

# Homocistinuria: ¿una gran desconocida? Claves para el diagnóstico en atención primaria

M.C. García Jiménez, A. Baldellou Vázquez

Unidad de Enfermedades Metabólicas. Hospital Infantil Universitario «Miguel Servet». Zaragoza

## Resumen

Las homocistinurias abarcan un grupo de errores congénitos del metabolismo de los aminoácidos azufrados que, con una gran heterogeneidad etiológica y clínica, poseen sin embargo una serie de características comunes que justifican la revisión conjunta de su diagnóstico y tratamiento<sup>1-6</sup>. Todos están regidos por una herencia de carácter autosómico recesivo. Habitualmente, se inician durante la infancia, pero pueden hacerlo en cualquier edad de la vida. Sus mecanismos fisiopatológicos, aunque todavía no bien comprendidos por completo, tienen algunos componentes comunes. Las manifestaciones clínicas son de carácter progresivo y cursan, fundamentalmente, con afectación neurológica, oftalmológica, vascular y esquelética.

Dos aspectos de esta patología merecen ser especialmente destacados. Por un lado, es una problemática seguramente mucho más frecuente de lo que se pensaba hasta ahora, debido a que la gran variabilidad en el momento de inicio, así como en la gravedad de los signos y síntomas que los pacientes afectados presentan, hace que las formas paucisintomáticas, o de inicio tardío, pasen desapercibidas o se diagnostiquen en fases muy avanzadas de la enfermedad. Por otro lado, se trata de una patología para la que se dispone actualmente de posibilidades terapéuticas muy efectivas, siempre y cuando se apliquen de forma precoz, antes de que se hayan producido lesiones orgánicas irreversibles.

Es importante que los médicos que atienden a los pacientes con manifestaciones clínicas sospechosas de la enfermedad posean los conocimientos y aptitudes necesarios para iniciar el proceso de diagnóstico y tratamiento de los pacientes.

## Palabras clave

Homocistinurias, errores congénitos del metabolismo, atención primaria.

## Bases biológicas

La homocisteína es un aminoácido que procede de la demetilación de la metionina, aminoácido esencial que forma parte de las proteínas de la dieta. De forma esquemática, la metionina, por medio de la metionina adenosil transferasa (MAT), se transforma en adenosilmetiotina (AdoMet), principal donante

## Abstract

*Title:* Homocystinurias, a great stranger? Keys for the primary care diagnosis

The homocystinurias comprise a congenital error of the sulphur-containing amino acids metabolism, that with a great etiological and clinical heterogeneity, they possess a series of common features that justify the whole revision of their diagnosis and treatment. All of them are governed by an autonomic inheritance recessive nature, autosomal recessive diseases. Usually, the disease is diagnosed during the childhood, but they can appear at any age. Although not still well-understood, their pathogenically mechanisms have some common features. The clinical manifestations are of progressive nature and mainly with neurological, ophthalmologic, vascular and skeletal involvement.

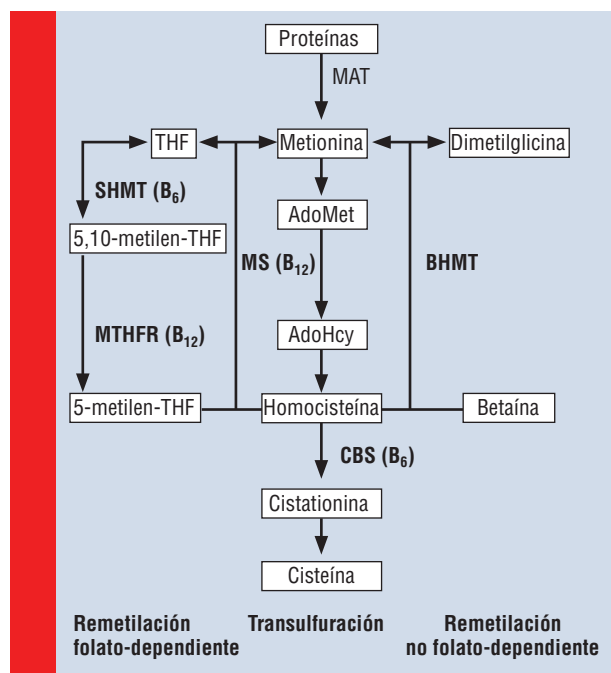
It is worth emphasizing two aspects of this pathology. On one hand, it is a probably a more frequent problematic than what has been thought up to date, given that the great variability at onset and the seriousness of the signs and symptoms that the patients might show, make that the paucisymptomatic forms or late onset pass unnoticed or are diagnosed in advanced phases of the disease. On the other hand, it has to do with a pathology for which there are very efficacious therapeutic possibilities at present as long as it is applied early, before irreversible organic lesions have occurred. It is important that doctors who see patients with suspected clinical manifestations of the disease have the necessary knowledge and skills to start the diagnosis process and treatment of the patients.

## Keywords

Homocystinurias, congenital errors of metabolism, primary care.

de grupos metilos para el organismo. De este modo, la AdoMet se transforma en adenosilhomocisteína (AdoHcy), que a su vez es transformada en homocisteína.

A partir de este punto, la homocisteína tiene tres opciones metabólicas. Mediante una transulfuración irreversible es convertida en cistationina por medio de la cistationina  $\beta$ -sintasa (CBS) que tiene la vitamina B<sub>6</sub> como cofactor. Pue-

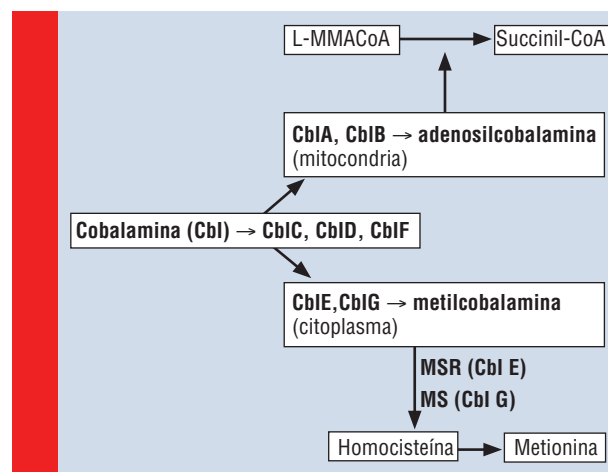


**Figura 1.** Esquema del metabolismo de la homocisteína. NAT: metionina adenosil transferasa; MS: metionina sintasa; CBS: cistationina beta-sintasa; BHMT: betaína homocisteína metiltransferasa; MTHFR: metilentetrahydrofolato reductasa; SHMT: serina hidroximetilasa

de ser remetilada a metionina por medio de la betaína-homocisteína metiltransferasa (BHMT), aceptando un grupo metilo procedente de la betaína. Puede ser remetilada a metionina mediante la metionina sintasa (MS), que utiliza la CblG como cofactor (previamente ha sido reducida por la metionina sintasa reductasa [MSR] que usa la CblE como cofactor), recibiendo el grupo metilo de la 5-metilentetrahidrofolato.

Esta última es convertida en tetrahydrofolato (THF), que a su vez se convierte en 5,10-metilentetrahydrofolato, que es transformado en 5-metilentetrahydrofolato mediante la enzima metilentetrahydrofolato reductasa (MTHFR), que utiliza la vitamina B<sub>2</sub> como cofactor (figuras 1 y 2).

Por tanto, la regulación de los niveles de homocisteína depende de la ingesta de metionina, de la actividad de un conjunto de enzimas y cofactores que intervienen en los procesos de transulfuración y remetilación y del autocontrol establecido en las propias vías metabólicas. Ante una elevada ingesta proteica o de metionina, la homocisteína es catabolizada por la vía de la transulfuración, transformándose en cisteína y eliminándose por la orina en forma de sulfato. Si la ingesta de metionina es baja, la homocisteína se remetiliza, formándose metionina y S-adenosilmetionina. Cuando la homocisteína intracelular aumenta de un modo inadecuado, es exportada activamente al compartimento extracelular. La concentración de homocisteína plasmática es fiel reflejo de la AdoHcy y de la homocisteína



**Figura 2.** Esquema del metabolismo intracelular de la vitamina B<sub>12</sub>. L-MMACoA: metilmalonil coenzima A; succinil-CoA: succinil coenzima A; MSR: metionina sintasa reductasa; MS: metionina sintasa

intracelular y de la integridad de los mecanismos implicados en su metabolismo. En el torrente sanguíneo circula fundamentalmente en forma oxidada (98%) y unida en gran parte a la albúmina (75%). La homocisteína total (tHcy) a la que habitualmente se hace referencia, comprende toda la homocisteína presente en forma oxidada, reducida, ligada a proteínas o libre<sup>1,5</sup>.

Cualquier alteración de estas vías metabólicas da lugar en todos los casos a unos niveles de tHcy elevados en plasma, que generan alteraciones orgánicas y funcionales, más o menos relevantes en función de su gravedad, del tiempo de exposición a los niveles elevados y de la vía metabólica responsable de su desarrollo. Como consecuencia de esta hiperhomocisteinemia, tiene lugar un aumento de su eliminación por la orina, origen del nombre genérico inicial de esta patología: homocistinuria.

Todos los defectos génicos responsables de la hiperhomocisteinemia están regidos por una herencia de carácter autosómico recesivo, y para todos se ha identificado la enzima responsable y el gen encargado de su codificación (tabla 1).

Se trata de entidades que se han considerado poco frecuentes, tanto individualmente como en conjunto, del orden de 1/200.000-300.000 recién nacidos, aunque se conoce la existencia de notables variaciones étnicas. Sin embargo, debido a la progresiva instauración de los programas de cribado neonatal, y especialmente a la búsqueda sistemática de esta patología en los pacientes con manifestaciones clínicas compatibles (y no sólo en los que presentan un fenotipo «clásico»), existe una creciente evidencia de 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 frecuente<sup>2,6-8</sup>.

TABLA 1

**Homocistinurias congénitas**

Deficiencia enzimática	Gen Localización	OMIM
Cistationina $\beta$ -sintasa CBS	CBS 21q22.3	236200
Metilentetrahidrofolato reductasa MTHFR	MTHFR 1p36.3	236250
Metionina sintasa, CblG MS	MTR 1q43.3	250940
Metionina sintasa reductasa, CblE MSR	MTRR 5p15.2-15.3	236270
Cobalamina C CblC	MMACHC 1p34.1	277400
Cobalamina D CblD	CZORF25 2q23.2	227410
Cobalamina F CblF	LMBRD1 6q13	277380
Transcobalamina II TC II	22q11.2-qter	275350

**Hiperhomocisteinemia**

La hiperhomocisteinemia se define por niveles plasmáticos superiores a 15 nmol/mL, con independencia del aumento progresivo que experimentan con la edad<sup>2,4,5</sup>.

Se consideran hiperhomocisteinemias moderadas cuando la homocisteína permanece por debajo de 20-30 nmol/mL. Se deben en la mayoría de las ocasiones a factores ambientales, la edad avanzada, las deficiencias en la ingesta de vitaminas del grupo B o de folato, los hábitos de vida no saludables (sedentarismo, tabaquismo, alcoholismo, ingesta excesiva de café) y los efectos secundarios de algunos fármacos (antagonistas del ácido fólico, carbamacepina, óxido nítrico, metotrexato, colestiramina, niacina, etc.). La concurrencia de alguno de estos agentes exógenos con la presencia del polimorfismo termolábil del gen *MTHFR* (677C→T) o de la mutación R506Q del factor de Leiden favorece la aparición de los aumentos moderados de la homocisteína.

Estos aumentos se han considerado un factor independiente de riesgo cardiovascular y de múltiples patologías (trastornos del desarrollo del feto, trastornos psiquiátricos, demencia senil, cáncer, etc.), sin que exista una clara demostración de estas posibilidades a causa de la dificultad de los estudios epidemiológicos. Su tratamiento es el específico de su etiología y, en general, se basa en la instauración de un régimen de vida sano, de una dieta equilibrada y del aporte de las vitaminas deficientes<sup>7</sup>.

Las hiperhomocisteinemias debidas a errores congénitos del metabolismo cursan con niveles de tHcy plasmática muy elevados (entre 50 y 2.000 nmol/mL) y un aumento de la eliminación de homocisteína por la orina<sup>4</sup>. El diagnóstico y el tratamiento

de este grupo de enfermedades metabólicas hereditarias constituyen el objeto de esta revisión.

De todos modos, no existe siempre una correlación absoluta entre los niveles de tHcy y su etiología, por lo que toda hiperhomocisteinemia detectada debe ser en principio investigada adecuadamente, con el fin de identificar su origen y establecer su tratamiento.

**Fisiopatología**

Aunque no está dilucidado en todos sus aspectos, parece que en los defectos de cistationina  $\beta$ -sintasa, la hiperhomocisteinemia *per se* es el principal factor desencadenante de los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad. En las otras causas de hiperhomocisteinemia-homocistinuria de origen génico, los mecanismos fisiopatológicos son muy poco conocidos y en ellos inciden los efectos que en las estructuras celulares originan las alteraciones del metabolismo de la cobalamina y del ácido fólico.

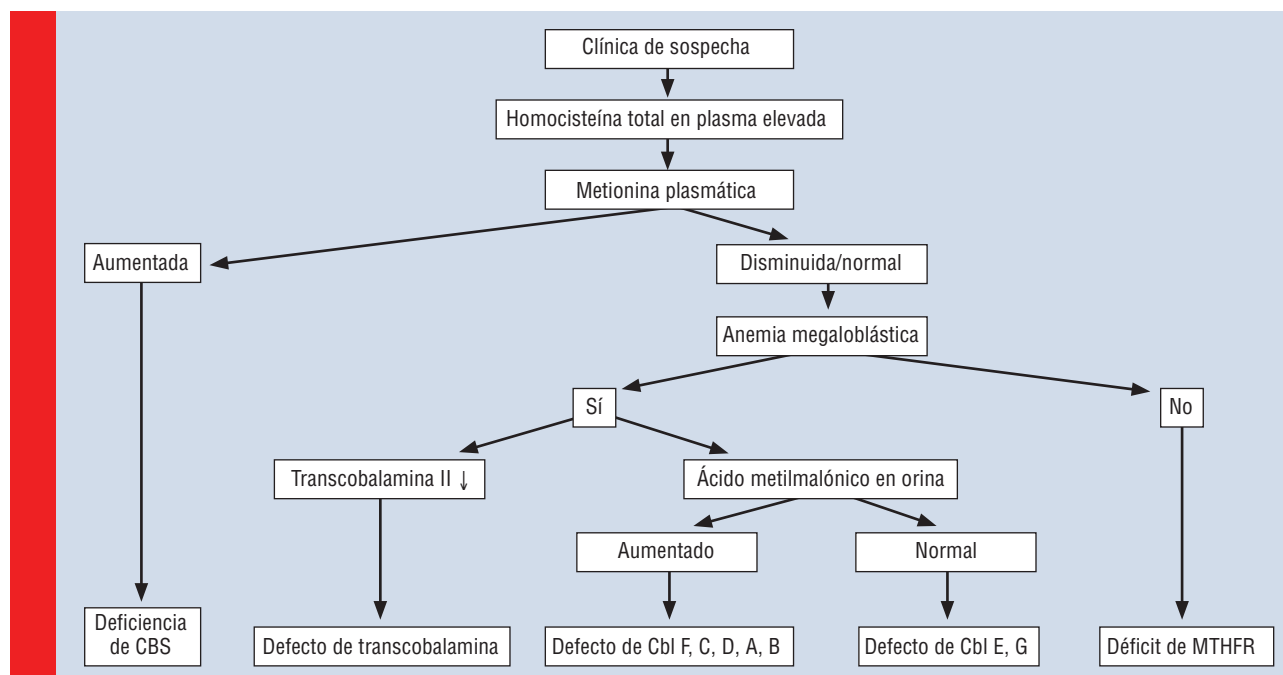
El daño vascular y las complicaciones tromboembólicas parecen deberse a sus efectos sobre la adherencia plaquetaria, el endotelio de los vasos sanguíneos y los factores de coagulación. El mecanismo intermedio de estas acciones podría ser un aumento de la peroxidación del ácido araquidónico. Los factores genéticos de riesgo adicionales pueden ser también la coexistencia de homocigosis para el factor V de Leiden, que disminuye la actividad de la proteína C favoreciendo la trombosis venosa, y la de homocigosis para la mutación termolábil C677T de la *MTHFR*<sup>7,9</sup>.

Otro de sus efectos, una anomalía estructural del colágeno, provoca anormalidades de la piel, las articulaciones y el esqueleto, responsables del fenotipo clásico «marfanoide» de estos pacientes, mientras que la luxación del cristalino se debe más probablemente a alteraciones de la estructura de la fibrilina<sup>5,10</sup>.

El retraso mental parece estar relacionado con la inhibición competitiva que el aumento de homocisteína y metionina genera en el transporte de aminoácidos al cerebro a través de la barrera hematoencefálica, y al consiguiente trastorno de la síntesis de neurotransmisores, con el déficit de cistationina (aminoácido muy importante en la composición cerebral) y con la presencia de accidentes cerebrovasculares recidivantes secundarios a la enfermedad trombótica<sup>2,3,5</sup>.

**Diagnóstico****Diagnóstico sistemático neonatal**

El cribado neonatal para la homocistinuria «clásica por déficit de  $\beta$ -sintasa», mediante la lectura de la metionina por técnica de espectrometría de tándem de masas en muestra de sangre seca en papel de filtro, que se está introduciendo progresivamente en los programas de cribado neonatal «ampliado», es capaz de identificar un gran número de estas clases de homocistinurias<sup>11-14</sup>.



**Figura 3.** Algoritmo diagnóstico de las homocistinurias. CBS: cistationina  $\beta$ -sintasa; Cbl: cobalamina; MTHFR: metilentetrahidrofolato reductasa.

Mientras esta técnica no sea de uso universal, y teniendo en cuenta la existencia de formas que cursan con perfiles bioquímicos prácticamente normales en el recién nacido, el diagnóstico seguirá dependiendo de la habilidad del médico responsable de la atención de los pacientes que presenten signos o síntomas compatibles con esta patología.

### Sintomatología clínica

El diagnóstico clínico de esta patología se ha infravalorado, por el desconocimiento de la historia natural de la enfermedad y a causa de las dificultades que plantea su identificación en la práctica médica.

Las enfermedades que cursan con hiperhomocisteinemia-homocistinuria tienen una gran heterogeneidad clínica, de tal modo que los síntomas abarcan un continuo que va desde individuos asintomáticos o paucisintomáticos a otros con graves formas sistémicas, prácticamente incompatibles con la supervivencia. Presentan, asimismo, una gran variabilidad en la cronología de aparición de los síntomas, que pueden tener su inicio durante la vida intrauterina, en las primeras semanas o meses de vida, en la edad infantojuvenil y en la edad adulta. Finalmente, pueden presentarse de un modo agudo con una grave afectación del estado general, de forma crónica y progresiva, pero también con manifestaciones sistémicas, o de un modo monosintomático con afectación de un solo órgano o aparato. En general, cuanto más precoz es el inicio de la enfermedad, más graves y generalizadas suelen ser las manifestaciones clínicas y peor es el pronóstico de los pacientes afectados<sup>2,5,14-16</sup>.

De cualquier manera, y de un modo esquemático, los defectos de CBS y los de MTHFR cursan con las manifestaciones clásicas de la homocistinuria, mientras que los defectos de la metionina sintasa, la metionina reductasa y el metabolismo de la cobalamina y de la transferrina II cursan con una patología hematológica y del sistema nervioso central (SNC) (tabla 2).

Considerando todos estos factores, pueden definirse unas poblaciones de riesgo en las que debe descartarse sistemáticamente la presencia de esta patología. De un modo esquemático, los recién nacidos van a presentar manifestaciones generalizadas con clínica predominante del SNC o hematológicas. Durante la infancia, las alteraciones progresivas del SNC, esqueléticas y oftalmológicas son las manifestaciones habituales. En el adulto, la sintomatología más llamativa son los fenómenos tromboembólicos, por lo que es muy importante plantear el diagnóstico diferencial de la hiperhomocisteinemia ante cualquier embolia o tromboflebitis en esta edad de la vida. Finalmente, ante cualquier encefalopatía o coma neurológico de causa desconocida, debe descartarse sistemáticamente la presencia de un error congénito del metabolismo de la homocisteína (tabla 3).

### Diagnóstico bioquímico

El aumento de la tHcy en plasma es el común denominador de todas las homocistinurias. Este aumento, que varía en su magnitud de unas formas a otras y de unos pacientes a otros, se acompaña de otras alteraciones características de los aminoácidos, ácidos orgánicos y vitaminas, en función del defecto metabólico de que se trate (figuras 1 y 2). En general, el perfil

**TABLA 2**

**Síntomas generales de las homocistinurias en función de su etiología**

Patología	Clínica más característica
Cistationina β-sintasa Metilentetrahidrofolato reductasa	<p>Anomalías oculares:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ectopia <i>lentis</i></li> <li>• Miopía</li> <li>• Glaucoma</li> <li>• Degeneración retiniana</li> </ul> <p>Tastornos esqueléticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Osteoporosis, escoliosis</li> <li>• Aracnodactilia, hábito «marfanoide»</li> <li>• <i>Genu valgo, pes cavus, pectus excavatum</i></li> <li>• Rigideces articulares</li> </ul> <p>Alteraciones del SNC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Retraso del desarrollo</li> <li>• Retraso cognitivo</li> <li>• Crisis paroxísticas</li> <li>• Trastornos psiquiátricos</li> </ul> <p>Patología vascular:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tromboembolias</li> </ul>
Transferrina II Cobalamina C, D y F MS y MSR (Cbl E y G)	<p>Alteraciones hematológicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pancitopenia</li> <li>• Anemia megaloblástica</li> </ul> <p>Alteraciones del SNC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Encefalopatía neurodegenerativa</li> </ul> <p>Aciduria metilmalónica (en C, D y F)</p>

bioquímico ofrece una orientación diagnóstica lo suficientemente precisa como para iniciar el tratamiento antes de recibir la confirmación del defecto enzimático o molecular<sup>17</sup> (tabla 4).

**Tratamiento**

El tratamiento de las homocistinurias es una verdadera emergencia médica. Debe iniciarse lo antes posible, ya que en muchos pacientes es capaz de evitar la producción de daños orgánicos irreversibles, o de limitar su alcance cuando éstos ya se han producido. En todos los casos mejora notablemente la evolución clínica de los individuos afectados.

De acuerdo con la fisiopatología de la enfermedad y el tipo de tratamiento, es conveniente considerar por separado el tratamiento del defecto de transulfuración de los defectos de remetilación de la homocisteína y de los defectos de transcobalamina II (tabla 5).

El defecto de transulfuración por déficit de CBS y algunos defectos de remetilación de la homocisteína (CblE) son los que suelen responder más favorablemente al tratamiento. Incluso algunas formas de déficit de CBS son sensibles al tratamiento

**TABLA 3**

**Homocistinuria. Manifestaciones clínicas más frecuentes en cada edad de la vida**

Época de la vida	Síntomas de alarma
Recién nacidos	Pancitopenia Anemia megaloblástica Hipotonía Encefalopatía
Niños	Retraso en el desarrollo Retraso cognitivo Convulsiones Trastornos del comportamiento Ectopia <i>lentis</i> Alteraciones esqueléticas «marfanoideas»
Adultos	Tromboembolia Ectopia <i>lentis</i> Osteoporosis
En cualquier edad de la vida	Encefalopatía de causa desconocida

**TABLA 4**

**Perfil bioquímico de las homocistinurias**

Deficiencia enzimática	Sangre	Orina
Cistationina β-sintasa CBS	Homocist(e)ina ↑ Metionina ↑ Cistina ↓	Homocisteína ↑
Metilentetrahidrofolato reductasa MTHFR	Homocist(e)ina ↑ Metionina ↓	Homocisteína ↑
Metionina sintasa CblG MS	Homocist(e)ina ↑ Metionina n/↓ Anemia macrocítica	Homocisteína ↑
Metionina sintasa reductasa, CblE MSR	Homocist(e)ina ↑ Metionina n/↓ Anemia macrocítica	Homocisteína ↑
Cobalamina C CblC	Homocist(e)ina ↑ Metionina n/↓ Anemia macrocítica Nutropenia Trombopenia	Homocisteína ↑ AMM ↑
Cobalamina D CblD	Homocist(e)ina ↑ Metionina ↓	Homocisteína ↑ AMM ↑
Cobalamina F CblF	Homocist(e)ina ↑ Metionina n/↓ Cobalamina n/↓ Anemia macrocítica Nutropenia Trombopenia	Homocisteína ↑ AMM ↑
Transcobalamina II TC II	Homocist(e)ina n/↑ Metionina n/↓ Transcobalamina II ↓↓ Anemia macrocítica Nutropenia Trombopenia	Homocisteína n/↑ AMM n/↑

TABLA 5

**Dietas y fármacos utilizados en las homocistinurias**

Medicación Dieta	Dosis	Observaciones
Dieta limitada en metionina en función de la homocisteína total	Respetar las necesidades mínimas de metionina: 5-35 mg/kg/día, según la edad	Importante en el neonato y en el lactante. En el adolescente y el adulto es suficiente una modesta restricción proteica
Suplemento de aminoácidos sin metionina	Para cubrir las necesidades proteicas en cada edad	Si es necesaria
Suplemento de cistina	100-200 mg/kg/día	Si es necesaria
Piridoxina	50-200 mg/día	Según la edad
Ácido fólico	2-5 mg/día	
Hidroxibalamina	0,5-1 mg/día	Oral o i.m., según la patología
Betaína anhidra (Cystadane®)	75 mg/kg/día-10 g/día, según la edad	Si es necesaria
Riboflavina	5-10 mg/día	En el déficit de MTHFR
Ácido acetilsalicílico	100 mg/día	Si está indicado
Vitamina C	1.000 mg/día	Si está indicada

en dosis farmacológicas de vitamina B<sub>6</sub>. El resto de defectos de la remetilación tienen un peor pronóstico, incluso con el tratamiento adecuado<sup>3,5,14,18</sup>.

#### **Tratamiento del defecto de transulfuración (deficiencia de cistationina beta-sintasa)**

El objetivo principal es conseguir valores lo más normales posible de homocisteína (<60 nmol/mL) y de cistina (40-80 nmol/mL). Si el tratamiento se realiza desde el nacimiento, se puede evitar el daño cerebral. Cuando se inicia en épocas más avanzadas de la vida, es posible disminuir el grado de afectación del SNC y prevenir en gran medida los episodios tromboembólicos.

En el recién nacido y en el lactante es necesario y urgente instaurar una dieta limitada en metionina (respetando el aporte de las necesidades mínimas), junto con el tratamiento con vitamina B<sub>6</sub>, a fin de comprobar si es una forma «vitamina B<sub>6</sub>-sensible», y complementar con ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub>, para cubrir sus posibles depleciones.

En el neonato el tratamiento de prueba consiste en 100 mg de vitamina B<sub>6</sub> cada 12 horas y 5 mg al día de ácido fólico durante una semana; después de esta etapa, la dosis de B<sub>6</sub> puede llegar hasta los 500-1.000 mg/día. Si con la dieta y este tratamiento se consiguen niveles de tHcy inferiores a 60 nmol/mL, puede normalizarse progresivamente la dieta para comprobar si la respuesta es parcial o total a la vitamina B<sub>6</sub>. Si con el tratamiento de prueba no se consiguen los niveles de tHcy de-

seados, deberá mantenerse la dieta de por vida, además de la vitamina B<sub>6</sub>, el ácido fólico y la vitamina B<sub>12</sub> en las dosis adecuadas, en función de la edad del paciente.

La dieta limitada en metionina habitualmente debe complementarse con un suplemento proteico sin metionina, a fin de asegurar el aporte proteico necesario para el adecuado crecimiento y el desarrollo de los pacientes.

Si la dieta limitada en metionina no es capaz de normalizar los niveles de homocisteína, o éstos resultan muy inestables, debe añadirse al tratamiento betaína anhidra (Cystadane®), con el fin de remetilizar la homocisteína en metionina (es preciso prestar atención especial en el momento de la alimentación complementaria). Como efecto secundario al tratamiento con betaína, los niveles de metionina aumentan notablemente, al parecer sin efectos secundarios, aunque no se recomienda alcanzar valores superiores a 1.000-1.500 nmol/mL.

Si con el tratamiento no se consiguen valores normales de cistina, puede estar indicado un suplemento diario de este aminoácido<sup>18,19</sup>.

En el adolescente y en el adulto, la estrategia terapéutica es la misma, pero la dieta limitada en metionina tiene menos importancia y puede ser suficiente una ligera restricción proteica, junto con el tratamiento con betaína, ácido fólico, vitamina B<sub>12</sub> y vitamina B<sub>6</sub>. En función de las manifestaciones clínicas, puede añadirse un tratamiento antitrombótico con vitamina C y ácido acetilsalicílico<sup>18,20</sup>.

#### **Tratamiento de los defectos de remetilación: deficiencia de metilcobalamina (Cbl E y G), o de adenosilcobalamina y de metilcobalamina (Cbl F, C y D)**

Asimismo, el objetivo es normalizar en lo posible los niveles de homocisteína y de cistina, y corregir los trastornos hematológicos concomitantes mediante la administración del cofactor deficiente. La respuesta terapéutica que se obtiene es muy variada, y depende de la precocidad del tratamiento, la etiología y la mutación responsable de la enfermedad<sup>18</sup>.

La base del tratamiento es en todos los casos la administración de hidroxibalamina por vía intramuscular, en dosis de 1 mg/día, y la dieta restringida en proteínas. Con ello se suele normalizar el perfil bioquímico de los pacientes, pero la evolución clínica es muy poco predecible.

En los defectos de metilcobalamina (Cbl E y G), si con ello no se normalizan los niveles de homocisteína, se debe añadir betaína para forzar su remetilación a metionina. En general, las mejores respuestas terapéuticas se obtienen en los pacientes con déficit de CblE, en los que la manifestación clínica más característica es la anemia megaloblástica, la leucopenia y la trombopenia.

En los defectos de adenosilcobalamina y de metilcobalamina (Cbl F, C y D), además de la administración de hidroxibalamina y betaína, se ha empleado también un suplemento de me-



tionina para normalizar la hipometioninemia habitual en estos pacientes.

#### **Tratamiento de los defectos del «MTHFR»**

El tratamiento precoz con betaína y suplemento de metionina parece fundamental para asegurar la mejor evolución posible. Suele complementarse el tratamiento con una combinación de ácido fólico, vitamina B<sub>6</sub>, cobalamina y riboflavina, pero es difícil valorar su eficacia en estos pacientes.

#### **Tratamiento de los defectos de transcobalamina II**

El tratamiento de elección es la hidroxicobalamina o la cianocobalamina para normalizar los niveles sanguíneos de cobalamina, complementado con ácido fólico. ■

### **Bibliografía**

- Rosemblatt DS, Fenton WA. Inherited disorders of folate and cobalamin transport and metabolism. En: Scriver CR, Beaudet AI, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited diseases*. Nueva York: McGraw Hill, 2001; 3.897-3.933.
- Mudd SH, Levy HL, Kraus C. Disorders of transsulfuration. En: Scriver CR, Beaudet AI, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited diseases*. Nueva York: McGraw Hill, 2001; 2.007-2.056.
- Orenda M, Zeman CJ, Stabler SP, Allen RH, Kraus JP, Bodamer O, et al. Homocystinuria due to cystathionine b-synthase deficiency: novel biochemical findings and treatment efficacy. *J Inherit Metab Dis*. 2003; 26: 761-773.
- Dalmau J. Importancia de la homocistinuria en pediatría. *Acta Pediatr Esp*. 2003; 61: 592-594.
- Andria G, Fowler B, Sebastio G. Disorders of sulfur amino acid metabolism. En: Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G, Walter JH, eds. *Inborn metabolic diseases. Diagnosis and treatment*. Heidelberg: Springer, 2006; 273-282.
- Rosenblatt DS, Fowler B. Disorders of cobalamin and folate transport and metabolism. En: Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G, Walter JH, eds. *Inborn metabolic diseases. Diagnosis and treatment*. Heidelberg: Springer, 2006; 341-356.
- Castro R, Rivera I, Blom HJ, Jakobs C, Tavares de Almeida I. Homocysteine metabolism, hyperhomocysteinaemia and vascular disease: an overview. *J Inherit Metab Dis*. 2006; 29: 3-20.
- Refsum H, Fredriksen A, Meyer K, Ueland PM, Kase BF. Birth prevalence of homocystinuria. *J Pediatr*. 2004; 144: 830-832.
- Wilcken DEL. Overview of inherited metabolic disorders causing cardiovascular disease. *J Inherit Metab Dis*. 2003; 26: 245-257.
- Parrot F, Redonnet-Vernhet J, Lacombe D, Gin H. Osteoporosis in late-diagnosed adult homocystinuric patients. *J Inherit Metab Dis*. 2000; 23: 338-340.
- Pollitt RJ. International perspectives on newborn screening. *J Inherit Metab Dis*. 2006; 29: 390-396.
- Pollitt RJ. Introducing new screens: why are we all doing different things? *J Inherit Metab Dis*. 2007; 30: 423-429.
- Lindner M, Abdoh G, Fang-Hoffmann J, Shabeck N, Al Sayrafi MA, Al Janahi MA, et al. Implementation of extended neonatal screening and a metabolic unit in the State of Qatar: developing and optimizing strategies in cooperation with the Neonatal Screening Center in Heidelberg. *J Inherit Metab Dis*. 2007; 30: 522-529.
- Couce Pico ML, Fraga Bermúdez JM. Homocistinuria y alteraciones del metabolismo de folatos y vitamina B<sub>12</sub>. En: Sanjurjo P, Baldellou A, eds. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. Madrid: Ergon S.A., 2006; 358-366.
- Birnbaum T, Blom HJ, Prokisch H, Hartig M, Klopstock T. Methyl-ene-tetrahydrofolate reductase deficiency (homocystinuria type II) as a rare cause of rapidly progressive tetraspasticity and psychosis in a previously healthy adult. *J Neurol*. 2008; 255: 1.845-1.846.
- Tavil B, Kalkanoglu Sipri HS, Coskun T, Gurgey A, Ozyurek E, Dursun A, et al. Haematological findings in children with inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis*. 2006; 29: 607-611.
- Skovby F. Disorders of sulphur amino acids. En: Blau N, Durane M, Blaskovics MB, Gibson K, eds. *Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases*. Berlín: Springer-Verlag, 2003; 243-260.
- Wilcken B. Disorders of sulfur amino acid metabolism. En: Blau N, Hoffmann GF, Leonard J, Clarke JTR, eds. *Physician's guide to the treatment and follow-up of metabolic diseases*. Berlín: Springer-Verlag, 2006; 105-115.
- Lee PJ, Briddon A. A rationale for cystine supplementation in severe homocystinuria. *J Inherit Metab Dis*. 2007; 30(1): 35-38.
- Yap S. Classical homocystinuria: vascular risk and its prevention. *J Inherit Metab Dis*. 2003; 26: 259-265.