

# EL OJO VE LO QUE EL LABORATORIO CONFIRMA: PENSÁ EN HOMOCISTINURIA

Autores:

**Dra. Verónica Bindi**

Departamento de Errores Congénitos del Metabolismo,  
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina  
verogbindi@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5872-199X>

**Dra. Celeste Mansilla**

Departamento de Oftalmología,  
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8267-3641>

## **1. Introducción**

La homocistinuria clásica (HCU) es un error congénito autosómico recesivo del metabolismo de la metionina, causado por la deficiencia de la cistationina beta-sintasa (CBS). Esta enzima cumple una función clave en la vía de transulfuración, catalizando la conversión de homocisteína en cistationina, un paso intermedio en la síntesis de cisteína. Su deficiencia produce una acumulación anormal de homocisteína y metionina en plasma (figura 1) y orina, generando un fenotipo clínico con manifestaciones multisistémicas, entre las cuales se destacan las alteraciones oculares.<sup>1</sup>

Dentro del espectro oftalmológico, la ectopia lentis constituye el hallazgo más característico de la HCU. Esta condición se origina por la debilidad de las fibras zonulares, secundaria a alteraciones en las proteínas de la matriz extracelular (elastina y la fibrilina), resultado de la alteración en grupos sulfhidrilo y defectos en el entrecruzamiento proteico. La subluxación del cristalino suele ser bilateral y con un desplazamiento inferonasal, en contraste con el patrón superotemporal típico del síndrome de Marfan, aunque la posición de la subluxación no debe tomarse como parámetro para el diagnóstico. Además, el cristalino suele subluxarse inferior o anteriormente, lo que puede causar glaucoma por bloqueo pupilar. Sin tratamiento el 90% de las personas desarrollará una ectopia lentis progresiva<sup>1,2</sup>.

Asimismo, la miopía severa y progresiva es frecuente y, en muchos casos, puede preceder a la luxación del cristalino<sup>3</sup>.

El diagnóstico de luxación se realiza durante la evaluación oftalmológica con la lámpara de hendidura, estudio que revelará la presencia de rotura de fibras zonulares y luxación del cristalino de magnitud variable.

## **2. Fisiopatología**

La acumulación de homocisteína altera la homeostasis del tejido conectivo a través de varios mecanismos:

- Modificación de proteínas estructurales (elastina, fibrilina) por alteración de grupos sulfhidrilo, inhibiendo el entrecruzamiento de fibras de matriz extracelular.
- Estrés oxidativo e inflamación secundaria a disfunción mitocondrial.
- Estrés del retículo endoplásmico y disfunción de la señalización intracelular.
- Apoptosis celular por alteraciones en la metilación debido a aumento de Sadenosilmetionina.

Estos fenómenos explican la debilidad zonular, el daño endotelial, y la predisposición a fenómenos trombóticos sistémicos<sup>4</sup>.

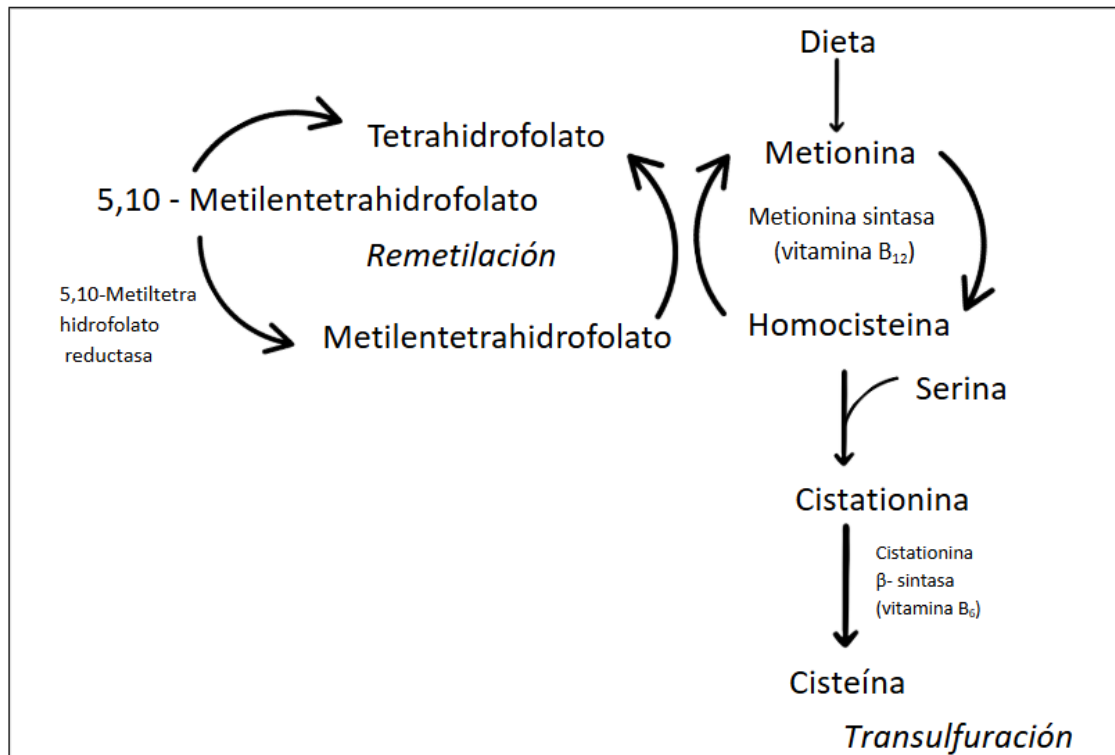


fig. 1. Metabolismo de la homocisteína

### 3. Presentación clínica sistémica

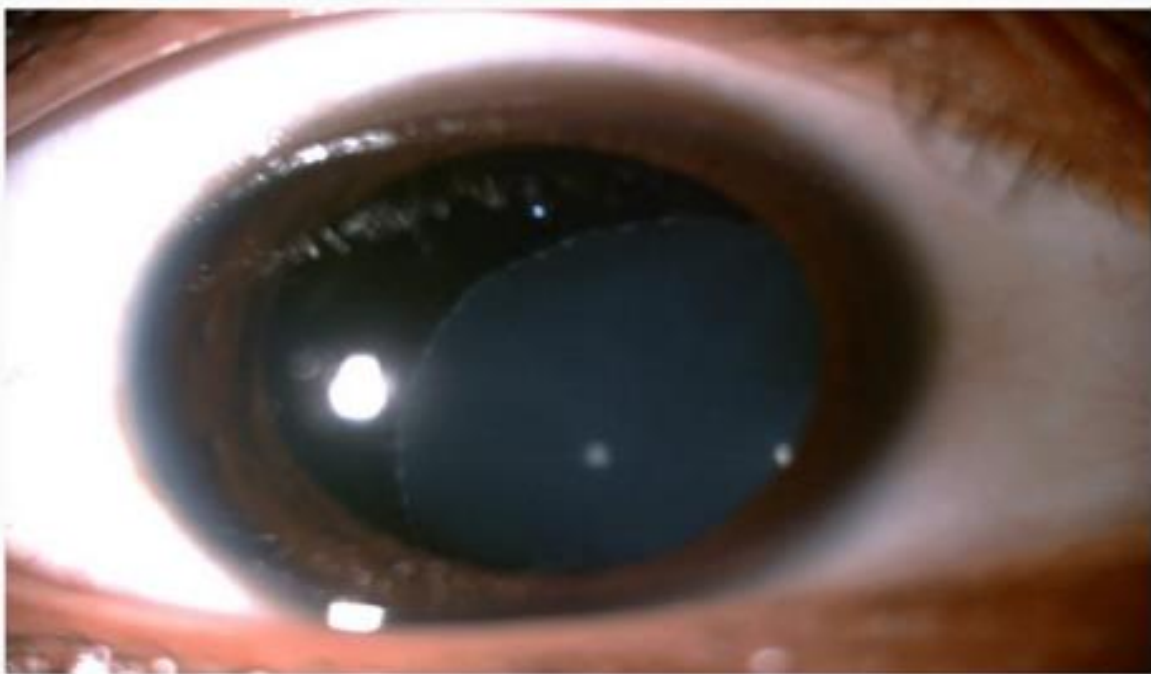


Fig. 2. Sahu et al. (2022). High Myopia: A Pointer of an Inborn Error of Metabolism. Cureus, 14(1):e20930.

Figura 1. <https://doi.org/10.7759/cureus.20930>

La HCU presenta un espectro fenotípico amplio que varía según la respuesta a la piridoxina:

- Oculares: Ectopia lentis (fig.2), miopía progresiva, iridodonesis, atrofia de iris, catarata, glaucoma secundario al bloqueo pupilar por la luxación anterior del cristalino, desprendimiento de retina, oclusión de arteria central de la retina<sup>5</sup>
- Esqueléticas: Hábito marfanoide (dolicoftenomelia, aracnodactilia), osteoporosis, deformidades torácicas y esqueléticas.
- Neurológicas: Retraso madurativo, discapacidad intelectual, crisis epilépticas, trastornos psiquiátricos y signos extrapiramidales.
- Vasculares: Trombosis venosa y arterial recurrente, principal causa de morbilidad y mortalidad en HCU.

La dislocación del cristalino y la miopía severa pueden ser las únicas manifestaciones clínicas en la infancia, por lo cual una evaluación oftalmológica es crítica para el diagnóstico precoz<sup>3</sup>.

#### **4. Diagnóstico diferencial**

La ectopia lentis secundaria a deficiencia de CBS debe diferenciarse de otros síndromes genéticos asociados a dislocación del cristalino:

- Síndrome de Marfan: Desplazamiento superotemporal, habitus marfanoide, ausencia de trombosis.
- Síndrome de Weill-Marchesani: Baja talla, braquidactilia, microsferofaquia.
- Síndrome de Ehlers-Danlos: Hiperelasticidad cutánea y articular.
- Deficiencia de sulfito oxidasa: Encefalopatía severa neonatal<sup>4</sup>.
- Traumatismos (fig. 2): directos al ojo (úlceras de córnea, hemorragia subconjuntival, hipema, hemovitreo, desprendimiento de retina o síndrome del niño sacudido (hemorragias retinales, fracturas, hemorragias en sistema nervioso central))

#### **5. Diagnóstico**

Dado que la HCU es una condición potencialmente tratable, es imperativo excluirla en cualquier paciente con ectopia lentis no traumática, mediante la medición de la homocisteína total plasmática (tHcy). La detección de valores elevados de tHcy permite confirmar la sospecha bioquímica e iniciar un tratamiento específico que puede modificar favorablemente la evolución de la enfermedad.

En pacientes no tratados con deficiencia de CBS, las concentraciones de tHcy suelen superar los 100  $\mu\text{mol/L}$ , aunque en algunos casos pueden ser más bajas. El diagnóstico se considera altamente probable cuando los niveles elevados de tHcy se acompañan de concentraciones plasmáticas de metionina (Met) elevadas o en el límite superior de la normalidad. La confirmación debe realizarse mediante la medición de la actividad de la enzima cistationina beta-sintasa en fibroblastos o en plasma, y/o a través del análisis molecular del gen CBS<sup>4</sup>.

#### **6. Manejo**

En algunos pacientes, la alteración bioquímica puede corregirse con la administración oral de piridoxina (vitamina B6), en los casos denominados "respondedores a piridoxina", donde esta vitamina estimula la actividad residual de la enzima CBS. En los pacientes que no responden a este tratamiento, se requiere una dieta hipoproteica restringida en metionina y en muchos casos, el uso de betaína (trimetilglicina). Esta última actúa como donante de grupos metilo, favoreciendo la remetilación de la homocisteína a metionina, y debe ser administrada bajo

estricta supervisión, dado que puede inducir un incremento adicional en los niveles de metionina.

Con una adecuada adherencia a las recomendaciones terapéuticas, es posible corregir las alteraciones metabólicas y reducir el riesgo de complicaciones sistémicas, especialmente las oculares. En algunos casos, puede ser necesaria la extracción del cristalino para mejorar la visión y prevenir complicaciones visuales más severas, como el desprendimiento de retina<sup>5</sup>.

La luxación del cristalino hacia la cámara anterior es la indicación más común de cirugía, seguida del glaucoma por bloqueo pupilar, siendo la última una cirugía de urgencia.

Es ideal que ante una ectopia lentis se investigue la posibilidad de homocistinuria, ya que la misma puede acarrear complicaciones anestésicas durante la cirugía, como fenómenos tromboembólicos, y las precauciones deben incluir un control bioquímico óptimo, aspirina preoperatoria, hidratación intravenosa y medias compresivas (fig.2).<sup>5</sup>

## **7. Puntos clave y recomendaciones**

La luxación de cristalino es en muchos casos el primer síntoma de la homocistinuria. Debemos recordar y descartar esta causa de ectopia del cristalino, ya que, de realizarse el diagnóstico, sabemos que el tratamiento oportuno y adecuado reduce de forma significativa el riesgo de discapacidad visual, eventos trombóticos y deterioro neurocognitivo, lo que contribuye a mejorar el pronóstico funcional y vital de los pacientes a largo plazo.

## **Referencias**

1. Loyd IC, *The Lens: Homocystinuria*, En TaylorD, Hoyt SG, *Pediatric ophthalmology and strabismus*, 3rd Ed, pp 436-437, Elsevier Saunders
2. 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:10.4103/ijo.IJO\_309\_22
3. Mudd SH, Skovby F, Levy HL, et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Am J Hum Genet*. 1985;37(1):1–31.
4. Morris AAM, Kožich V, Santra S, Vatne GH, Ben-Omran T, Chakrapani A, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. *J Inher Metab Dis*. 2017;40(1):49–74. doi:10.1007/s10545-016-9979-0
5. Boers GHJ, Polder TW, Cruysberg JRM, Schoonderwaldt HC, Peetoom JJ, van Ruyven TWJ, et al. Homocystinuria versus Marfan's syndrome: The therapeutic relevance of the differential diagnosis. *Neth J Med*. 1984;27:206–12.