



Caso clínico

Homocistinuria; curso clínico y tratamiento dietético; a propósito de dos casos

J. Olivar Roldán¹, A. Fernández Martínez², P. Díaz Guardiola¹, E. Martínez Sancho¹, J. Díaz Gómez² y C. Gómez Candela²

¹Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. Madrid. ²Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

Resumen

La homocistinuria es un error congénito del metabolismo de la metionina que conduce al acúmulo de metionina y de su principal metabolito, homocisteína, en plasma, orina y tejidos. El acúmulo de homocisteína posee toxicidad sobre los sistemas óseo (osteoporosis), ocular (luxación del cristalino), nervioso (convulsiones, alteraciones psiquiátricas) y vascular (accidentes cerebrovasculares, enfermedad cardiovascular).

Presentamos 2 casos de homocistinuria en 2 pacientes hermanos y, a continuación, revisamos las estrategias terapéuticas disponibles.

(*Nutr Hosp.* 2012;27:2133-2138)

DOI:10.3305/nh.2012.27.6.6098

Palabras clave: Homocistinuria. Homocisteína.

CLINICAL MANAGEMENT OF HOMOCYSTINURIA; CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

Abstract

Homocystinuria is a congenital disorder of methionine metabolism that leads to increased plasmatic, urinary and tissue deposits of methionine and its main metabolite: homocysteine. Homocysteine deposits are toxic for the skeletal system (osteoporosis), the eyes (lens dislocation), central nervous system (seizures, psychiatric disorders) and also induce vascular damage (stroke and other cardiovascular events).

This article reports two patients with homocystinuria in two siblings, followed by a concise review on the therapeutic strategies available for this disorder.

(*Nutr Hosp.* 2012;27:2133-2138)

DOI:10.3305/nh.2012.27.6.6098

Key words: Homocystinuria. Homocysteine.

Introducción

La homocistinuria es un error congénito del metabolismo de la metionina que conduce al acúmulo de metionina y de su principal metabolito, homocisteína, en plasma, orina y tejidos¹. La hiperhomocisteinemia se caracteriza por un aumento de los niveles de homocisteína en sangre. Puede producirse por errores genéticos o por trastornos adquiridos. Los trastornos genéticos del metabolismo de la metionina (homocistinuria) cursan con elevaciones de homocisteína de diferente grado en función de la gravedad del defecto metabólico, y se originan por mutaciones de herencia autosómica recesiva en las enzimas más relevantes del metabolismo de la metio-

nina (fig. 1). La homocistinuria se clasifica en tipo I, II y III en función de la enzima afectada por la mutación. Asimismo, también existen causas adquiridas de hiperhomocisteinemia, como el déficit de vitamina B6, de ácido fólico y/o vitamina B12² (cofactores en el metabolismo de la metionina y la homocisteína), hipotiroidismo³, enfermedad renal crónica, edad avanzada o toxicidad por fármacos (principalmente fibratos e inhibidores de la bomba de protones)⁴.

Las características clínicas más llamativas de la homocistinuria son la ectopia del cristalino, la osteoporosis, la presencia de fenómenos tromboembólicos y el retraso psicomotor¹.

El tratamiento de estos trastornos se fundamenta en el empleo de betaína, en la suplementación de las vitaminas que actúan como cofactores en el metabolismo de la metionina y en la restricción dietética de metionina. Mientras que el tratamiento dietético trata de restringir la entrada de alimentos que contengan cantidades excesivas de metionina (tabla I), los cofactores y vitaminas empleados aceleran su metabolismo, lo cual resulta en un mejor control de la hiperhomocisteinemia⁵.

Correspondencia: Juana Olivar Roldán.
Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Universitario Infanta Sofía.
San Sebastián de los Reyes. Madrid. España.
E-mail: juaniolivar@yahoo.es / afernamed@hotmail.com

Recibido: 13-V-2012.
1.ª Revisión: 5-VIII-2012.
Aceptado: 7-VIII-2012.

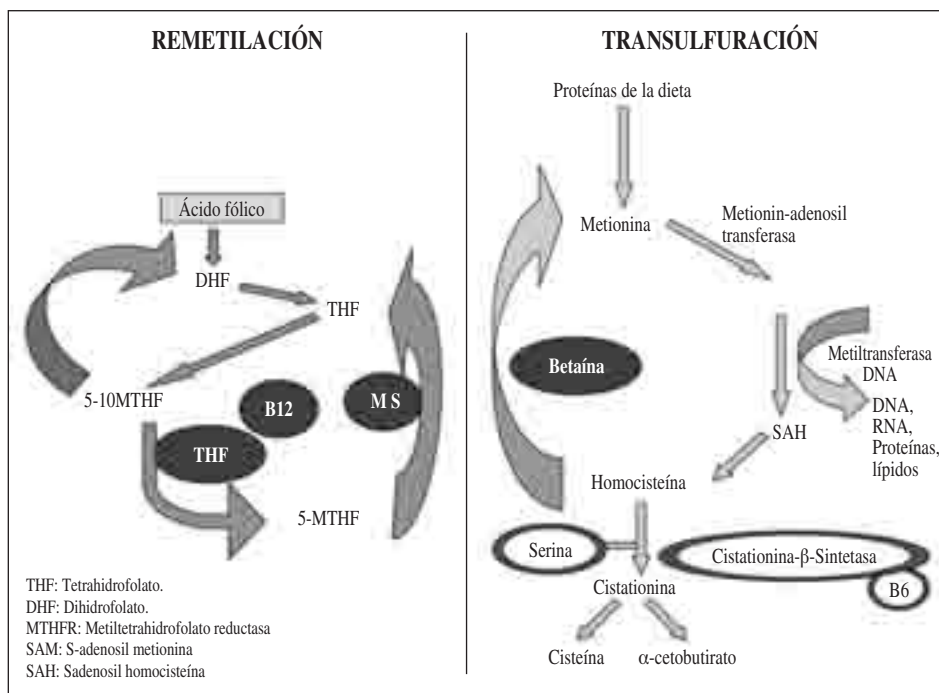


Fig. 1.—Metabolismo de la metionina.

A continuación describimos dos casos clínicos de homocistinuria en 2 pacientes hermanos. La clínica es más florida en el caso 1 puesto que el diagnóstico se estableció por clínica sospechosa a una edad más tardía. En el caso 2 el diagnóstico se efectuó tempranamente en el contexto del estudio familiar.

Casos clínicos

Caso 1: Varón de 26 años en seguimiento por la Unidad de Nutrición desde los 19 años de edad por homocistinuria. A los 6 años de edad presentó un glaucoma agudo bilateral secundario a luxación del cristalino. Dicho cuadro clínico, junto con la presencia de hábito marfanoide, llevó a la sospecha de homocistinuria, confirmada tras el estudio metabólico pertinente, que clasificó el cuadro como homocistinuria tipo I (déficit de cistationina β sintetasa), la forma más frecuente de homocistinuria. El estudio de la afectación familiar detectó el estado de portador en ambos progenitores y un hermano afecto (ver caso 2). Otros problemas presentados en el contexto de la enfermedad incluyen trombosis del seno venoso longitudinal a los 7 años, neumotórax espontáneo a los 15 años y hábito marfanoide. Desde el momento del diagnóstico seguía tratamiento con vitamina B6, ácido fólico, L-cistina y dieta con restricción de proteínas (20-40 gramos diarios). La ausencia de respuesta a vitamina B6 motivó la adición de betaína. En el momento actual ha finalizado sus estudios universitarios con éxito, no realiza actividad física programada, no presenta sintomatología en la anamnesis por aparatos y su estado de ánimo es normal. Reconoce no seguir ninguna restricción dietética a

pesar de que se le ha explicado la importancia de la misma para reducir el riesgo de complicaciones. En la exploración física destaca hábito marfanoide, peso 73,1, talla 1,77, IMC 23,3, TA 105/69. Realiza tratamiento con 900 mg diarios de vitamina B6, 5 gramos diarios de cistina, 5 mg diarios de ácido fólico y betaína (6 gramos diarios). Durante su seguimiento en las Consultas de Nutrición ha presentado parámetros antropométricos (peso, IMC, pliegue tricéptico, circunferencia muscular del brazo) y analíticos nutricionales (linfocitos, proteínas, albúmina, prealbúmina, colesterol) dentro de la normalidad. Sin embargo los niveles de homocisteína total en plasma han oscilado entre 353,9 y 135 μmol/l (rango 5-15 μmol/l) según el contenido proteico de la dieta. La metionina se ha mantenido en valores inferiores a 600 μmol/l (10-40 μmol/l). Además, realiza seguimiento activo por el Servicio de Oftalmología.

Caso 2: Varón de 20 años de edad diagnosticado de homocistinuria tipo I en la infancia en seguimiento en la Unidad de Nutrición desde los 13 años. Se estableció el diagnóstico con un mes de vida tras la confirmación de la enfermedad en su hermano. Entre los problemas asociados a este error congénito del metabolismo de la metionina sólo presenta miopía magna y una escoliosis severa que ha precisado medidas ortopédicas. No tiene otros antecedentes personales reseñables. Hasta los 12 años realizó seguimiento en otro centro hospitalario y según consta en los informes el desarrollo ponderoestatural y psicomotor fueron normales. Recibió tratamiento con restricción dietética 20-40 gramos diarios con escaso cumplimiento asociado a vitamina B6, ácido fólico y cistina. El tratamiento con betaína se comenzó cuando el paciente tenía 11 años de edad observándose importante mejoría de los niveles de

Tabla I
Alimentos desaconsejados, limitados y permitidos en la homocistinuria

<i>Lista Roja - ¡Stop!</i> (Alimentos no permitidos. Alto contenido en metionina)	<i>Lista Ámbar - ¡Vaya con cuidado!</i> (Alimentos que contienen metionina en cantidad moderada)	<i>Lista Verde</i> (Libres pero nunca en exceso. Alimentos con contenido pequeño de metionina)
<p><i>Carne:</i> todo tipo (ternera, cordero, cerdo, jamón, bacon, pollo, pato, faisán, ganso, conejo, vísceras, salchichas, carne enlatada, carne picada (cualquier producto que contenga carne).</p> <p><i>Pescados:</i> todo tipo (frescos, congelados), incluyendo mariscos.</p> <p><i>Huevos:</i> Todo tipo.</p> <p><i>Quesos:</i> Todos, incluyendo los de untar.</p> <p><i>Frutos secos.</i></p> <p><i>Pan, harinas, bizcoches y galletas normales.</i></p> <p><i>Legumbres:</i> lentejas, judías blancas, soja y derivados.</p> <p><i>Otros:</i> gelatina, caramelos, chocolates, cacao, regaliz</p>	<p><i>Lácteos:</i> leche, crema de leche, nata, yogurt.</p> <p><i>Verduras, tubérculos y legumbres:</i> patatas, batata, brócoli, coliflor, remolacha, coles de Bruselas, espinacas, champiñones, guisantes, judías rojas, maíz (mazorca o dulce en lata).</p> <p><i>Cereales y arroz.</i></p> <p><i>Frutas:</i> aguacate, plátano, melocotones, nectarinas, pasas, sulfatanas, higo seco, dátiles secos, albaricoque seco (orejones).</p>	<p><i>Frutas:</i> la mayoría (fresca, en lata, cruda o en almíbar): manzanas, peras, naranjas, mandarinas, kiwis, piña, uva, albaricocques (no secos), fresas, frambuesas, cerezas, arándanos, higos (frescos, no secos), ciruelas, guayaba, melón, sandía, papaya, mango, lichis, pasas, limones, lima, maracuyá (fruta de la pasión).</p> <p><i>Verduras:</i> acelgas, chicoria, alcachofas, apio, ajo, (calabacín), berenjena, berros, cebolla, col, endibias, espárragos, judías verdes, lechuga, pepino, puerros, pimienta, rábano, tomate, perejil, hierbas aromáticas.</p> <p><i>Cereales:</i> maizena, tapioca.</p> <p><i>Grasas:</i> mantequilla, margarina (no las que contenga leche), cebo, manteca, grasas vegetales y aceites.</p> <p><i>Bebidas:</i> agua, agua mineral, soda, refresco de limón, de frutas, de té, coca-cola, café negro, y zumos de frutas.</p> <p><i>Miscelánea:</i> azúcar (blanca, morena, glasé), glucosas, mermelada, miel, sirope, esencias y colorante (vainilla, menta, almendra, cochinilla).</p> <p>Sal, pimienta, vinagre, mostaza, sal de menta, crema de tártara, curry, hierbas y especias, caramelos de cristal, algodón de azúcar.</p>

homocisteína en plasma y en orina (374 $\mu\text{mol/l}$ y 1131 $\mu\text{mol/l}$ g de creatinina versus 104 y 515). En nuestra Unidad el paciente ha seguido tratamiento con vitamina B6 (900 mg/d), ácido fólico (5 mg/d), L-cistina (5 gramos/día) y betaína. Al igual que su hermano, el caso 2 presenta baja adherencia a la restricción proteica de la dieta, lo cual justifica sus niveles elevados de homocisteína plasmática (374 y 98 $\mu\text{mol/l}$). Desde hace 2 años su análisis nutricional revela un déficit de vitaminas A y E que ha respondido adecuadamente a la suplementación.

En los dos pacientes se realizan visitas anuales en las que se los interroga clínicamente sobre síntomas neurológicos, osteomusculares y de otras posibles complicaciones, y se les pregunta sobre posibles incidencias médicas y personales de relevancia. Se efectúan medidas antropométricas y exploración física básica. Con frecuencia anual se solicita analítica con bioquímica, iones, coagulación, vitaminas B12, fólico, D, A, E, prealbúmina, zinc, magnesio, homocisteína en plasma, en orina y metionina plasmática y pruebas de función tiroidea.

En los dos pacientes se ha realizado densitometría con frecuencia bianual, que ha indicado la presencia de una osteopenia estable, y ecocardiogramas periódicos, con un resultado normal.

En ambos casos destaca una baja adherencia a la dieta pautada con restricción proteica. Dicha baja adhe-

rencia ha persistido aunque se les han explicado las consecuencias negativas de la misma sobre el pronóstico de la enfermedad, se ha realizado una adecuada educación dietética por el personal de la Unidad de Nutrición y se le han facilitado diferentes recetas culinarias para facilitar un mayor cumplimiento dietético.

Discusión

La homocisteína es un aminoácido azufrado que no forma parte de las proteínas dietéticas y que se sintetiza a partir de la metionina presente en las proteínas de los alimentos⁵. A continuación expondremos las rutas metabólicas de ambos aminoácidos para poder comprender adecuadamente la fisiopatología y el tratamiento de la homocistinuria.

La metionina, procedente de la dieta o del catabolismo de las proteínas endógenas, es transformada a homocisteína. La homocisteína puede metabolizarse por dos vías diferentes: la transulfuración y la remetilación⁵ (fig. 1).

En la transulfuración, la homocisteína se transforma a cisteína por medio de dos reacciones dependientes de vitamina B6. La primera de estas reacciones es catalizada por la cistationina- β -sintetasa y en ella, la homo-

cisteína se condensa con una molécula de serina para formar cistationina. En la segunda reacción, la cistationina es transformada a cisteína por acción de la cistationina- β -liasa². La cisteína es precursora del glutatión y la taurina, compuestos de gran importancia metabólica como antioxidantes (glutatión) y neurotransmisor (taurina). La cisteína es finalmente catabolizada, y se elimina por la orina en forma de sulfato.

En la ruta de la remetilación, la homocisteína se metila para formar metionina mediante dos rutas metabólicas independientes, en las que participan respectivamente las enzimas 5-metiltetrahidrofolato-reductasa y la betaína-homocisteína-metiltransferasa⁵. La primera de estas enzimas requiere 5-metiltetrahidrofolato y metilcobalamina como fuentes de grupos metilo. La segunda se encuentra en el hígado y, en menor proporción, en riñones y glándulas suprarrenales, y emplea betaína como fuente de grupo metilo. Por tanto, las vitaminas del grupo B (piridoxina, ácido fólico y metilcobalamina) son necesarias en el metabolismo de la metionina y la homocisteína, que como veremos a continuación tienen un importante papel terapéutico en los pacientes afectados de homocistinuria.

En humanos, aproximadamente el 50% de la homocisteína es convertida en metionina mediante remetilación. La concentración plasmática de metionina determina la ruta metabólica (transulfuración o remetilación) que debe seguir la homocisteína. La regulación de estas vías metabólicas ayuda a mantener concentraciones de metionina y homocisteína en intervalos fisiológicos, es decir, no tóxicos para la fisiología celular.

De acuerdo con el metabolismo de la homocisteína podemos encontrar tres mecanismos diferentes de producción de homocistinuria:

- 1) Homocistinuria tipo I: Déficit de la enzima cistationina- β -sintetasa, que ocasiona la forma clásica de homocistinuria. El gen que codifica dicha enzima se localiza en el brazo largo del cromosoma 21.
- 2) Homocistinuria tipo II: Déficit de la enzima tetrahidrofolato-reductasa.
- 3) Homocistinuria tipo III: Errores innatos en el metabolismo de la vitamina B12.

La homocistinuria tipo I es la más frecuente, por lo que también se denomina homocistinuria clásica⁵, y presenta un patrón de herencia autosómico recesivo. Se han descrito 140 mutaciones de la cistationina- β -sintetasa, aunque el listado de mutaciones y su expresividad clínica se actualizan regularmente, y pueden consultarse en la página siguiente: www.uchsc.edu/sm/cbs/cbs. Las dos mutaciones más frecuentes son I278T, que se asocia a respuesta al tratamiento con B6, y la G307S, que no responde a B6^{1,6}. Aún comprendiendo todas sus variantes, la homocistinuria es una enfermedad rara, con una frecuencia de 1 caso por 334.000 habitantes¹. En Irlanda, que dispone de estudios de cribaje neonatal desde 1971⁷, la frecuencia es mayor, con 1 caso por 65.000 habitantes.

Los pacientes homocigotos se caracterizan por hiperhomocisteninemia grave de hasta 500 $\mu\text{mol/l}$, con homocistinuria y varias manifestaciones clínicas, entre las que destaca la afectación cardiovascular. Los pacientes heterocigotos, portadores, desarrollan una hiperhomocisteinemia moderada con una expresividad clínica intermedia¹.

Los recién nacidos típicamente no presentan manifestaciones cónicas, ya que durante el embarazo es la madre la que metaboliza las proteínas, y aunque sea portadora lo realiza correctamente. Cuando el bebé comienza a alimentarse, comienza a utilizar su propio sistema enzimático para el metabolismo de la metionina; las proteínas de la dieta contienen metionina, que se metaboliza a homocisteína. Dicho aminoácido no se degrada bien por el déficit enzimático, con el consiguiente acúmulo de homocisteína y su precursor metionina.

El acúmulo de homocisteína es tóxico a nivel del sistema óseo (osteoporosis), sistema ocular (luxación del cristalino, miopía, glaucoma), sistema nervioso (convulsiones, alteraciones psiquiátricas), y sistema vascular (accidentes cerebrovasculares, enfermedad cardiovascular). Los mecanismos por los que la homocisteína es responsable de dichas manifestaciones clínicas son variados. A nivel vascular, produce mayor adhesión plaquetaria, activa la cascada de la coagulación, daña el endotelio, incrementa la oxidación de partículas LDL y precipita su depósito de las mismas en la pared arterial⁸. La hiperhomocisteinemia también afecta al colágeno del tejido conjuntivo, y por ello, estos pacientes muestran alteraciones óseas y ectopia del cristalino.

Desde el punto de vista neurológico destacan retraso psicomotor leve o moderado en la mayoría de los casos y que suele manifestarse a los 2-3 años de vida y los problemas vasculares cerebrales de origen tromboembólico. También se han descrito síntomas extrapiramidales como debilidad muscular. El coeficiente intelectual está discretamente descendido en más de la mitad de los pacientes, aunque los dos casos comentados tienen una inteligencia normal.

El síntoma oftalmológico más llamativo es la subluxación o ectopia del cristalino⁵, que se define por el desplazamiento del mismo dentro de la pupila ocasionando disminución de la agudeza visual o incluso dolor por glaucoma agudo secundario, como el Caso 1 que presentamos. La ectopia del cristalino está presente en el 100% de los pacientes con homocistinuria y en el 80% de los pacientes con síndrome de Marfan, principal diagnóstico diferencial de la homocistinuria. Ambas entidades también comparten rasgos osteomusculares comunes, como la aracnodactilia, pero dichas manifestaciones esqueléticas suelen ser más llamativas en los casos de síndrome de Marfan.

Las manifestaciones osteomusculares de la homocistinuria incluyen extremidades largas con hábito marfanoide, *pectus excavatum* o *carinatum*, *genu valgus* y osteoporosis.

Otros hallazgos descritos en la homocistinuria son la pancreatitis, el neumotórax espontáneo y la hipopig-

mentación de piel y cabello. La hipomelanosis es ocasionada por la inhibición que la homocisteína ejerce sobre la enzima tirosinasa⁹; dicha inhibición es reversible con la disminución de niveles de homocisteína.

En 1985 Mudd y cols., publicaron un estudio sobre la historia natural de la homocistinuria tras estudiar 629 pacientes con dicho trastorno¹⁰. El 82% de los afectados presentaban ectopia del cristalino a los 10 años de edad. La prevalencia de osteoporosis fue del 50% a los 15 años. En cuanto a los fenómenos tromboembólicos el 30% de los pacientes a los 20 años había padecido un evento de dicha naturaleza y la mitad a los 30 años. A los 30 años de edad, un 18% de la serie había fallecido.

El principal motivo de morbimortalidad en la homocistinuria está representado por los fenómenos tromboembólicos. En un estudio de 253 fenómenos tromboembólicos ocurridos a 158 pacientes con homocistinuria se observó que el episodio más frecuente eran los accidentes cerebrovasculares (32%) junto con la trombosis venosa profunda (51%) y con menor frecuencia tromboembolismo pulmonar (25%), infarto agudo de miocardio (4%) y enfermedad vascular periférica (11%)¹¹.

El diagnóstico se basa en la sospecha clínica y las determinaciones de laboratorio que característicamente presentan elevación de metionina en plasma y de homocisteína en plasma y en orina. El diagnóstico se confirma determinando la actividad de la enzima cistationina-β-sintetasa en fibroblastos de piel.

Dado el beneficio obtenido del diagnóstico y tratamiento precoces¹² se propone el diagnóstico neonatal mediante la medición de metionina en dicho periodo. De hecho, la progresiva instauración de los programas de cribado neonatal, y la búsqueda sistemática de esta patología en los pacientes con manifestaciones clínicas compatibles (y no sólo en los que presentan un fenotipo "clásico"), muestra que su incidencia real es mucho más elevada de lo que se pensaba, alrededor de 1/20.000 recién nacidos y, después de la hiperfenilalaninemia, es probablemente la aminoacidopatía más frecuente¹³.

Desde el punto de vista clínico, el diagnóstico diferencial de la homocistinuria debe hacerse con las entidades que presentan las alteraciones esqueléticas citadas, es decir, con el síndrome de Marfan. Ambas entidades comparten características clínicas: aracnodactilia, problemas cardiovasculares, pero en la enfermedad de Marfan las alteraciones óseas son más llamativas y en la esfera cardiovascular destaca aneurisma de aorta e insuficiencia mitral. En este caso la determinación analítica es definitiva puesto que en el síndrome de Marfan los niveles de homocisteína son normales.

Desde el punto de vista bioquímico el diagnóstico diferencial se realiza con otras enfermedades que cursan con homocisteína elevada en plasma. Destacan la homocistinuria II y III pero la hiperhomocisteinemia es menos llamativa en el tipo I o clásica con cifras que

oscilan entre 50-200 μmol/litro. En los tipos II y III el paciente no presenta el fenotipo clásico de homocistinuria. Además, el aumento de homocisteína puede deberse a otras situaciones médicas: hipotiroidismo, insuficiencia renal crónica, déficit de ácido fólico o cobalamina y fármacos.

El objetivo del tratamiento es mantener los niveles de homocisteína dentro del rango de la normalidad o lo más cercano a éste posible, considerándose control metabólico aceptable si los niveles de homocisteína total son inferiores a 50 μmol/l.

El tratamiento dietético es fundamental para lograr dicho objetivo, porque como vemos en los casos que presentamos la falta de adherencia a la dieta implica niveles muy elevados de homocisteína a pesar de emplear adecuadamente el resto de herramientas terapéuticas de las que disponemos.

Se recomienda restringir las proteínas de alto valor biológico puesto que son las más ricas en metionina. La cantidad de metionina tolerada para mantener un buen control metabólico varía de unos pacientes a otros (150-900 mg/día). En general, en la edad adulta se recomienda 8-10 mg/kg/día de metionina. Los alimentos con un alto contenido en metionina son huevos, pescados, carnes, quesos, frutos secos y legumbres, cuyo consumo debe limitarse en estos pacientes. En la tabla 1 se exponen los alimentos clasificados según su contenido en metionina. En España están comercializados pasta, harina, galletas y cereales con muy bajo contenido proteico y que consumidos con los alimentos naturales facilitan el cumplimiento de la restricción proteica.

No obstante, los aminoácidos son indispensables en la formación de proteínas, por lo que se aportan mediante una fórmula especial que contiene todos los demás aminoácidos a excepción de la metionina (XMET homidon®, XMET maxamun®, ambos del laboratorio SHS).

La homocisteína es precursor de la cistina y ésta a su vez de la taurina (indispensable en el metabolismo cerebral) y de glutatión (con importante función antioxidante) por lo que la cistina se convierte en aminoácido esencial y se aporta a dosis de 5 gramos diarios (Cistina®, laboratorio SHS).

Respecto al tratamiento de la homocistinuria los pacientes se clasifican generalmente en piridoxina sensibles y piridoxina resistentes^{1,12}. En el primer grupo en el que se incluyen hasta el 50% de los pacientes, el tratamiento con piridoxina reduce los niveles de homocisteína. La dosis de piridoxina a emplear es la menor para normalizar los niveles de homocisteína. Los adultos suelen precisar 500 a 1.200 mg/día, puesto que aportes mayores se han asociado a neuropatía sensorial¹⁴. Se ha demostrado que la piridoxina previene los fenómenos tromboembólicos por lo que se recomienda en todos los pacientes, respondedores o no.

La respuesta a la piridoxina está influenciada por los valores de folato, por lo que en ambos grupos se debe aportar ácido fólico a razón de 5 mg diarios y se

han de monitorizar estrechamente los niveles de vitamina B12, suplementándose en caso de que exista déficit.

En el segundo grupo se emplea la suplementación con betaína¹⁵, que actúa como donador de grupos metilo y favorece la remetilación de homocisteína descendiendo así los niveles de ésta. El empleo de betaína reduce el riesgo de fenómenos tromboembólicos que constituyen la primera causa de mortalidad. La betaína disminuye los niveles de homocisteína pero incrementa las concentraciones de metionina, que si bien no es tóxica debe monitorizarse puesto que en la literatura científica se han descrito 3 casos de edema cerebral asociado a hipermetioninemia, especialmente si los valores en plasma exceden 1.000 µmol/l. Se deben vigilar datos clínicos de hipertensión intracraneal y las cifras de metionina plasmáticas¹⁵. La dosis que se emplea en adultos es 6-9 g/día de betaína anhidra oral (Cystadane®, Orphan). Es un fármaco de utilidad en los pacientes no sensibles a vitamina B6.

Además se recomienda actuar sobre otros factores de riesgo cardiovascular asociados y es fundamental la prevención de fenómenos tromboembólicos en los periodos perioperatorios, incluso con cirugía menor.

En conclusión, la homocistinuria es un conjunto de trastornos congénitos en el metabolismo de la homocisteína con una importante morbimortalidad asociada. La prevención de sus complicaciones depende en último término de mantener niveles fisiológicos de homocisteína mediante el tratamiento dietético y las medidas farmacológicas, que serán más eficaces cuanto más precoz sea el diagnóstico. Por tanto, resulta de particular importancia sospechar la presencia de homocistinuria en niños y adolescentes con fenómenos tromboembólicos y/o ectopia del cristalino. Por último, el seguimiento de los pacientes con homocistinuria participa de un enfoque multidisciplinar en el que el tratamiento dietético desempeña un papel cardinal para el control metabólico y para modificar el curso natural de la enfermedad.

Referencias

1. Yap S. Classical homocystinuria: vascular risk and its prevention. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26: 259-65.
2. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 1042-50.
3. Nedrebo BG, Ericsson UB, Nygard O, Fefsum H, Ueland PM, Aakvaag A et al. Plasma total homocysteine levels in hyperthyroid and hypothyroid patients. *Metabolism* 1998; 47: 89-93.
4. Spence JD. Homocysteine- lowering therapy: a role in stroke prevention? *Lancet Neurol* 2007; 6 (9): 830-8.
5. Finkelstein JD. Inborn errors of sulphur-containing amino acid metabolism. *J Nutr* 2006; 136 (S6): 1750S-54S.
6. Miles EW, Krauss JP. Cystathionine β-synthase: structure, function, regulation, and location of Homocystinuria-causing mutations. *J Biol Chem* 2004; 279 (29): 29871-4.
7. Naughten ER, Yap S, Mayne PD. Newborn screening for homocystinuria: Irish and worldwide experience: *Eur J Pediatr* 1998; 157 (2): 84-87.
8. Fonseca V, Guba S Fink L. Hyperhomocysteinemia and the Endocrine system: Implications for Atherosclerosis and Thrombosis. *Endocrine Reviews* 1999; 20 (5): 738-59.
9. Reish O, Townsend D, Berry SA, Tsai MY, King RA. Tyrosinase inhibition due to interaction of homocyst(e)ine with copper: the mechanism for reversible hypopigmentation in homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Am J Hum Genet* 1995; 57 (1): 127-32.
10. Mudd SH, Skovby F, Levy HL, Pettigrew KD, Wilcken B, Pyeritz RE, Andria G, Boers GH, Bromberg IL, Cerone R, et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine B-synthase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985; 37 (1): 1-31.
11. Wilcken DEL, Wilcken B. The natural history of vascular disease in homocystinuria and effects of treatment. *J Inherit Metab Dis* 1997; 20: 295-300.
12. Walter JH, Jahnke N, Remington T. Newborn screening for homocystinuria. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (8) CD008840.
13. García-Jiménez MC, Baldellou A, García-Silva MT, Dalmau-Serra J, García-Cazorla A, Gómez-López L, Giner CP, Luengo OA, Quintana LP, Couce ML, Martínez-Pardo M, Lambruschini N. Epidemiological study of the metabolic diseases with homocystinuria in Spain]. *An Pediatr (Barc)*. 2012 Mar;76(3):133-9.
14. Yap S, Naughten E. Homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency in Ireland: 25 years' experience of a newborn screened and treated population with reference to clinical outcome and biochemical control. *J Inher Metab Dis* 1998; 21: 738-47.
15. Lawson Yuen A, Levy H. The use of betaine in the treatment of elevated homocysteine. *Molecular Genetics and Metabolism* 2006 (88): 201-07.