

# Manifestaciones esqueléticas en la homocistinuria. A propósito de un caso

M. CASTEJÓN, J. GASCÓ e Y. PALLARDÓ

*Servicio de Traumatología y Cirugía Ortopédica y Radiodiagnóstico. Hospital Clínico Universitario. Valencia.*

**Resumen.**—Se presenta el caso de una niña de 13 años con homocistinuria en la que se describen las alteraciones esqueléticas, haciendo especial énfasis en las encontradas en el raquis, donde además de osteoporosis, ensanchamientos discales no uniformes y las alteraciones morfológicas de los somas vertebrales, existe una disminución de la distancia interpedicular en el raquis lumbar bajo. Se señalan los síntomas y signos radiológicos que son importantes para el diagnóstico diferencial con la enfermedad de Marfan.

## SKELETAL ALTERATIONS IN HOMOCYSTINURIA. A CASE REPORT

**Summary.**—The skeletal alterations of a 13-year-old girl with homocystinuria are described emphasizing those found at the spine. Osteoporosis, non-uniform widening of the intervertebral discs, morphological changes in the vertebral bodies and decrease in the distance between both pedicles in the lumbar spine were the most significant findings. A rationale of symptoms and radiological signs for differential diagnosis with Marfan syndrome is presented and discussed.

## INTRODUCCIÓN

La homocistinuria, enfermedad congénita del metabolismo de los aminoácidos, es la segunda en frecuencia tras la Fenilcetonuria. Fue descrita en 1962, y de forma simultánea, por Gerritsen, Vaughn y Waisman (1) en Estados Unidos y por Field, Carson y Dent (2) en Irlanda.

Esta enfermedad se caracteriza por la falta de la enzima Cistationin - Sintetasa, necesaria para la metabolización de la Metionina en Cistina (fig. 1). La Piridoxina (Vitamina B<sub>6</sub>) es el catalizador para la conversión en Cistationina y de ésta a Cistina, mientras el Acido Fólico facilita la conversión de Homocisteina en Metionina (1, 3).

Como consecuencia de la falta de esta enzima, se produce un aumento en plasma de Metionina y Serina, así como la aparición en orina de Homocistina.

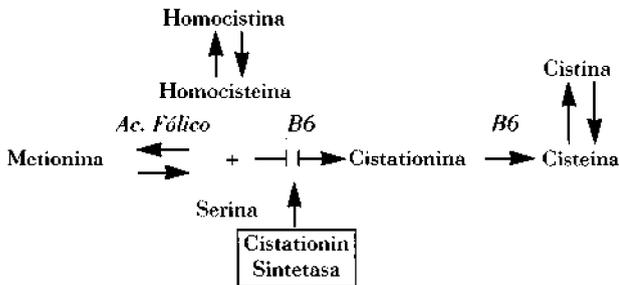
Esta anomalía metabólica se transmite de forma hereditaria recesiva y los niños afectados son normales en el nacimiento, cursando las primeras manifestaciones clínicas con infecciones frecuentes de vías respiratorias, irritabilidad psíquica y alteraciones en la nutrición. Posteriormente aparecen trastornos de la marcha, del habla y los primeros síntomas de retraso mental. Fundamentalmente se caracteriza por luxación del cristalino, retraso mental, anomalías esqueléticas y tendencia a la trombosis y embolias (4).

El propósito de los autores es aportar un nuevo caso de esta rara enfermedad, describir las alteraciones radiológicas características, en especial las referentes al esqueleto, y señalar el hecho de que al ser el morfotipo muy semejante a la enfermedad de Marfan, hace que tenga interés el diagnóstico diferencial con aquella enfermedad.

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

E.F.C. Mujer adolescente de 13 años de edad, que fue remitida a nuestro servicio para estudio de su posible tratamiento por deformidad raquídea, procedente del servicio de Pediatría. No presentaba antecedentes fami-

*Correspondencia:*  
Dr. M. CASTEJÓN ESTEBAN  
Botánico Cabanilles, 16  
46010 Valencia



**Figura 1.** Esquema metabólico de la metionina y lugar donde se produce el bloqueo por la falta de la enzima Cistationin Sintetasa. La Vit. B6 y el Ac. Fólico son catalizadores que facilitan la conversión de la Homocisteína en Cistationina y de aquella en Metionina.

liares de interés. El parto y desarrollo neonatal fueron normales.

A los 4 años de edad fue atendida en nuestro servicio, al sufrir una fractura de fémur tras una caída casual. Se trató mediante tracción transesquelética 90-90 y posterior inmovilización en yeso pelvipédico, curando sin secuelas. Durante dicho ingreso, se realizó un estudio por presentar signos de retraso psicomotor y agresividad ma-



**Figura 2.** Aspecto clínico de la paciente en la cual se observa la desproporción en la longitud del tronco y miembros, ligero genu valgo bilateral y la gracilidad de los miembros.

nifiesta. En un examen electroencefalográfico realizado, se detectaron signos irritativos en el lóbulo occipital del hemisferio derecho. Durante este ingreso se averiguó la edad esquelética y aparecieron, además de un ligero retraso de 6 meses, calcificaciones muy ligeras y apenas visibles en la extremidad inferior del cúbito, junto a unas diáfisis cubital y radial extremadamente finas.

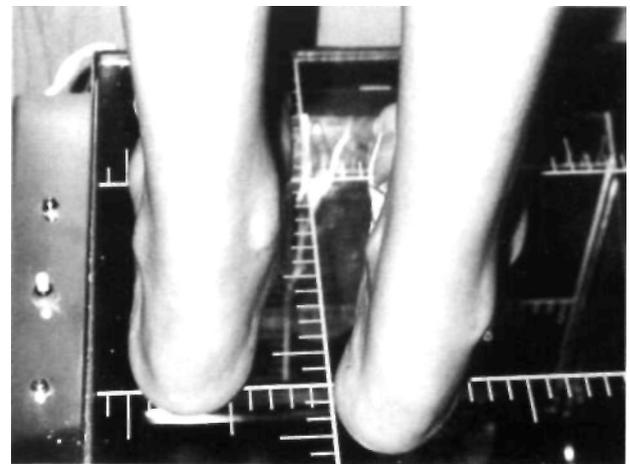
A los 7 años de edad es intervenida quirúrgicamente, en el servicio de Oftalmología de este mismo centro, por subluxación del cristalino. A los 9 años de edad sufre crisis convulsivas tónico-clónicas que se resuelven espontáneamente y se repiten posteriormente, en otras dos ocasiones, a los 10 y a los 11 años de edad.

El estudio analítico de aminoácidos en sangre y orina, confirmó la sospecha de la homocistinuria, mostrando su valoración cuantitativa en plasma, la presencia de homocisteína con cifras de 0,101  $\mu\text{mol/ml}$  (siendo lo normal su ausencia) y elevación de la metionina con cifras de 0,086 ( $\mu\text{mol/ml}$  (normal 0,010 a 0,030  $\mu\text{mol/ml}$ ) y con un valor de la cistina casi indetectable. Además se detectó presencia de homocisteína en orina.

Actualmente está en tratamiento con Piridoxina, habiéndose detectado alguna mejoría en las cifras plasmáticas de metionina y serina.

Clínicamente la paciente muestra un ligero trastorno de la marcha, semejando un patrón de tipo neurológico. No existe enrojecimiento malar, descrito en esta enfermedad. A la inspección aparece una manifiesta desproporción entre longitud del tronco y de los miembros, ligero genu valgo bilateral, con algo de ensanchamiento articular en ambas rodillas, así como la presencia de pies cavos, siendo más intenso en el lado derecho (figs. 2 y 3).

El estudio radiológico realizado muestra las alteraciones más llamativas en el raquis, poniendo de manifiesto la presencia de una ligera incurvación escoliótica en su raquis dorsal alto e importantes alteraciones en los somas vertebrales (figs. 4 y 5). Están afectos todos los



**Figura 3.** Detalle de la deformidad de los pies, apreciándose en el derecho un varo intenso del retropie, mientras el izquierdo está en posición neutra, ambos por un pie cavo bilateral.



**Figura 4.** Radiografía anteroposterior de raquis cervicodorsal, apreciándose platiespondilia en vértebras dorsales, ligeros ensanchamientos en espacios discales y una ligera incurvación en raquis dorsal alto.

somas, presentando una platiespondilia más acusada en las vértebras dorsales y lumbares. Muchas de ellas presentan hundimientos no simétricos que provocan una morfología de vértebra en cuña. Esta asimetría es la que aparentemente pueda ser una de las causas de la desviación raquídea, puesto que apenas existe rotación. La densidad trabecular en dichos somas es pobre y los espacios discales están ensanchados, presentando un abalornamiento de los mismos con hundimientos de los platillos vertebrales, y que son visibles tanto en la proyección anteroposterior, como en la de perfil. Se observa con más intensidad en el raquis dorsal bajo y lumbar. En la proyección anteroposterior, la distancia interpedicular lejos de aumentar su distancia desde las últimas vértebras dorsales hasta la quinta vértebra lumbar, disminuye de forma notoria en las últimas vértebras lumbares. Hecho semejante a lo que ocurre en la acondroplasia.

La radiografía de cráneo y la neumatización de los senos frontales y etmoidales eran normales.

Las diáfisis son más bien de diámetro menor y longitud excesiva (dolicoestenomielia), pero son las metáfisis femoral y tibial, en especial la tibial superior, anchas y con presencia de líneas de Harris. Las epífisis femorales inferiores son algo aplanadas, con ensanchamiento del surco intercondíleo y aplanamiento del cóndilo externo, sin afectar por ello al alineamiento rotuliano. No está afectado de forma ostensible el remodelamiento metafisario en ambas vertientes (figs. 6 y 7).

La pelvis no mostraba alteraciones y en las extremidades superiores de ambos fémures se apreciaba un lige-

ro aumento del ángulo cervicodiafisario provocando una coxa valga bilateral.

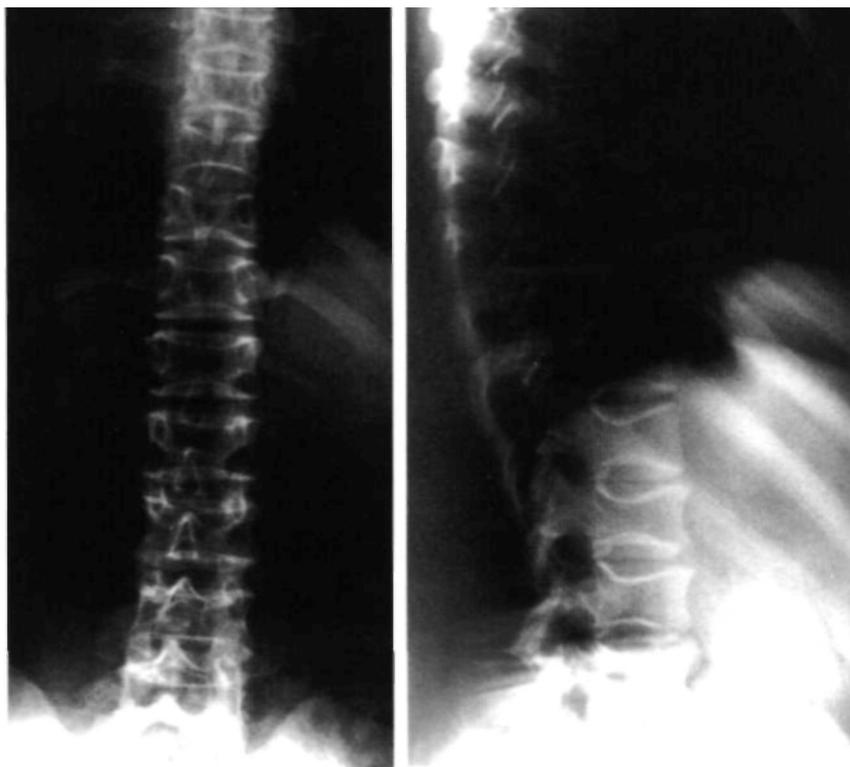
## DISCUSIÓN

La homocistinuria es una alteración del metabolismo aminoácido, transmitida de forma hereditaria autosómica recesiva, y que se caracteriza por luxación del cristalino, retraso mental, alteraciones esqueléticas y una fuerte tendencia a las trombosis y embolias de causa desconocida y atribuida a una agregación plaquetaria anormal (4, 5).

La importancia de este síndrome reside en su diferenciación con el síndrome de Marfan, pues tanto clínica como radiológicamente, tienen ambas muchos hallazgos comunes (4, 6). Las alteraciones esqueléticas son muy llamativas en la mayoría de los pacientes, acentuándose más con el crecimiento, destacando entre ellas las que afectan al raquis.

Durante los primeros años de vida, la enfermedad suele pasar desapercibida, siendo el único hallazgo detectable la aparición de homocistina en orina. Más tarde aparecerán otros síntomas que pueden hacerlo sospechar, tales como retraso mental, irritabilidad psíquica, luxación del cristalino y nutrición escasa (6). En nuestro caso fue el retraso psíquico lo que llevó al estudio de este síndrome, con ocasión del ingreso de la paciente al sufrir una fractura diafisaria de fémur por una caída casual. Precisamente los primeros casos descritos de homocistinuria fueron hechos en revisiones realizadas en pacientes con retraso mental (7, 8). Más tarde, aparecen trastornos del habla, marcha claudicante, pelo fino y escaso, paladar hendido con maloclusión dentaria, enrojecimiento malar y presencia de livedo reticularis, miembros delgados y largos con escaso desarrollo muscular, pies cavos o planos, escoliosis o cifoescoliosis, deformidades esternales y genu valgo (3, 6, 9, 10, 11,12). Nuestra paciente presentaba algunos de estos síntomas, tales como, trastornos del habla, marcha con claudicación, escoliosis torácica alta, desproporción entre tronco y miembros largos y gráciles, y pies cavos con diferente grado de deformidad.

Se han descrito trastornos vasculares, tales como, frecuentes trombosis y embolias. Esto hace que no se recomienden exploraciones vasculares en este tipo de pacientes, y además se tomen las medidas oportunas profilácticas ante una posible intervención quirúrgica. Es causa de frecuentes complicaciones e incluso muerte, entre ellas se han observado frecuentes lesiones cerebrales (5, 7, 9,



**Figura 5.** A) Radiografía anteroposterior de raquis en el que se observa la intensa osteoporosis, ensanchamiento de los espacios discales con abaloramamiento de los mismos y la ligera incurvación raquídea. A nivel del raquis lumbar es evidente la disminución de la distancia interpedicular desde las últimas vértebras dorsales a la quinta lumbar.

B) Radiografía de perfil de raquis en la cual es visible la intensa osteoporosis y la alteración de los somas vertebrales en la zona dorsal baja y lumbar, con sus platillos vertebrales, superior e inferior, y sus caras, anterior y posterior, de forma cóncava provocando una morfología en diábolo o cola de pez.

10-13). La causa de estas trombosis se han atribuido a dos posibles factores, uno de ellos la aparición de estrías en arterias y venas de calibre mediano con posterior formación de trombos, y el segundo factor a una posible alteración plaquetaria que facilita la agregación de las mismas (14). Probablemente los hallazgos electroencefalográficos encontrados en nuestra paciente se deban a problemas vasculares derivados de ello.

Los signos radiológicos son variables, siendo el más constante la intensa osteoporosis generalizada, que se manifiesta más ostensible en el esqueleto axial. Las vértebras son bicóncavas, muchas veces con aumento en el diámetro anteroposterior del soma, visible en la radiografía de perfil, y adquiriendo a veces deformidades muy intensas descritas como «en cola de pez» (6). En ocasiones, la escoliosis o

cifoescoliosis son intensas, no ocurriendo este hecho en nuestro caso, que únicamente presentaba una ligera escoliosis dorsal alta. Otro hecho, que no hemos encontrado descrito anteriormente, fue la presencia de una disminución de la distancia interpedicular en el raquis lumbar bajo, algo semejante a lo que ocurre en la acondroplasia.

En el esqueleto de los miembros hay alteraciones diafisarias, metafisarias y epifisarias. Los huesos diafisarios se caracterizan por ser huesos finos, elongados y gráciles (dolicoestenomielia), siendo especialmente visible en nuestro paciente en los huesos del antebrazo y en peroné. Se han descrito aumento en la frecuencia de fracturas (5, 12). Nosotros consideramos que la fractura de fémur sufrida por nuestra paciente, fue fortuita y provocada por un claro mecanismo traumático.



**Figura 6.** Radiografía anteroposterior de ambas rodillas en la que se observa el ensanchamiento metafisario femoral y tibial con presencia de restos de antiguas líneas de Harris, disminución en altura de la epífisis femoral inferior y ensanchamiento del surco intercondíleo.

Las metáfisis son anchas, con forma de copa y en ocasiones con osificación irregular y ausencia del remodelamiento. Estos hallazgos se localizan especialmente en las metáfisis inferior femoral y superior tibial, y también en codos, tobillos y muñecas. Son frecuentemente visibles abundantes líneas de Harris. En el caso aquí descrito las metáfisis inferior femoral y superior tibial eran amplias para el grosor diafisario y con líneas de Harris, aunque no se observó ningún trastorno de remodelamiento. En la radiografía de caderas se describe como hallazgo frecuente la presencia de una coxa valga bilateral con desarrollo normal de las epífisis.



**Figura 7.** Radiografía de perfil de ambas rodillas donde es visible la displasia epifisaria, siendo el aplanamiento más intenso el del cóndilo femoral externo.

Se han descrito, en la extremidad inferior del cubito, pequeñas osificaciones que rodean al núcleo epifisario cubital, que en nuestro caso eran escasas y casi únicamente visibles con magnificación.

Las epífisis son grandes y en muchas ocasiones disminuidas en altura, sobre todo en rodillas y tobillos. A veces presentan desarrollo irregular y esclerosis, semejando una enfermedad de Perthes evolucionada (15).

Clínicamente, el diagnóstico diferencial con la enfermedad de Marfan es difícil, y en un 30% de los pacientes el único signo diferencial puede ser la osteoporosis (6). No obstante en la tabla I, señalamos los signos y síntomas diferenciales que pueden orientar el diagnóstico diferencial entre ambas enfermedades.

**Tabla I:** Diagnóstico Diferencial entre Homocistinuria y Enfermedad de Marfan

	Homocistinuria	Marfan
Herencia	Autosómica recesiva	Autosómica dominante
Subluxación cristalino	Presente (100%)	Presente (70%)
Retraso mental	Frecuente	Ausente
Trastornos vasculares	Estricción en la íntima Trombosis Embolias	Dilatación aórtica Aneurismas
Alteraciones esqueléticas		
Osteoporosis	Presente	Ausente
Aracnodactilia	Ocasional	Constante
Dolicoestenomielia	Presente	Presente
Escoliosis	Presente	Presente
Alteraciones dérmicas	Rosetas malares Livedo reticularis	Estrías
Alteraciones hepáticas	Infiltración grasa	No
Alteraciones torácicas	Frecuentes	Frecuentes

### Bibliografía

1. **Gerritsen T, Vaughn JG, Waisman HA.** The identification of Homocystina in the urine. *Biochem Biophys Res Commun* 1962; 9: 493-6.
2. **Field CM, Carson NAJ, Cusworth DC, Dent CE, Neill DW.** Homocystinuria. A new disorder of metabolism. *Abstr Xth Intermit Congr Pediat* 1962; Lisboa: 274.
3. **Beals RK.** Homocystinuria. A report of two cases and review of the literature. *J Bone Joint Surg* 1969; 51A: 1564-72.
4. **Brenton DP, Dow CJ, James JIP, Hay RL, Wynne-Davies R.** Homocystinuria and Marfan syndrome. *J Bone Joint Surg* 1972; 54B: 277-98.
5. **Schimke RN, McKusick VA, Huang T, Pollack AD.** Homocystinuria. Studies of 20 families with 38 affected members. *JAMA* 1965; 193: 87-95.
6. **Smith SW.** Roentgen findings in Homocystinuria. *Am J Roentgen* 1967; 100: 147-54.
7. **Gibson JB, Carson NAJ, Neill DW.** Pathological findings in Homocystinuria. *J Clin Path* 1964; 17: 427-37.
8. **Kennedy C, Shih VE, Rowland LP.** Homocystinuria: report of two siblings. *Pediatrics* 1965; 36: 736-41.
9. **Carson NAJ, Dent CE, Field CMB, Gaul GE.** Homocystinuria. Clinical and pathological review of ten cases. *J Pediatrics* 1965; 66: 565-83.
10. **Brenton DP, Cusworth DC, Dent CE, Jones EE.** Homocystinuria. Clinical and Dietary Studies. *Quartely J Med* 1966; 35: 325-46.
11. **Dunn HG, Perry TL, Dolman CL.** Homocystinuria. *Neurology* 1966; 16: 407-20.
12. **Morreéis ChL, Fletcher BD, Weilbaeher RG, Dorst JP.** The roentgenographic features of Homocystinuria. *Radiology* 1968; 1150-8.
13. **White HH, Rowland LP, Araki S.** Homocystinuria. *Arch Neurol* 1965; 13 455-70.
14. **McDonald L, Bray C, Love F, Davies B.** Homocystinuria, Thrombosis, and the Blood-Platelets. *Lancet* 1964; 1: 745-6.
15. **MacCarthy JM, Carey MC.** Bone changes in Homocystinuria. *Clin Radiol* 1968; 19: 128-34.