

HOSPITAL INFANTIL DÓCENTE DE MATANZAS ELISEO "NOEL" CAMAÑO

Homocistinuria

Presentación de un caso en un niño de la raza negra*

Por los Dres.:

JOSÉ M. GONZÁLEZ HERNÁNDEZ,** MARÍA DE J. OLIVA BARREIRO,***
MANUEL BLANCO CASTRO**** Y LORENZO HEREDIA DEL PORTAL*****

González Hernández, J. M. et al. *Homocistinuria. Presentación de un caso en un niño de la raza negra.* Rev. Cub. Ped. 46: 1, 1974.

Se estudió el caso de un niño de 9 años de edad, de la raza negra, el cual presenta las características clínicas, radiológicas y bioquímicas de una homocistinuria, resultando ser el tercer caso ocurrido en la raza negra descrito en la literatura, y el primero en nuestro país.

Se presenta el caso de un paciente de 9 años de edad, de la raza negra, que ingresa en nuestro hospital por presentar oligofrenia, luxación del cristalino, un síndrome parecido al de Marfán, y la presencia de una excesiva cantidad del aminoácido homocistina en la orina. Se le diagnostica homocistinuria, siendo éste el primer caso reportado en nuestro país.

INTRODUCCION

La homocistinuria es una enfermedad debida a un error congénito del metabolismo del aminoácido metionina, que

contiene azufre en su molécula y es después de la fenilcetonuria la segunda en incidencia.⁶ Genéticamente es de transmisión autosómica recesiva, y se debe a un defecto enzimático por carencia de cistationina-sintetasa,^{8,9,17} enzima que interviene en la transformación de la homocisteína en cistationina, oxidándose la homocisteína en homocistina y apareciendo ésta en cantidad apreciable en la orina y en la sangre.^{9,19} La primera descripción de este trastorno metabólico fue realizada en 1962 por *Carson, Casworth, Dent, Field, Neill y Westall* en Islandia del Norte y presentado en el décimo Congreso Internacional de Pediatría en Lisboa (publicado en octubre de 1962); simultáneamente por *Gerritsen Vaugh and Waisman* en Madison Wis (diciembre de 1962).¹⁰

Desde la primera descripción hecha por los autores antes mencionados, se conocen unos 90 casos de esta enfermedad.^{9,10}

Clinicamente se caracteriza por presentar oligofrenia, ectopía del cristalino, un fenotipo parecido al que presenta al

* II Jornada Provincial de Pediatría junio 1ro. y 2 de 1973, Matanzas.

** Especialista de 1er. grado hospital infantil docente de Matanzas, Eliseo "Noel" Camaño, Sta. Isabel y Compostela.

*** Especialista de 1er. grado hospital infantil docente de Matanzas, Eliseo "Noel" Camaño, Sta. Isabel y Compostela.

**** Director laboratorio clínico hospital infantil docente de Matanzas.

***** Bioquímico del hospital docente clínico quirúrgico "José López Tabares" Sta. Rita y San Isidro, Versalles, Matanzas.

síndrome de Marfán y la presencia de homocistina en la orina y en la sangre.^{1,6,9,10} También se consideran como síntomas característicos de esta enfermedad: cabellos rubios, finos y sedosos, marcha patosa, deformidades esqueléticas tales como, genu valgum, pie plano o excavado, articulaciones globulosa, cifoescoliosis, deformidad torácica (*Pectus excavatum*), dolicoestenomelia y aracnodactilia, aunque ésta no es tan severa como la del síndrome de Marfán.^{9,10} La osteoporosis es un signo casi constante en todos los pacientes homocistinúricos, responsable a menudo de fracturas espontáneas.¹ *Morrel-Fletcher, Weilbaecher* y *Dorst* en 1968 revisaron las radiografías de 26 pacientes con homocistinuria y encontraron que en todos, menos uno, había osteoporosis de la columna vertebral y en 18 casos la presentaban en los huesos largos.¹⁵

Se cree que los cambios vasculares, hiperemia y los episodios tromboembólicos son los responsables de las alteraciones que se observan en las epífisis, metáfisis y diáfisis de muchos huesos, así como la irregularidad que presentan los centros de osificación.¹⁶

Casi todos los casos son niños de la raza blanca, presentando estos pacientes un fenotipo característico que lo distingue de las otras enfermedades metabólicas.

Recientemente se han reportado casos de niños de la raza negra. *Hall* y colaboradores en 1965 reportan una familia de la raza negra portadores de homocistinuria.¹³ En 1966 *Robert F. Thomas* y colaboradores, reportan cuatro hermanos en una familia de doce.¹⁸

Nuestro caso es un niño de la raza negra que presenta clínica y bioquímicamente todas las características de esta enfermedad siendo el primer caso reportado en nuestro país.

MATERIAL Y METODO

Se estudió el caso en cuestión, desde el punto de vista clínico, radiológico, electroencefalográfico y bioquímico. Los padres y hermanos se estudiaron clínica y bioquímicamente.

La presencia de metionina y homocisteína en suero y orina del paciente se determinaron mediante cromatografía unidimensional y bidimensional.⁶ Se realizó la prueba del nitroprusiato en orina al paciente, padres y hermanos.² Las cromatografías unidimensionales de suero y orina se colorearon específicamente con el reactivo del iodoplatinato.¹² Además realizamos la prueba de sobrecarga de metionina al paciente, administrándosele 100 mg de metionina por kg de peso por vía oral, realizándole cromatografías unidimensionales de suero y orina en ayunas, 2½, 24 y 48 horas después de la administración de metionina.⁶

Fueron realizadas radiografías de cráneo, tórax, extremidades, pelvis y columna vertebral. Además se realizó estudio electroencefalográfico y exámenes de laboratorio.

Resumen de historia clínica

Paciente F. P. A.; historia clínica No. 33309; 9 años de edad; sexo masculino; raza negra; de procedencia rural, portador de un retraso mental profundo. Ingresó por primera vez en nuestro hospital en noviembre de 1970 por presentar como síntoma principal, dolor y enrojecimiento del ojo derecho; se le diagnosticó glaucoma agudo, secundario a una subluxación del cristalino en la cámara anterior de dicho ojo y es intervenido quirúrgicamente.

En febrero de 1971 reingresa, por presentar, esta vez, fotofobia en el ojo izquierdo con dificultad para la visión en esta ocasión el diagnóstico es, glaucoma agudo, secundario a subluxación del cristalino en cámara anterior del ojo izquierdo, aplazándose la operación debido a que el niño comenzó a presentar

convulsiones tónico-clónicas generalizadas con pérdida del sensorio. En julio de 1971 reingresa con el mismo cuadro clínico del ingreso anterior, siendo intervenido quirúrgicamente y

trasladado posteriormente a nuestro servicio por presentar síntomas similares a los que se manifiestan en el síndrome de Marfán, (Figs. 1 y 2).



Fig. 1.



Fig. 2.

Examinamos al niño y constatamos que presenta como síntomas principales oligofrenia, antecedentes de haber sido operado de luxación del cristalino en ambos ojos y un síndrome semejante al de Marfán; planteado el diagnóstico de homocistinuria, se le practica una prueba de cianuronitroprusiato en la orina siendo ésta positiva y presentando la muestra un color rojo púrpura.

Se le da el alta y se cita a consulta para hacer estudio cromatográfico en orina y en suero, no concurriendo a nuestra consulta hasta noviembre de 1972, que ingresa por presentar un status epiléptico, complicándose posterior-

mente con una sepsis aguda a pseudomona aeruginosa, dándosele el alta a los 60 días después.

En los antecedentes patológicos familiares no hay enfermedades hereditarias. Los padres y 5 hermanos son saludables; a todos se les practicó la prueba del cianuronitroprusiato con resultados negativos, presentando todos un fenotipo normal.

Entre los antecedentes natales, prenatales y pos-natales, la madre no presentó enfermedad en el curso de la gestación, el embarazo fue a término y el parto normal con un peso de 7.11 lbs.

En cuanto a desarrollo psicomotor, el niño sostuvo la cabeza a los 5 meses y caminó a los 18; no tiene control esfinteriano; en su conducta motora es un niño que deambula libremente, es activo en sus movimientos, el lenguaje es de convivencia, sencillo para entenderse con los familiares. Adaptación social y familiar; presenta retraso mental profundo (uligofrenia).

Entre los antecedentes patológicos personales presentó convulsiones por primera vez a

los 4 años de edad, además sarampión y varicela.

Al examen físico general tenemos un niño con una facies inexpressiva, que deambula libremente, hiperactivo, con marcha patosa, con un peso de 51 lbs, no pudiéndose obtener la talla por no cooperar el niño. Cráneo con un aumento de la longitud anteroposterior, cara de configuración normal, nariz de base ancha, visión deficiente en ambos ojos, cuello sin alteraciones (Figs. 3-A y 3-B).



Fig. 3-A.



Fig. 3-B.

En el tórax observamos escoliosis a convexidad izquierda, discreto pectus excavatum. Extremidades largas y delgadas, con aumento de volumen en articulación de las rodillas, genu valgum y pies planos (Figs. 1-2-4-5).

Al examen físico de los aparatos: circulatorio, respiratorio, digestivo, genitourinario, endocrino y hemolinfopoyético no encontramos alteraciones patológicas.



Fig. 4.



Fib. 5.

Resultados de las investigaciones

Hemograma: hemoglobina 12,5 gm % hematócrito 43 Vol. %.

Eritrosedimentación 36 mm, leucocitos 6 800/MmC. Stab. 0%.

Seg. 50% - eosinófilos 16% - basófilos 0%, monocitos 4%.

Linfocitos 30%.

Examen de orina normal, cardiolipina normal.

Heces fecales negativa. Prueba del cianuronitroprusiato en orina positiva.

Electroencefalograma (resultado): lento paroxístico, descargas periódicas de gran voltaje generalizadas y algunos aislados en occipital I. Figs. 6A-6B-6C-6D).

Estudio radiográfico

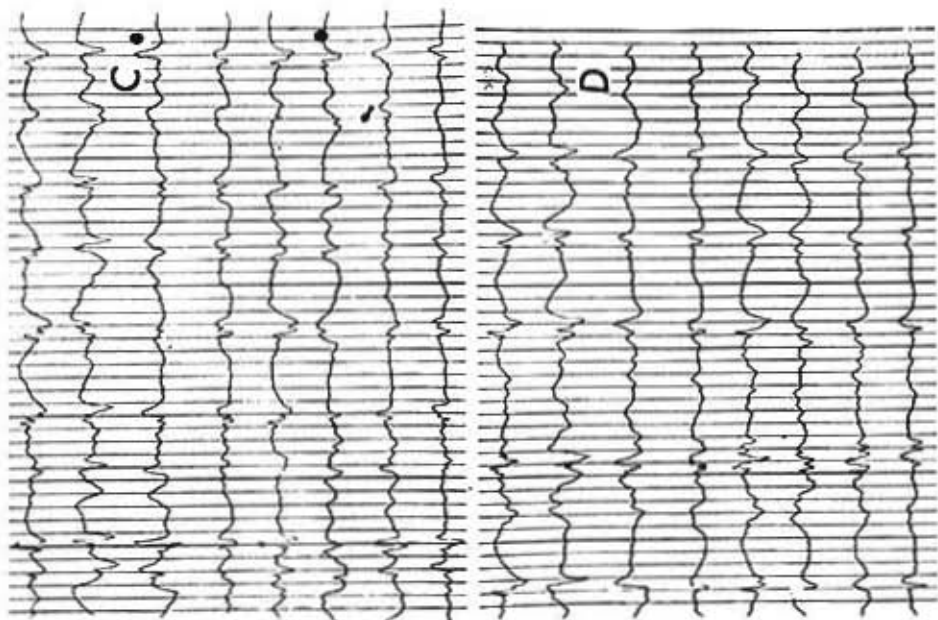
Radiografía de tórax: Fractura con formaciones de callo óseo en clavícula derecha (Fig. 7).

Columna dorsolumbar: Escoliosis dorsal a convexidad izquierda, vértebras dorsales osteoporóticas (Fig. 8).

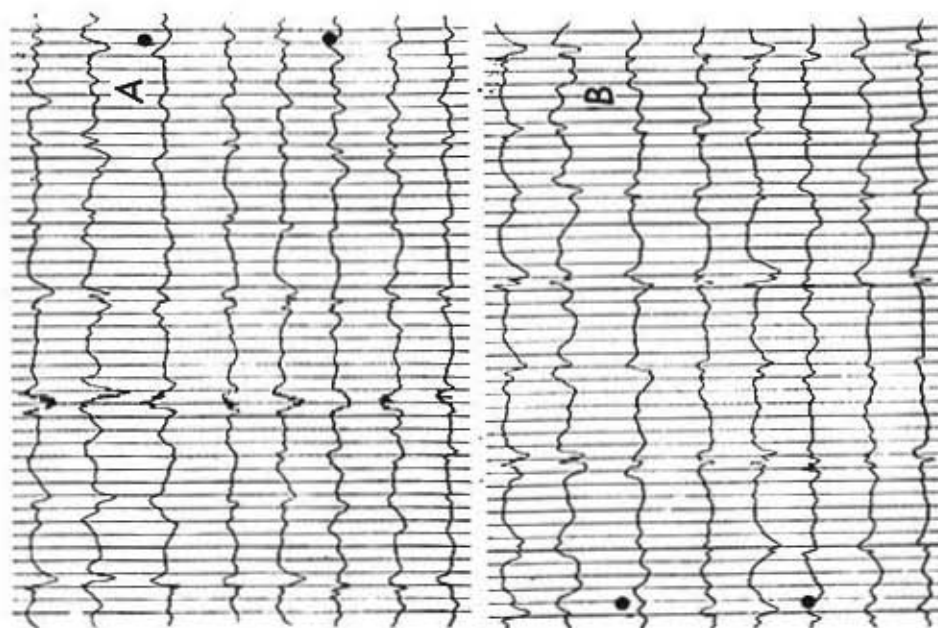
Extremidades superiores: La edad ósea corresponde a un varón de seis años de edad. Los huesos del carpo están osteoporóticos. Irregularidad del platillo epifisario distal del cúbito (Figs. 9-10).

Extremidades inferiores: Genu valgum. Signos de desmineralización de los elementos óseos de las rodillas (Fig. 11).

Cráneo: Dolicocefálico. Calota descalcificada (Fig. 12).



Figs. 6C y 6D.



Figs. 6A y 6B.

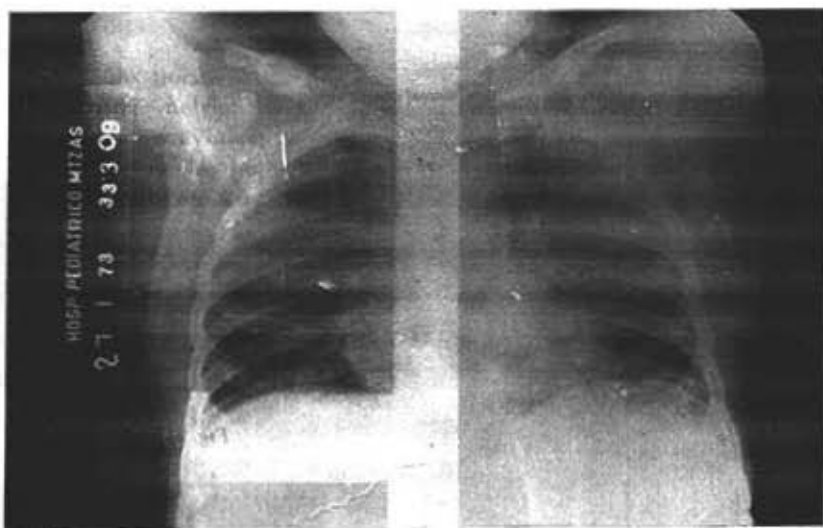


Fig. 7.



Fig 8.



Fig. 9 y 10.

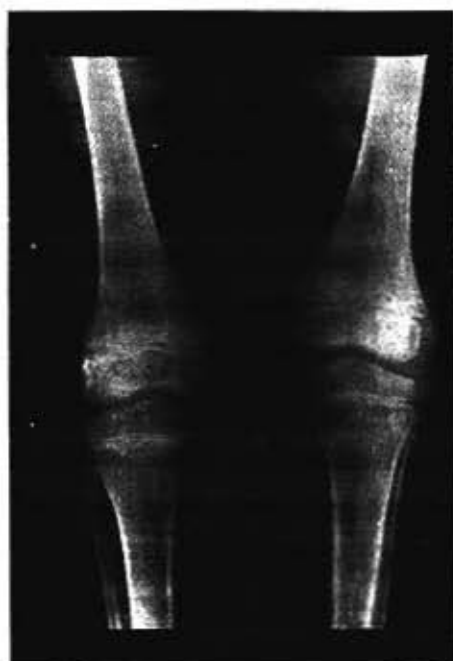


Fig. 11.

Pelvis: Coxa vara con signos de osteoporosis (Fig. 13).

Desde el punto de vista bioquímico se encontraron las siguientes manifestaciones:

- A) En la cromatografía unidimensional, de suero en ayunas, se determinó semicuantitativamente los niveles de metionina, encontrándose la mancha correspondiente a los aminoácidos valina y metionina (por sus Rf), evidentemente aumentada (Fig. 14), y al comprobar los % de dicha mancha con los niños normales (eutróficos), en estos últimos, en iguales condiciones de corrida cromatográfica, el % promedio es de 10,5%, mientras en este caso es de 15,5%.



Fig. 12.



Fig. 13.

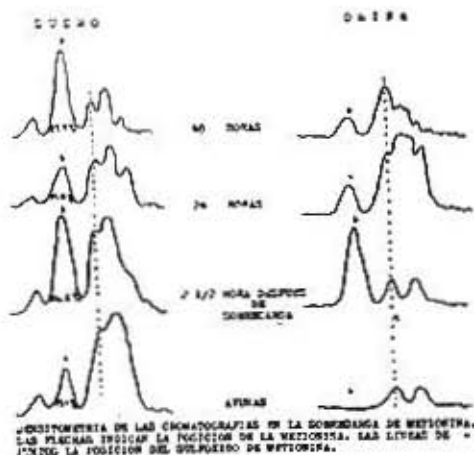


Fig. 14.

B) *Prueba de sobrecarga de metionina*

En los niños normales las cifras de metionina vuelven a sus valores iniciales en ayunas; antes de las 24 horas, en los homocistinúricos, permanecen elevados por más de 24 horas en suero y continúa excretándose por la orina.⁶ Como se ve en la Fig. 14, donde se presenta el trazado densitométrico

de las distintas cromatografías, a las 24 horas, se obtienen valores de metionina y valina similares a los de ayunas; sin embargo, a las 48 horas, están extraordinariamente elevados. Siendo aún más demostrativos los cromatogramas urinarios, puesto que en ayunas no se detecta la presencia de metionina y continúan excretándose hasta las 48 horas.



Fig. 15.—Cromatografía bidimensional en papel de suero del paciente. Enmarcadas con líneas de punto dos manchas, la superior corresponde al aminoácido Metionina y la inferior se identificó como sulfoxido de metionina, mediante patrones.



Fig. 16.—Cromatografía bidimensional en papel de suero de uno de los niños controles.

La discrepancia en cuanto a los % de las manchas de metionina-valina a las 24 horas, se puede explicar por la presencia en el suero del paciente de un derivado de oxidación de la metionina, el sulfóxido de metionina, que normalmente no se encuentra en los cromatogramas y tiene un Rf diferente a la metionina, como se in-

dica su posición en la Figura 14, el cual sólo se presenta al estar los niveles de metionina elevados; y que como nuestro cálculo lo hemos hecho basado en el % de la mancha en relación al resto de las mismas, en ese resto se incluye el sulfóxido de metionina, lo que provoca la disminución del % de metionina falsamente.

C) *Prueba de nitroprusiato*

Ha sido reiteradamente positiva en este caso, comparándose siempre con orina de niños normales.

D) *Cromatografía bidimensional del suero*

Se demostró la presencia del sulfóxido de metionina, tanto en cromatografía bidimensional de papel (Fig. 15) como en capa delgada (Fig. 17), el cual no se detectó en los cromatogramas de niños normales tomados como control (Fig. 16).

E) *Coloración con el reactivo de iodoplatinato*

Este reactivo colorea específicamente a la metionina, sulfóxido de metionina, cisteína y homocisteína.

Se le realizó esta coloración a cromatografías unidimensionales de suero y orina y patrones de metionina, sulfóxido de metionina y sulfona de metionina, demostrándose la presencia de metionina y sulfóxido de metionina en la orina, apareciendo además cerca del

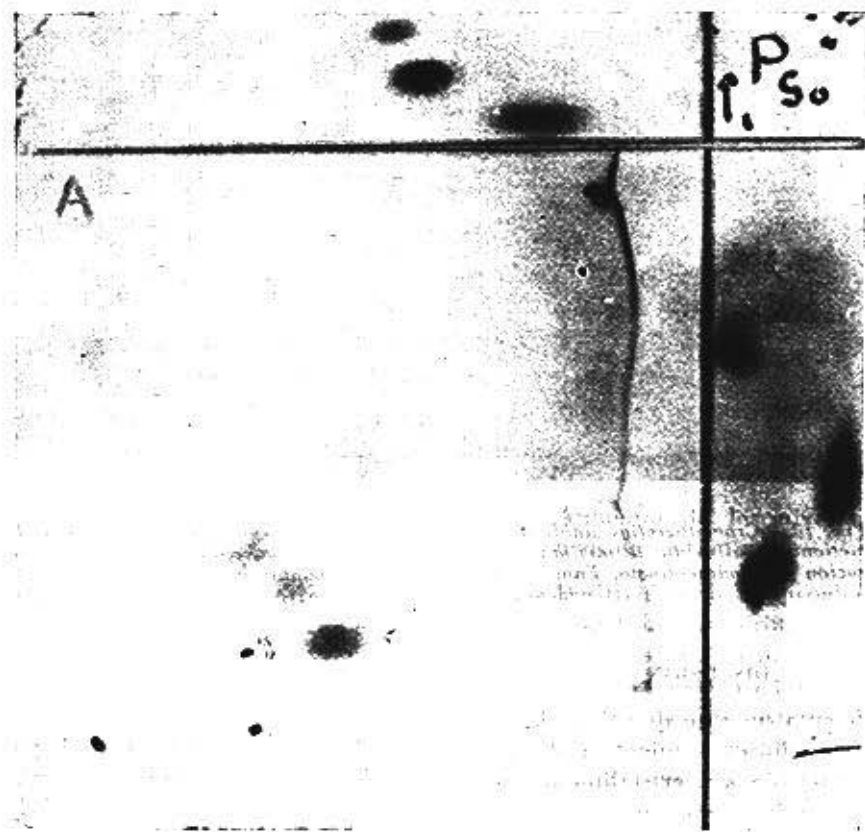


Fig. 17.—Cromatografía bidimensional en capa delgada de suero del paciente. Señalada con una flecha la mancha, que se identificó como sulfóxido de metionina.

origen dos manchas completamente diferenciadas que aunque no contábamos con patrones de homocisteína, existen muchas posibilidades, por los Rf reportados

en la literatura, de que pertenezcan a los aminoácidos cisteína, la superior y homocisteína la inferior (Fig. 18).

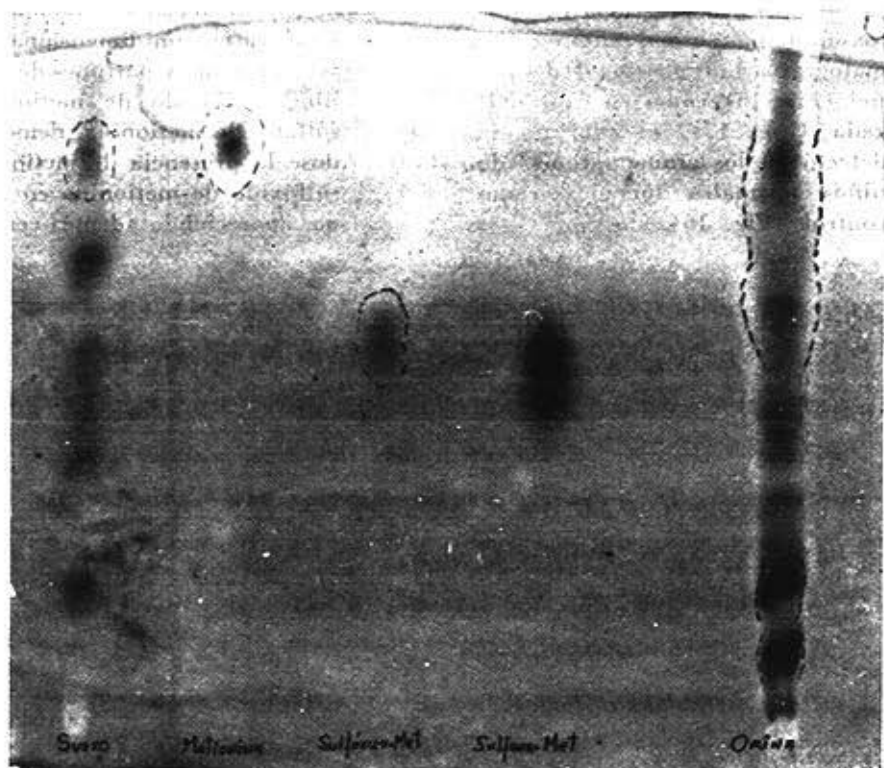


Fig. 18.—Cromatografías unidimensionales en papel de suero, orina, patrones de metionina, sulfóxido de metionina, y sulfona de metionina, realizándoseles la coloración del Iodoplatinato. Enmarcadas en líneas de puntos las manchas puestas de manifiesto con el reactivo.

DISCUSION

Se presenta un caso que tiene las características clínicas siguientes: oligofrenia, subluxación del cristalino de ambos ojos, un fenotipo semejante al del síndrome de Marfán y la presencia de homocistinuria. Acompañan además el cuadro clínico, alteraciones óseas radiográficas y bioquímicas que com-

prenden a las descritas por los autores.^{1,3,4,5,6,7,9,11,18,19}

El diagnóstico diferencial hay que hacerlo como síndrome de Marfán. La osteoporosis, el retraso mental, los accidentes tromboembólicos y la presencia de homocisteína en la orina, se identifican como propios de la entidad antes señalada.⁵

El diagnóstico bioquímico de la homocistinuria se realiza demostrando cualquiera de las alteraciones bioquímicas producidas por el bloqueo de la ruta normal de síntesis de cisteína a

partir de metionina, en el sitio de acción de la enzima cistation sintetasa (transulfurasa de fosfato de piridoxal, en el esquema).

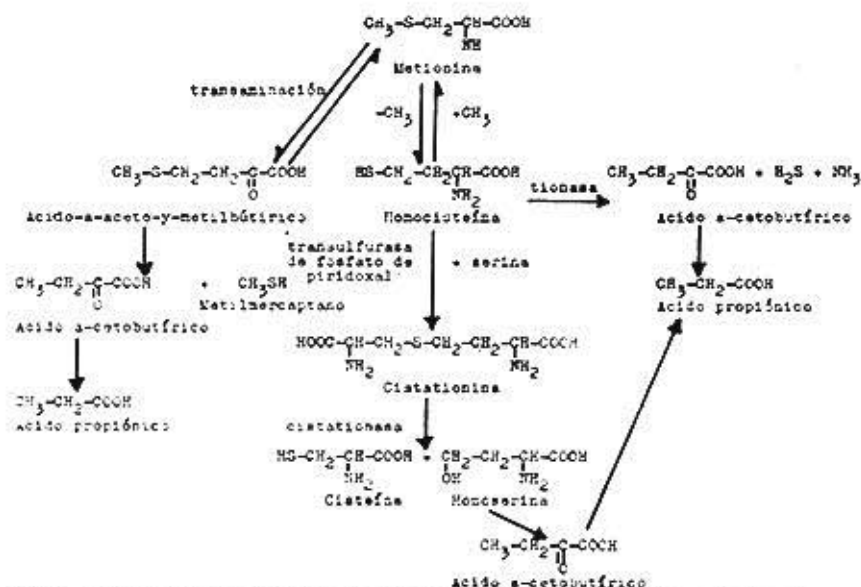


FIG. 19 ALGUNOS CAMINOS METABÓLICOS DE LA METIONINA (TOMADO DE LA OBRA PRINCIPIOS DE BIOQUÍMICA DE: WHITE, HANDLER, SMITH, SEXTON ; 1969).

Si observamos el esquema de la fig. 19, estas alteraciones son:

- Disminución de la cistationina⁵ en los tejidos, especialmente en el cerebral.
- Falla en la utilización de homocisteína, que se traduce por su excreción anormal por la orina.³
- Acúmulo de metionina, aumentando por tanto sus niveles en sangre y L.C.R.⁵

En nuestro caso se demostró:

- Aumento de los niveles sanguíneos de metionina.
- Positividad de la prueba del nitroprusiato en orina, que aunque no es específico para la homocisteína, es positivo también con la cistina; la presencia de dos manchas completamente diferenciales en la cromatografía unidimensional de orina, empleando el iodo-platinato y acompañado del dato del aumento de metionina, nos hace asegurar su presencia en la orina.

- C) Presencia en suero y orina del sulfóxido de metionina, derivado de la oxidación de la metionina, que normalmente no se encuentra en los cromatogramas y que nos corrobora el acúmulo de metionina, habiéndose detectado su presencia en la orina de otros homocistinúricos.¹⁴
- D) Evidencia de una prueba de sobrecarga de metionina anormal,

puesto que continúa excretándose metionina 48 horas después de su administración y los niveles sanguíneos aunque no tan concluyentes a primera vista, a las 48 horas persisten extraordinariamente elevados, lo que nos demuestra una utilización subnormal de este aminoácido, condición presente en esta entidad.

SUMMARY

González Hernández, J. M. et al. *Homocystinuria. One-case presentation in a black-race boy.* Rev. Cub. Ped. 46: 1, 1974.

A black, nine years-old boy showing the clinical, radiological and biochemical characteristics of homocystinuria is studied. This is the third case occurring in the black race according to literature and the first one in our country.

RESUME

González Hernández, J. M. et al. *Homocystinurie. Présentation d'un cas chez un enfant noire.* Rev. Cub. Ped. 46: 1, 1974.

Les auteurs ont étudié le cas d'un enfant noire âgé de neuf ans avec les caractéristiques cliniques radiologiques et biochimiques de l'homocystinurie, il est le troisième cas décrit dans la littérature, et le premier dans notre pays.

РЕЗЮМЕ

Гонзалес Эрнандес Х., и др. Гомоцистинурия. Представление одного случая у ребенка черной расы. Rev. Cub. Ped. 46: 1, 1974.

Проведено изучение случая одного ребенка в возрасте 9 лет, черной расы, у которого присутствуют клинические, радиологические и биохимические характеристики гомоцистинурии. Он представляет собой третий случай среди лиц черной расы, описанный в литературе, и первый в нашей стране.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—Bickel H., H. Cleve Matburgo 2. Genética Humana Tomo V/2, Pág. 242. 1a. Edición, Enero 1969, Editorial Toray Barcelona.
- 2.—Brand E., et al. Canine Cystinuria V. Family history of two cistinuria irish terners and cystine determinations in dog urine.
- 3.—Carson N. A., D. W. Neill. Metabolic abnormalities detected in a survey of mentally back ward individuals in northern Ireland. Arch. Dis child 37: 505, 513 (Oct. 1962).
- 4.—Carson N. A. et al. Homocystinuria: A new inborn error of Metabolism associated With mental deficiency. Arch Dis. Childhood 38: 425, 1963.
- 5.—Carson N. A. et al. Homocystinuria. J. Pediat, 1965, 663 Pág. 565-583.
- 6.—Crome L. G. Stern, Patología del retraso mental, Pág. 313. Editorial Científico Médica 1972. Barcelona.

- 7.—*Field, G. M. et al. Carson N. A. G. Cusworth D. C. Dent C. E. and Neill D. W., Homocystinuria. A new disorder of Metabolism. Absth XTh, internat. Congr. Pediat. Lisbon 1962.*
- 8.—*Finkelstein J. O. et al. Homocystinuria due to cystathionine synthetase deficiency; the mode of inheritance science 146: 785, 1964.*
- 9.—*Gaudier B. P. et al. Homocystinuria. Progresos de Pediatría y Puericultura Vol. XII Fascículo 1, Pág. 151-156, 1969.*
- 10.—*Gerritsen, T. et al. The identification of Homocystine in the urine Biochem. Biophys. Res. Commun, 9: 493-496 (Dic.) 1962.*
- 11.—*Gerritsen, T. et al. Pediatrics 1964 33-413. Homocystinuria, and error in the metabolism of methionine.*
- 12.—*Hais I. M., K. Macek pag. 801 paper chromatography, a comprehensive treatise, Edited by, Mc Graw-Hill Book Company 1959.*
- Edición original. Talleres Gráficos de Ediciones Castilla. Madrid España 1964.
- 13.—*Hall W. K. et al. A metabolic study of homocystinuria fed. Proc. 24: 470 (march-april) 1965.*
- 14.—*Kelly S. et al. Amino aciduria in a Homocystinuria Family Clin. Chim. Acta 1969 11/4 (519-521).*
- 15.—*Morreel, Fletcher. Weillbaecher and dorst. 1968.*
- 16.—*Mac Carthy Carey. Clinie Radiol. 19: 128-1968.*
- 17.—*Mud, dd. S. H. Finkelstein J. D. Irrevero F. and Laster L. Homocystinuria, an Enzymatic defect Science 143: 1443, 1964.*
- 18.—*Robert P. et al. Homocystinuria and ectopia lentis in negro family J. A. M. A. vol. 198: No. 5 Oct. 31/1966.*
- 19.—*Waldo E. et al. Textbook of Pediatrics Ninth Edition 1969 Pág. 424: W. B. Saunders Company. Philadelphia. London Toronto.*

Recibido el trabajo: Octubre 11, 1973.