

La homocistinuria es una enfermedad hereditaria y un error innato del metabolismo

Homocystinuria is an Inherited Disease and an Inborn Error of Metabolism

Brayan Crespo Mederos<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0003-1492-8478>

<sup>1</sup>Facultad de Ciencias Médicas Artemisa. Policlínico Docente Manuel González Díaz. Bahía Honda, Artemisa, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [brayancrespo@nauta.cu](mailto:brayancrespo@nauta.cu)

## RESUMEN

**Introducción:** La homocistinuria es un error innato del metabolismo, con herencia autosómica recesiva. Se han clasificado tres tipos de homocistinuria. La caracterización de los defectos enzimáticos no ha permitido comprender totalmente el mecanismo de las alteraciones clínicas de la enfermedad.

**Objetivo:** Determinar los aspectos genéticos y metabólicos que caracterizan los tipos de homocistinuria, sus manifestaciones clínicas, su método diagnóstico y su tratamiento.

**Métodos:** Se realizó una revisión documental sobre el tema. Se localizaron y se seleccionaron artículos relevantes y libros digitales. Se utilizó como motor de búsqueda el Google Académico. Se emplearon bases de datos académicas confiables y certificadas como SciELO, Science, Wiley Online Library, Medigraphic, Scopus.

**Conclusiones:** La luxación del cristalino es el hallazgo clínico más consistente en pacientes con homocistinuria. No se ha descubierto una cura específica para la homocistinuria. El objetivo del tratamiento es reducir la concentración de homocisteína para retrasar el curso clínico de la enfermedad y prevenir o disminuir la severidad de sus complicaciones.

**Palabras clave:** homocistinuria; homocisteína; mutaciones; retraso mental; luxación del cristalino.

## ABSTRACT

**Introduction:** Homocystinuria is an inborn error of metabolism, with autosomal recessive inheritance. Three types of homocystinuria have been classified. The characterization of enzymatic defects has not allowed a complete understanding of the mechanism of the clinical alterations of the disease.

**Objective:** To determine the genetic and metabolic aspects that characterize the types of homocystinuria, their clinical manifestations, their diagnostic method and their treatment.

**Methods:** A documentary review on the subject was carried out. Relevant articles and digital books were located and selected. Google Scholar was used as a search engine. Reliable and certified academic databases such as SciELO, Science, Wiley Online Library, Medigraphic, Scopus were used.

**Conclusions:** Lens dislocation is the most consistent clinical finding in patients with homocystinuria. A specific cure for homocystinuria has not been discovered. The goal of treatment is to reduce homocysteine levels to delay the clinical course of the disease and prevent or reduce the severity of its complications.

**Keywords:** homocystinuria; homocysteine; mutations; mental retardation; lens dislocation.

Recibido: 18/08/2023

Aceptado: 02/09/2023

## Introducción

La homocistinuria es un error innato del metabolismo de los aminoácidos azufrados (metionina), provocando una acumulación de homocisteína a nivel del sistema nervioso central, vascular, esquelético y ocular.<sup>(1)</sup> La prevalencia mundial de la enfermedad se estima entre 1 por cada 200 000 a 1 por cada 300 000 recién nacidos vivos,<sup>(2,3)</sup> pero estas cifras pueden estar subestimadas por los casos no diagnosticados.

Es una enfermedad hereditaria con un patrón de herencia autosómico recesivo que puede ser causada por mutaciones en al menos cinco genes distintos de los cuales, dependiendo la enzima afectada, se han clasificado tres tipos de homocistinurias.

Esta investigación tuvo el objetivo de determinar los aspectos genéticos y metabólicos que caracterizan los tipos de homocistinuria, sus manifestaciones clínicas, su método diagnóstico y su tratamiento de forma general.

## Métodos

Se realizó una revisión documental sobre la homocistinuria es un error innato del metabolismo. Se localizaron y se seleccionaron artículos relevantes y libros digitales de ellos solo cumplieron con los criterios de selección 20 artículos, se tuvieron en cuenta las palabras clave: homocistinuria; homocisteína; mutaciones; retraso mental; luxación del cristalino. Se utilizó como motor de búsqueda el Google Académico. Se emplearon bases de datos académicas confiables y certificadas como SciELO, Science, Wiley Online Library, Medigraphic, Scopus.

## Discusión

### Homocistinuria tipo I

En el caso de la homocistinuria tipo I o homocistinuria clásica es producida por una mutación en el gen CBS, situado en el brazo largo del cromosoma 21 en el segmento 22,3 (21q22,3), en el cual se registran al menos 164 mutaciones distintas.<sup>(4)</sup> La mayoría de estas mutaciones por lo general son cambios de aminoácidos individuales en la enzima cistationina  $\beta$ -sintasa que se codifica en el gen. Las mutaciones más frecuentes son:

- \_ I278T: se sustituye el aminoácido treonina por el aminoácido isoleucina en el nucleótido 278 de la enzima. Esta mutación es muy frecuente en países europeos y responde al tratamiento con vitamina B6 (piridoxina)
- \_ G307S: se sustituye el aminoácido glicina por el aminoácido serina en el nucleótido 307 de la enzima. Esta mutación es más frecuente en la población irlandesa y no responde al tratamiento con vitamina B6.
- \_ T191M: es frecuente en países de la península ibérica y de países en América del Sur, la cual no responde a la vitamina B6.<sup>(3)</sup>

La enzima cistationina  $\beta$ -sintasa, enzima hepática que actúa en una vía química que es responsable, mediante el uso de piridoxal fosfato (vitamina B6), la conversión de homocisteína y serina en cistationina, parte del primer paso de la ruta de transulfuración de la homocisteína.<sup>(5)</sup> La deficiencia en la función de CBS genera la acumulación de homocisteína, metionina, S-adenosilmetionina (SAM), S-adenosilhomocisteína (SAH) y sarcosina; además de la reducción de la producción de cistationina y cisteína, alterando varias rutas metabólicas.<sup>(6,7)</sup>

Los signos y síntomas clínicos de la homocistinuria clásica se manifiestan a partir del segundo año de vida, cuando las complicaciones son permanentes. La luxación

del cristalino es el hallazgo clínico más consistente en pacientes con deficiencia de cistationina  $\beta$ -sintasa, también es común encontrar problemas vasculares como trombosis venosa y arterial, principal causa de muerte temprana en estos casos. Desde el punto de vista neurológico pueden presentarse convulsiones, alteraciones psicológicas y psíquicas, retraso en el desarrollo y discapacidad intelectual.<sup>(8)</sup> Pueden observarse alteraciones en el sistema esquelético como crecimiento acelerado de las extremidades, deformidades en el tórax, escoliosis y osteoporosis prematura, propias de los síndromes de Marfán, Weill Marchesani y Ehlers-Danlos.<sup>(9,10)</sup> Los rasgos faciales se caracterizan por la prominencia y la protrusión de los dientes superiores. La hiperhomocisteinemia es muy grave.

### Homocistinuria tipo II

La homocistinuria tipo II es causada por una mutación en el gen MTHFR, ubicado en el brazo corto del cromosoma 1 en el segmento 36,3 el cual codifica la enzima metilentetrahidrofolato reductasa. En este gen se han registrado más de 40 mutaciones que alteran la función de esta enzima o simplemente la inactivan. La más investigada es la C677T donde ocurre la sustitución de una citosina por una timina en el nucleótido 677 del gen, que origina un cambio de alanina por valina en la secuencia aminoacídica en la posición 233.<sup>(11,12)</sup>

La metilentetrahidrofolato reductasa tiene una función importante, ya que cataliza la conversión del 5,10-metilentetrahidrofolato a 5-metiltetrahidrofolato, reacción necesaria para convertir la homocisteína en metionina, la cual es utilizada para biosíntesis de la cisteína, la carnitina, la taurina, la lecitina, la fosfatidilcolina y otros fosfolípidos. La deficiencia de esta enzima trae consigo un aumento de homocisteína en sangre y orina junto a una disminución de metionina en sangre, característica que la diferencia de la homocistinuria I o clásica, las concentraciones de cistationina en sangre son normales o elevadas.<sup>(3)</sup>

Este tipo de homocistinuria es menos grave, sin embargo, las alteraciones neurológicas incluyendo las convulsiones, neuropatía periférica, alteraciones psiquiátricas y el retardo mental son de más rápida evolución que en la deficiencia de la CBS.<sup>(12)</sup> Los individuos afectados están propensos a sufrir de accidentes vasculares como trombosis e infartos de las arterias cerebrales, coronarias y renales. Además, cursa con una hiperhomocisteinemia moderada.<sup>(11)</sup>

Para el diagnóstico bioquímico los aminoácidos plasmáticos y urinarios revelan hiperhomocisteinemia y homocistinuria, la concentración de metionina esta reducida o en el límite inferior a la normalidad y no presenta anemia megaloblástica. El diagnóstico enzimático confirma la deficiencia enzimática en el cultivo de fibroblastos, que también puede analizarse en linfocitos y en el hígado.

En el diagnóstico prenatal se puede medir la actividad enzimática en vellosidades coriónicas o en cultivo de células amnióticas; también se puede medir la homocisteína en el líquido amniótico.<sup>(3,5)</sup>

### Homocistinuria tipo III

Las homocistinurias de este tipo están ligadas a errores innatos del metabolismo de la cobalamina (Cbl) o vitamina B12. Estas pueden clasificarse como homocistinurias sin aciduria metilmalónica (CblE y CblG) y homocistinurias con aciduria metilmalónica (CblA, CblB, CblC, CblD, CblF, CblJ y CblX), por lo general responden muy bien al tratamiento con vitamina B12, ácido fólico y betaína.<sup>(3)</sup>

#### La homocistinuria sin aciduria metilmalónica

Se han descrito muy pocos pacientes con los defectos CblE y CblG, pero en cada uno está presente una alteración de la remetilación de la homocisteína para formar metionina. En el caso del defecto CblE está causado por mutaciones en el gen MTRR (5p15,2-15,31), el cual codifica la enzima metionina sintasa reductasa, encargada del correcto funcionamiento de la enzima metionina sintasa mediante su reactivación, permitiendo la nueva síntesis de metionina.<sup>(3)</sup>

El defecto CblG está dado por mutaciones en el gen MTR (1q43) que codifica la enzima metionina sintasa o 5-metiltetrahidrofolato homocisteína transferasa. Los cuadros clínicos recurrentes en ambos casos son la imposibilidad de sintetizar la enzima metilcobalamina, aumento de las concentraciones de homocisteína en sangre y orina, disminución de la metionina en sangre, deterioro neurológico rápido y progresivo, anemia megaloblástica, vómitos, retraso del crecimiento, hipotonía, letargo y convulsiones.<sup>(13)</sup>

Para su diagnóstico se evalúan las alteraciones de los aminoácidos con disminución de la metionina plasmática y el aumento de la homocisteína en plasma y orina. No hay aciduria metilmalónica. Muchos presentan pancitopenia; otros solo anemia que puede estar asociada con macrocitosis e hipersegmentación de los neutrófilos. En el examen de médula ósea se objetiva que es megaloblástica.<sup>(9,11)</sup>

En el diagnóstico enzimático mediante el cultivo de fibroblastos la actividad de metionina sintasa es baja en CblE en ausencia de agentes reductores en el medio de la incubación, mientras que en CblG la actividad de metionina sintasa está reducida con respecto a los controles en todas las condiciones de ensayo. En ambos hay disminución de la síntesis de metilcobalamina.<sup>(9,11)</sup>

### La homocistinuria con aciduria metilmalónica

Está causada por anomalías en la síntesis de las coenzimas adenosilcobalamina (AdoCbl) y metilcobalamina (MetCbl), lo cual causa una reducción de la actividad de las enzimas metilmalonil-CoA mutasa y metionina sintasa, respectivamente. Esto trae como consecuencia un acumulo de ácido metilmalónico y homocisteína en la sangre y tejidos, con un aumento de la excreción urinaria de ambos compuestos y muy bajos niveles de metionina. Los individuos que la padecen tienden a manifestar anemia megaloblástica, vómitos, rechazo del alimento y letargo.<sup>(3,5)</sup>

En el caso de los defectos CblC causados fundamentalmente por mutaciones del gen MMACHC (1p36,3), el defecto CblD por mutaciones en el gen MMADHC (2q23,2), el CblF por mutaciones en el gen LMBRD1 (6q13) y el CblJ es el resultado de mutaciones en el gen ABCD4 (14q24). El patrón de herencia es autosómico recesivo como todas las anteriores con excepción del defecto CblX, que posee un patrón recesivo ligado al cromosoma X. Este defecto está dado por mutaciones en el gen HCFC1 ubicado en el cromosoma X (Xq28), el cual codifica la enzima HCF-1 que tiene como función el control de la actividad de otros genes que participan en el procesamiento y transporte de la vitamina B12. Generalmente los problemas neurológicos y de desarrollo son muy graves en individuos con CblX.<sup>(3)</sup>

### Generalidades

Las causas genéticas de homocistinuria son las deficiencias totales o parciales de las enzimas implicadas en su metabolismo (fig.).

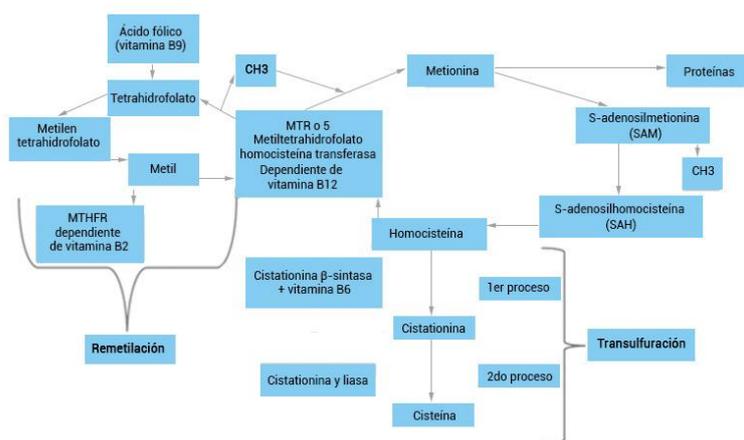


Fig. Metabolismo de la homocisteína.

Fuente: Elaboración propia.

La deficiencia de CBS y los defectos del metabolismo de la cobalamina/folato: la deficiencia de MTHFR y del sistema MTR (CblG) y MTRR (CblE) y las variantes CblC,

D y F. La ausencia completa de una de estas enzimas provoca homocisteinemias o homocisturias graves, con niveles plasmáticos de homocisteína total (tHcy: que incluye todas las formas que dan lugar a este aminoácido a través de la reducción, como homocisteína, homocistina, cisteína, homocisteína disulfuro y homocisteína unida a proteínas) que oscilan entre 100 y 250  $\mu\text{mol/L}$  que en el caso de algunos defectos del metabolismo intracelular de la Cbl (CbIC, D y F) se acompañan de aciduria metilmalónica (tabla ).

**Tabla.** Hallazgos bioquímicos en correlación con los defectos que provocan homocistinuria

	Metionina plasmática	Homocisteína total plasmática	Homocisteína en orina	Cistationina en orina	Ácido metilmalónico en orina
Déficit CBS	↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↓	Normal
Deficiencia de MTHFR	↓	↑↑	↑↑	Normal o ↑	Normal
Deficiencia de metionina sintasa (CbIE/G)	↓	↑	↑	Normal o ↑	Normal
Deficiencia de adenosil y metilcobalamina (CbIC/D/F)	↓	↑↑	↑↑	Normal o ↑	↑ ↑

Fuente: Elaboración propia.

La caracterización de los defectos enzimáticos no ha permitido comprender totalmente el mecanismo de las alteraciones clínicas de la enfermedad. Se sabe que la elevación plasmática de la homocisteína es el factor responsable de las principales manifestaciones clínicas, como las alteraciones vasculares y las complicaciones tromboembólicas, debido a su toxicidad sobre el endotelio de los vasos sanguíneos, mayor adherencia plaquetaria y aumento de la proliferación de las células del músculo liso. Este hecho se corrobora porque los pacientes afectados de homocistinuria por trastornos de la vía de remetilación o transulfuración, que tienen concentraciones elevadas de homocisteína, pero normales, aumentadas o disminuidas de metionina, presentan lesiones similares en los vasos sanguíneos.<sup>(14,15,16)</sup>

En el caso de las manifestaciones neurológicas pueden sufrir de retraso mental temprano o progresivo y convulsiones. El rechazo a algunos alimentos, vómitos, las anomalías oculares (miopía, glaucoma, cataratas y luxación del cristalino) y musculoesqueléticas (*pes cavus*, *genus valgus* y *pectus excavatum*) también son signos clínicos que la acompañan.

## Tratamiento

En realidad, no se ha descubierto una cura específica para la homocistinuria,<sup>(17,18)</sup> pero a partir de programas que se llevan a cabo en el recién nacidos ha disminuido con éxito la prevalencia de homocistinuria y otras aminoacidopatías. Sin embargo, la mayoría de estos trastornos surgen debido a matrimonios consanguíneos.<sup>(19)</sup>

El objetivo del tratamiento es reducir la concentración de homocisteína con el fin de retrasar el curso clínico de la enfermedad y prevenir o disminuir la gravedad de sus complicaciones. La piridoxina a dosis farmacológicas puede disminuir la concentración de homocisteína, ya que aumenta la actividad enzimática residual, aunque es excepcional que la normalice.<sup>(20)</sup>

Este grado de respuesta varía ampliamente en cada paciente. Los pacientes que no responden a la piridoxina o los detectados en el período neonatal deben iniciar tratamiento dietético bajo en metionina y suplementado con cisteína, así como pobre en proteínas totales. Se ha demostrado que la piridoxina previene los fenómenos tromboembólicos, por lo que se recomienda en todos los pacientes respondedores o no.<sup>(20)</sup>

También se utiliza betaína para reducir la concentración de homocisteína promoviendo la conversión de homocisteína en metionina, para aumentar el flujo a través de la ruta de la remetilación independiente de los derivados de folato, (la cual es activa principalmente en el hígado y en los riñones). La betaína es efectiva solo si la cantidad de metionina que va a ser removida es pequeña. Razón por la cual el tratamiento incluye ambos enfoques, betaína y una dieta baja en metionina.

Se concluye que la homocistinuria es un grupo de trastornos congénitos del metabolismo. Se caracteriza por una acumulación de homocisteína en sangre y orina, que en cantidades elevadas es altamente tóxica, por lo que la gravedad clínica es proporcional al nivel de homocisteína acumulado. Los defectos con mayor relevancia son los relacionados con el déficit enzimático de cistationina sintasa, que interviene en la transulfuración de la homocisteína a cisteína, creando acúmulos de homocisteína muy elevados que provoca una homocistinuria grave o de tipo I. Esta homocistinuria por deficiencia de cistationina  $\beta$ -sintasa trae consigo manifestaciones clínicas muy diversas y que afectan a nivel del sistema óseo, sistema ocular, sistema nervioso, y sistema vascular. La luxación del cristalino es el hallazgo clínico más consistente en pacientes con homocistinuria. No se ha descubierto una cura específica para la homocistinuria. El objetivo del tratamiento es reducir la concentración de homocisteína con el fin de retrasar el curso clínico de la enfermedad y prevenir o disminuir la gravedad de sus complicaciones.

## Referencias bibliográficas

1. Refsum H, Fredriksen Å, Meyer K, Ueland PM, Kase BF. Birth prevalence of homocystinuria. *The Journal of Pediatrics*. 2004 [acceso 23/11/2023];144(6):830-2. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022347604001805>
2. Skovby F, Gaustadnes M, Mudd SH. A revisit to the natural history of homocystinuria due to cystathionine  $\beta$ -synthase deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2010 [acceso 23/11/2023];99(1):1-3. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096719209002583>
3. Al Mutairi F. Hyperhomocysteinemia: Clinical Insights. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2020;12. DOI: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1179573520962230>
4. Colorado UO. CBS Mutation Database. Colorado, USA: University of Colorado, Health Science Center. 2015. [acceso 23/11/2023] Disponible en: <http://cbs.lf1.cuni.cz/mutations.php>
5. Mudd SH, Finkelstein JD, Irreverre F, Laster L. Homocystinuria: An Enzymatic Defect. *Science*. 1964;143(3613):1443-5. DOI: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.143.3613.1443>
6. Iacobazzi V, Infantino V, Castegna A, Andria G. Hyperhomocysteinemia: related genetic diseases and congenital defects, abnormal DNA methylation and newborn screening issues. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2014 [acceso 23/11/2023];113(1-2):27-33. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096719214002200>
7. Azzini E, Ruggeri S, Polito A. Homocysteine: it's possible emerging role in at-risk population groups. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020 [acceso 23/11/2023];21(4):1421. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/4/1421>
8. López-Mejía L, Vela-Amieva MB, Ibarra-González I, Fernández-Lainez C, Belmont-Martínez L, López SG, *et al*. Homocistinuria: características clínicas de una cohorte y pautas de atención. *Acta Pediátrica de México*. 2022 [acceso 23/11/2023];43(1):4-13. Disponible en: <https://ojs.actapediatrica.org.mx/index.php/APM/article/view/1495>
9. Morris AAM, Kožich V, Santra S, Andria G, Ben-Omran TIM, Chakrapani AB, *et al*. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. *J of Inher Metab Disea*. 2017;40(1):49-74. DOI: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1007/s10545-016-9979-0>

10. Smith AD, Refsum H. Homocysteine – from disease biomarker to disease prevention. *J Intern Med.* 2021;290(4):826-54. DOI: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/joim.13279>
11. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, *et al.* A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nature Genetics.* 1995 [acceso 23/11/2023];10(1):111-3. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/ng0595-111>
12. Vizcaíno-Salazar GJ. Homocisteína y trastornos neurocognitivos? Una luz al final del túnel? *Medicina & Laboratorio.* 2020 [acceso 23/11/2023];24(2):111-29. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=93446>
13. Grupo de Enfermedades Minoritarias de la Sociedad Española de Medicina Interna. Enfermedades Minoritarias en el Adulto. Homocistinuria. En: J. Gómez Cerezo, C. Moreno de la Santa. 2ª ed. B: S&H Medical Science Service, S.L. 2019. 45-48.
14. Bellamy MF, McDowell IFW. Putative mechanisms for vascular damage by homocysteine. *J of Inher Metab Disea.* 1997;20(2):307-15. DOI: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1023/A%3A1005377310872>
15. Boers GHJ. The case for mild hyperhomocysteinaemia as a risk factor. *J of Inher Metab Disea.* 1997;20(2):301-6. DOI: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1023/A%3A1005325326802>
16. Maryyam M, Kiani K, Bajwa M. Molecular Screening & Influence of Cyp2C9\* 2 Variant with HHC in CVD Patients. [acceso 23/11/2023]. Disponible en: <https://jst.org.in/admin/uploads/JST070512.pdf>
17. Bakker RC, Brandjes DP. Hyperhomocysteinaemia and associated disease. *Pharmacy world & science: PWS.* 1997 [acceso 23/11/2023];19(3):126-32. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/9259028>
18. Al-Sadeq DW, Nasrallah GK. The spectrum of mutations of homocystinuria in the MENA region. *Genes.* [2020 [acceso 23/11/2023];11(3):330. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2073-4425/11/3/330>
19. Wasim M, Awan FR, Khan HN, Tawab A, Iqbal M, Ayesha H. Aminoacidopathies: Prevalence, Etiology, Screening, and Treatment Options. *Biochem Genet.* 2018 [acceso 23/11/2023];56(1-2):7-21. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s10528-017-9825-6>
20. Olivar Roldán J, Fernández Martínez A, Díaz Guardiola P, Martínez Sancho E, Díaz Gómez J, Gómez Candela C. Homocistinuria; curso clínico y tratamiento dietético: a propósito de dos casos. *Nutrición Hospitalaria.* 2012 [acceso

---

23/11/2023];27(6):2133-8.

Disponible

en:

<https://scielo.isciii.es/pdf/nh/v27n6/46casoclinico02.pdf>

### Conflicto de intereses

El autor declara que no existe conflicto de intereses.