

Luxación Bilateral del Cristalino en la Homocistinuria

Comunicación de dos casos*

A. RODRIGUEZ, M.D., F.A.C.S., F.J. RODRIGUEZ, M.D., R. ACOSTA, M.D.

Palabras claves: Luxación de cristalinos, Homocistinuria, Glaucoma, Ruptura de la Retina, Piridoxina

Se presentan dos casos de luxación de cristalinos cuya investigación indicó que se debían a homocistinuria. Este error metabólico se debe a deficiencia enzimática que da lugar a manifestaciones sistémicas (principalmente neurológicas o de origen trombotico) y oculares. Dentro de éstas, además de la subluxación de cristalinos, pueden presentarse glaucoma y rupturas de la retina. El tratamiento con piridoxina compensa la eliminación aumentada de homocisteína por la orina, la que se investiga por pruebas de laboratorio. No se aconseja la cirugía de cristalinos subluxados transparentes, sino en casos excepcionales, en atención a los peligros que entraña esta cirugía; en lo posible se debe dar preferencia a métodos específicos no invasivos. La cirugía de las rupturas retinianas está desde luego indicada.

INTRODUCCION

La excreción aumentada de homocisteína por la orina, se acompaña de manifestaciones sistémicas y de subluxación del cristalino. Por sus implicaciones, similitud y relaciones con el Síndrome de Marfan, debe buscarse su diferenciación merced al examen de la orina para establecer el tratamiento que controla el error metabólico. Recientemente hemos observado dos casos cuyos estudios y experiencia deseamos informar, pues no son muchas las comunicaciones al respecto (1 - 8).

COMUNICACION DE DOS CASOS

Caso No. 1

Niña de 5 años, quien consultó el 10 de marzo de 1987 con diagnóstico de subluxación superior de los cristalinos. En la historia familiar paterna se hallaron dos primos en segundo grado, y hermanos entre sí, quienes al parecer, tuvieron "enfermedad de Marfan" y hacia la edad de 20 años habían muerto por cardiopatía. Estos dos casos fueron estudiados

Doctores: Alvaro Rodríguez González y Francisco José Rodríguez, de la Fundación Oftalmológica Nacional de Bogotá, y Raúl Acosta Del Valle, de Medellín, Colombia.

** Trabajo presentado al X Curso Anual de la Asociación de Exalumnos de la Fundación Oftalmológica Nacional - Enero de 1989 - Bogotá, Colombia.*

en Cartagena por un oftalmólogo hace algunos años, quien diagnosticó "Marfan", pero infortunadamente no pudimos obtener información adicional en esa ciudad.

Los padres, sin consanguinidad, y una hermana menor de la paciente, eran sanos y sus cristalinos eran normales.

Dentro de los antecedentes personales existía únicamente un trauma craneoencefálico indirecto, a la edad de dos años, sin consecuencias. La historia del nacimiento era normal.

El examen reveló: Agudeza visual aproximada de 20/80 en ambos ojos. Refracción: OD = -6.00 esf 20/40; OI = +2.00 -3.00 x 30 20/60+.

La paciente fue sometida a prueba con lentes de contacto. En el examen sensorial y motor se encontró el punto máximo de convergencia remoto. La tensión intraocular era en OD 18 mm y en OI 14 mm. En la biomicroscopía los cristalinos transparentes, no eran ovoides sino un tanto esféricos, y la región temporal del derecho mostraba una saliente. En posición erecta se hallaban desplazados hacia la región nasal superior de ambos ojos; en decúbito dorsal, el cristalino del OD estaba centrado, pero el del OI continuaba superior y nasal. El examen de los fondos de ojo bajo dilatación pupilar, fue normal.

Resultados de la investigación

- No se pudo realizar la biometría por falta de colaboración.
- Cardiosonido: discreta dilatación de la raíz aórtica. El resto del examen fue hallado normal.
- Radiografías de huesos largos, de aspecto normal. Su longitud correspondía a una edad de 5 años, que es la de la paciente.
- Examen genético, normal.
- La prueba de homocistinuria de plata en orina confirmó el diagnóstico; ésta fue realizada por el doctor Jaime Berdal Villegas en Bogotá.
- No se han presentado signos de retardo mental.

Como tratamiento bajo supervisión por pediatras, la paciente fue tratada con piridoxina, 150 mg por día. En un examen ulterior (junio de 1987) se comprobó la disminución de la excreción de homocisteína en la orina. En julio de

que son primos hermanos. Su historia personal y de nacimiento era normal.

El examen ocular practicado en Bogotá en agosto de 1986, reveló: Agudeza visual, sin corrección, para lejos y cerca: OD 20/400; OI 20/800. Refracción: OD -13.00 - 2.00 x 0 20/60+; OI + 12.50 - 1.00 x 0 20/30+. En el examen motor y sensorial se observó endotropía alternante, hipertropía izquierda y nistagmus. La presión intraocular, bajo tratamiento antiglaucomatoso, era de 18 en ambos ojos. En la gonioscopia se hallaron ángulos abiertos amplios grado IV, con pigmentación normal. En el examen externo y biomicroscópico los diámetros corneales eran de 14 mm en ambos ojos. Se observó iridodonesis y ligera atrofia del estroma del iris. Los cristalinios transparentes, de aspecto esférico, estaban subluxados abajo y temporalmente, en especial el del ojo izquierdo (Figs. 3 y 4). En la oftalmoscopia indirecta de ambos ojos se hallaron las retinas adheridas y las papilas y máculas normales. Sin embargo, existían numerosas pequeñas diálisis periféricas de la retina en inmediata vecindad de la *ora serrata* y en 270 grados de la circunferencia; no se observaban estas diálisis en los sectores inferonales de ambos ojos.

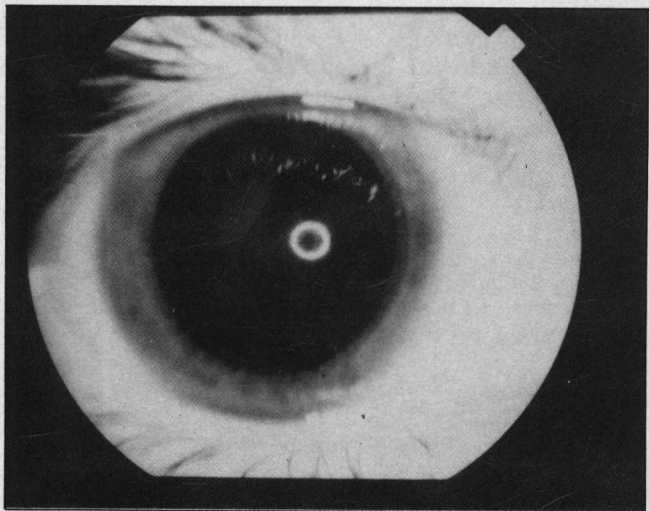


Fig. 1. Homocistinuria - Caso No. 1. Subluxación superior del cristalino, OD.

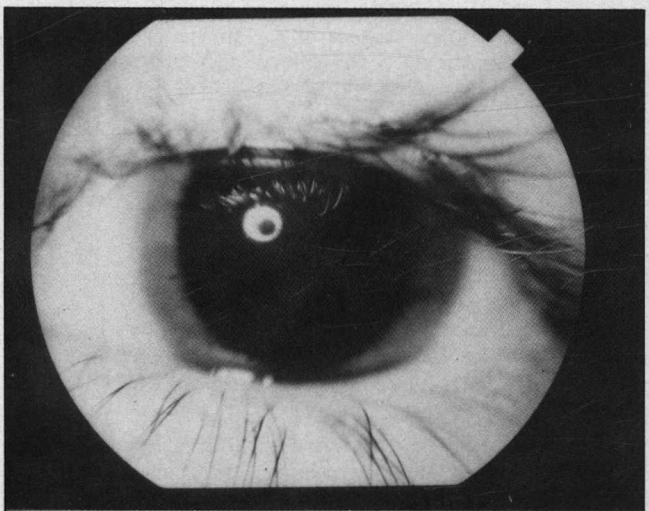


Fig. 2. Homocistinuria - Caso No. 1. Subluxación superior del cristalino, OI.

1987 se adaptaron lentes de contacto con los que se logró visión de OD 20/40 y OI 20/50.

Regresa a control en diciembre de 1988 con excreción controlada de homocisteína merced a la piridoxina. Los cristalinios continuaban en la misma posición y no se aconsejó cirugía alguna sobre ellos por el momento (Figs. 1 y 2). Los fondos de ojo continuaban normales, incluyendo la periferia.

Caso No. 2

Mujer de 17 años, soltera, estudiante, examinada en Medellín por uno de nosotros (Dr. Raúl Acosta del Valle), quien halló desgarros retinianos periféricos que acompañaban a una luxación bilateral de cristalinios y a glaucoma de ambos ojos; allí se le inició tratamiento con Glaucoral y pilocarpina.

En la historia familiar no se halló antecedente de subluxación cristaliniiana, pero existía consanguinidad de sus padres

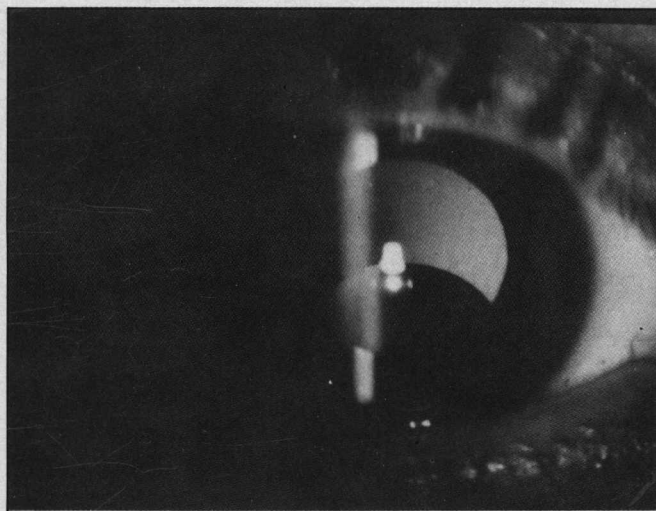


Fig. 3. Homocistinuria - Caso No. 2. Subluxación inferior del cristalino, OD.

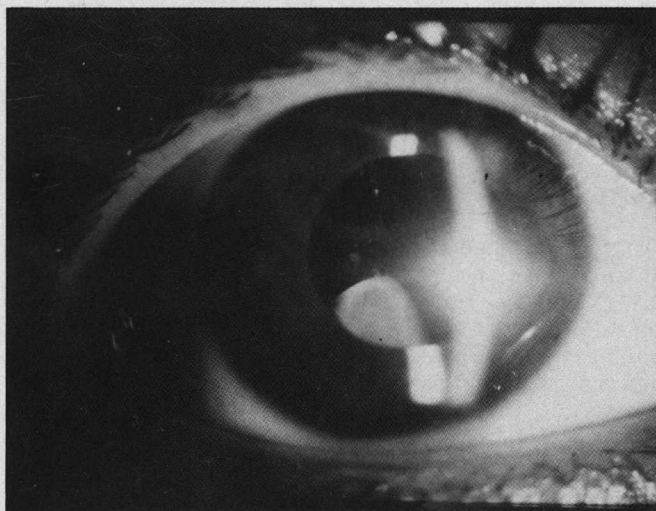


Fig. 4. Homocistinuria - Caso No. 2. Subluxación inferior del cristalino, OI.

En resumen, los hallazgos bilaterales fueron:

1. Megalocórnea y glaucoma.
2. Subluxación inferior de los cristalinios.
3. Diálisis retinianas orales.
4. Miopía severa en OD e hipermetropía en OI. Esta aparentemente anisometropía era causada en parte por la posición de los cristalinios.

El estudio de la paciente incluyó:

- a) Examen general y cardiológico normal. La paciente no ha presentado retardo mental hasta la fecha.
- b) Exámenes de rutina de laboratorio, normales.
- c) Radiografías de huesos largos, normales.
- d) La homocistinuria fue positiva en la prueba del nitroprusiato de plata, realizada por el Dr. Jaime Bernal Villegas en Bogotá.

El caso se trató en la siguiente forma:

- a) En el tratamiento médico del glaucoma se continuaron los betabloqueadores, pero se discontinuó la pilocarpina por resultados contraproducentes.
- b) Se realizaron iridectomías periféricas con láser de argón en ambos ojos, en agosto de 1986 por causa de la hipertensión ocular que determinaba el juego pupilar asociado a malformación y subluxación de los cristalinios.
- c) Se practicó fotocoagulación con láser en ambos ojos en abril de 1987, para rodear la diálisis retinianas orales en 270 grados, que al continuar abiertas, habían coalescido y se había iniciado un desprendimiento de retina. Al día siguiente se realizaron *bucklings* episclerales circulares ecuatoriales con implantes de esponja de silicone en ambos ojos, con aplicación de mínima criocoagulación y sin perforante de drenaje por escaso líquido subretiniano. En el postoperatorio se mantuvieron los betabloqueadores.
- d) En agosto de 1988 se recomendó iniciar tratamiento con piridoxina.
- e) Se prefirió la corrección óptica a la cirugía de los cristalinios.

En la evolución, la tensión intraocular mejoró con los betabloqueadores y las iridectomías periféricas. Por su localización, las diálisis retinianas orales continuaban abiertas, pero bien bloqueadas por la barrera posterior creada por los *bucklings* esclerales, la crío y la fotocoagulación.

Es satisfactorio su estado visual con la corrección con lentes de contacto. Por el momento no consideramos conveniente actuar sobre los cristalinios. Datos recientes indican control de homocistinuria bajo tratamiento con piridoxina.

COMENTARIOS

Dentro de las aminoacidurias, la homocistinuria es la segunda en frecuencia, luego de la fenilcetonuria. De esta entidad existen tres tipos de deficiencia enzimática, las cuales son diferentes en su presentación, tanto clínica como bioquímica. Son ellas: deficiencia de cistationa-beta-sintetasa, deficiencia de 5.10 metilentetrahidrofolato reductasa y deficiencia de cobalamina. De todas, la más frecuente y conocida es la primera y a ella nos referiremos.

La deficiencia de la enzima se hereda en forma autosómica recesiva y al parecer se localiza en el cromosoma 21-q. Esta enzima cistationabeta-sintetasa es la que controla la síntesis de cistationina que es un intermediario en la degrada-

ción de homocisteína a cisteína. El bloqueo de esta vía bioquímica de los aminoácidos sulfatados produce acumulación de precursores de homocisteína como son la homocistina y la metionina en la sangre y otros tejidos. Esto significa una eliminación aumentada de homocisteína en la orina que se descubre con la prueba del nitroprusiato de plata, cuyos resultados falsos positivos pueden ser disminuidos, pero no eliminados con la modificación de la prueba por Barber.

La incidencia es predominante en Irlanda, en proporción de 1:40.000 nacimientos y en el mundo es de 1:100.000 nacimientos (1). El cuadro clínico se caracteriza por manifestaciones sistémicas y oculares.

Manifestaciones sistémicas

Los signos de la enfermedad, que pueden ser numerosos, se inician en la niñez y persisten hasta la muerte que, en presencia de enfermedad sistémica, ocurre hacia los 20 años de edad. Como en el Síndrome de Marfan, los afectados son personas altas, de extremidades largas. Algunas se acompañan de retardo mental, manifestaciones neurológicas y demenciales que pueden estar presentes hasta en el 50% de los casos; el cabello es rubio, la piel pálida con rubor malar; presentan osteoporosis difusa que es un hallazgo radiológico y no sintomático; *genu valgum*, cifoescoliosis, *pectum excavatum* y raramente convulsiones.

Es característica la presencia de tromboembolismo, tanto arterial como venoso en nivel renal, cerebral y coronario. Además, existe una tendencia hacia la agregación plaquetaria y la anemia megaloblástica.

Manifestaciones oculares

La más importante es la subluxación bilateral de los cristalinios en el 95% de los casos; es característicamente inferior y nasal y a veces hacia adelante.

Se debe entonces hacer diagnóstico diferencial con los Síndromes de Marfan, Weil-Marchesani, Dwarfismo proporcional, Ehlers-Danlos y Crouzon. Además, los afectados pueden presentar cataratas en el 20% de los casos y esferofaquia. La subluxación del cristalino puede ocasionar bloqueo pupilar y glaucoma, y éste se halla presente sólo en el 10% de los pacientes.

Es frecuente observar miopía y anisometropía; esta última se debe a veces a subluxación asimétrica de los cristalinios. También se pueden presentar estrabismos y ambliopía, coloboma del iris, coroides y papila; aniridia, microcórnea y microftalmos; degeneración periférica de la retina, desgarros y desprendimiento de retina; atrofia óptica hasta en una 25% de los casos por glaucoma o por insuficiencia vascular; papiledema y oclusión de la arteria central de la retina.

Histopatológicamente el hallazgo ocular más característico es la capa PAS positiva sobre el epitelio ciliar no pigmentado.

Electromicroscópicamente esta capa está compuesta por cortos filamentos de origen zonular, en forma desordenada. Además, el grado de anormalidad zonular está, al parecer, en relación con la edad; es decir, entre más joven el paciente, mayor la posibilidad de que la zónula esté normal. Esto sugiere que los filamentos zonulares se forman normalmente, pero tardíamente sufren una degeneración.

El diagnóstico se hace por los hallazgos clínicos y por pruebas de laboratorio, como son la electroforesis y cromatografía de aminoácidos en sangre y orina, y la prueba del nitroprusiato de plata al 1% en la orina.

TRATAMIENTO

Algunos enfermos con homocistinuria responden favorablemente a la piridoxina, cuya dosis varía entre 25-500 mg/día. Esta droga no produce efectos colaterales, y se ignora si el tratamiento prolongado con piridoxina sea capaz de detener la subluxación de los cristalinos u otras manifestaciones de la enfermedad. Sin embargo, la piridoxina normaliza los valores bioquímicos, el tiempo de retracción del coágulo y quizás, las alteraciones de la homocistinuria que están en relación con la anormalidad biológica. En los recién nacidos se puede utilizar dieta restringida en metionina y con suplemento de cistina. Se debe propender por la investigación, tratamiento y vigilancia de las manifestaciones sistémicas.

La cirugía de los cristalinos subluxados en la homocistinuria, así como en el Síndrome de Marfan, se acompañan de alta rata de complicaciones locales intraoculares como hemorragias, desgarros y desprendimientos de retina y vitreo-retinopatía proliferativa (PVR). Aunque desde el pasado se han sugerido numerosas técnicas microquirúrgicas para provocar la reabsorción de los cristalinos transparentes o su extracción (que incluye técnicas microquirúrgicas a través de la *pars plana*), ellas no deben realizarse sino excepcionalmente en pacientes seleccionados, por ejemplo, en casos con catarata y/o desprendimiento de retina, situación en la que se habrían de asociar las cirugías.

En toda cirugía de cristalinos subluxados se debe obligatoriamente examinar la *pars plana* con oftalmoscopia indirecta binocular y depresión escleral y se ha de continuar esta vigilancia en el postoperatorio por la probabilidad de hallazgo o desarrollo ulterior de desgarros y/o desprendimiento de retina. Por lo demás, la corrección óptica del defecto refractivo debe preferirse a la quirúrgica. Además, como se mencionó previamente, los pacientes con esta enfermedad tienen tendencia a las trombosis, así que la morbilidad y mortalidad son elevadas bajo anestesia general, situación que no fue observada en nuestro segundo caso.

En pacientes con glaucoma secundario es preferible dejar los cristalinos subluxados en la cámara posterior y tratarlos con midriáticos o con iridectomía con láser para evitar el bloqueo pupilar.

En conclusión, se estudiaron y trataron dos casos de subluxación bilateral del cristalino en personas jóvenes, en quienes la investigación de homocistinuria fue positiva y al menos en uno de ellos se sabe que fue satisfactorio el tratamiento con piridoxina. Hasta el momento no se han presentado manifestaciones demenciales ni problemas vasculares, generalmente fatales, pero aún de posible aparición dada la juventud de los pacientes. Una de las pacientes con sólo 5 años de edad, tiene dos primos que con luxación bilateral de cristalinos y cardiopatía, ambos murieron hacia los 20 años de edad.

La investigación de la subluxación bilateral de cristalinos debe incluir la búsqueda de la homocistinuria que con sus manifestaciones locales y sistémicas, como en nuestros casos, pueden corroborar fenómenos adicionales de glaucoma y de ruptura retiniana. Hasta donde llega nuestra información, esta es la primera comunicación oftalmológica en el país sobre casos de homocistinuria. De todas maneras su importancia reside en la similitud y relaciones con el Síndrome de Marfan, del cual debe diferenciarse por los fenómenos sistémicos que caracterizan tales casos.

ABSTRACT

Two patients with subluxation of the crystalline lens are presented, in whom the investigation found the presence of homocystinuria. This metabolic error is due to enzymatic deficiency leading to systemic and ocular manifestations, in example, neurologic disorders, thromboembolisms, glaucoma, retinal breaks and to bilateral subluxation of the lens.

Treatment with piridoxin may compensate the metabolic imbalance of the increased elimination of homocysteine in the urine, usually investigated with special laboratory techniques. Surgery of the subluxated lenses is not advised due to dangers of retinal detachment. Non invasive optical methods should be preferred and of course, retinal breaks should receive proper treatment.

REFERENCIAS

1. Carson N A J and Neill D W: Metabolic abnormalities detected in survey of mentally backward individuals in Northern Ireland. Arch Dis Child 1962; 87: 505
2. Carson N A J: Homocystinuria: a new metabolism associated with mental deficiency. Arch Dis Child 1963, Oct; 38: 425 - 36
3. Presley G D and Sidbury J B: Homocystinuria and ocular defects. Amer J Ophthalmol 1967, Jun; 63: 1723 - 7
4. Cross H E, Jensen A D: Ocular manifestations in the Marfan Syndrome and homocystinuria. Am J Ophthalmol 1973; 75: 405
5. Ramsey W, Yanoff M, Fine B: The ocular histopathology of homocystinuria. Am J Ophthalmol 1972; 74: 377
6. Wilson R, Ruiz R: Bilateral central retinal artery occlusion in homocystinuria. Arch Ophthalmol 1969; 82: 267
7. Spaeth G L, Barber G W: Homocystinuria in a mentally retarded child and her normal cousin. Amer Acad Ophthalmol Otolaryng 1965; 69: 912
8. Spaeth G L, Barber G W: Homocystinuria in a mentally retarded child and her normal cousin. Transactions Amer Acad Ophthalmol Otolaryngol 1965; 69: 912 - 29