



Homocistinuria: características clínicas de una cohorte y pautas de atención

Homocystinuria: clinical characteristics of a cohort and care guidelines

Sara Guillén-López,¹ Marcela Vela-Amieva,¹ Isabel Ibarra-González,² Cynthia Fernández-Lainez,¹ Leticia Belmont-Martínez,¹ Rosa Itzel Carrillo-Nieto,¹ Lizbeth López-Mejía¹

Resumen

ANTECEDENTES: La deficiencia de cistationina β -sintasa provoca la acumulación anormal de homocisteína y sus metabolitos, lo que resulta en complicaciones neurológicas, oftalmológicas, óseas y cardiovasculares. Las manifestaciones clínicas más frecuentes suelen aparecer en escolares y adolescentes, cuando el daño es irreversible. En países desarrollados, el tamiz neonatal ampliado permite detectar esta enfermedad oportunamente y con ello prevenir secuelas. En México se conoce poco de las características clínicas y epidemiológicas de pacientes con homocistinuria.

OBJETIVO: Describir las características clínicas, bioquímicas y epidemiológicas de pacientes mexicanos con homocistinuria, conocer cuántos fueron detectados mediante tamiz neonatal y mostrar las pautas actuales del tratamiento.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio observacional y transversal, efectuado en pacientes mexicanos con homocistinuria, diagnosticados en un centro de referencia, de 1994 a 2021. Las variables de estudio fueron: edad, sexo, lugar de origen, concentración de homocisteína y metionina, características clínicas al momento del diagnóstico, especialista que identificó el caso y realización del tamiz neonatal ampliado. Se llevó a cabo la revisión de la bibliografía para mostrar las actualidades del tratamiento.

RESULTADOS: Se encontraron 24 pacientes con diagnóstico tardío de homocistinuria; la enfermedad se sospechó mediante signos clínicos, principalmente la luxación del cristalino, seguido de retraso global del desarrollo, alteraciones óseas, trastornos del comportamiento y anomalías tromboembólicas.

CONCLUSIONES: En México, el diagnóstico de homocistinuria se establece de forma tardía; por tanto, el pediatra y otros profesionales de la salud deben conocer esta enfermedad y llevar a cabo la evaluación y tratamiento oportunos.

PALABRAS CLAVE: Cistationina; homocisteína; recién nacidos; países industrializados; tamiz neonatal; homocistinuria; metionina; diagnóstico tardío; *ectopia lentis*; México; peditras.

Abstract

BACKGROUND: Cystathionine β -synthase deficiency causes abnormal accumulation of homocysteine and its metabolites, which lead to neurological, ophthalmological, bone, and cardiovascular complications. Newborns usually do not present clinical manifestations; the clinical signs of the disease usually appear later, when the damage is irreversible. In developed countries, expanded newborn screening allows the detection of this disease and therefore its complications can be prevented. In Mexico, there is a lack of information about the clinical and epidemiological characteristics of patients with classic homocystinuria.

¹ Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz, Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud, Ciudad de México.

² Unidad de Genética de la Nutrición, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Recibido: 20 de julio 2021

Aceptado: 30 noviembre 2021

Correspondencia

Lizbeth López Mejía
lizbeth712@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Guillén-López S, Vela-Amieva M, Ibarra-González I, Fernández-Lainez C, Belmont-Martínez L, Carrillo-Nieto R, López-Mejía L. Homocistinuria: características clínicas de una cohorte y pautas de atención. Acta Pediatr Méx 2022; 43 (1): 4-13.

OBJECTIVE: To describe the clinical, biochemical and epidemiological characteristics of a Mexican cohort of patients with homocystinuria, to know how many were detected by newborn screening and to show current treatment guidelines.

METHODS: Observational and cross-sectional study of Mexican patients with homocystinuria diagnosed in a reference center from 1994 to 2021 was made. Inclusion criteria: Age, sex, geographical origin, homocysteine and methionine serum concentration, clinical characteristics at the time of diagnosis, as well as the specialist who referred the patient and if an expanded neonatal screening had been performed were analyzed. A review of the literature was made to show the treatment guidelines.

RESULTS: 24 patients with late diagnosis were found (100%), the disease was suspected with clinical signs, the most frequent was *ectopia lentis*, followed by global developmental delay, bone abnormalities, behavioral disorders and thromboembolic abnormalities.

CONCLUSIONS: In Mexico, the diagnosis of homocystinuria is performed lately, so it is important that the pediatricians and other health professionals have information about this disease and its treatment.

KEYWORDS: Cystationine; Homocysteine; Newborns; Developed countries; Newborns screenings; Homocystinuria; Methionine; Late diagnosis; *Ectopia lentis*; Mexico; Pediatricians

ANTECEDENTES

La deficiencia de cistationina β -sintasa, también llamada homocistinuria clásica (CIE-10:E72.1; OMIM 236200; ORPHA:394), es un error innato del metabolismo de los aminoácidos, que resulta en acumulación de homocisteína y sus metabolitos en la sangre y otros tejidos, tóxicos para el organismo.^{1,2}

La homocisteína es un aminoácido azufrado sintetizado a partir de la metionina, por lo que se considera no esencial. La homocisteína puede convertirse en metionina por medio de remetilación o, bien, metabolizarse a cisteína mediante un proceso de transulfuración. Este paso comienza con la condensación de homocisteína y serina para formar cistationina, reacción catalizada por la enzima cistationina β -sintasa, utilizando el cofactor piridoxal 5' fosfato, también conocido como vitamina B₆ (**Figura 1**).^{3,4} Bioquímicamente, la deficiencia de cistationina β -sintasa se caracteriza por aumento de las concentraciones plasmáticas de metionina, acumulación de homocisteína y reducción en la síntesis de cisteína.² La homocisteína plasmática puede medirse en homocisteína libre (fHcy), definida como la concentración de homocisteína no

ligada a proteínas, u homocisteína total (tHcy), que es la suma de fHcy y Hcy unida a proteínas después de someterse a un tratamiento con un agente reductor.^{1,4}

La prevalencia mundial de la enfermedad se estima en 0.82 por cada 100,000 recién nacidos vivos,⁵ incluso varía según la etnia, con una prevalencia máxima 1 por cada 1800 en Qatar y mínima de 1 por cada 900,000 en Japón.^{4,6}

En México se desconoce la prevalencia de homocistinuria, puesto que el tamiz neonatal obligatorio de la Secretaría de Salud no incluye esta enfermedad, por lo que el diagnóstico suele establecerse de forma tardía, por las manifestaciones clínicas y cuando el daño es irreversible. Afortunadamente, en la mayor parte de los hospitales privados del país, el tamiz neonatal ampliado incluye la detección de la enfermedad.⁷

En la etapa neonatal, los pacientes con homocistinuria no suelen expresar manifestaciones clínicas.⁸ Los signos y síntomas de la homocistinuria clásica se manifiestan a partir del segundo año de vida,⁹ cuando las complicaciones son permanentes. La luxación del cristalino o *ectopia lentis* es el hallazgo clínico más consistente

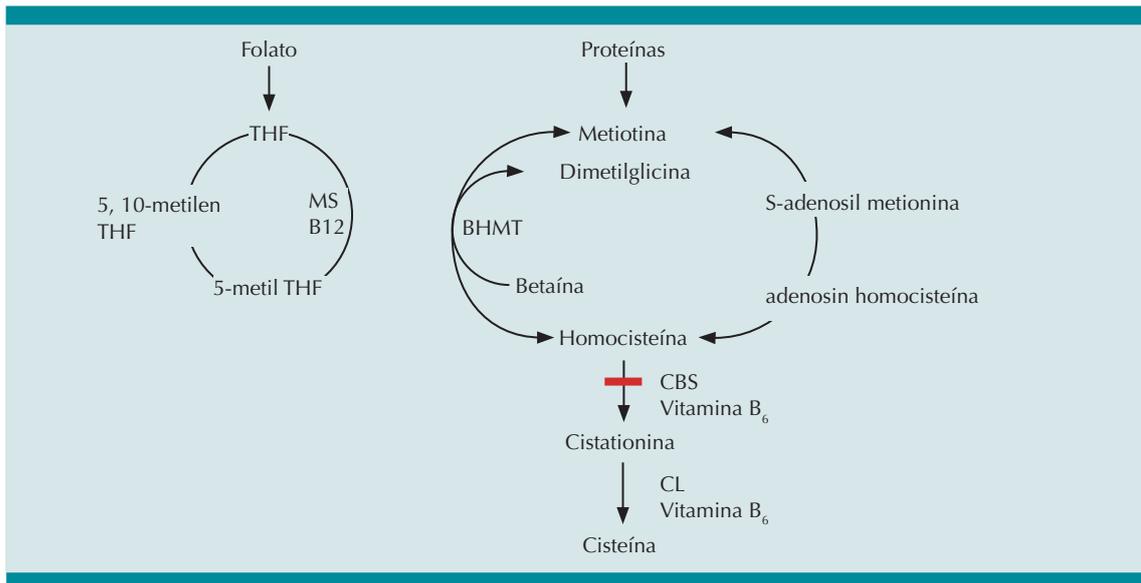


Figura 1. Ruta metabólica de la homocisteína.

THF: tetrahidrofolato; MS: metionina sintasa; B₁₂: vitamina B₁₂; BHMT: betaína homocisteína metiltransferasa; CBS: cistationina β-sintasa; CL: cistationina γ liasa.

en pacientes con deficiencia de cistationina β-sintasa, también es común encontrar problemas vasculares: trombosis venosa y arterial, considerados la principal causa de muerte temprana en estos casos.^{10,11}

Desde el punto de vista neurológico puede haber convulsiones, alteraciones psicológicas y psiquiátricas (incluidas la psicosis y depresión), retraso en el desarrollo y discapacidad intelectual.^{4,12} A partir de la pubertad las alteraciones en el sistema esquelético son comunes; puede observarse un crecimiento acelerado de los huesos de las extremidades y osteoporosis prematura. También pueden aparecer deformidades de la pared torácica anterior: *pectus excavatum*, *carinatum* y escoliosis. La apariencia facial se altera por la prominencia y la protrusión de los dientes superiores. Estas manifestaciones esqueléticas dan a los pacientes una apariencia similar a la del síndrome de Marfán.^{1,4}

Las complicaciones de la homocistinuria pueden prevenirse con el diagnóstico oportuno, me-

dante el tamiz neonatal, lo que permite iniciar el tratamiento temprano.¹³ En algunos países desarrollados, el tamiz neonatal obligatorio incluye la detección de homocistinuria, por lo que el diagnóstico se establece de forma temprana y con ello se detiene su historia natural y se previenen secuelas permanentes.^{14,15} Debido a la ausencia de un tamiz neonatal ampliado, en el que se incluya la homocistinuria, el pediatra y el oftalmólogo suelen ser los médicos que sospechan la enfermedad, por la evidencia de datos clínicos sugerentes.

Existen dos variantes fenotípicas de homocistinuria clásica: los pacientes que reaccionan a la suplementación con vitamina B₆ y los que no reaccionan. La historia natural de la enfermedad y el tratamiento son diferentes entre ambas, por lo que en algunos centros especializados, después de establecer el diagnóstico de homocistinuria por deficiencia de cistationina β-sintasa, se realiza una prueba de reacción a la vitamina B₆ (piridoxina), con el propósito de determinar el fenotipo de la enfermedad y definir el tratamiento.¹

El objetivo de este estudio fue: describir las características clínicas, bioquímicas y epidemiológicas de pacientes mexicanos con homocistinuria, conocer cuántos fueron detectados mediante tamiz neonatal y mostrar las pautas actuales del tratamiento.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal llevado a cabo en pacientes con homocistinuria clásica confirmada, de 0 a 18 años, atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría de 1994 a 2021. Los datos del expediente clínico se analizaron en forma anónima, respetando la privacidad de los sujetos. Variables de estudio: edad, sexo, lugar de origen, concentración sanguínea de homocisteína y metionina al momento del diagnóstico; se consignaron las principales características clínicas, el servicio médico que refirió al paciente a nuestro centro y se investigó si se les había realizado el tamiz neonatal para la enfermedad. Se consideró tardío a los pacientes cuyo diagnóstico se sospechó por el cuadro clínico y se estableció después de cumplir 30 días de vida.

La homocisteína se determinó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución y la metionina por espectrometría de masas en tándem.¹⁶ De acuerdo con Maron y su grupo,¹⁷ se consideró intervalo de referencia normal a la concentración de homocisteína total en plasma de 5 a 15 $\mu\text{mol/L}$ y para la metionina se obtuvieron los intervalos de referencia según la edad del paciente.¹⁷

Para el análisis cuantitativo y cualitativo de los datos se utilizó estadística descriptiva. En las variables numéricas se utilizaron medias y en las categóricas frecuencias.

Además, con el objetivo de proponer algunas pautas de tratamiento nutricional de la enfermedad, se revisó la bibliografía de los últimos diez años en las bases de datos PUBMED y LILACS.

Se revisaron 25 artículos, de los que se utilizaron 9 para establecer los protocolos actuales de tratamiento.

RESULTADOS

Se encontraron registros de 24 pacientes de 21 familias con homocistinuria clásica (11 mujeres y 13 hombres); la edad promedio al diagnóstico fue de 8 años y 1 mes (mínimo 1 año 1 mes, máximo 16 años 2 meses). No se encontró ningún caso detectado mediante tamiz neonatal ampliado; en todos los pacientes el diagnóstico fue tardío. Solo dos casos se encontraban asintomáticos al momento del diagnóstico y se detectaron a los 3 y 5 años por tener un hermano afectado.

En la **Figura 2** se muestra el lugar de origen de los pacientes. El principal signo clínico fue la luxación del cristalino en 20 de 24 pacientes, seguido de retraso global del desarrollo en 18 de 24. Hubo 16 de 24 afectados con alguna anomalía ósea, principalmente: sobrecrecimiento de los huesos de las extremidades en 15 individuos, escoliosis en 2 y *pectus excavatum* y *carinatum* en 1 paciente. Tres de los pacientes tuvieron más de una anomalía ósea y todos los que tuvieron alguna alteración esquelética eran mayores de 6 años. Los trastornos del comportamiento se reportaron en 11 de 24 pacientes, entre los más comunes: agresividad (6 de 11), depresión (3 de 11) y ansiedad (2 de 11); las anomalías tromboembólicas se encontraron en 5 de 24 casos. **Figura 3**

La concentración promedio de homocisteína al momento del diagnóstico fue de 198.4 $\mu\text{mol/L}$ (valor de referencia 5-15 $\mu\text{mol/L}$), el valor mínimo reportado en esta cohorte fue de 21 $\mu\text{mol/L}$ y el máximo de 337 $\mu\text{mol/L}$. La concentración promedio de metionina fue de 334.5 $\mu\text{mol/L}$ (mínimo 14 $\mu\text{mol/L}$ -máximo 977 $\mu\text{mol/L}$).

Los especialistas que sospecharon clínicamente la enfermedad y enviaron a los pacientes a nues-

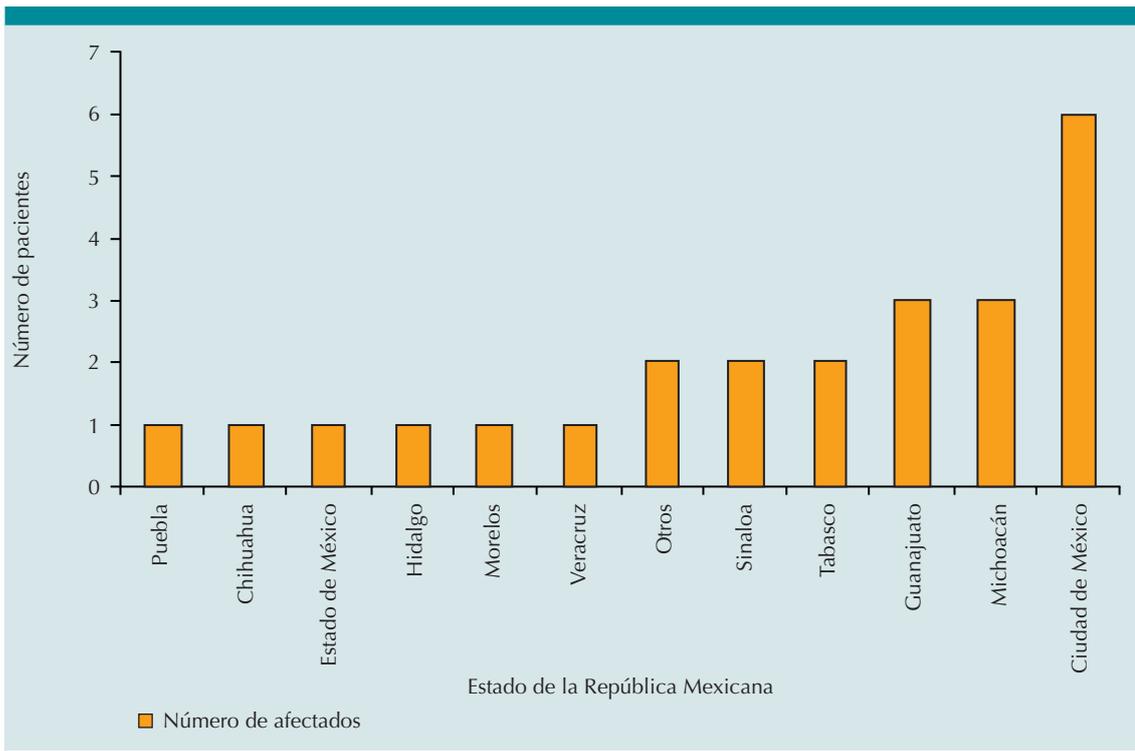


Figura 2. Lugar de origen de los pacientes.

tro centro para la confirmación del diagnóstico fueron: genetistas (11 de 24), oftalmólogos (3 de 24), gastroenterólogos (1 de 24), endocrinólogos (1 de 24), neurólogos (1 de 24) y pediatras

(1 de 24); en 4 de los pacientes se desconoció el dato y en 2 casos la sospecha tuvo lugar en nuestro laboratorio, por tener hermanos mayores con diagnóstico de homocistinuria clásica confirmado.

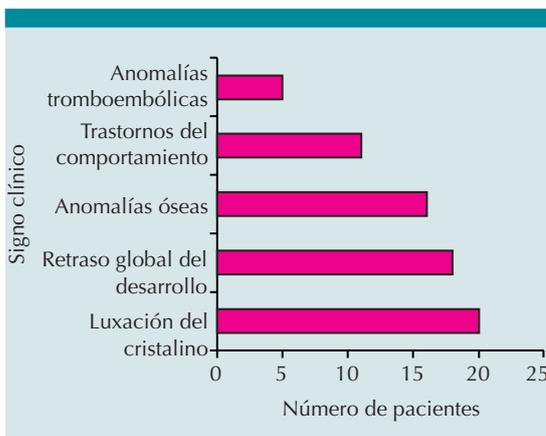


Figura 3. Características clínicas de los pacientes con homocistinuria.

El resultado de la revisión bibliográfica arrojó las siguientes recomendaciones para el seguimiento óptimo de los pacientes: ^{1,3,4}

- Efectuar una evaluación antropométrica y dietética cada 3 meses en niños menores de 4 años, y cada 6 meses en niños mayores y adolescentes. ^{1,3,4}
- Determinar la concentración de folatos, vitamina B₁₂, betaína, albúmina, ferritina, calcio, fósforo, perfil de lípidos, biometría hemática y 25-hidroxi vitamina D, una vez al año.³

- Llevar a cabo la valoración neurológica y oftalmológica, mínimo, una vez por año.⁴
- Valoración del IQ cada cinco años.⁴
- Evaluación de DEXA cada tres a cinco años a partir de la adolescencia, dependiendo de la necesidad individual del paciente.⁴
- Evaluación psicológica según las necesidades individuales.⁴
- Medición de las concentraciones plasmáticas de aminoácidos: tHcy y metionina, inicialmente 1 a 2 veces por semana y, posteriormente, según el requerimiento individual. Las metas específicas en la determinación de tHcy se clasifican dependiendo del tipo de paciente. En quienes reaccionan a la suplementación de vitamina B₆ se establece una concentración meta de tHcy < 50 µmol/L y en quienes no reaccionan < 100 µmol/L.^{1,4}

Según lo descrito en la bibliografía y las características de los pacientes con deficiencia de cistationina β-sintasa de nuestro centro, se propone el algoritmo de tratamiento expuesto en la **Figura 4** y practicar la prueba de respuesta a la vitamina B₆. En el **Cuadro 1** se muestran las pautas generales del tratamiento de pacientes que no reaccionan al tratamiento con vitamina B₆.

DISCUSIÓN

El desenlace más relevante de este estudio es la ausencia de pacientes diagnosticados de manera oportuna mediante el tamiz neonatal; por tanto, la principal consecuencia fue que llegaron a nuestro centro de forma tardía, a una edad promedio de 8 años 1 mes, con datos clínicos irreversibles. El estudio emprendido por el grupo “*European network and registry for homocystinuria and methylation defects*” (E-HOD)

encontró que 19 programas de tamiz neonatal alrededor del mundo incluyen la detección de homocistinuria clásica, con ello los pacientes se diagnostican en etapas tempranas de la vida, se detiene la historia natural de la enfermedad y se previenen las secuelas.¹⁸

Las principales manifestaciones clínicas encontradas en nuestros pacientes coinciden con lo descrito en la bibliografía.^{8,19} La luxación del cristalino fue el principal signo de sospecha de la enfermedad.^{1,20,21} A pesar de la coexistencia de este dato, fueron los genetistas quienes sospecharon en mayor proporción el padecimiento de los pacientes y no los oftalmólogos. El retraso global del desarrollo se encontró en este estudio en el 75% de los pacientes, en concordancia con otros estudios que reportan cifras entre 50 y 95%.^{8,19}

Los trastornos del comportamiento aparecieron en diferente proporción (45.8%), comparada con lo previamente reportado por García-Jiménez y colaboradores (24%) y Almuqbil y su equipo (64%); sin embargo, sus hallazgos concuerdan con nuestro estudio, en que los trastornos psiquiátricos más comunes son: depresión, ansiedad y agresividad.^{8,12} Las anomalías esqueléticas aparecieron en el 66.6%. Todos los pacientes en los que se observó algún problema esquelético eran mayores de 6 años, lo que coincide con lo antes descrito. Estas alteraciones no son frecuentes en etapas tempranas de la vida.^{1,4,22,23}

Desde el punto de vista clínico, los pacientes con homocistinuria clásica comparten características clínicas con el síndrome de Marfán, Weill Marchesani y Ehlers Danlos, por lo que debe establecerse el diagnóstico diferencial con estas enfermedades y ante la sospecha de cualquiera de ellas debe determinarse la concentración plasmática de tHcy.⁴

En el ámbito bioquímico, además de la deficiencia de cistationina β-sintasa, existen otras causas

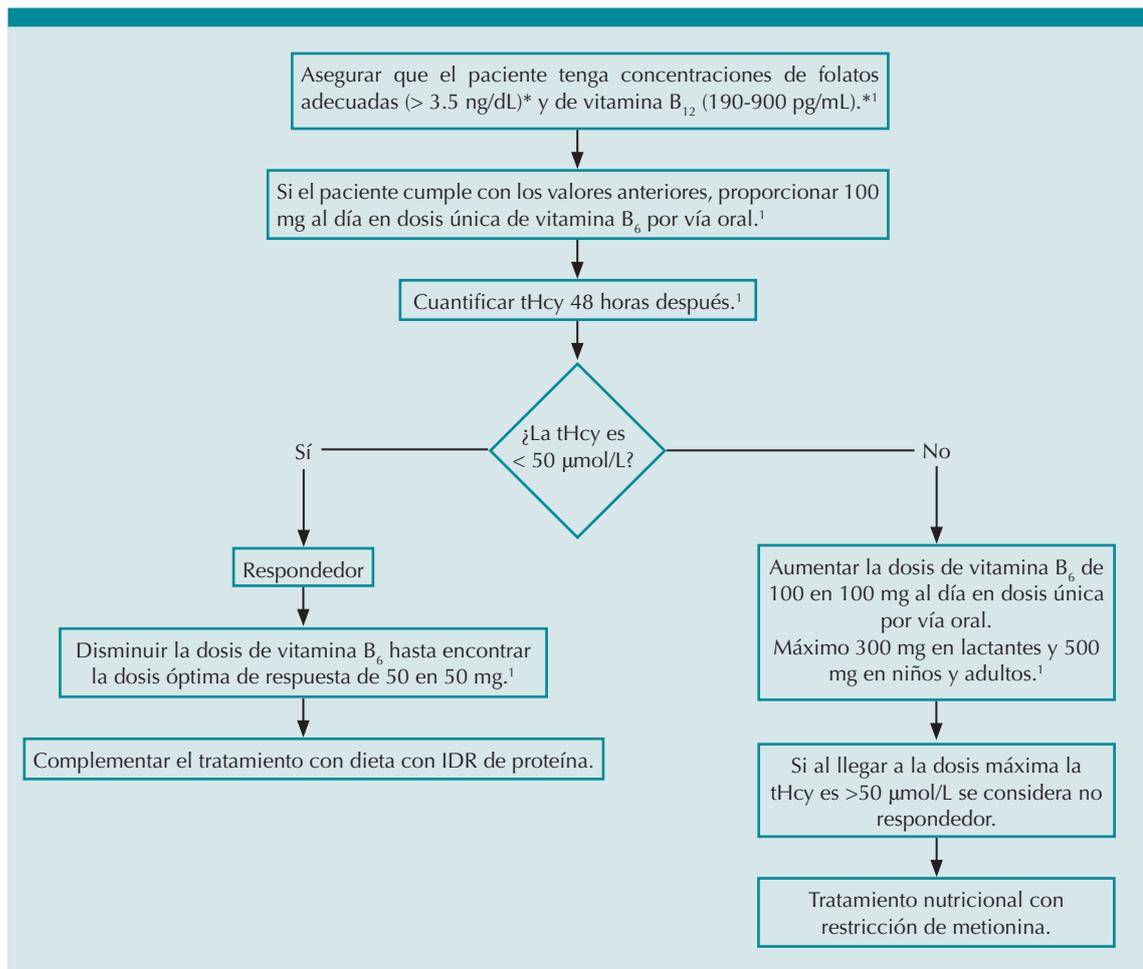


Figura 4. Algoritmo de pasos a seguir para determinar si un paciente con homocistinuria reacciona a la vitamina B₆.
 *Los valores de referencia pueden variar según el laboratorio.
 tHcy: homocisteína total; IDR: ingesta diaria recomendada.

por las que aumenta la concentración de homocisteína. Por ejemplo, en la población mexicana es frecuente la deficiencia de metilentetrahidrofolato reductasa, y la deficiencia nutricional de vitamina B₁₂ y folatos, trastornos genéticos del metabolismo de la vitamina B₁₂, defectos en la vía de remetilación de homocisteína e insuficiencia renal. Comparada con la homocistinuria, en estos casos la concentración plasmática de metionina se encuentra disminuida y la de cisteína elevada o normal.^{24,25} Por ello es importante el análisis integral de los datos clínicos del paciente, en

conjunto con el perfil metabólico (determinación de aminoácidos y acilcarnitinas) para establecer el diagnóstico diferencial.

Debido a que existen algunas controversias en cuanto a los estudios de laboratorio que deben llevarse a cabo para el diagnóstico y seguimiento del tratamiento de los pacientes con homocistinuria, es importante unificar las pautas a seguir, tomando en consideración la situación actual de cada región para implementar el tratamiento óptimo en los pacientes. De acuerdo con la

bibliografía, los autores coinciden en que para establecer el diagnóstico es importante asegurar que el paciente no se encuentre recibiendo suplementos de vitamina B₆, por lo menos dos semanas antes de la prueba.¹⁻⁴ El grupo E-HOD establece que las altas concentraciones plasmáticas de metionina y bajas de cisteína son una pauta importante para medir la concentración plasmática de tHcy, que en los pacientes afectados suele ser mayor de 100 µmol/L. Este grupo no recomienda la determinación de fHcy para el diagnóstico y vigilancia, debido a su baja sensibilidad y reproducibilidad, ni tampoco la medición de la homocisteína urinaria, porque solo se detecta cuando la tHcy es mayor de 150 µmol/L.⁴ Por el contrario, Levy y su grupo señalan que el diagnóstico puede establecerse cuando existen concentraciones elevadas de tHcy, fHcy y homocisteína urinaria. Ambos grupos concuerdan que es necesario confirmar el diagnóstico midiendo la actividad enzimática de cistationina β-sintasa en fibroblastos cultivados o mediante el estudio molecular, que permita identificar las variantes patogénicas de la enfermedad.^{1,4}

En países en vías de industrialización este procedimiento resulta complicado y costoso, por lo que en nuestros pacientes se simplificó a la determinación de tHcy y metionina en concentraciones plasmáticas, además de los datos clínicos sugerentes, lo que supone una limitación de este estudio.

Uno de los principales tratamientos para pacientes con homocistinuria es la suplementación con vitamina B₆ (un cofactor de la enzima cistationina β-sintasa).²⁶ No todos los pacientes reaccionan a la suplementación, por lo que después de establecer el diagnóstico es importante llevar a cabo la prueba reto para diferenciar a los respondedores de los no respondedores, y así ofrecer a cada paciente el tratamiento óptimo, con la intención de evitar o disminuir las complicaciones.^{1,2}

Respecto a la prueba reto (**Figura 4**), antes de iniciarla debe asegurarse que los pacientes tengan concentraciones normales de folatos y vitamina B₁₂, pues su deficiencia puede interferir con la reacción a esta vitamina.⁴

Debido a los gastos que genera el traslado de los pacientes a los centros de atención especializada, así como la disponibilidad y costo de la vitamina B₆, es conveniente que el reto se haga de forma rápida, por lo que se decidió que en el algoritmo, tal como lo propone Levy y su grupo,¹ se inicie la suplementación con vitamina B₆ con 100 mg/día y se lleve a cabo la determinación de tHcy cada 48 horas, con la finalidad de conocer si el paciente reacciona al tratamiento. Se sugiere que la dosis vaya aumentando paulatinamente 100 mg cada dos días hasta llegar a la dosis máxima establecida: 300 mg/día en lactantes y 500 mg/día en niños y adultos, o hasta alcanzar las concentraciones meta para considerar al paciente respondedor; por tanto, el tiempo máximo de este reto es de 10 días. De esta forma, el tratamiento de pacientes que no reaccionan puede iniciar de forma más temprana. Lo anterior difiere con lo propuesto por el grupo de E-HOD, quienes proponen un reto con vitamina B₆ de 8 semanas. Este reto fue diseñado para pacientes detectados por tamiz neonatal.⁴

En el algoritmo aquí propuesto se consideraron como punto de corte, para definir si un paciente es respondedor a vitamina B₆, valores de tHcy < 50 µmol/L, tal como lo describe el grupo de E-HOD, porque el objetivo es mantener las concentraciones lo más cercano posible a los límites normales.⁴

En pacientes que no reaccionan al tratamiento debe disminuirse el consumo de metionina en la dieta, agregando una fórmula metabólica libre de este aminoácido para satisfacer el requerimiento proteico de los pacientes de una forma segura.^{3,27} El cálculo dietético es específico y dinámico según las necesidades, el estado nutricional y la tolerancia de cada paciente.⁴

La vitamina B₁₂ y el ácido fólico son cofactores en la vía de remetilación de homocisteína, por lo que se sugiere suplementarlos en las dosis descritas (**Cuadro 1**). La betaína disminuye las concentraciones de homocisteína mediante la donación de un grupo metilo para la conversión de homocisteína a metionina. Su suplementación puede considerarse un tratamiento coadyuvante; sin embargo, en algunos casos como efecto secundario, la metionina puede incrementarse. Se recomienda mantener concentraciones de metionina <1000 µmol/L, porque las más altas se han relacionado con edema cerebral.^{28,29}

En los pacientes que reaccionan al tratamiento con vitamina B₆ no es necesario un tratamiento nutricional tan estricto; sin embargo, se ha descrito que algunos casos muestran menos complicaciones a largo plazo si se proporciona solo la ingesta diaria recomendada (IDR) de proteína.⁴

Es importante mantener la vigilancia adecuada, el tratamiento constante e individualizado en estos pacientes para prevenir mayores complicaciones, y mantener las concentraciones de homocisteína dentro de los límites de referencia.^{10,30}

CONCLUSIONES

En los pacientes de este estudio la deficiencia de cistationina β-sintasa se diagnosticó de forma

Cuadro 1. Pautas para el tratamiento de pacientes que no reaccionan a la vitamina B₆

1. Dieta individualizada, prescrita por un especialista, restringida en metionina según la tolerancia, edad y sexo³
2. Complementar la dieta con fórmula metabólica libre de metionina (Hominex®) para asegurar el aporte de IDR de proteína³
3. Vitamina B₆: administrar 100-200 mg/día por vía oral¹
4. Ácido fólico: administrar 5 mg/día por vía oral¹
5. Betaína: administrar 6-9 g/día por vía oral¹
6. Vitamina B₁₂: administrar 1 mg al mes por vía intramuscular¹

IDR: Ingesta diaria recomendada.

tardía, y ninguno fue detectado por tamiz neonatal. La sospecha de la enfermedad se realizó con la manifestación de signos clínicos irreversibles: la luxación del cristalino fue el signo más frecuente seguido de retraso global del desarrollo, anomalías óseas, trastornos del comportamiento y anomalías tromboembólicas.

La prueba de reto de respuesta a la vitamina B₆ representa un coadyuvante en los pacientes con reacción, lo que les permite tener una mejor calidad de vida. Es importante unificar las pautas para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con homocistinuria, mediante el desarrollo de guías de práctica clínica que se ajusten a las características, recursos y necesidades de cada región.

Es urgente sensibilizar al personal de salud, en especial a pediatras y oftalmólogos, para la sospecha clínica que permita establecer el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno y adecuado para disminuir las complicaciones asociadas y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Las pautas de tratamiento pueden ser útiles para los profesionales de la salud que atienden pacientes con deficiencia de cistationina β-sintasa.

REFERENCIAS

1. Sacharow S, Picker J, Levy H. Homocystinuria caused by cystathionine Beta-Synthase Deficiency. En: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Bean LH, GripP KW, et al, editors. GeneReviews [Internet]. Seattle: University of Washington; 1993-2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301697/>
2. Kumar T, Sharma G, Singh L. Homocystinuria: Therapeutic approach. Clin Chim Acta 2016; 458: 55-62. doi: 10.1016/j.cca.2016.04.002
3. Acosta PB. Nutrition Management of patients with inherited disorders of sulfur aminoacids metabolism. En: Acosta PB, editor. Nutrition management of patients with inherited metabolic disorders. Massachusetts: Jones and Bartlett, 2010; 237-66
4. Morris A, Kožich V, Santra S, Andria G, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. J Inherit Metab Dis 2017; 40: 49-74. doi: 10.1007/s10545-016-9979-0
5. Moorthie S, Cameron L, Sagoo GS, Bonham JR, et al. Systematic review and meta-analysis to estimate the birth preva-

- lence of five inherited metabolic diseases. *J Inherit Metab Dis* 2014; 37 (6): 889-98. doi: 10.1007/s10545-014-9729-0
6. Yamada K, Yokoyama K, Aoki K, Taketani T, et al. Long-Term Outcomes of Adult Patients with Homocystinuria before and after Newborn Screening. *Int J Neonatal Screen* 2020; 6 (3): 60. doi: 10.3390/ijns6030060
 7. Borrajo GJC. Newborn screening in Latin America: A brief overview of the state of the art. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2021. doi: 10.1002/ajmg.c.31899
 8. García-Jiménez MC, Baldellou A, García-Silva MT, Dalmau-Serra J, García Cazorla A, et al. Epidemiological study of the metabolic diseases with homocystinuria in Spain. *An Pediatr* 2012; 76 (3): 133-9. doi: 10.1016/j.anpedi.2011.08.008
 9. Mudd SH, Skovby F, Levy HL, Pettigrew KD, Wilcken B, Pyeritz RE, et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine β -synthase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985;37(1):1-31
 10. Kalil MAB, Donis KC, Poswar FO, Dos Santos BB, Santos ÂBS, Schwartz IVD. Cardiovascular findings in classic homocystinuria. *Mol Genet Metab Rep* 2020;25:100693. doi: 10.1016/j.ymgmr.2020.100693
 11. McCully K. Homocysteine and the pathogenesis of atherosclerosis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015; 8 (2): 211-19. doi: 10.1586/17512433.2015.1010516
 12. Almuqbil MA, Waisbren SE, Levy HL, Picker JD. Revising the Psychiatric Phenotype of Homocystinuria. *Genet Med* 2019;21(8):1827-31. doi: 10.1038/s41436-018-0419-4
 13. Walter JH, Jahnke N, Remington T. Newborn screening for homocystinuria. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (10): CD008840. doi: 10.1002/14651858.CD008840
 14. Gramer G, Abdoh G, Ben-Omran T, Shahbeck N, et al. Newborn screening for remethylation disorders and vitamin B₁₂ deficiency-evaluation of new strategies in cohorts from Qatar and Germany. *World J Pediatr* 2017; 13: 136. doi: 10.1007/s12519-017-0003-z
 15. Al-Dewik N, Ali A, Mahmoud Y, Shahbeck N, et al. Natural history, with clinical, biochemical, and molecular characterization of classical homocystinuria in the Qatari population. *J Inherit Metab Dis* 2019; 42 (5): 818-30. doi: 10.1002/jimd.12099
 16. Ibarra-González I, Fernández-Lainez C, Belmont-Martínez L, Guillén-López S, et al. Characterization of inborn errors of intermediary metabolism in Mexican patients. *An Pediatr (Barc)* 2014; 80 (5): 310-6. doi: 10.1016/j.anpedi.2013.09.003
 17. Maron B, Loscalzo J. The Treatment of Hyperhomocysteinemia. *Annu Rev Med* 2009; 60: 39-54. doi: 10.1146/annurev.med.60.041807.123308
 18. Keller R, Christina P, Pavlíková M, Gouveia S, et al. Newborn screening for homocystinurias: Recent recommendations versus current practice. *J Inherit Metab Dis* 2019; 42 (1): 128-39. doi: 10.1002/jimd.12034
 19. Karimzadeh P, Jafari N, Alai M, Jabbehdari S, et al. Homocystinuria: Diagnosis and Neuroimaging Findings of Iranian Pediatric patients. *Iran J Child Neurol* 2015; 9 (1): 94-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4322505/>
 20. Gus PI, Donis KC, Marinho D, Martins TF, et al. Ocular manifestations in classic homocystinuria. *Ophthalmic Genet* 2021; 42 (1): 71-74. doi: 10.1080/13816810.2020.1821384
 21. Shafique M, Muzaffar W, Ishaq M. The eye as a window to a rare disease: ectopia lentis and homocystinuria, a Pakistani perspective. *Int Ophthalmol* 2016; 36: 79-83. doi: 10.1007/s10792-015-0074-6
 22. Carbajal-Rodríguez L, Barrios-Fuentes R, Vela-Amieva M, Rodríguez-Herrera R, et al. Homocistinuria: Informe de 2 pacientes. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2006; 63 (5): 326-331. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462006000500007
 23. Weber D, Coughlin C, Brodsky J, Lindstorm K, et al. Low Bone Mineral Density is a Common Finding in Patients with Homocystinuria. *Mol Genet Metab* 2016; 117 (3): 351-55. doi: 10.1016/j.ymgme.2015.12.003
 24. Huemer M, Kožich V, Rinaldo P, Baumgartner M, et al. Newborn screening for homocystinurias and methylation disorders: systematic review and proposed guidelines. *J Inherit Metab Dis* 2015; 38: 1007-19. doi: 10.1007/s10545-015-9830-z
 25. Lacobazzi V, Infantino V, Castegna A, Andria G. Hyperhomocysteinemia: related genetic diseases and congenital defects, abnormal DNA methylation and newborn screening issues. *Mol Genet Metab* 2014; 113 (1-2): 27-33. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.07.016
 26. Cornejo V, Raimann E, Pérez B. Errores innatos del metabolismo de los aminoácidos. En: Colombo M, Cornejo V, Raimann E. Errores innatos del metabolismo del niño. Editorial Universitaria, 2008; 161-63
 27. Schiff M, Blom H. Treatment of Inherited Homocystinurias. *Neuropediatrics* 2012; 43 (6): 295-304. doi: 10.1055/s-0032-1329883
 28. Adam S, Almeida M, Carbasius-Weber E, Champion H, et al. Dietary practices in pyridoxine non-responsive homocystinuria: A European survey. *Mol Genet Metab* 2013; 110: 454-59. doi: 10.1016/j.ymgme.2013.10.003
 29. Yaghmai R, Kashani AH, Geraghty MT, Okoh J, et al. Progressive cerebral edema associated with high methionine levels and betaine therapy in a patient with cystathionine beta-synthase (CBS) deficiency. *Am J Med Genet* 2002; 108 (1): 57-63. doi: 10.1002/ajmg.10186
 30. Mulvihill A, O'Keefe M, Yap S, Naughten E, et al. Ocular axial length in homocystinuria patients with and without ocular changes: effects of early treatment and biochemical control. *JAAPOS* 2004; 8 (3): 254-8. doi: 10.1016/j.jaapos.2004.01.010