

Hiperhomocisteinemia secundaria a deficiencia de cistationina β-sintetasa. Presentación de un caso atípico

Hyperhomocysteinemia secondary to cystathionine beta-synthetase deficiency. Presentation of an atypical case

María Isabel Palacio Montoya[1]
Santiago Vargas Arango[2]
Angélica Agudelo Quintero[3]
Andrea Vargas Sanabria[3]
https://doi.org/10.53903/01212095.198

Palabras clave (DeCS)
Homocistinuria
Leucoencefalopatías
Imagen por resonancia magnética

Key words (MeSH)
Homocystinuria
Leukoencephalopathies
Magnetic resonance imaging

Resumen
Se describe el caso de un niño de 2 años de edad con retraso en el neurodesarrollo, en quien mediante resonancia magnética (RM) cerebral se observaron cambios difusos de la sustancia blanca, restricción a la difusión y alta señal del tracto tegmentario central, antes del diagnóstico de hiperhomocisteinemia secundaria a deficiencia de cistationina β-sintetasa (homocistinuria clásica). Dichos hallazgos no son típicos de este trastorno, por lo que su diagnóstico puede retrasarse. Este caso ilustra la necesidad de considerar la homocistinuria clásica en el diagnóstico diferencial de las enfermedades de la sustancia blanca infantil, así como entre las causas de alta señal del tracto tegmentario central.

Summary
We describe the case of a 2-year-old boy with neurodevelopmental delay, in whom brain MRI showed diffuse white matter changes, diffusion restriction, and hyperintensity of the medial tegmental tract, prior to the diagnosis of hyperhomocysteinemia secondary to Cystathionine beta-synthase deficiency (classic homocystinuria). These findings are not typically described in this disorder, so its diagnosis may be delayed. This case illustrates the need to consider classical homocystinuria in the differential diagnosis of childhood white matter diseases, as well as within the causes of central tegmental tract hyperintensity.

Presentación del caso

Paciente masculino de 2 años de edad. Producto del segundo embarazo, el cual fue de alto riesgo por diabetes gestacional y por disminución en la velocidad del crecimiento en el último trimestre. Las serologías maternas fueron negativas. Embarazo suplementado con multivitaminas y sin exposición a teratógenos. Nació de 34 semanas mediante cesárea por circular en el cuello y ruptura prematura de membranas, con peso de 2700 g y talla de 47 cm. La hormona estimulante de la tiroides (TSH) neonatal fue normal. No se le realizó tamizaje neonatal ampliado. Como antecedentes familiares, sus padres eran no consanguíneos, el hermano mayor de 8 años era sano y tenía primos en segunda línea paternos con enfermedad de Parkinson. Desde los 2 años la madre le notó retraso en el desarrollo, especialmente en el área del lenguaje. En la valoración por Neurología se le realizó una resonancia magnética (RM) cerebral simple con espectroscopia, la cual mostró aumento en el diámetro occipitofrontal, con una dimensión de 163 mm (figura 1); aunque no cumplía criterio para macrocefalia, sí estaba en el límite superior de la normalidad (rango normal para la edad Percentil 3 de 132,3 mm-a Percentil 97 de 168,5 mm) (1). Adicionalmente, en la secuencia T1 se observó retraso en la mielinización esperada para la edad del paciente (figura 2), la cual correspondía a una edad aproximada de 12 meses. En la secuencia T2 (figura 3) se identificó alteración difusa en la intensidad de señal de la sustancia blanca, con especial compromiso de las fibras en U y del cuerpo calloso; sin embargo, la sustancia blanca profunda se encontró normal.

Se observó alta señal de los tractos tegmentarios centrales. La difusión (figura 4) mostró restricción en las mismas áreas de sustancia blanca que tenían alta señal en T2, con compromiso del cuerpo calloso y de los tractos tegmentarios centrales. La espectroscopia fue normal para la edad (figura 5), no hubo alteración de los metabolitos, la relación N-acetil- aspartato-Colina (NAA-Co) era normal y no se observó pico de lactato. Con estos hallazgos se consideró una enfermedad neurometabólica, dado el aumento del perímetro cefálico, la alteración en la intensidad de señal de la sustancia blanca y las áreas de restricción a la difusión. Entre las posibilidades, se consideró la enfermedad de Canavan, pero en la espectroscopia no se encontró elevación sig-

[1]Médica radióloga. Estudiante de Neurorradiología, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

[2]Médico general. Diplomado en Epidemiología clínica. Universidad CES. Medellín, Colombia.

[3]Médica pediatra. Estudiante de Neurología infantil, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. Diagnóstico CEDIMED, grupo Quiron Salud.

nificativa del N-acetil-aspartato (NAA) que permitiera confirmar este diagnóstico. Por otro lado, se había evidenciado alta señal en el tracto tegmentario central, hallazgo que se ha descrito en patologías como hiperglicinemia no cetósica, trastornos mitocondriales, deficiencia de metionina adenosiltransferasa, enfermedad de sustancia blanca evanescente; también se ha postulado que pudiera representar una variante fisiológica del desarrollo cerebral (2,3).

Se le realizaron estudios metabólicos y genéticos. El cariotipo fue 46 XY, ácidos grasos de cadena muy larga normales, arilsulfatasa normal. Metionina 971 µmol/L, homocisteína 170 µmol/L, estos últimos se encontraron elevados, por lo que se realizó secuenciación completa del gen *CBS* (cistationina β-sintetasa) que mostró las mutaciones c. 572C>T/c. 362G>A, ambas patogénicas, lo que llevó al diagnóstico de hiperhomocisteinemia causada por deficiencia de cistationina β-sintetasa. El examen oftalmológico fue normal. Desde entonces ha estado en tratamiento dietario con suplementos, piridoxina 50 mg/día, ácido fólico 5 mg/día, betaína 2 gramos + HCISMED[4]-B y cianocobalamida IM mensual. Actualmente se encuentra estable, con mejoría en el neurodesarrollo.



Figura 1. Secuencia potenciada en T1 corte sagital en la línea media: aumento en el diámetro occipitofrontal en el límite superior de la normalidad (rango normal para la edad P 3 de 132,3 mm-P 97 de 168,5 mm).

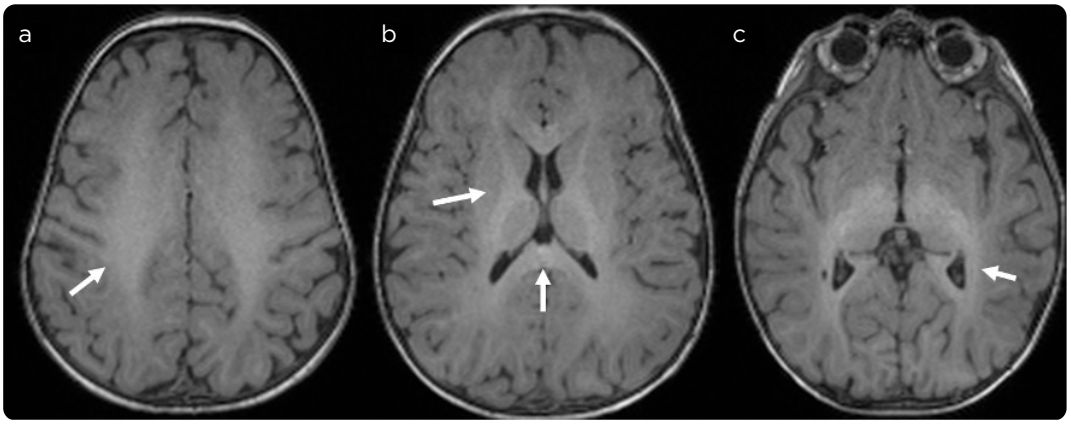


Figura 2. Secuencia potenciada en T1, cortes axiales. a, b y c) Retraso en la mielinización esperada para la edad del paciente. Este patrón de mielinización corresponde a una edad aproximada de 12 meses.

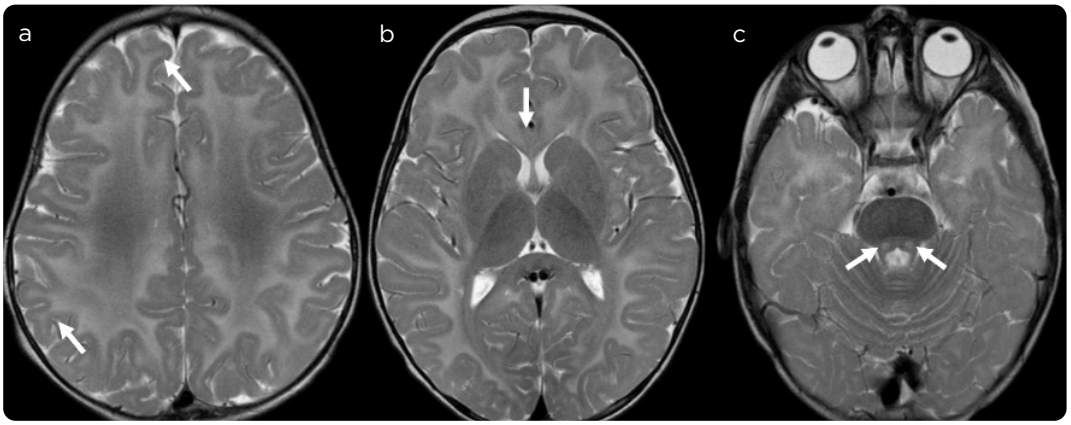


Figura 3. Secuencia potenciada en T2, cortes axiales. a y b) Alteración en la intensidad de señal de la sustancia blanca en forma difusa, alta señal, con compromiso de fibras en U y del cuerpo calloso (flechas). La sustancia blanca profunda tiene señal normal. c) Alta señal de los tractos tegmentarios centrales (flecha).

[4]Fórmula infantil en polvo libre de metionina y suplementada con cistina para el tratamiento nutricional de niños mayores de un año de edad con homocistinuria. Contiene homocistinuria.

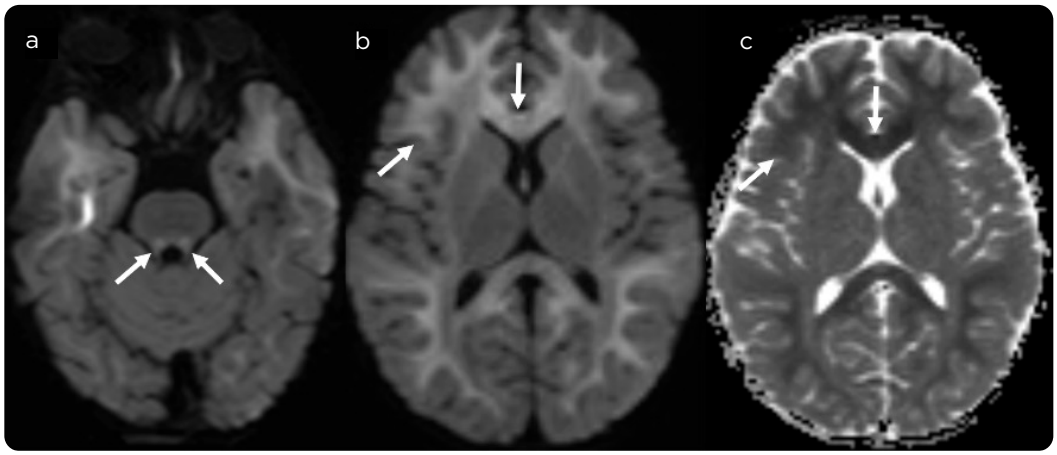


Figura 4. Secuencia de difusión y mapa ADC, cortes axiales. a) Restricción a la difusión en tractos tegmentarios centrales (flecha). b y c) Restricción a la difusión de la sustancia blanca que tenía alta señal en T2 (imágenes presentadas en la figura 3). Hay compromiso de fibras en U y del cuerpo calloso. Se respeta la sustancia blanca profunda.

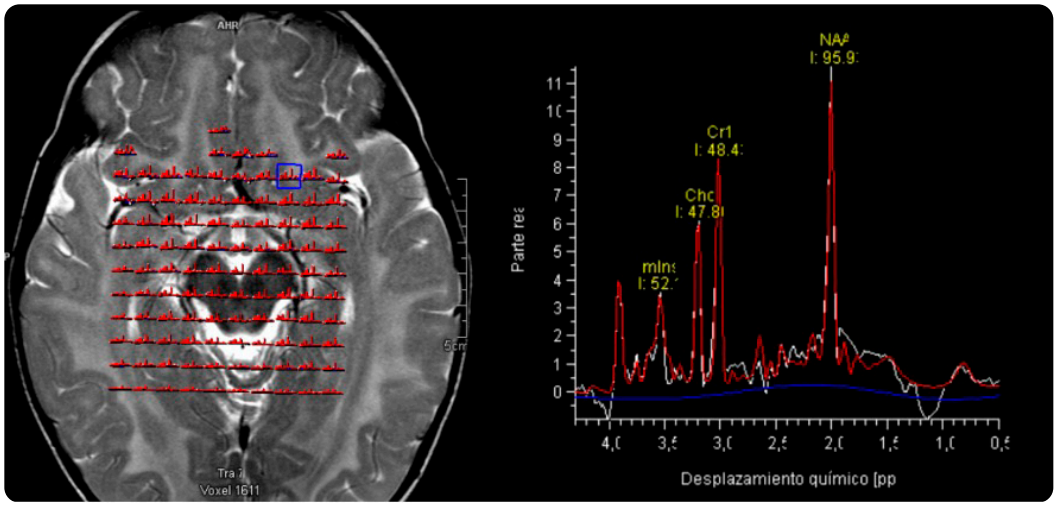


Figura 5. Espectroscopia multivóxel. Tiempo de eco intermedio (135 ms). Se tomaron múltiples muestras en la sustancia blanca comprometida, sin evidenciar alteración de los metabolitos. La relación NAA-Co es normal. No se observa pico de lactato.

Discusión

Definición y fisiopatología

La hiperhomocisteinemia, antes conocida como homocistinuria, comprende un grupo de trastornos hereditarios del metabolismo de la homocisteína, un aminoácido no estructural que se forma en la ruta catabólica de la metionina y es clave en las vías de transulfuración y remetilación de la metionina. La homocisteína puede reciclarse en metionina (vía de remetilación) o catabolizarse en cistationina, cisteína y sulfato (vía de transulfuración) (3). Las tres enzimas involucradas en la patogénesis de la hiperhomocisteinemia son la cistationina β-sintetasa en la vía de transulfuración, la metionina sintetasa y la 5,10-metilen tetrahidrofolato reductasa en la vía de remetilación; el folato, las vitaminas B12 (cobalamina) y B6 (piridoxina) juegan un papel como cofactores (4,5).

En el caso aquí descrito se confirmó que la hiperhomocisteinemia era secundaria a la deficiencia de cistationina β-sintasa, también conocida como homocistinuria clásica. Es una enfermedad rara, autosómica recesiva. Su epidemiologia es ampliamente variada, dependiendo de la etnia y del método de diagnóstico. La frecuencia poblacional estimada es aproximadamente de 1:1800 a 1:900.000 según la incidencia de nacimientos de pacientes detectados mediante tamizaje neonatal y/o diagnósticos más tardíos (6).

La fisiopatología no está bien entendida, pero se ha pensado que la acumulación de homocisteína lleva a un incremento de s-adenosilhomocisteína (el paso previo a la conversión a homocisteína), favoreciendo así la remetilación a metionina y la depleción de cistationina y cisteína, que se asocia con aumento de la apoptosis, estrés oxidativo y alteraciones de proteínas estructurales como la fibrilina, que pueden contribuir a anomalías del tejido conectivo. Adicionalmente, se ha logrado evidenciar que los niveles elevados de homocisteína modifican los grupos sulfohidrilo en las proteínas e interfieren con el entrecruzamiento de los grupos sulfohidrilo en proteínas como la elastina, lo que podría explicar la dislocación del cristalino y anomalías esqueléticas que caracterizan a la enfermedad (7).

Presentación clínica

El cuadro clínico depende del nivel de actividad enzimática, tiene una presentación multisistémica y se ha clasificado según la respuesta del paciente con la prueba de provocación con piridoxina.

Es característico el compromiso ocular, en el que la manifestación inicial puede ser una miopía progresiva, comúnmente grave, de aparición en el primer año de vida. También se puede encontrar de forma más tardía la *ectopia lentis,* hacia los 8 años de edad, esta evolución catastrófica suele estar relacionada con pacientes que no responden a la vitamina B6 (8,9).

Desde el punto de vista esquelético, se logra identificar un hábito marfanoide, osteoporosis y deformidades óseas tales como *pectus excavatum* o *carinatum*, *genu valgum* y escoliosis (10). En el sistema nervioso central se identifica retraso psicomotor y/o discapacidad intelectual, convulsiones, signos extrapiramidales y problemas psiquiátricos y de comportamiento, de los cuales el trastorno de ansiedad, el trastorno obsesivo compulsivo, la depresión y los episodios psicóticos de difícil manejo en pacientes que no responden a terapia con vitamina B6 (11). Por otro lado, el sistema vascular también se compromete con frecuencia, la tromboembolia es el desenlace representativo, con una mayor causa de morbimortalidad en los pacientes. La trombosis venosa es más frecuente que la arterial y se puede presentar en cualquier parte del cuerpo, adicionalmente la mitad de los pacientes tratados sufrirán un accidente cerebrovascular antes de los 30 años (4,12,13). En el caso que se describe, la presentación únicamente consistió en el retraso del neurodesarrollo, lo que hizo difícil sospechar la enfermedad desde el punto de vista clínico.

Hallazgos en imágenes

De forma común se informa la presencia de múltiples infartos tanto lacunares como de mayor tamaño, usualmente en diferentes estadios y comprometiendo diversos territorios vasculares, con predilección por la región periventricular; dichos hallazgos no son específicos, pero la edad de presentación es inusual, lo que hace sospechar el diagnóstico. También se ha informado una mayor incidencia de disección arterial espontánea (14-16). Por otro lado, se ha descrito desmielinización, vacuolización y degeneración esponjosa de la sustancia blanca. Este hallazgo se suele asociar más con las hiperhomocisteinemias secundarias a deficiencia de 5,10-metilenetetrahidrofolato reductasa y trastornos del metabolismo de la cobalamina intracelular.

Poco se ha informado sobre su presentación en la deficiencia de cistationina β-sintetasa (17,18). En las imágenes se evidencia edema difuso de la sustancia blanca, con alta señal en secuencias potenciadas en T2, con o sin restricción a la difusión. Estas anormalidades son bilaterales, pero no necesariamente simétricas; comprometen con mayor frecuencia la sustancia blanca periventricular, pero en algunos casos se extienden hacia las fibras en U (16).

En este caso, los hallazgos por imagen más representativos consistieron en la alteración difusa de la intensidad de señal de la sustancia blanca con compromiso de fibras en U y cuerpo calloso y con restricción a la difusión en las áreas comprometidas, hallazgos raros, que se han encontrado más en los otros tipos de hiperhomocisteinemia, y que se han descrito muy poco en la deficiencia de cistationina β-sintetasa (17,18). Por lo anterior, si bien en este caso no es una presentación típica, puesto que no se encuentran trastornos vasculares, oculares ni esqueléticos, estos cambios en la sustancia blanca sí se deben tener en cuenta dentro del espectro imagenológico de la deficiencia de cistationina β-sintetasa y, así mismo, incluir esta enfermedad en el diagnóstico diferencial de compromiso difuso de sustancia blanca de origen metabólico, que es amplio y desafiante.

Adicionalmente, se encontró la alta señal en secuencias potenciadas en T2 del tracto tegmentario central, un signo inespecífico que ha sido postulado incluso como una variante fisiológica del desarrollo cerebral (3), pero que también se ha documentado en múltiples patologías, como la deficiencia de metionina adenosiltransferasa I/III, la hiperglicinemia no cetósica, la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, la deficiencia de tetrahidrobiopterina, la encefalopatía mitocondrial, la enfermedad de sustancia blanca evanescente, epilepsia, uso de vigabatrina y en la encefalopatía hipóxica isquémica (2,3); sin embargo, no se ha descrito en la deficiencia de cistationina β-sintetasa, por lo que se considera que se deberían realizar más estudios para verificar su presencia en este trastorno y, de esta forma, incluir la patología en el diagnóstico diferencial de dicho hallazgo.

Por todo lo anterior, es importante hacer énfasis en que el diagnóstico del caso presentado debe basarse en la sospecha clínica, los hallazgos bioquímicos, imagenológicos y finalmente la confirmación por pruebas genéticas moleculares.

Pruebas bioquímicas pertinentes y genética molecular

Dentro del arsenal bioquímico, en primera instancia se encuentra la medición de niveles de homocisteína total en plasma, considerar que no deberían pedirse niveles de homocisteína libres, ya que su elevación se dará si y solo si los valores de homocisteína total se encuentran por encima de 50-60 μmol/L. También se evalúan niveles en plasma de metionina, que estarán elevados o en el límite superior; así como se evidenciarán bajas concentraciones plasmáticas de cistationina y una relación de metionina/cistationina elevada. En el paciente de este caso, tanto la homocisteína total en plasma como la metionina se encontraban elevadas (19).

El diagnóstico definitivo lo da la confirmación por pruebas de genética molecular en las que se identifiquen variantes patogénicas en el gen *CBS* que codifica la enzima deficiente, ya sea por análisis de secuenciación o estudio de variantes de tipo duplicación/deleción dirigido al gen afectado. En casos de alta sospecha clínica, pero con estudio molecular no concluyente, se puede usar la medición de la actividad enzimática en fibroblastos (20).

Tratamiento

Después de la identificación del defecto enzimático se debe remitir a un centro multidisciplinario experto en errores innatos del metabolismo que cuente con servicio de genética. Se debe evaluar si hay o no respuesta al uso de piridoxina (vitamina B6) que se realiza como prueba terapéutica. Además, es importante identificar si hay deficiencia de folato y vitamina B12 asociada y corregirla, ya que en condiciones de normalidad optimiza la conversión de homocisteína a metionina por la metionina sintasa, y disminuye así la concentración de homocisteína en plasma. El tratamiento con betaína proporciona una vía alternativa de remetilación para convertir el exceso de homocisteína en metionina y puede ayudar a prevenir complicaciones, en particular la trombosis. Se puede considerar su uso en aquellos pacientes que no cumplieron el régimen dietario de exclusión de metionina y/o no respondedores a la piridoxina (21).

Conclusión

Se describió un caso de hiperhomocisteinemia secundaria a deficiencia de cistationina β-sintetasa (homocistinuria clásica) con hallazgos poco típicos en las imágenes de RM cerebral, consistentes en alteración difusa de la intensidad de señal de la sustancia blanca con compromiso de fibras en U y cuerpo calloso, con respecto de la sustancia blanca periventricular y restricción a la difusión en las áreas comprometidas, además de alta señal en el tracto tegmentario central. Se considera que, si bien estas características son poco comunes en los casos de homocistinuria clásica, sí se deben tener en cuenta en el abordaje diagnóstico y, en algunos casos apoyados por la clínica, incluirlos en el espectro imagenológico de dicha patología.

Referencias

1. Garel C, Cont I, Alberti C, Josserand E, Moutard ML, Ducou le Pointe H. Biometry of the corpus callosum in children: MR imaging reference data. AJNR Am J Neuroradiol. 2011;32(8):1436-43. doi: https://doi.org/10.3174/ajnr.A2542
2. Yoshida S, Hayakawa K, Yamamoto A, Aida N, Okano S, Matsushita H, et al. Symmetrical central tegmentario tract (CTT) hyperintense lesions on magnetic resonance imaging in children. Eur Radiol. 200919(2):462-9. doi: https://doi.org/10.1007/s00330-008-1167-7
3. Aguilera-Albesa S, Poretti A, Honnef D, Aktas M, Yoldi-Petri ME, Huisman TA, et al. T2 hyperintense signal of the central tegmentario tracts in children: disease or normal maturational process? Neuroradiology. 2012;54(8):863-71. doi: https://doi.org/10.1007/s00234-012-1006-z
4. Barkovich AJ Raybaud C. Pediatric neuroimaging. Sixth ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019.
5. Bublil EM, Majtan T. Classical homocystinuria: From cystathionine beta-synthase deficiency to novel enzyme therapies. Biochimie. 2020;173:48-56. doi: https://doi.org/10.1016/j.biochi.2019.12.007
6. Weber Hoss GR, Sperb-Ludwig F, Schwartz IVD, Blom HJ. Classical homocystinuria: A common inborn error of metabolism? An epidemiological study based on genetic databases. Mol Genet Genomic Med. 2020;8(6):e1214. doi: https://doi.org/10.1002/mgg3.1214
7. Sacharow SJ, Picker JD, Levy HL. homocystinuria caused by cystathionine beta-synthase deficiency. En: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviewsÆ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022.
8. Morris AA, Kožich V, Santra S, Andria G, Ben-Omran TI, Chakrapani AB, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. J Inherit Metab Dis. 2017;40(1):49-74. doi: https://doi.org/10.1007/s10545-016-9979-0
9. Rahman M, Sharma M, Aggarwal P, Singla S, Jain N. Homocystinuria and ocular complications - A review. Indian J Ophthalmol. 2022;70(7):2272-8. doi: https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_309_22
10. Lindstrom K, Ficicioglu C, Kaplan P, Freehauf CL, Levine MA. Low bone mineral density is a common finding in patients with homocystinuria. Mol Genet Metab. 2016;117:351-4.
11. Diaz-Arrastia R. Homocysteine and Neurologic Disease. Arch Neurol. 2000;57(10):1422-7. doi: https://doi.org/10.1001/archneur.57.10.1422
12. Stephan JL. Inaugural cerebral sinovenous thrombosis revealing homocystinuria in a 2-year-old boy. J Child Neurol. 2015;30:107-12.
13. Karaca M, Hismi B, Ozqul RK, Karaca S, Yilmaz DY, Coskun T, et al. High prevalence of cerebral venous sinus thombosis (CVST) as presentation of cystathionine beta-synthase deficiency in childhood: molecular and clinical findings of Turkish probands. Gene. 2014;534:197-203.
14. Reddy N, Calloni SF, Vernon HJ, Boltshauser E, Huisman TAGM, Soares BP. Neuroimaging findings of organic acidemias and aminoacidopathies. Radiographics. 2018;38(3):912-31. doi: https://doi.org/10.1148/rg.2018170042
15. Li CQ, Barshop BA, Feigenbaum A, Khanna PC. Brain magnetic resonance imaging findings in poorly controlled homocystinuria. J Radiol Case Rep. 2018;12(1):1-8. doi: https://doi.org/10.3941/jrcr.v12i1.3207
16. Knaap MS van der., Valk J, Barkhof F. Magnetic resonance of myelination and myelin disorders. 3rd ed. Springer; 2005.
17. Brenton JN, Matsumoto JA, Rust RS, Wilson WG. White matter changes in an untreated, newly diagnosed case of classical homocystinuria. J Child Neurol. 2014;29(1):88-92. doi: https://doi.org/10.1177/0883073812465012
18. Ismayilova N, MacKinnon AD, Mundy H, Fallon P. Reversible cerebral white matter abnormalities in homocystinuria. JIMD Rep. 2019;44:115-9. doi: https://doi.org/10.1007/8904_2018_135
19. Watkins D, Rosenblatt DS. Inherited disorders of folate and cobalamin transport and metabolism. En: Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A, Gibson K, Mitchell G, eds. The online metabolic and molecular bases of inherited disease (OMMBID). New York, NY: McGraw-Hill; 2014. Cap. 155.
20. Gerrard A, Dawson C. Homocystinuria diagnosis and management: it is not all classical. J Clin Pathol. 2022. doi: https://doi.org/10.1136/jcp-2021-208029
21. Majtan T, Kožich V, Kruger WD. Recent therapeutic approaches to cystathionine beta-synthase-deficient homocystinuria. Br J Pharmacol. 2022. doi: https://doi.org/10.1111/bph.15991

Correspondencia

María Isabel Palacio Montoya
Universidad de Antioquia
Calle 67 # 53-108
Medellín, Colombia.
Correo electrónico: mariaisa240@gmail.com

Recibido para evaluación: 20 de junio de 2022
Aceptado para publicación: 28 de agosto de 2022