

# ENFERMEDADES RELACIONADAS CON LA NUTRICION

## ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO: HOMOCISTINURIA

Raúl Alberto Ponton y María Mercedes Ruben\*

**RESUMEN:** En esta revisión consideramos oportuno tratar el tema de las Homocistinurias y Homocistinemias, sus vías metabólicas, sus bases genéticas, sus manifestaciones clínicas y sus tratamientos. Por tratarse de un importante factor de riesgo de la enfermedad cardiovascular, también se consideran otras causas no genéticas que pueden provocar trastornos relacionados.

**Palabras clave:** homocistinuria - metabolismo - genética - clínica - tratamiento - causas adquiridas.

**ABSTRACT:** *Nutrition Related Diseases. Genetic Inborn Errors of Metabolism: Homocystinuria*

In this review the importance of Homocystinuria and Homocysteinemia- related diseases, their metabolic vias , genetic basis, clinical manifestations and treatments are discussed. As this condition involves a major cardiovascular risk factor, other non-genetic causes leading to related disorders are also discussed.

**Key words:** homocystinuria - metabolism - genetics - clinical - treatment - acquired causes.

### Introducción

Es un error congénito del metabolismo de la metionina, caracterizado por el aumento de la excreción urinaria de homocistina y cuyas mayores manifestaciones clínicas involucran a los ojos, esqueleto, sistema cardiovascular y sistema nervioso central.

La metionina es un aminoácido esencial en los mamíferos, necesario para la síntesis proteica, además interviene en centenares de reacciones de transmetilación en el organismo.

Normalmente el metabolismo de la metionina se hace a través de la formación de S-adenosilmetionina, reacción en la cual interviene la enzima adenosiltransferasa de metionina, luego por pérdida de un grupo metilo la S-adenosilmetionina se transforma en S-adenosilhomocisteína, la que por la acción de la hidrolasa de la S-adenosilhomocisteína se transforma en homocisteína, posteriormente esta última es metilada nuevamente para formar metionina mediante la intervención de la enzima metionina sintetasa. En esta última reacción intervienen el 5-metiltetrahidrofolato y la metilcobalamina, el 5-metiltetrahidrofolato se transforma en tetrahidrofolato al ceder un grupo metilo y luego en 5,10-metilen-

---

\* *Raúl Alberto Ponton* es Médico Pediatra, graduado en la Universidad Nacional del Litoral. Se desempeña como profesor titular de la Cátedra de Nutrición Infantil y la de Fisiopatología del Niño y Dietoterapia Infantil, de la carrera de Licenciatura en Nutrición, en la Universidad del Centro Educativo Latinoamericano.

*María Mercedes Ruben* es Licenciada en Nutrición, graduada en la Universidad Nacional de Córdoba. Se desempeña como Jefa de Trabajos Prácticos en las cátedras de Nutrición Normal II, Nutrición Infantil, y Fisiopatología del Niño y Dietoterapia Infantil, de la carrera de Licenciatura en Nutrición, en la Universidad del Centro Educativo Latinoamericano.

tetrahidrofolato que por la acción de la reductasa de 5,10-metilentetrahidrofolato se transforma nuevamente en 5-metiltetrahidrofolato. De esta forma se recicla la metionina y el 5-metiltetrahidrofolato.

La metilcobalamina que actúa como cofactor en la reacción de metilación de la homocisteína, se forma a través de pasos sucesivos que comienzan en el lisosoma con la separación de la hidroxicobalamina de su proteína de transporte, la transcobalamina II.

Esta reacción es la principal vía metabólica y permite reciclar la mayor parte de la metionina.

Otra vía metabólica es la formación de cistationina por la unión de homocisteína con serina, con la intervención de la enzima cistationina-sintetasa, que tiene como cofactor a la vitamina B6 (piridoxina).

Resulta por lo tanto útil destacar que el metabolismo de la homocisteína depende también, entonces, de la adecuada provisión de folatos y de vitaminas B6 y B12, que actúan como cofactores de las enzimas mencionadas, por lo que también están entre las causas de este trastorno factores de orden nutricional como la malabsorción y el transporte de estos oligoelementos.

### Formas clínicas: Homocistinuria tipo I

*Homocistinuria por deficiencia de beta-sintetasa de cistationina (CBS), homocistinuria clásica, homocistinuria tipo I, incluye la forma que responde a la piridoxina (vit.B6):* es la forma más frecuente y se debe a la falta de la enzima cistationina sintetasa. El gen de la cistationina sintetasa está situado en el locus 21q22,3.

Se trata de un trastorno de herencia autosómica recesiva. Mudd y otros (1995) estimaron que el rango de frecuencia de la homocistinuria oscila entre 1 en 58.000 a 1 en 1.000.000 en países que sistemáticamente realizan *screenings* neonatales. En Irlanda, por ejemplo, la frecuencia es de 1 en 65.000, Yap y Naughten (1998) relataron que en un total de 1.580.000 neonatos sometidos a *screening* en Irlanda, en un período de 25 años hasta 1996, se diagnosticaron 25 casos de homocistinuria, 21 de los cuales por *screening* neonatal.

Saudubray (1997) puntualizó que los heterocigotas para la homocistinuria muestran un efecto dominante negativo, pues la actividad enzimática en ellos está en el rango de 25 a 30% de lo normal, cuando el nivel esperado es del 50%; esto puede estar relacionado con el hecho de que la molécula de la enzima es un dímero, asimismo los niveles enzimáticos pueden no estar relacionados con los niveles de homocisteína, desde que la vía de la cistationina no es la vía principal a disposición de la homocisteína.

Wilcken y Wilcken (1976) estudiaron con sobrecargas de metionina, a varones menores de 50 años que presentaron evidencias angiográficas de enfermedad cardíaca isquémica, pero que no tenían otros factores de riesgo conocidos. De 25 de estos individuos, 7 tuvieron picos de concentración de homocisteína elevados, en el rango de los heterocigotas, mientras solo 1 de 22 controles presentó elevación de la misma.

Los recién nacidos afectados por esta metabolopatía se presentan normales al nacer, siendo detectados los pacientes por *screening* neonatal. En 1985 Mudd recolectó datos de 629 pacientes de todas partes del mundo. Entre los pacientes que no fueron descubiertos por

*screening* neonatal, la capacidad mental fue más alta en los que respondían a la piridoxina (mediana CI: 79), que en los que no respondían a la misma (mediana CI: 57). Para los pacientes no tratados con respuesta a la vit.B6 y los sin respuesta a la misma, las tasas de presentación de eventos fueron respectivamente: chance de presentación de luxación del cristalino a la edad de 10 años: 55% y 82%; chance de presentación de tromboembolismo a la edad de 15 años: 12% y 27%; chance de detección radiológica de osteoporosis raquídea a la edad de 15 años: 36% y 64% y chance de no sobrevivir a los 30 años: 4% y 23% respectivamente. Cuando el tratamiento con restricción de metionina se inició en la etapa neonatal, se previno el retardo mental, se redujo la incidencia de luxación del cristalino, y además se redujo la frecuencia de convulsiones. El tratamiento con piridoxina de los que respondían a la vit.B6, y que fueron detectados en una etapa más tardía, redujo la frecuencia de eventos tromboembólicos iniciales.

En 586 procedimientos quirúrgicos, ocurrieron 25 complicaciones tromboembólicas postoperatorias, de las cuales 6 fatales.

Pocas anomalías fueron encontradas en la prole de pacientes varones y mujeres y las evidencias no fueron concluyentes con respecto a abortos espontáneos de madres con homocistinurias no tratadas. Entre los pacientes solo 13% respondían a la piridoxina, comparados con un 47% entre los que respondían a la piridoxina detectados tardíamente.

Durante la primera infancia las manifestaciones son inespecíficas y no permiten un diagnóstico clínico sin un alto grado de sospecha.

Los niños afectados suelen ser rubios y de ojos azules, piel blanca y una característica rubefacción en las regiones malares, pero estas manifestaciones pueden deberse a la prevalencia de esta enfermedad en la etnia celta, aunque la homocistinuria ha sido observada en todas las razas.

La luxación del cristalino es un signo bastante constante en pacientes de más de 10 años, pero sus primeras manifestaciones pueden producirse a una edad tan temprana como los 3 años con iridocinesis (temblor del iris), y además de la luxación del cristalino, una secuencia de trastornos como astigmatismo, miopía, cataratas, glaucoma, desprendimiento de retina y atrofia óptica.

Las manifestaciones esqueléticas son parecidas a las del síndrome de Marfan; con miembros alargados, aracnodactilia, osteoporosis generalizada, escoliosis, pectus excavatum o carinatum, genu valgum, pies cavos, paladar ojival, etc., pero a diferencia del síndrome de Marfan clásico estos enfermos tienen además, limitación de la motilidad articular.

Si bien es frecuente el retraso mental progresivo, alrededor de un tercio de los pacientes poseen inteligencia normal.

Abbot y colaboradores (1987) evaluaron 63 pacientes con homocistinuria con trastornos psiquiátricos y evidencias de otros problemas del sistema nervioso central, con respuesta al tratamiento con vit.B6. Los trastornos psiquiátricos importantes fueron encontrados en 51% de los pacientes, el promedio del CI (cociente intelectual) fue de 80 y el CI fue más bajo en los que no respondían a la vit.B6.

Las lesiones trombóticas de arterias y venas, grandes y pequeñas, constituyen uno de los mayores problemas, afectan a varios órganos, especialmente el cerebro, corazón, riñón, pulmones, produciendo convulsiones, infartos y cor pulmonale.

En un estudio de 203 familias, Mudd y colaboradores (1981) no pudieron encontrar evidencia de mayor frecuencia de ataques cardíacos y strokes en padres y abuelos de niños homocistinúricos.

Mandel y colaboradores (1996) llegaron a la conclusión de que pacientes con homocistinuria debida a deficiencias de cistationina beta-sintetasa (CBS) tenían un riesgo incrementado de trombosis cuando también tenían mutación Leiden del factor V de la coagulación (sustitución de arg.506 por gln.). Ocurrieron trombosis (venosa, arterial o ambas) en 6 de 11 pacientes con homocistinuria (edad entre 0,2 y 8 años), los 6 tenían mutación Leiden del factor V. Un paciente al cual se le diagnosticó homocistinuria antes del nacimiento era también heterocigota para la mutación Leiden, y recibió terapia con warfarina desde el nacimiento hasta los 18 meses sin tener trombosis. De 4 pacientes que no tenían la mutación Leiden, ninguno tuvo trombosis (edad entre 1 y 17 años).

Otros signos que pueden observarse son hipopigmentación del cabello, que en los pacientes que responden a la piridoxina parece ser reversible con el tratamiento (Reish y colaboradores 1995)

Reish y colaboradores demostraron que la DL-homocisteína inhibe a la tirosinasa, la enzima llave en la síntesis de melanina. La actividad de la tirosinasa extraída de células de melanoma humano, disminuyó en presencia de homocisteína, en comparación, cuando en el cultivo no se utilizó homocisteína. El sulfato de cobre restauró la actividad inhibida de la tirosinasa cuando se agregó al medio de cultivo. Los autores sugirieron que el mecanismo de la inhibición es la interacción de la homocisteína con el cobre en el sitio activo de la enzima.

Bass y colaboradores (1997) relataron el caso de un adolescente con homocistinuria con respuesta a la piridoxina que presentó 2 episodios de neumotórax espontáneo y señalaron que 2 casos relatados previamente por otros autores eran de la forma refractaria a la piridoxina.

Collins y Brenton (1990) describieron 2 casos de pancreatitis aguda en niños como complicación de la homocistinuria.

Revisando la estructura de la zónula de Zinn, que sirve de soporte al cristalino, Streeten (1982) puntualizó que las fibras de la misma están compuestas por glicoproteínas con alta concentración de cisteína, lo cual explicaría su gran susceptibilidad a las anomalías en el metabolismo de los aminoácidos sulfurados.

McKusick (1966) sugirió que el exceso de homocisteína podría interferir en la síntesis normal de enlaces cruzados del colágeno.

Lubec y colaboradores (1996) estudiaron la síntesis del colágeno y de los enlaces cruzados en 10 pacientes con homocistinuria, comparados con sujetos normales. La síntesis de colágeno tipo I y tipo III no fue diferente que los controles, según reflejaban los niveles de propéptido C-terminal de procolágeno tipo I y de propéptido N-terminal de procolágeno tipo III, mientras que los enlaces cruzados del colágeno de tipo I, expresados por el telopéptido C-terminal del colágeno de tipo I, fue solo de un tercio en el grupo de los pacientes comparados con los controles. Estos datos son compatibles con la hipótesis del trastorno de la síntesis de enlaces cruzados.

El grupo hem puede ser necesario para el transporte de piridoxal 5-fosfato a la cistationina sintetasa y para el correcto doblado de la misma (Kery y colaboradores 1999).

Janosik y colaboradores (2001) relataron observaciones sugiriendo que la incapacidad para transportar hem puede impedir el correcto doblado y dar como consecuencia, tetrámeros mutantes de la enzima. Estos autores postularon que como en otros defectos genéticos, el mal doblado y agregación de algunas CBS mutantes, puede ser el defecto primario en una proporción importante de pacientes con homocistinuria.

La homocisteína interfiere la expresión de las moléculas de adhesión, VCAM-1, E-selectina e ICAM-1 en el endotelio vascular, inducidas por la molécula TNF $\alpha$  a través de la vía del factor nuclear NF-kappaB (Stangl y otros, 2001). Estos hechos sugieren que la inhibición de la vía del factor NF-kappaB afectaría el balance entre citoquinas pro y antiinflamatorias, que controla el desarrollo de aterosclerosis (Kanters y otros, 2003).

Di Minno y otros (1993) encontraron aumento en la síntesis de tromboxano(TXA<sub>2</sub>) en la homocistinuria, este aumento de la síntesis de tromboxano refleja al menos en parte, una activación de las plaquetas y el inicio del proceso coagulatorio.

### Diagnóstico

Son de valor diagnóstico en este trastorno, la elevación de homocisteína y homocistina, así como de metionina en la orina y otros líquidos orgánicos. La homocistina es un dímero que se forma por oxidación de 2 moléculas de homocisteína.

Para el *screening* neonatal se utiliza la metionina sanguínea. Peterschmitt y otros (1999), revisaron los resultados de *screenings* neonatales para la homocistinuria realizados en un período de 32 años en Nueva Inglaterra (EEUU). En los primeros 23,5 años de la revisión los valores de corte de la metionina sanguínea fueron de 2 mg/dl (134 micromoles/litro). Entre los 2,2 millones de niños investigados en este período fueron encontrados 8 pacientes con homocistinuria, dando una frecuencia de 1 en 275.000. En 1990 el valor de corte fue reducido a 1 mg/dl (67 micromoles/litro), y entre el 1,1 millón de niños investigados en los siguientes 8,5 años se detectaron 7 casos dando una frecuencia de 1 en 157.000. Durante este último período, las muestras se obtuvieron en 6 de cada 7 niños cuando tenían 2 años o menos y 5 de cada 6 tenían concentraciones bajo los 2 mg/dl. El uso de valores de corte más bajos, aumentó la frecuencia de falsos positivos de 0,006 % a 0,03 %. Los autores concluyeron que el valor de corte de la metionina sanguínea a 1 mg/dl identificaba a niños afectados que tenían solo ligeras elevaciones de metionina y reducía el número de falsos negativos. De hecho la frecuencia de falsos positivos es considerablemente baja si se compara con la de otros *screenings* neonatales, como los que se hacen para el hipotiroidismo, la hiperplasia suprarrenal congénita y la fenilcetonuria.

Spaeth y Barber (1967) describieron un test con nitroprusiato de plata el cual es muy específico para la homocistina.

El diagnóstico es confirmado por investigación de la actividad enzimática en tejido hepático o en fibroblastos cultivados y también se puede hacer el diagnóstico prenatal en células de las vellosidades coriales o en células amnióticas cultivadas (Uhlendorf y Mudd, 1968).

El tratamiento con vitamina B<sub>6</sub> (200-1000mg/24 hs) es altamente efectivo en los pacientes que responden a la piridoxina, además forma parte del tratamiento la restricción dietética de metionina y la suplementación de cisteína, cualquiera sea la respuesta a la

vitamina B6.

Antes de considerar a un paciente como refractario al tratamiento con vitamina B6, conviene agregar al tratamiento ácido fólico (1-5mg/24 horas), ya que la falta de respuesta puede deberse al agotamiento del folato.

Los pacientes que no responden a este esquema terapéutico se consideran refractarios a la piridoxina y se tratan con betaína (trimetilglicina), que es un donante de metilos, que disminuye los niveles de homocisteína por metilación de la cisteína y regeneración por consiguiente de la metionina. Con este tratamiento se logra la mejoría de los enfermos que no responden a la vitamina B6 (Rezvani I., Auerbach V.,1992).

### **Homocistinuria por defectos en el metabolismo de la cobalamina. Homocistinuria tipo II.**

La vitamina B12 transportada por las transcobalaminas forma el complejo transcobalamina-II-OH cobalamina y es captada por el receptor específico de la membrana celular y englobada por endocitosis pasa al interior de la célula, en el lisosoma es separada de su transportador y liberada al citosol. En el citosol sigue 2 vías diferentes: 1) el cobalto unido a su anillo tetrapirrólico es reducido sucesivamente de Co<sup>+++</sup> a Co<sup>++</sup> y luego en el interior de la mitocondria a Co<sup>+</sup>, uniéndose a la adenosina forma adenosilcobalamina que interviene como cofactor de la mutasa del ácido L-metilmalónico que transforma a éste en ácido succínico, 2) la otra vía metabólica transcurre en el citosol donde a través de pasos sucesivos la cobalamina se transforma en metilcobalamina que interviene en la remetilación de la homocisteína para reciclar la metionina. La falla en cualquiera de los pasos en el metabolismo de la cobalamina dentro de la célula da lugar a una serie de defectos designados con las letras de la A a la G. El defecto cblA se debe a la falla de la reductasa de cobalamina mitocondrial, el cblB al déficit de la adenosil transferasa de cobalamina, estos 2 fallos dan lugar a acidemia metilmalónica. Los defectos C, D y F causan disminución de la síntesis de adenosilcobalamina y de metilcobalamina, provocando homocistinuria y acidemia metilmalónica.

El defecto cblF es un trastorno de la salida de la vit.B12 desde el lisosoma.

Los defectos E y G afectan solamente la síntesis de metilcobalamina dando homocistinuria sin acidemia metilmalónica. Todos los defectos mencionados incluyendo el déficit de la apoenzima (mut-0 y mut-) se heredan con carácter autosómico recesivo y su prevalencia es de alrededor de 1:48.000 en todos ellos.(Rezvani.I,y Auerbach.V).

Rosenblatt y otros (1987) presentaron un diagrama indicando el sitio de la falla en cada uno de estos trastornos. La ubicación de los genes que codifican estas secuencias están en 5p15.3 y 5p15.2.

Schuh y colaboradores (1984) describieron un nuevo error congénito debido a un defecto en el metabolismo de la cobalamina. El paciente presentaba anemia megaloblástica y homocistinuria, pero no tenía acidemia metilmalónica, y el retardo mental era severo, el tratamiento con cianocobalamina y ácido fólico no dio resultado, pero con hidroxicobalamina resultó en una rápida recuperación clínica y bioquímica. El cultivo de fibroblastos requirió un suplemento de metionina y otros signos sugirieron un defecto intracelular en la síntesis de metionina. Un segundo afectado fue descrito por Rosenblatt y otros(1985) quienes encontraron que los padres tenían un defecto parcial en la

incorporación de metiltetrahidrofolato marcado con C14 en la proteína de sus fibroblastos. Un hermano afectado fue identificado antes del nacimiento y tratado con éxito con hidroxicoalamina (OH-B12). Estos pacientes fueron clasificados luego como tipo cblG.

Las manifestaciones clínicas son parecidas en estos pacientes, pueden comenzar en los primeros meses de vida con rechazo del alimento, letargo, vómitos y los datos de laboratorio revelan anemia megaloblástica y homocistinuria. A diferencia del déficit de sintetasa de cistationina y de la deficiencia de metilen-tetrahidrofolato reductasa estos pacientes tienen anemia megaloblástica y muy bajos niveles de metionina, por lo que no se detectan por los métodos habituales de *screening* para la homocistinuria.

El diagnóstico se puede confirmar por los métodos de exclusión e inclusión de nutrientes en los cultivos de fibroblastos.

Estos estudios en células de vellosidades coriales o en células amnióticas permiten el diagnóstico prenatal.

Estos enfermos responden muy bien al tratamiento con vitamina B12.

### **Homocistinuria debida a déficit de la actividad de N(5,10)-metilentetrahidrofolato reductasa.(Homocistinuria tipo III)**

Este trastorno es debido a falla de la enzima 5,10 alfa-metilentetrahidrofolato reductasa, la enzima que cataliza la formación de 5-metiltetrahidrofolato a partir del 5,10-metilentetrahidrofolato, esta reacción es fundamental para la provisión de grupos metilo para el reciclado de la metionina a partir de la homocisteína.

El gen que codifica esta enzima está situado en el locus 1p36.3 y hay más de 20 mutaciones diferentes que pueden causar este defecto, y esto tal vez esté relacionado con la variación de las manifestaciones clínicas en las distintas familias afectadas, que van desde una ausencia completa de actividad de la enzima, con episodios de apnea neonatal, convulsiones, coma y muerte, hasta un cuadro crónico caracterizado por microcefalia, convulsiones, espasticidad y retardo mental (Rezvani.I., Auerbach,V). Por otra parte hay adultos asintomáticos.

Freeman y otros (1972) estudiaron un muchacho negro de 15 años de edad, con retardo mental, con una historia de 2 años de deterioro progresivo, alucinaciones y catatonía sin respuesta a la psicoterapia. Fue encontrada homocistinuria sin elevación de la metionina plasmática. Los síntomas psicóticos desaparecieron gradualmente con la administración de piridoxina y ácido fólico. Una hermana tenía las mismas manifestaciones químicas, pero estaba asintomática. La cistationina sintetasa y las enzimas metiladoras de la homocisteína eran normales en el hígado y en los fibroblastos, pero la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) era deficiente (Mudd y otros, 1972).

Narisawa y otros (1977) describieron 2 casos de homocistinuria por déficit de MTHFR, en los que la progresión a la muerte ocurrió en 1 año. Las manifestaciones clínicas incluían episodios de apnea, coma y convulsiones.

Kang y colaboradores (1991) encontraron una forma de deficiencia de MTHFR que se caracterizaba por la ausencia de anomalías neurológicas, la actividad enzimática de alrededor del 50 % de lo normal y tenía una distintiva termolabilidad bajo específicas condiciones de inactivación por el calor. Estudios en 10 familias fueron consistentes con un tipo

de herencia autosómica recesiva para esta variedad. Frosst y otros (1995) identificaron la sustitución de citosina por timidina en el nucleótido 677 del gen de la MTHFR y la alanina por valina, en la síntesis de la forma termolábil de la enzima.

Kang y colaboradores (1991) informaron que la variante termolábil de MTHFR está asociada con el desarrollo de enfermedad coronaria, 17 % en los pacientes cardíacos contra 5 % en los controles.

Motulsky y otros (1996), revisaron el posible rol de las elevaciones de homocisteína en general y de los pleomorfismos de la MTHFR específicamente en las enfermedades vasculares y en los defectos del tubo neural (NTD). Ellos encontraron evidencia de que los folatos administrados antes y durante las primeras semanas del embarazo podían prevenir 50% o más de los defectos del tubo neural. Mills y otros (1995) encontraron que las madres de niños con defectos del tubo neural tenían niveles de homocisteína incrementados.

El laboratorio muestra homocistinemia y homocistinuria moderada, los valores de metionina son bajos.

No hay anemia megaloblástica y el diagnóstico puede ser confirmado por el estudio de la actividad enzimática en hígado, fibroblastos cultivados y leucocitos.

En el tratamiento de estos pacientes se asocian el ácido fólico, la vit.B6, la vit.B12 y la betaína, con el tratamiento dietético, lográndose muy buenos resultados.

La hiperhomocisteinemia puede deberse a causas nutricionales como la ingesta insuficiente o la malabsorción de folatos, y también a interferencias en su metabolismo como ocurre con anticonvulsivantes del tipo de la difenilhidantoína y drogas antifolicos que se usan en oncología como el metotrexate, o antiinfecciosos como las sulfamidas y los antipalúdicos sintéticos daraprim y trimetoprim.

El déficit de vitamina B6 (piridoxina) también puede ser causa de hiperhomocisteinemia y esto se puede dar cuando se hacen tratamientos prolongados con isoniacida o con teofilina, también los contraceptivos orales son causa de déficit de vitamina B6.

*Recibido: 20/01/05. Aceptado: 07/03/05.*

## BIBLIOGRAFIA

- ABBOTT, M. H; FOLSTEIN, S. E.; ABBEY, H.; PYERITZ, R. E. "Psychiatric manifestations of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency: prevalence, natural history, and relationship to neurological impairment and vit.B6 responsiveness". *Am. J. Med. Genet.* N° 26, pp. 959-969, 1987.
- BASS, H. N.; LAGRAVE, D.; MARDACH, R.; CEDERBAUM, S. D.; FUSTER, C.D.; CHETTY, M. "Spontaneous pneumothorax in association with pyridoxine-responsive homocystinuria". *J. Inherit. Metab. Dis.* N° 20, pp. 831-832, 1997.
- COLLINS, J. E.; BRENTON, D. P. "Pancreatitis and homocystinuria". *J. Inherit. Metab. Dis.* N° 13, pp. 232-233, 1990.
- DI MINNO, G.; DAVI, G.; MARGAGLIONE, M.; CIRILLO, F.; GRANDONE, E.; CIABATTONI, G.; CATALANO, I.; STRISCIUGLIO, P.; ANDRIA, G.; PATRONO, C.; MANCINI, M. "Abnormality high thromboxane biosynthesis in homozygous homocystinuria: evidence for platelet involvement and probucol sensitive mechanism". *J. Clin. Invest.* N° 92, pp. 1400-1406. 1993.
- FREEMAN, J. M.; FINKELSTEIN, J. D.; MUDD, S. H.; UHLENDORF, B. W. "Homocystinuria presenting as reversible 'schizophrenia': a new defect in methionine metabolism with reduced methylene tetrahydrofolate-reductase activity". (Abstract) *Pediatr. Res.* N° 6, pp. 423. 1972.
- FROSST, P.; BLOM, H. J.; MILOS, R.; GOYETTE, P.; SHEPPARD, C. A.; MATTHEWS, R. G.; BOERS, G. J. H.; DEN

- HEIJER, M.; KLUIJTMANS, L. A. J.; VAN DER HEUVEL, L. P.; ROZEN, R. "A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase". *Nature Genet.* Nº 10, pp. 111-113, 1995.
- JANOSIK, M.; OLEVERIUSOVA, J.; JANOSIKOVA, B.; SOKOLOVA, J.; KRAUS, E.; KRAUS, J. P.; KOZICH, V. "Impaired heme binding and agregation of mutant cystathionine beta-synthase subunits in homocystinuria". *Am. J. Hum. Genet.* Nº 68, pp. 1506-1513, 2001.
- KANG, S. S.; WONG, P. W. K.; SUSMANO, A.; SORA, J.; NORUSIS, M.; RUGGIE, N. "Thermolabile methy-lente-tetrahydrofolate reductase: an inherited risk factor for coronary artery disease". *Am. J. Hum. Genet.* Nº 48, pp. 536-545, 1991.
- KANTERS, E.; PASPARAKIS, M.; GIJBELS, M. J. J.; VERGOUWE, M. N.; PARTOUNS-HENDRIKS, I.; FIJNEMAN, R. J. A.; CLAUSEN, B. E.; FORSTER, I.; KOCKX, M. M.; RAJEWSKY, K.; KRAAL, G.; HOFKER, M. H.; DE WINTHER, M. P. J. "Inhibition of NF-kappa-B activation in macrophages increases atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice". *J. Clin. Invest.* Nº 112, pp. 1176-1185, 2003.
- KERY, V.; PONELEIT, L.; MEYER, J. D.; MANNING, M. C.; KRAUS, J. P. "Binding of pyridoxal 5-prime-phosphate to the heme protein human cystathionine beta-synthase". *Biochemistry.* Nº 38, pp. 2716-2724, 1999.
- LUBEC, B.; FANG-KIRCHER, S.; LUBEC, T.; BLOM, H. ; BOERS, G. H. J. "Evidence for McKusick's hypothesis of deficient collagen cross-linking in patients with homocystinuria". *Biochim. Biophys. Acta.* Nº 1315, pp. 159-162, 1996.
- MANDEL, H.; BRENNER, B.; BERANT, M. ; ROSENBERG, N. ; LANIR, N.; JAKOBS, C.; FOWLER, B.; SELIGSOHN, U. "Coexistence of hereditary homocystinuria and factor V Leiden: effect on thrombosis". *New. Eng. J. Med.* Nº 334, pp. 763-768, 1996.
- MCKUSICK, V. A *Heritable Disorders of Connective Tissue.* St. Louis, C. V. Mosby (pub) (3<sup>rd</sup> ed) 1966, pp. 155.
- MILLS, J. L.; MCPARTLIN, J. M.; KIRKE, P. N.; LEE, Y. J.; CONLEY, M. R.; WEIR, D. J.; SCOTT, J. M. "Homocysteine metabolism in pregnancies complicated by neural-tube-defects". *Lancet.* Nº 345, pp. 149-151, 1995.
- MOTULSKY, A. G. "Nutritional ecogenetics: homocysteine related arteriosclerotic vascular disease, neural tube defects, and folic acid." (Editorial) *Am. J. Hum. Genet.* Nº 58, pp. 17-20, 1996.
- MUDD, S. H. "Vascular disease and homocysteine metabolism". (Editorial) *New. Eng. J. Med.* Nº 313, pp. 751-753, 1985.
- MUDD, S. H.; HAVLIK, R.; LEVY, H. L.; MCKUSICK, V. A.; FEINLEIB, M. "A study of cardiovascular risk in heterozygotes for homocystinuria". *Am. J. Hum. Genet.* Nº 33, pp. 883-893, 1981.
- MUDD, S. H.; LEVY, H. L.; SKOVBY, F. "Disorders of transulfuración". In: SCRIVER, C. R.; BEAUDET, A. L.; SLY, W. S.; VALLE, D.(Eds) *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* Vol.I. New York, McGraw-Hill (7<sup>th</sup> ed), 1995, pp. 1279-1327.
- NARISAWA, K.; WADA, Y.; SAITO, T.; SUSUKI, H.; KUDO, M.; ARAKAWA, T.; KATSUSHIMA, N.; TSUBOI, R. "Infantile type of homocystinuria with N5,10-methylenetetrahydrofolate reductase defect". *Tohoku. J. Exp. Med.* Nº 121, pp. 185-194, 1977.
- PETERSCHMITT, M. J.; SIMMONS, J. R.; LEVY, H. L. "Reduction of false negative results in screening of newborns for homocystinuria". *New. Eng. J. Med.* Nº 341, pp. 1572-1576, 1999.
- REISH, O.; TOWNSEND, D.; BERRY, S. A.; TSAI, M. Y.; KING, R. A. Tyrosinase inhibition due to interaction of homocyst(e)ine with copper: the mechanism for reversible hypopigmentation in homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Am. J. Hum. Genet.* Nº 57, pp. 127-132, 1995.
- REZVANI, I.; AUERBACH, V. "Inborn defects of aminoacids metabolism" In BEHRMAN, R. E. *Text-book of Pediatrics* (14<sup>th</sup> ed.). W. B. Saunders Company, 1992.
- ROSENBLATT, D. S.; COOPER, B. A.; SCHMUTZ, S. M.; ZALESKI, W. A.; CASEY, R. E. "Prenatal vitamin B12 therapy of a fetus with methylcobalamin deficiency (cobalamin E disease). *Lancet.* Nº I, pp 1127-1129, 1985.
- ROSENBLATT, D. S.; THOMAS, I. T.; WATKINS, D.; COOPER, B. A.; ERBE, R. W. "Vitamin B12 responsive homocystinuria and megaloblastic anemia: heterogeneity in methylcobalamin deficiency". *Am. J. Med. Genet.* Nº 26, pp. 377-383, 1987.
- SAUDUBRAY, J. M. "Personal Communication". Paris, France 5/20/1997.
- STANGL, V.; GUNTHER, C.; JARRIN, A.; BRAMLAGE, P.; MOOBED, M.; SAUDT, A.; BAUMANN, G.; STANGL, K.; FELIX, S. B. "Homocysteine inhibits TNF-alpha induced endothelial adhesion molecule expression and monocyte

- adhesion via nuclear factor kappaB dependent pathway". *Biochem. Biophys. Res. Commun.* N° 280(4), pp. 1093-100. 2001.
- SCHUH, S.; ROSENBLATT, D. S.; COOPER, B. A.; SCHROEDER, M. L.; BISHOP, A. J.; SEARGEANT, L. E.; HAWORTH, J. C. "Homocystinuria and megaloblastic anemia responsive to vitamin B12 therapy". *New. Eng. J. Med.* 310:686-690.1984.
- SPAETH, G. L.; BARBER, G. W. "Prevalence of homocystinuria among the mentally retarded: evaluation of specific screening test". *Pediatrics.* N° 40, pp. 586-589, 1967.
- STREETEN, B. W. "The nature of the ocular zonule". *Trans. Am. Ophthal. Soc.* N° 80, pp. 823-854, 1982.
- UHLENDORF, B. W.; MUDD, S. H. "Cystathionine synthase in tissue culture derived from human skin: enzyme defect in homocystinuria". *Science.* N° 160, pp. 1007-1009, 1968.
- WILCKEN, D. E.; WILCKEN, B. "The pathogenesis of coronary artery disease: a possible rol for metionine metabolism". *J. Clin. Invest.* N° 57, pp. 1079-1082, 1976.
- YAP, S.; NAUGHTEN, E. "Homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency in Ireland: 25 year's experience of a newborn screened and treated population with reference to clinical outcome and biochemical control". *J. Inherit. Metab. Dis.* N° 21, pp. 738-747, 1998.