



SEMIADDITIONAL DE LA PERSONA ENFERMA





IV Congreso Ibérico de Medicina Interna II Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de la Región de Murcia 19-21 Noviembre 2014 Auditorio y Centro de Congresos Víctor Villegas Murcia



# HOMOCISTINURIA: MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Rosa Burgos Unidad de Soporte Nutricional Hospital Universitario Vall d'Hebron Barcelona





IV Congreso Ibérico de Medicina Interna

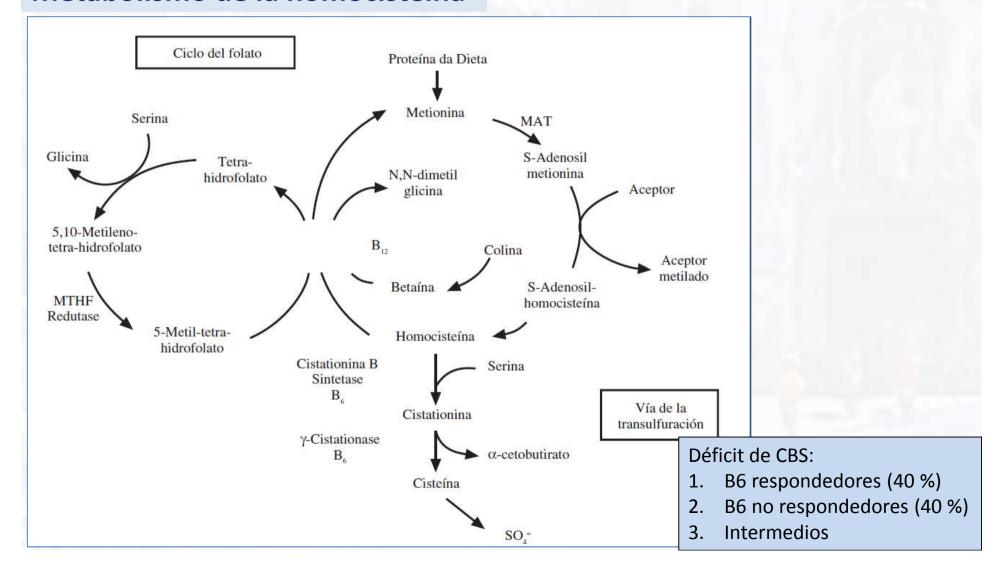






19-21 Noviembre 2014 Auditorio y Centro de Congresos Víctor Villegas Murcia

#### Metabolismo de la homocisteína





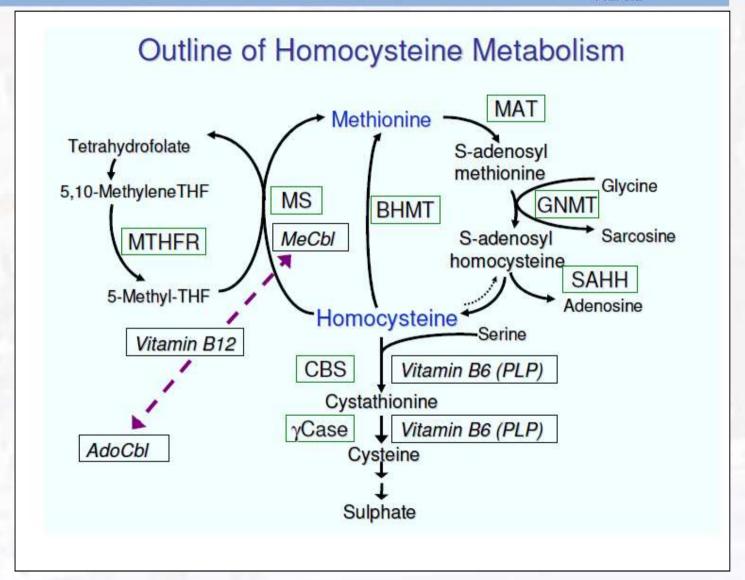
SEMI
ADDITION IN PODMINA

LA VIEKON GLOBAL DE LA PERSONA ENFERMA





IV Congreso Ibérico de Medicina Interna Il Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de la Región de Murcia 19-21 Noviembre 2014
Auditorio y Centro de Congresos Víctor Villegas
Murcia



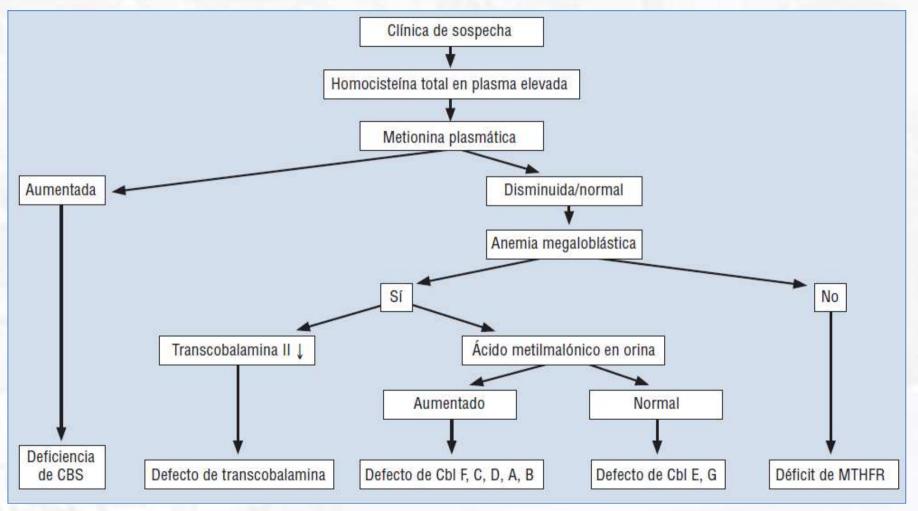








## Homocistinuria clásica. Diagnóstico diferencial



García MC. Acta Pediatr Esp 2009









#### Homocistinuria clásica. Prevalencia

- Herencia autosómica recesiva
- Incidencia en países con cribado neonatal: 1:344.000 RN
- Más elevada en Irlanda y Australia: 1:65.000/ 1:58.000 RN
- En pacientes institucionalizados con retraso mental: 1:300-4500
- En pacientes con ectopia lentis: 1:20
- El cribado neonatal a través de las cifras de met probablemente infraestiman el diagnóstico:
  - La hipermet puede no estar presente los primeros días de vida
  - Dificultad para establecer el cut off de met
  - Los casos B6 respondedores pueden no ser detectados
  - Con estudios mutacionales de la CBs la incidencia es mucho más elevada:
     1:20.000 en Dinamarca, 1:17.800 en Alemania









#### Homocistinuria clásica. Genética

- Herencia autosómica recesiva.
- Déficit CBS: localizado en el cromosoma 21 (21q22.3)
- > 140 mutaciones identificadas.
  - Algunas son mutaciones aisladas.
  - Otras tienen relevancia epidemiológica en algunos países (Irlanda).
  - Algunas mutaciones se detectan por screening familiar, en personas asintomáticas con Hcy elevada.









### Homocistinuria clásica. Clínica

- Enfermedad progresiva y multisistémica.
- Fenotipo muy variable.
- Se expresa desde la infancia hasta la edad adulta.
- Fenotipo característico: 4 órganos diana:
  - Ojo
  - Esqueleto
  - Sistema vascular
  - SNC



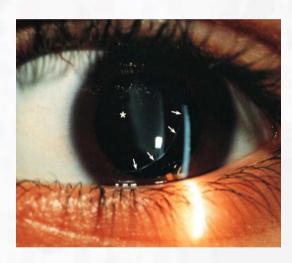






#### Homocistinuria clásica. Manifestaciones oculares

- Manifestaciones frecuentes:
  - Ectopia lentis
  - Iridodonesis
  - Miopía
- Manifestaciones menos frecuentes:
  - Glaucoma
  - Atrofia óptica
  - Degeneración retiniana
  - Desprendimiento de retina
  - Cataratas
  - Anomalías corneales











#### Homocistinuria clásica. Manifestaciones óseas

- Manifestaciones frecuentes:
  - Osteoporosis
  - Vértebras bicóncavas
  - Huesos largos elongados
  - Metáfisis irregularmente amplias ó espiculadas
  - Epífisis anormales en tamaño o forma
  - Pies cavos
  - Paladar arqueado
- Manifestaciones menos frecuentes:
  - Aracnodactilia
  - Huesos del carpo aumentados de tamaño. 4º metacarpo corto
  - Edad ósea anómala
  - Pectux carinatum o excavatum
  - Genu valgo
  - Cifosis



SEMILA VISIÓN GLÓBAL DE LA PERSONA ENTERMA





19-21 Noviembre 2014 Auditorio y Centro de Congresos Víctor Villegas Murcia

IV Congreso Ibérico de Medicina Interna Il Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de la Región de Murcia

#### Homocistinuria clásica. Manifestaciones óseas

- Osteoporosis:
  - Manifestación más consistente en el déficit CBS (90-100 %)
  - Afectación preferente de columna > huesos largos
  - Puede ser muy precoz (< 1 a)</li>
  - Colapso vertebral, fracturas patológicas, vértebras bicóncavas
  - Escoliosis
  - Más precoz en B6 no respondedores
- Deformidad facial por crecimiento palatino
- Hábito marfanoide:
  - Dolicostenomelia y aracnodactilia
  - Genu valgo, cúbito valgo
  - Pies cavos
  - Pectux excavatum / carinatum











#### Homocistinuria clásica. Manifestaciones en SNC

- Retraso mental: manifestación más frecuente y más precoz.
  - A menudo es el primer síntoma de la enfermedad. Raramente se manifiesta antes de 1-2 a de vida.
  - Alteraciones en la marcha.
  - Amplia variabilidad del CI (< 40-135)</li>
  - En general, B6 respondedores son menos susceptibles al deterioro mental que los B6 no respondedores.
- Epilepsia: 21 % de los casos no tratados en la infancia. Puede ser consecuencia de AVC
- Manifestaciones psiquiátricas (50 %)
  - Depresión episódica
  - Trastornos de la conducta / personalidad
  - TOC
- Síntomas extrapiramidales









#### Homocistinuria clásica. Manifestaciones vasculares

- Tromboembolismo, afecta tanto grandes como pequeños vasos
- Complicación más severa y mortal en homocistinuria clásica
- La oclusión vascular puede aparecer a cualquier edad:
  - 30 % pacientes antes de los 20 años de edad
  - 50 % antes de los 30 a
  - Por encima de los 10 años de edad: un evento por cada 25 años
- Tromboflebitis: complicación más frecuente, a menudo acompañada de TEP
- Oclusión de los grandes vasos:
  - Muerte, severa discapacidad
  - TEP
- Puede ocurrir tras cirugía, tras deshidratación, o tras ACOs
- Por eco se pueden ver alteraciones vasculares precoces incluso en ausencia de síntomas isquémicos









#### Homocistinuria clásica. Manifestaciones vasculares

Am J Hum Genet 37:1-31, 1985



## The Natural History of Homocystinura Due to Cystathionine β-Synthase Deficiency

S. Harvey Mudd, <sup>1</sup> Flemming Skovby, <sup>1</sup> Harvey L. Levy, <sup>2</sup>
Karen D. Pettigrew, <sup>3</sup> Bridget Wilcken, <sup>4</sup> Reed E. Pyeritz, <sup>5</sup> G. Andria, <sup>6</sup>
Godfried H. J. Boers, <sup>7</sup> Irvin L. Bromberg, <sup>8</sup> Roberto Cerone, <sup>9</sup>
Brian Fowler, <sup>10</sup> H. Gröbe, <sup>11</sup> Hildgund Schmidt, <sup>12</sup> and Leslie Schweitzer <sup>13</sup>



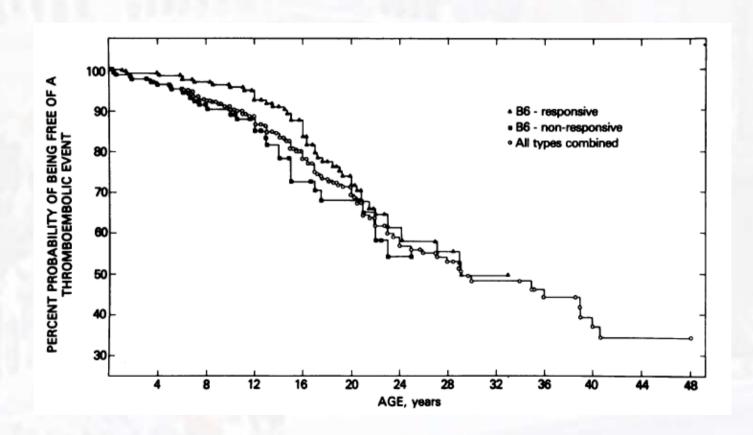
EA VISION GLOBAL DE LA PERSONA ENTERMA





IV Congreso Ibérico de Medicina Interna Il Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de la Región de Murcia 19-21 Noviembre 2014
Auditorio y Centro de Congresos Víctor Villegas
Murcia

### Homocistinuria clásica. Manifestaciones vasculares











#### Homocistinuria clásica. Manifestaciones vasculares

#### **BMJ Case Reports**

Visit this article
 Submit a manuscript
 Receive email alerts
 Contact us



BMJ Case Rep. 2009; 2009: bcr06.2009.1990.

Published online Sep 2, 2009. doi: 10.1136/bcr.06.2009.1990

PMCID: PMC3029091

Rare disease

#### Coronary artery dissection in adult-onset homocystinuria

Brigitte Granel, 1 Pascal Rossi, 1 Laurent Bonello, 2 Dominique Brunet, 3 Fanny Bernard, 1 and Yves Frances 1

<sup>1</sup>Hopital Nord, Internal Medicine, Chemin des Bourrely, Marseille, 13915, France <sup>2</sup>AP HM, Cardiology, North Hospital, Marseille, 13915, France <sup>3</sup>AP HM, Haematology and Thrombosis, La Timone Hospital, Marseille, 13385, France Brigitte Granel, Email: <a href="mailto:lenargb@pa-mh.rf">lenargb@pa-mh.rf</a> Copyright 2009 BMJ Publishing Group Ltd









#### Homocistinuria clásica. Manifestaciones vasculares



Disponible en ligne sur

www.sciencedirect.com

EM consulte

www.em-consulte.com

Annales de Cardiologie et d'Angéiologie 63 (2014) 111–113

# Annales de cardiologie et d'angéiologie

#### Fait clinique

#### Embolie pulmonaire de l'adulte jeune. Penser à l'homocystéine

Pulmonary embolism in young adults. Think about homocysteine

A. Fakhry<sup>a</sup>, I. Redonnet-Vernhet<sup>b</sup>, F. Sabourdy<sup>c</sup>, M. Elbaz<sup>d</sup>, E. Caussé<sup>e,\*</sup>

<sup>a</sup> Service de cardiologie, centre hospitalier Castres-Mazamet, 81100 Castres, France
 <sup>b</sup> Service de biochimie, CHU de Bordeaux, 33076 Bordeaux, France
 <sup>c</sup> Service de biochimie, IFB, CHU Purpan, TSA 40031, 31059 Toulouse cedex 9, France
 <sup>d</sup> Service de cardiologie, CHU Rangueil, TSA 50032, 31059 Toulouse cedex 9, France
 <sup>e</sup> Service de biochimie, CHU Rangueil, 1, avenue J.-Poulhes, TSA 50032, 31059 Toulouse cedex 9, France

Reçu le 19 juin 2013 ; accepté le 2 janvier 2014 Disponible sur Internet le 21 janvier 2014







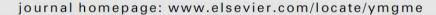


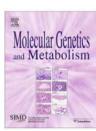




Contents lists available at ScienceDirect

#### Molecular Genetics and Metabolism





#### Minireview

A revisit to the natural history of homocystinuria due to cystathionine  $\beta$ -synthase deficiency

Flemming Skovby <sup>a</sup>, Mette Gaustadnes <sup>b</sup>, S. Harvey Mudd <sup>c,\*</sup>

Hay pacientes con déficit de CBS (> 140 mutaciones descritas):

- Asintomáticos
- Únicamente manifestaciones clínicas tardías
- Síntomas limitados al sistema vascular

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Department of Clinical Genetics, Rigshospitalet, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> Department of Molecular Medicine, Aarhus University Hospital Skejby, Aarhus, Denmark

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup>Laboratory of Molecular Biology, National Institute of Mental Health, Bethesda, MD, USA









J Inherit Metab Dis (2011) 34:33–37 DOI 10.1007/s10545-010-9146-y

#### HOMOCYSTEINE AND B-VITAMIN METABOLISM

## Vascular presentation of cystathionine beta-synthase deficiency in adulthood

Martin Magner · Lucie Krupková · Tomáš Honzík · Jiří Zeman · Josef Hyánek · Viktor Kožich

- ► República Checa: 20 pacientes diagnosticados en 30 años. Incidencia 1/311.000
- Síntomas que llevaron al diagnóstico:
  - complicaciones vasculares (tromboembolismo): 29 años (c.833T>C p.1278T)
  - manifestaciones en tejido conectivo (miopía, ectopia lentis): 11,5 años
  - presentación neurológica (retraso PM): 4,5 años



SEMI-ALIANDERINA IN NOCAS PRIMA LA VISIÓN GLODAL DE LA PERSONA ENFERMA

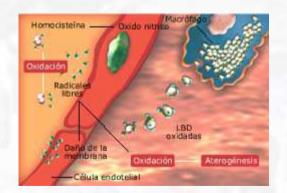




IV Congreso Ibérico de Medicina Interna Il Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de la Región de Murcia 19-21 Noviembre 2014 Auditorio y Centro de Congresos Victor Villegas Murcia

### Homocistinuria clásica. Fisiopatología

- Acúmulo de homocisteína
- Autooxidación
- Peroxidación lipídica
- Anomalías de la función plaquetar: ↑ adhesión
- Anomalías de las células endoteliales: proliferación células musculares lisas





Sobre el tej. conectivo:

- Hcy inhibe la síntesis y entrecruzamiento de las moléculas de colágeno.
- Alteración fibrilina I
- Homocisteinización de proteínas comunes a fibrilina I, lipoproteinas y fx de coagulación









#### Homocistinuria clásica. Tratamiento

- Objetivo: acorde con la edad al diagnóstico
  - Recién nacido: prevenir el desarrollo de anomalías oculares, esqueléticas, tromboembolismos, y asegurar un desarrollo intelectual normal.
  - Diagnóstico tardío con complicaciones: prevenir el desarrollo de complicaciones tromboembólicas y prevenir el empeoramiento de las complicaciones ya presentes.

Objetivo concreto: reducir las concentraciones de Hcy tHcy <15  $\mu$ M (realista < 50  $\mu$ M)

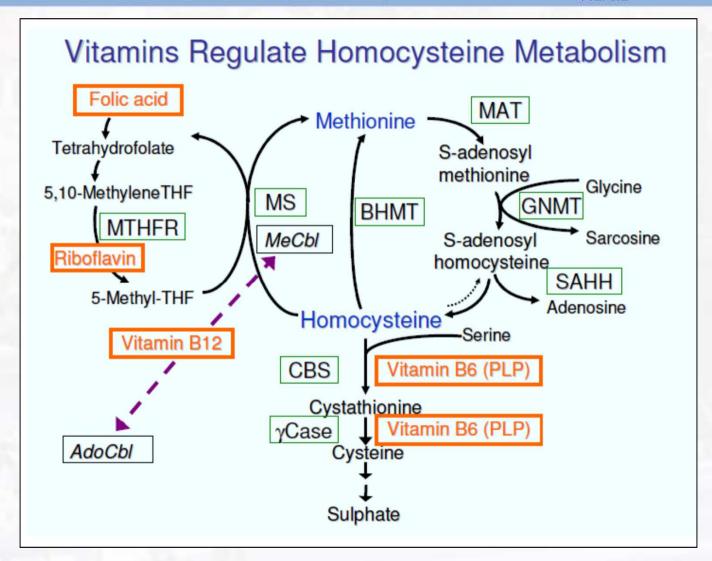


EA VISION GLOGAL DE LA PERSONA ENPERMA





IV Congreso Ibérico de Medicina Interna Il Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de la Región de Murcia 19-21 Noviembre 2014 Auditorio y Centro de Congresos Víctor Villegas Murcia











#### Homocistinuria clásica. Tratamiento

#### Estrategias de tratamiento:

- 1. Incrementar la actividad enzimática residual:
  - B6
  - Folatos
- 2. Disminuir el depósito en las vías afectas y reemplazar los productos deficientes
  - Dieta baja en metionina
  - Suplementos de aa
  - Suplementación con cisteina
- 3. Promover vías alternativas: Betaína
- 4. Prevención de los eventos cardiovasculares?









### Homocistinuria clásica. Tratamiento con Piridoxina

- La respuesta in vivo no correlaciona con la respuesta in vitro
- B6 trial en pacientes recientemente diagnosticados:
  - Neonatos 50 mg 3 veces/día
  - 100-200 mg 3 veces día en niños mayores
  - Respondedor: fHcy < 5 mmol/l</li>
  - Esta prueba debe hacerse en presencia de B12 (1 mg/día) y folato adecuados (5 mg/día)
- 50 % de los déficits de CBS responden a la B6
- Dosis de piridoxina: muy variables (250-1200 mg/día)











#### Homocistinuria clásica. Tratamiento con Betaína

#### Betaína

- Donadora de metilos
- Permite la remetilación de Hcy en met, menos tóxica
- Consigue una disminución de las cifras de Hcy, con incremento de las cifras de metionina
- No se han documentado efectos tóxicos de la hiper met
- Dosis: 4-6 g/día en tres dosis











#### Homocistinuria clásica. Tratamiento Dietético

Dieta restringida en metionina, suplementada con cisteína

- Dieta baja en metionina
  - 20-25 mg/kg en niños
  - 8-10 mg/kg en adultos
- Limitación de proteínas naturales
- Suplementos de aminoácidos exentos en met
- Productos bajos en proteínas
- Suplementación con cisteina (200-500 mg/día)
- Monitorización:
  - Mejoría de las alteraciones bioquímicas
  - Metionina < 40 mmol/l</li>
  - Cisteina normal



IV Congreso Ibérico de Medicina Interna Il Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de la Región de Murcia







#### 19-21 Noviembre 2014 Auditorio y Centro de Congresos Víctor Villegas Murcia





















SEMI



**APROTEN** 



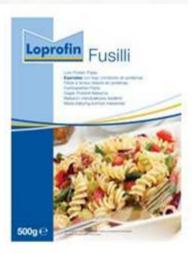
IV Congreso Ibérico de Medicina Interna

Il Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de la Región de Murcia

#### Productos bajos en proteínas







Swiss Cheese Singles

















## **VXXX** Congreso Nacional de la Sociedad

Española de Medicina Interna (SEMI)

IV Congreso Ibérico de Medicina Interna Il Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de la Región de Murcia







19-21 Noviembre 2014 Auditorio y Centro de Congresos Víctor Villegas Murcia



### Productos naturales bajos en proteínas





















### Homocistinuria clásica. Manejo del riesgo cardiovascular

#### PREGUNTA:

En cuanto a la **prevención primaria** de eventos cardiovasculares en la homocistiuria, qué abordaje te parece más adecuado?

- 1. Antiagregación
- 2. Doble antiagregación
- 3. Anticoagulación profiláctica
- 4. Es suficiente con el control metabólico estricto de las cifras de homocisteina / metionina
- 5. No disponemos de suficientes estudios

http://www.congresomovil.com/resultadosvotacion.jsp?id\_web=1&i=es&id\_v=139&id\_p=1307&val=1415980292000&pr =si









## Homocistinuria clásica. Manejo del riesgo cardiovascular

#### PREGUNTA:

En cuanto a la **prevención primaria** de eventos cardiovasculares en la homocistiuria, qué abordaje te parece más adecuado?

- 1. Antiagregación
- 2. Doble antiagregación
- 3. Anticoagulación profiláctica
- 4. Es suficiente con el control metabólico estricto de las cifras de homocisteina / metionina
- 5. No disponemos de suficientes estudios



Il Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de la Región de Murcia

SEMI-





19-21 Noviembre 2014 Auditorio y Centro de Congresos Víctor Villegas Murcia

## Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology

IV Congreso Ibérico de Medicina Interna



JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

Vascular Outcome in Patients With Homocystinuria due to Cystathionine β-Synthase
Deficiency Treated Chronically: A Multicenter Observational Study
Sufin Yap, Godfried H.J. Boers, Bridget Wilcken, David E.L. Wilcken, David P. Brenton, Philip
J. Lee, John H. Walter, Pamela M. Howard and Eileen R. Naughten

- Estudio multicéntrico en 4 países: Irlanda, Australia, Holanda, Gran Bretaña
- 158 pacientes con déficit de CBS
- Objetivo: evaluar la evolución CV de los pacientes tratados al reducir la HcA
- grupo control: 629 pacientes con déficit de CBS no tratados
- 17 eventos vasculares en 12 pacientes. 22 pacientes tomaban AAS, uno estatina
- Prevalencia esperada: 112 eventos vasculares (RR 0.07 (IC 95 % 0.036- 0.228)









## Homocistinuria clásica. Manejo del riesgo cardiovascular



Schulman JD, Agarwal B, Mudd SH, et al. Pulmonary embolism in a homocystinuric patient during treatment with dipyridamole and acetylsalicylic acid. N Engl J Med. 1978;299:661. Letter.









### Homocistinuria clásica. Manejo del riesgo cardiovascular

- Otras estrategias:
  - Suplementos de vitamina C (1g/día): mejora la disfunción endotelial en pacientes con homocistinuria, lo que sugiere que podría reducir a largo plazo las complicaciones trombóticas.
  - Prevención en situaciones de alto riesgo: cirugía programada, deshidratación, ACOs.

Couce ML y col. Enfermedades Metabólicas Hereditarias. Sanjurjo P, Baldellou P (eds). Ergon. 2014 p. 509



## **VXXX** Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

SEMI





19-21 Noviembre 2014 Auditorio y Centro de Congresos Víctor Villegas Murcia

IV Congreso Ibérico de Medicina Interna Il Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de la Región de Murcia

#### • 10.2.3 CBS deficiency, pyridoxine-nonresponsive

	10.2.5 Cp3 deficiency, pyridoxine-nonresponsive						
	No.	Symbol	Age (years)	Medication/diet	Dosage	Frequency	Target plasma Hcy
	10.2.3	$C\beta$ S-NR	> 2	Pyridoxine <sup>a</sup>	50 mg	Daily	tHcy < 20 μmol/l
				Folic acid Low-protein diet	2 mg c. c.2 g/kg per day	Daily	,
				Methionine-free amino acid supplement		With meals	
			2–15	Betaine	1.5–3 g	Twice daily	tHcy < 60 μmol/l
110714				Pyridoxine <sup>a</sup>	50–100 mg	Daily	,
				Folic acid	5 mg	Daily	
				Hydroxocobalamin, oral <sup>b</sup> from c. 5 years Low-protein diet	1 mg	Daily	
				Methionine-free amino acid supplement		With meals	
			Over 15	Betaine <sup>c</sup>	3-4.5 g	Twice daily	tHcy < 60 μmol/l
				Pyridoxine <sup>a</sup>	50-100 mg	Daily	
. ,	Nenad Blau			Folic acid Low-protein diet	5 mg	Daily	
ician's e to the	Georg F. Hoffn James Leonard	d		Methionine-free amino acid supplement	1 g/kg per day	With meals	
tment and Follow-Up				Hydroxocobalamin, oral	1 mg	Daily	
etabolic [				Aspirin, if indicated <sup>d</sup> Vitamin C <sup>e</sup>	100 mg	Daily Daily	









## Homocistinuria clásica. Manejo del riesgo cardiovascular

#### PREGUNTA:

En cuanto a la **prevención secundaria** de eventos cardiovasculares en la homocistiuria, qué abordaje te parece más adecuado?

- 1. Antiagregación
- 2. Doble antiagregación
- 3. Anticoagulación
- 4. Es suficiente con el control metabólico estricto de las cifras de homocisteina / metionina
- 5. No disponemos de suficientes estudios

http://www.congresomovil.com/resultadosvotacion.jsp?id\_web=1&i=es&id\_v=139&id\_p=1308&val=1415980292000&pr =si









### Homocistinuria clásica. Manejo del riesgo cardiovascular

#### PREGUNTA:

En cuanto a la **prevención secundaria** de eventos cardiovasculares en la homocistiuria, qué abordaje te parece más adecuado?

- 1. Antiagregación
- 2. Doble antiagregación
- 3. Anticoagulación
- Es suficiente con el control metabólico estricto de las cifras de homocisteina / metionina
- 5. No disponemos de suficientes estudios









#### Homocistinuria clásica. Pronóstico

- En pacientes no tratados, mal px. Muerte precoz (< 30 a.) de causa vascular
- El tratamiento no revierte las complicaciones ya presentes en el momento del dx
- Experiencia de Irlanda: pacientes diagnosticados en cribado neonatal, manteniendo Hcy medias < 11 mmol/l:</li>
  - no complicaciones tromboembólicas
  - Agudeza visual normal
  - CI 84-120 (13 pacientes, cumplidores)
  - Cl similar al de sus hermanos no afectos.
- Manchester: 11 pacientes B6 no respondedores, tratados de forma precoz: CI medio 84-117.
- Prevención de fenómenos tromboembólicos: Anticoagulación? Antiagregantes?



LA VIEKON GLOBAL DE LA PERSONA ENFERMA





IV Congreso Ibérico de Medicina Interna II Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de la Región de Murcia 19-21 Noviembre 2014 Auditorio y Centro de Congresos Víctor Villegas Murcia

## Gracias por vuestra atención