

Síndrome de hiperhomocisteinemia

David César Lesnik,¹ Estela Medina,² Nicasio Herrera,^{†3} Alejandra Herrera,² Elba Díaz⁴

¹ Jefe de Servicio.

² Médicos de Planta.

³ Profesor de Clínica Médica de la UNT.

⁴ Bioquímica de la UTN. Facultad de Bioquímica.

Traducción: Roberto Almeida

Flebología 2017;43:11-17

Resumen

Ante la presencia de una trombosis venosa profunda en un paciente masculino joven de 15 años de edad, que debuta con este cuadro, sin antecedentes familiares, nos vimos en la necesidad de buscar las probables causas. Luego de los estudios realizados y acopiando otros elementos que acompañan al de la trombosis, hemos llegado a la conclusión diagnóstica de síndrome de hiperhomocisteinemia. Debido a que ésta es una patología relativamente frecuente en las trombosis arteriales, pero no así en las venosas, creemos que esta presentación puede ayudar a los flebólogos a pensar en la existencia de la misma. Debemos dejar aclarado que, a pesar del diagnóstico realizado por la clínica y el laboratorio, la trombosis venosa producida por un cuadro de hiperhomocisteinemia es aún muy discutida.

Palabras claves. Trombosis, trombofilias, homocisteína y enfermedad tromboembólica.

Hyperhomocysteinemia syndrome

Summary

In the presence of deep vein thrombosis in a young male patient, 15 years old, debuting

with this picture, no family history, we saw the need to search for possible causes. After studies carried out, related to thrombosis, we have reached the diagnostic conclusion of hyperhomocysteinemia syndrome.

Because this is a relatively common condition in arterial thrombosis but not in veins, we believe that this presentation can help phlebologists to think about the existence of it. We must make it clear that despite the diagnosis by clinical and laboratory, venous thrombosis caused by hyperhomocysteinemia is still very controversial.

Key words. Thrombosis, thrombophilia, homocysteine and thromboembolic disease.

Introducción

En términos fisiopatológicos, en el proceso trombótico se han implicado una serie de factores, clásicamente resumidos en la tríada de Virchow: a) Estasis y alteración del flujo sanguíneo, b) Lesión del endotelio, y c) Presencia de potencialidades trombóticas.¹

Los factores de riesgo trombótico se agrupan, de acuerdo a consensos internacionales, en tres grandes grupos: 1) de índole general (edad, obesidad, inmovilización, antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa, várices, trombofilias congénitas y adquiridas, y otras alteraciones hemotológicas), 2) asociados a procedimientos quirúrgicos

Correspondencia: David César Lesnik
Correo electrónico: davidlesnik@yahoo.com.ar

(de muy alto, alto, medio y bajo riesgo), y 3) asociados a condiciones o procesos médicos (ACV, gestación y puerperio, anticonceptivos orales, tratamientos hormonales sustitutivos, neoplasias, síndrome nefrótico y tratamientos oncológicos, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y arritmias.²

Se entiende como estado hipercoagulable a la presencia de potencialidades trombóticas que activan al endotelio y a los elementos formes de la sangre, principalmente las plaquetas, que favorecen la cinética plasmática que lleva a la formación de trombina, que perturban la actividad fibrinolítica y que producen alteraciones hemorreológicas con fenómenos de turbulencia que predisponen a la trombogénesis. Dichas potencialidades trombóticas, para ser consideradas como factor de riesgo, deben cumplir con los criterios de causalidad de una variable. Los factores de riesgo trombótico generalmente no son similares para cada lecho vascular, arterial o venoso, ya que cada uno de ellos tiene una expresión morfológica y funcional diferente, aunque existen factores comunes para ambos.

Metabolismo de la homocisteína

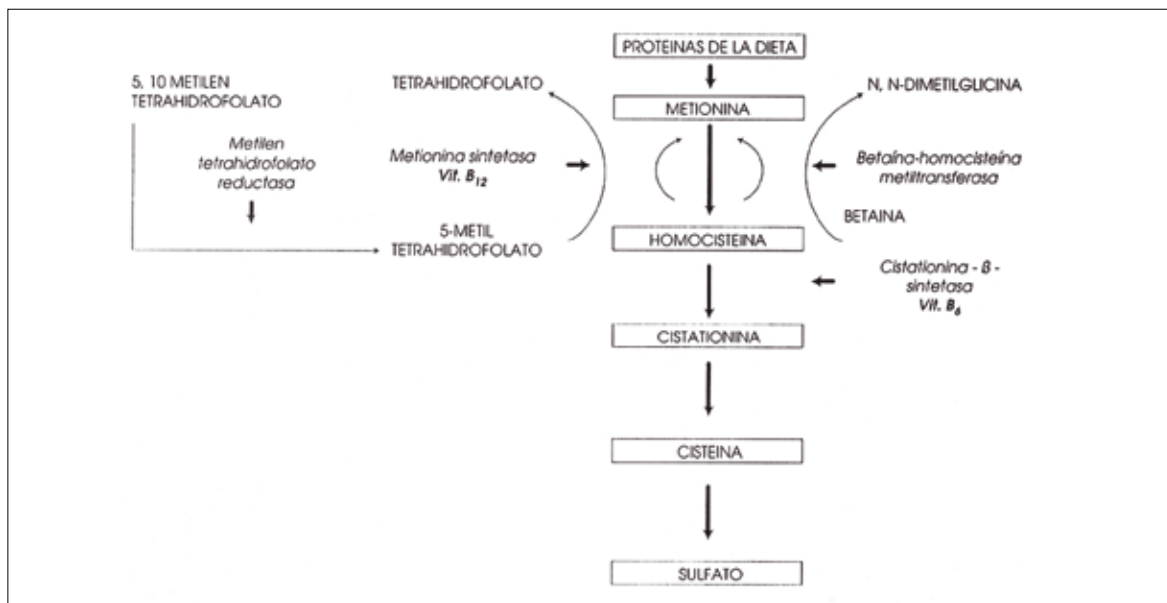
La homocisteína es un aminoácido sulfatado, derivado de la metionina, un aminoácido esen-

cial que se encuentra en grandes cantidades en la dieta occidental. La homocisteína existe como dímero puro, homocistina (homocisteína-homocisteína), o como el disulfuro mixto homocisteína-cisteína. El plasma humano contiene solo el 2% en forma de dímero, el 98% restante como disulfuros mixtos.³

Cuando se extrae sangre, la homocisteína libre se transforma en unida a proteínas, incluso cuando las muestras se congelan inmediatamente. En las muestras, por lo tanto, la homocisteína libre puede ser variable, pero la total permanece constante.

En los países occidentales la cantidad de metionina ingerida por un adulto se estima en 2 gr /día.

El metabolismo de la metionina está influenciado por alteraciones en la concentración de folatos, vitamina B6, cobalamina o las actividades de las diferentes enzimas que participan en las vías de transulfuración o de remetilación. La concentración intracelular de homocisteína es mantenida dentro de estrechos límites y cualquier aumento en la producción o reducción en el metabolismo está contrabalanceado por una liberación de las células. Este mecanismo de liberación limita la toxicidad intracelular, pero deja expuesto al tejido vascular a los posibles efectos deletéreos del exceso de homocisteína.



Patogénesis de la hiperhomocisteinemia

Factores que influyen los niveles de homocisteína

1. Defectos heredados.

a. Anormalidades de la transulfuración: actividad disminuida o ausente de la cistationina-B-sintetasa (cromosoma 21).

b. Anormalidades de la remetilación.

1- Metilentetrahidrofolata reductasa anormal: ausente o variante termolábil.

2- Metionina sintetasa 5,10 metilen-1HF reductasa anormal.

2. Edad y sexo.

a. La homocisteína aumenta con la edad.

b. Niveles de homocisteína: hombres mayores que las mujeres de edad correspondiente.

c. Mujeres posmenopáusicas: aumentan los niveles de homocisteína.

3. Función renal. La homocisteína aumenta con el aumento de la creatinina.

4. Deficiencia nutricional.

a. Deficiencia de vitamina B6.

b. Deficiencia de vitamina B12.

c. Deficiencia de folato.

d. ¿Zinc?

5. Estados patológicos.

a. Psoriasis severa.

b. Cáncer, leucemia aguda linfoblástica.

c. Insuficiencia renal crónica: disminuye con la diálisis.

d. Insuficiencia hepática.

5. Drogas.

a. Homocisteína aumentada.

1- Metotrexato: agota el 5-metiltetrahidrofolato.

2- Azaribina: antagonista de la vitamina B6.

3- Óxido nitroso: inactiva la vitamina B12.

4- Fenitoína y Carbamazepina: interfieren con el metabolismo del folato.

5- Contraceptivos orales que contienen estrógenos: inducen a la deficiencia B6.

b. Disminuyen la homocisteína: penicilamina, análogo metabólicamente estable de la cisteína.

Clasificación de los estados de hipercoagulabilidad

Las trombofilias pueden ser congénitas o adquiridas y el defecto cuantitativo (antigénico) o funcional. Las trombofilias congénitas son defectos poligénicos que se heredan de forma autosómica, la mayoría de ellas en forma dominante con una penetrancia variable (AT III, PC, PS, FVL, RPCA) y otras en forma recesiva (Hc, PG20210A). Los homocigotos, para un determinado defecto, dependiendo de la magnitud del mismo, producen trombosis al momento de nacer o a temprana edad, generalmente muy intensas. Los heterocigotos, en cambio, pueden producirlas a lo largo de la vida. Ambos, aunque más los heterocigotos, necesitan generalmente de un factor causal, o de la presencia de otra mutación o polimorfismo, para tener expresión clínica. La prevalencia de las trombofilias se encuentra vinculada también a factores étnicos y geográficos. Los defectos trombofílicos múltiples aumentan considerablemente el riesgo de trombosis.

Las trombofilias, como factor etiológico de enfermedad tromboembólica venosa, han alcanzado un nivel de evidencia 2, luego de producirse un primer evento trombótico que reúna los criterios de sospecha clínica.

El incremento de riesgo trombótico venoso en las deficiencias de los inhibidores fisiológicos de la coagulación (AT III, PC y PS) aumenta de 5 a 10 veces, en comparación con los portadores. La RPCA debida a la mutación R506Q del FVL presenta un incremento de riesgo trombótico muy variable, de 7 a 80 veces, dependiendo si el efecto es hetero u homocigota. Existen pocos estudios y de significado incierto que avalan el riesgo

trombótico de la RPCA no debida a mutación del FVL. Para la mutación PG20210A el incremento del riesgo es muy variable, oscilando entre 2 y 12 veces, pero en la mayoría de los trabajos el rango se incrementa entre 2 a 3 veces. Para el Hc el incremento del riesgo trombótico venoso sería de 2 a 3 veces y para los aFL de 5 veces.

Dentro de las adquiridas podemos enumerar embarazo, traumas quirúrgicos, etapas post-operatorias, cáncer, síndrome antifosfolipídico, síndrome de hiperhomocisteinemia, etc.⁴

Hiperhomocisteinemia y aterotrombosis

La hiperhomocisteinemia se observa en 23 a 42% de los pacientes con enfermedad cerebrovascular, 28 a 47% con enfermedad oclusiva arterial periférica y 10 a 30% con enfermedad coronaria.

Después de controlar los factores de riesgo convencionales, la tasa de probabilidad para enfermedad vascular en los pacientes con hiperhomocisteinemia era 3,3; una tasa de probabilidad más elevada que la del tabaquismo o la hipercolesterolemia.⁵

Hiperhomocisteinemia y enfermedad tromboembólica

El primer estudio caso-control revelando una mayor incidencia de trombosis venosa en pacientes con hiperhomocisteinemia fue publicado en 1991.

Este informe fue rápidamente seguido por un estudio de prevalencia en 80 pacientes menores de 40 años que habían presentado al menos una trombosis venosa profunda o una embolia pulmonar verificada en los últimos 3 meses; el 18,8% tenían homocisteína elevada.

La prevalencia de hiperhomocisteinemia era casi el doble cuando las mediciones de homocisteína se realizaban después de una carga oral de metionina que cuando se realizaban en ayunas.

Tratar de *atribuir* a la hiperhomocisteinemia *per se* las causas de las trombosis arteriales y venosas es aún *temerario*.

Estudios experimentales en mandriles obser-

varon que la infusión de l-homocisteína durante 5 días causa una descamación por sectores del endotelio vascular, como así también una disminución del tiempo de sobrevivencia de las plaquetas; también otros autores informan sobre una actividad reducida de la antitrombina III sérica en pacientes homocistinúricos. Todos estos estudios se encuentran en discusión.

Historia clínica

Nombre: Luis Acuña

Fecha de nacimiento: 21/10/1987

Domicilio: Banda del Río Salí - Prov. de Tucumán

Fecha de ingreso: 13/01/2003

Historia clínica N° 336.848

Motivo de consulta.

Paciente que ingresa por consultorio externo de flebología por edema y dolor de miembro inferior izquierdo.

Enfermedad actual.

Paciente que refiere que el día 9 de enero de 2003 mientras trabajaba comenzó con dolor en miembro inferior izquierdo, que se incrementó a las 24 horas y que además notó que se hinchaba la pierna; este edema fue ascendiendo hasta la ingle lo que le provocó impotencia funcional.

Antecedentes familiares.

Padre y madre vivos y sanos, 4 hermanos vivos sanos. ¿La madre refiere que varios de la familia padecen problemas oculares?

Antecedentes personales.

Operado en el ojo derecho por traumatismo a los 7 años de edad.

Operado en el ojo izquierdo por traumatismo a los 11 años. Visión bulto.

Examen físico.

Paciente lúcido, afebril, longilineo, en regular estado de nutrición.

Cabeza y cuello: Se observan lesiones en ambos ojos (el paciente usa anteojos con marcado aumento).

Tórax.

A la inspección se observa claramente toda la parrilla costal, producto de su delgadez. El resto del examen sin particularidades.

Abdomen.

Se observan varios trayectos venosos que recorren la pared abdominal, a predominio del lado izquierdo (¿circulación colateral?).

Miembros inferiores.

M.I. Derecho: sin particularidades.

M.I. Izquierdo: frío. Marcado edema que abarca todo el miembro hasta la ingle. Signo de Homans (+).

Diagnóstico presuntivo.

Trombosis venosa profunda de miembro inferior izquierdo.

Se decide su internación en el servicio de trombosis del hospital.

Internación en el servicio de trombosis:

Tratamiento.

Nodraparina 11.400 U.I. subcutánea cada 24 hs.

Se solicitan.

Ecodoppler venoso de miembros inferiores, análisis de laboratorio y radiografía de tórax.

Estudios complementarios.

14/01/03**Informe de ecodoppler venoso de miembros inferiores. Miembro inferior izquierdo.****Sistema venoso profundo.**

Venas femoral común, profunda, superficial, poplitea y tibial posterior su luz totalmente ocupada. Trombosis oclusiva total.

Sistema venoso superficial.

Safena interna con trombosis oclusiva total a nivel del cayado, permeable el resto del territorio, safena externa permeable.

Laboratorio hematológico.

Recuento de plaquetas 419.000-T. de protrombina 14 seg. - Concentración protrombínica 85%- K.P.T.T. 48 seg. - RIN 1,10- Urea 25 mg./dl.- Creatinina 8,4 mg./l - GOT 31 u/l-

GPT 38 u/l - Bilirrubina total 0,8 mg/l - LDH 157u/l.

Radiografía de tórax normal.

21/01/03**Paciente medicado con Sintron por lo que se decide suspender la HBPM.**

Ecografía abdominal.

Hígado, vesícula biliar, páncreas y bazo de aspecto normales.

Riñones.

Incremento de la ecogenicidad en forma bilateral, mala definición corticosinusal y pirámides prominentes.

Laboratorio.

RIN 2,62

Examen y ecografía oftalmológica.

Ojo derecho afaquia con cápsula posterior rota.

Ojo izquierdo afaquia, córnea gutata por glaucoma. Visión bulto.

29/01/03**TAC abdominal y pelviana.**

Órganos abdominopelvianos de características normales. Imagen compatible con trombosis de venas ilíaca y femorales del lado izquierdo.

Doppler cardíaco.

Normal.

Ecodoppler venoso de MII.

Femoral común, superficial y poplitea trombosis oclusiva total. Tibial posterior permeable. Safena interna trombosis oclusiva total a nivel del cayado, distal permeable, safena externa con trombosis oclusiva total.

29/01/03**Ecodoppler venoso de MII.**

Femoral común, superficial y poplitea con trombosis oclusiva total. Tibial posterior permeable. El resto no se modificó.

31/01/03

Laboratorio RIN 3,11- KPTT 41 seg. - Recuento de plaquetas 260.000. Se agrega al tratamiento anticoagulante Acifol 5 mg. Medio comprimido por día.

04/02/03

Infección urinaria, se medica con antibióticos.

12/02/03

Electroencefalograma normal.

Al examen clínico neurológico se observa un marcado déficit madurativo.

26/02/03

Densitometría ósea: Promedio de contenido mineral óseo por debajo del límite inferior a lo normal, según edad y sexo. L2 144, L3 139, L4 144. Valor promedio 142 mg /cm³. Valor normal 180 +/- 25 mg /cm³. El riesgo de fractura espontánea o a trauma mínimo es inminente con valores inferiores a 128 mg/cm³.

Ecodoppler venoso de MII.

Vena femoral común permeable con escaso material ecogénico endoluminal. Femoral superficial y poplitea con trombosis oclusiva total. Tibial posterior permeable. Safena interna permeable e insuficiente. Safena externa no permeable. Laboratorio.

RIN 2,92.

Homocisteinemia 55 uml/l.

Valor normal 15uml/l.

Se realiza dosaje de antígeno antilúptico y anticardiolipina con resultado negativo.

Conclusión

En la actualidad está aceptado, aunque con reservas, que existe una relación directa entre el elevado nivel de homocisteína plasmática y todas las categorías de aterotrombosis y de trombosis venosas en hombres y mujeres.

Está también aceptado que el suplemento de folatos como el de la vitamina B6 disminuyen los valores de la homocisteína. Mientras tanto una medida profiláctica adecuada sería aconsejar el incremento de frutas y verduras en la dieta.

Finalmente, el presente trabajo se debe a la consulta de un paciente de 14 años de edad que presentó un cuadro de trombosis venosa profunda, lo que nos obligó a pensar en una trombofilia.

