetido.

En conclusión, los casos presentados corroboran la eficacia de la vitamina B<sub>6</sub> y el ácido fólico como herramientas terapéuticas, que sumadas a un diagnóstico precoz de la enfermedad, pueden moderar el retardo mental y la hipertensión arterial grave secundaria a episodios tromboembólicos.<sup>2,7</sup>

A los fines preventivos, en todos los niños sanos, resulta importante incluir el examen de agudeza visual a partir de los 3 años, mediante pruebas adecuadas. Es necesario determinar la TA como otro parámetro de crecimiento y desarrollo.<sup>14</sup> Por otra parte, es recomendable la asistencia genética para los futuros padres, con historia familiar de homocistinuria.<sup>4</sup> Más recientemente, se han sugerido estudios de espectrometría de masas en tándem para detectar tempranamente pacientes homocistinúricos.<sup>1</sup> ■

## BIBLIOGRAFÍA

- Urreizti R, Asteggiano C, Bermúdez M, et al. The p.T191M mutation of the CBS gene is highly prevalent among homocystinuric patients from Spain, Portugal and South America. *J Hum Genet* 2006; 51:305-313.
- Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Tratado de Pediatría. 16ª edición. Madrid: McGraw-Hill, Interamericana; 2000. (1):385-386.
- Rodríguez Mutuverría L, Galvizu Sánchez R, Álvarez González E. Homocistinuria clásica. Presentación de un caso. *Rev Cubana Med* 2002; 41(4):241-243.
- Panthawasit J, Boonyawat B, Boonyavatakul A, et al. Homocystinuria in Thai patient-Phramongkutklo Hospital experience. *J Med Assoc Thai* 2005; 88(Suppl 3):S257-262.
- Fischer PA, Falcon C, Masnatta LD. Hiperhomocistinemia moderada: fisiopatología de la lesión endotelial e implicancia clínica. *Rev Fed Arg Cardiol* 2000; 29:57-66.
- Ruiz Pons M, Sánchez Valverde F, Dalmau Serra J. Tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo. España: Ergon; 2004. Págs. 90-96.
- Vainstein E, Casal C, Urrutia L. Homocistinuria: presentación de un caso. *Revista del Hospital de Niños* 1983; 25(106):199-202.
- Kanigowska K, Gralek M. Lens dislocation in children. *Klin Oczna* 2006; 108(1-3):90-92.
- Cattaneo M. Hyperhomocysteinemia and venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 2006; 7:716-723.
- Suárez García I, Gómez Cerezo JF, Ríos Blanco JJ, Barbado Hernández FJ, Vázquez Rodríguez JJ. La homocisteína: ¿El factor de riesgo cardiovascular del próximo milenio? *An Med Interna* 2001; 18(4):53-59.
- Cardo Jalon E, Pineda Marfa M, Artuch Iriberrí R, et al. Proposed protocol for the study of cerebrovascular disease in childhood. *An Esp Pediatr* 2000; 52(5):435-442.
- Cassidy S, Petty R. Textbook of Pediatric Rheumatology. 3ª ed. Filadelfia: WB Saunders; 1995. Págs. 556-557.
- Scrigni AV, Nastro M, Ceciliano A, et al. Homocistinuria y accidente cerebrovascular en infancia. *Arch Argent Pediatr* Junio 2002; 100(3):193-272.
- Ramírez J. Presión normal e hipertensión arterial en niños y adolescentes. *Arch Argent Pediatr* 2006; 104(3):193-295.

FIGURA 5. Luxación de cristalino en cámara anterior

