

Homocistinuria: diagnóstico diferencial de talla alta sindrómica. A propósito de un caso

Homocystinuria: differential diagnosis of syndromic tall stature. Regarding a case

BIBIANA M. GALLEG0-BETANCOURT*, RICHARD J. GÓMEZ-DE LA ROSA Y LILIANA MEJÍA-DE BELDJENNA

Facultad de Ciencias para la Salud, Departamento de Pediatría, Grupo de Investigación en Pediatría GRINPED, Programa de Medicina, Universidad Libre, Valle del Cauca, Cali, Colombia

RESUMEN

Los síndromes de talla alta se definen por una estatura superior o igual a dos desviaciones estándar respecto a la estatura media de las curvas de referencia para una población determinada. Su etiología se debe principalmente a factores que regulan el crecimiento (hormonales, nutricionales y genéticos) y la homocistinuria hace parte de estos. La homocistinuria es una enfermedad infrecuente, en la que hay una alteración en el metabolismo secundario debido a la deficiencia de la enzima cistationina-β-sintasa y por variantes en el gen que la codifica. Esta deficiencia acarrea una acumulación anormal de homocistationina y de los demás metabolitos en la sangre y la orina. Gracias a esto, la mayoría de los pacientes tienen comprometido el sistema esquelético, ocular, vascular y nervioso. Para indagar más en relación con este fenómeno se presenta a una paciente de sexo femenino de 7 años con talla alta sindrómica, quien asistió a la consulta derivada por endocrinología pediátrica, con diagnóstico clínico, paraclínico y enzimático de homocistinuria. Con el proceso realizado fue posible confirmar, molecularmente, dos variantes heterocigóticas en una correlación de genotipo y fenotipo de la enfermedad.

Palabras clave:

ABSTRACT

Tall stature syndromes are defined by a height greater or equal to two standard deviations from the mean height of the reference curves for a given population, its etiology is mainly due to factors that regulate growth (hormonal, nutritional and genetic) and homocystinuria is part of these. Homocystinuria is a rare disease, in which there is an alteration in the second metabolism of methionine caused by the deficiency of the enzyme cystathionine-β-synthase, due to variants in the gene that encodes it. This deficiency leads to an abnormal accumulation of homocystationine and other metabolites in the blood and urine. Most patients have involvement of the skeletal, ocular, vascular, and nervous systems. To be able to inquire more about this the objective is presenting a 7-year-old female patient with a syndromic tall stature, who attended the pediatric endocrinology clinic and received a clinical, paraclinical, and enzymatic diagnosis of homocystinuria. With the process conducted it was possible to confirm, molecularly, two heterozygous variants in a genotype-phenotype conversion of the disease.

Keywords:

*Correspondencia:

Bibiana M. Gallego-Betancourt
E-mail: bima83@hotmail.com

Fecha de recepción: 25-01-2023

Fecha de aceptación: 04-12-2023

DOI: 10.24875/RME.23000004

Disponible en internet: XX-XX-XX

Rev Mex Endocrinol Metab Nutr. 2024;11:XX

2462-4144 / © 2023 Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC. Publicado por Permayer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

El hipercrecimiento o talla alta está definido por una estatura superior o igual a dos desviaciones estándar respecto a la estatura media de las curvas de referencia para una población determinada. La mayoría de las veces la estatura elevada es de origen constitucional, sin embargo es importante descartar hipercrecimiento secundario o una enfermedad endocrina, genética o sindrómica, que en algunas ocasiones pueden tener un tratamiento específico (Tabla 1)¹.

Dentro de los diagnósticos diferenciales de hipercrecimiento o sindrómica genéticos asociados a hipercrecimiento podemos encontrar la homocistinuria. La **homocisteína** es un aminoácido azufrado que no forma parte de las proteínas dietéticas y que se sintetiza a partir de la metionina presente en las proteínas de los alimentos².

Los defectos genéticos en la cistationina β -sintasa (CBS) dan como resultado una deficiencia de la actividad de la CBS y un raro error congénito del metabolismo llamado homocistinuria clásica (OMIM #236200)², que se caracteriza bioquímicamente por la disminución de los niveles de cisteína y por la acumulación de homocisteína y metionina³. La tasa de incidencia varía en 1 de cada 200,000 o 335,000 nacidos vivos^{4,5}.

La prevalencia mundial está basada en el diagnóstico de individuos sintomáticos de 0.8 sobre 100,000, mientras que la basada en el cribado neonatal fue de 1.0 sobre 100,000 recién nacidos. Cabe destacar que en este estudio se incluyó la población de Qatar, en la que se encontró una prevalencia extremadamente alta de homocistinuria clásica, de 55 sobre 100,000, que puede introducir una sobreestimación de la prevalencia mundial⁵.

La incidencia de homocistinuria clásica basada en la búsqueda de bases de datos genéticos mundiales de las 25 variantes patogénicas más comunes en pacientes con homocistinuria clásica estimaron una incidencia de 0.38 sobre 100,000 individuos a nivel mundial, lo que permite estimar una incidencia para América Latina de 0.45 sobre 100,000 personas⁶. Por

Tabla 1. Clasificación de la etiología de estatura alta o hipercrecimiento

I Variante normal	Estatura elevada constitucional
II Causas genéticas	47 XXXY (Klinefelter)
Anomalías cromosómicas	48 XXXY
	47 XYY
	47 XXX
	Síndrome de X frágil
Síndromes genéticos asociados a hipercrecimiento	Síndrome de Marfan
	Homocistinuria
	Beals
	Soto
	Weaver
Síndromes genéticos asociados a macrosomía fetal	Síndrome de Wiedemann-Beckwith
	Simpson-Golabi-Behmel
	Marshall-Smith
	Bannyan-Riley-Ruvalcaba/Cowden
	Berardinelli-Seip
III Causas endocrinas	Acromegalia-Gigantismo
	Déficit o resistencia a los estrógenos
	Hipertiroidismo
	Hiperinsulinismo
	Pubertad y pseudopubertad precoz

otro lado, en los casos encontrados se han descrito más de 200 variantes patogénicas en el gen CBS y las variantes patogénicas más frecuentes son: p.Arg336Cys, p.Ile278Thr, p.Gly307Ser, p.Thr191Met y p.Trp323Ter. También se ha encontrado que la más frecuentemente encontrada en Colombia es la p.Thr191Met⁶.

A pesar de que en Colombia los registros concernientes a la frecuencia de homocistinuria clásica son escasos, fue posible hallar una caracterización de 11 pacientes con este diagnóstico por diferentes centros de enfermedades metabólicas hereditarias en las que apareció la variante p.Thr191Met como la más frecuente⁷.

La homocisteína puede metabolizarse por dos vías diferentes: la transulfuración y la remetilación (Fig. 1). Por un lado, en la transulfuración la homocisteína se transforma a cisteína por medio de reacciones dependientes de vitamina B6. Esta reacción

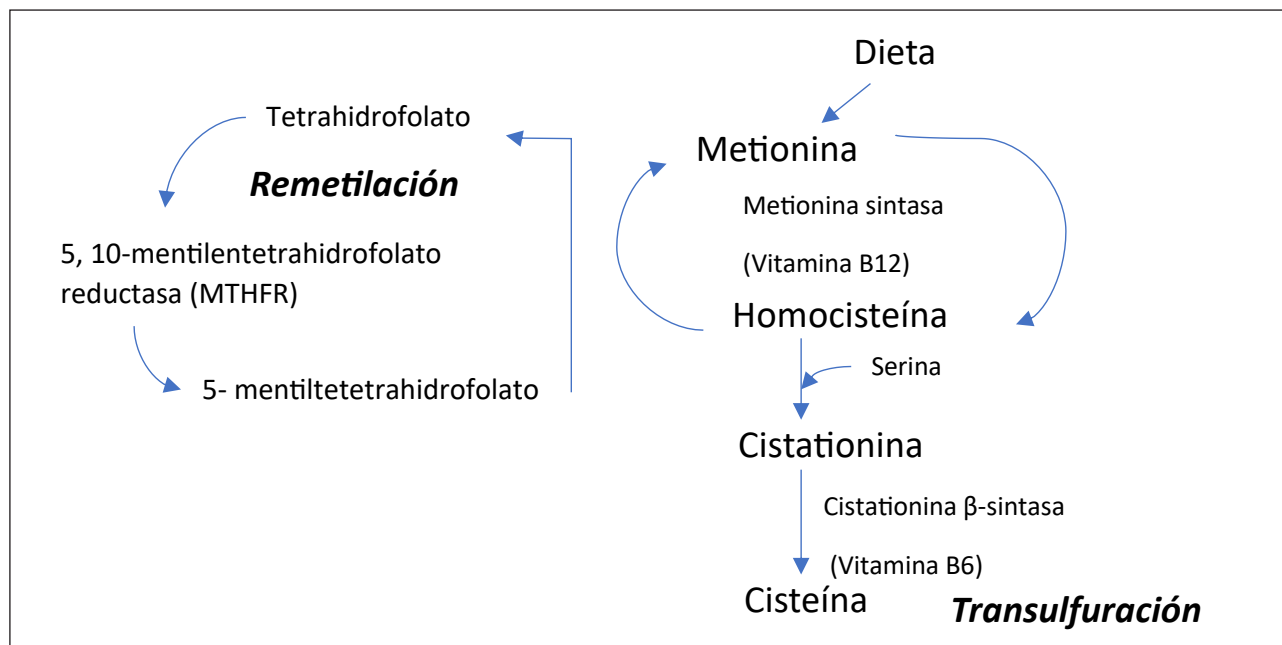


Figura 1. Metabolismo de homocisteína (adaptada de Suárez García et al., 2001¹¹).

es catalizada por la CBS y, en ella, la homocisteína se condensa con una molécula de serina para formar cistationina y transformarse en cisteína⁸⁻¹⁰.

En la ruta de la remetilación la homocisteína puede hibridarse de nuevo para regenerar metionina mediante dos rutas metabólicas independientes. En este proceso catalizado por la enzima metionina sintasa y dependiente de la vitamina B12, el metil-tetrahidrofolato es sintetizado a partir del ácido fólico en una vía en la que participa la metil-tetrahidrofolato-reductasa (MTHFR) para transformarse de nuevo en metionina⁸. Por tanto, las vitaminas del grupo B (piridoxina, ácido fólico y metilcobalamina) son necesarias en el metabolismo de la metionina y la homocisteína^{8,9}.

Los tres mecanismos más frecuentes que causan homocistinuria son⁹:

- Homocistinuria tipo I, por el déficit de la enzima CBS, que ocasiona la forma clásica de homocistinuria.
- Homocistinuria tipo II, por el déficit de la enzima tetrahidrofolato-reductasa.
- Homocistinuria tipo III, por errores innatos en el metabolismo de la vitamina B12.

Los pacientes con deficiencia de cistationina-sintetasa varían notablemente en sus síntomas, edad de inicio y tasa de progresión de los signos clínicos. Las fuentes presentan cuatro sistemas involucrados:

- Ojo: ectopia *lentis* en el 80% de las personas antes de los diez años (por afección alteraciones en la estructura de la fibrilina). Presente en el 100% de los pacientes con homocistinuria (bilateral e inferonasal), también pacientes con síndrome de Marfan alrededor de un 80% (compromiso superior y bilateral), en síndrome de Weill-Marchesani (microesferofaquia) y síndrome de Ehlers-Danlos. Presentan miopía, desprendimiento y degeneración de la retina, cataratas y atrofia óptica¹⁰.
- Esqueleto: altura y longitud excesivas de las extremidades, osteoporosis, *pectus excavatum* o *carinatum*, *genu valgum* y escoliosis, los cuales dan a los pacientes una apariencia similar al síndrome de Marfan¹⁰.
- Sistema nervioso central: retraso en el desarrollo o discapacidad intelectual, convulsiones, problemas psiquiátricos, complicaciones en el comportamiento y signos extrapiramidales¹⁰.
- Sistema vascular: tromboembolia^{10,11}.

La enfermedad vascular, el retraso en el desarrollo y las convulsiones se encuentran en todos los tipos de homocistinuria, sin embargo las complicaciones del sistema nervioso central difieren en una amplia variedad de presentaciones y gravedad que, aparentemente, son menos pronunciadas en la deficiencia de CBS¹²⁻¹⁴.

Poloni et al. (2018) realizaron un estudio observacional transversal que incluyó datos clínicos y bioquímicos de 72 pacientes de Brasil. En estos el primer síntoma fue la discapacidad visual (principalmente por la ectopia del cristalino), que se presentó en el 53% de los casos, seguida del retraso en el desarrollo (22%), las convulsiones (11%) y la tromboembolia aislada en el 9.5% de los casos¹⁴.

Para el diagnóstico se requiere de una historia clínica detallada, un alto índice de sospecha y hallazgos bioquímicos compatibles como hiperhomocisteinemia e hipermetioninemia. La media de tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico es de cinco años, momento en el cual un tercio de los pacientes tienen tres o más sistemas ya afectados¹⁴. De aquí la importancia de educar y alertar sobre su presencia y asociación de los datos clínicos típicos para su diagnóstico temprano y evitar morbilidad asociadas.

El uso del *screening* neonatal se basa en la elevación de la metionina, cuyo punto de corte se ha sugerido sea entre 39 a 50 $\mu\text{mol/l}$ para aumentar su sensibilidad diagnóstica, pero se sabe que los pacientes respondedores a piridoxina pueden presentar falsos negativos, por lo que se aconseja hacer la relación metionina/fenilalanina. Y definitivamente los niveles de homocisteína total serán la prueba confirmatoria posterior⁹.

El cribado neonatal molecular es una buena opción para la identificación presintomática, sin embargo su implementación en Colombia, como en muchos otros países, no se ha logrado con éxito. Por último, el estudio molecular nos permite identificar la variante asociada y su correlación fenotipo-genotipo.

Respecto al tratamiento farmacológico de la homocistinuria, los pacientes se clasifican generalmente en sensibles y resistentes a la piridoxina, por lo que el tratamiento con piridoxina reduce los niveles de homocisteína¹⁵.

De este modo, el objetivo de este artículo es describir cómo, a partir de una talla alta, se debe descartar síndrome de hipercrecimiento como la homocistinuria, la cual compromete varios sistemas. Esto resulta relevante, pues el diagnóstico oportuno es el pilar para evitar complicaciones a largo plazo.

CASO CLÍNICO

Se obtuvo el caso de una paciente de sexo femenino de 7 años que asistió a la consulta de endocrinología pediátrica remitida de oftalmología por sospecha de síndrome de Marfan. La paciente es producto de la tercera gestación y la madre tiene 24 años. Durante el embarazo no hubo ningún tipo de reporte con complicaciones y el parto se realizó por medio de cesárea. Al nacer la paciente tenía un peso de 3,800 gramos y una talla de 50 cm.

El cuadro clínico de inicio temprano reveló un retraso en el desarrollo psicomotor con sostén cefálico a los tres meses, sedestación a los ocho meses, balbuceo monosílabo a los 12 meses y marcha a los 18 meses. A los cinco años se diagnosticó luxación bilateral del cristalino, por lo que se realizó vitrectomía, lensectomía e inserción de lente bilateral.

El examen físico reveló los siguientes datos: talla alta, de 133 cm (para la media poblacional es de > 95 y su talla genética familiar es de 158 cm), envergadura aumentada > 4 cm y Tanner I. De igual modo, se evidencian múltiples malformaciones menores como orejas de baja implantación, tórax aplastado con teletelia, extremidades con fenotipo marfanoide y simétricas con arnodactilia y edad ósea igual a la edad cronológica.

Se realiza abordaje diagnóstico debido a la talla alta que tiene una probabilidad de ser sindrómica y estar acompañada de un retraso del desarrollo neurológico y un antecedente de luxación del cristalino. Con lo anterior se sospechó inicialmente de síndrome de Marfan, y esto llevó a la solicitud de un ecocardiograma normal y una densitometría ósea, que reportó una adecuada densidad mineral ósea para la edad.

Se ampliaron los estudios para descartar metabopatías congénitas, con resultado de niveles de homocisteína superiores a 316 $\mu\text{mol/l}$ (valor normal [vn]: 5 a 15 mmol/l y media de 10 mmol/l) y metionina más de 100 $\mu\text{mol/l}$ (vn: 44 a 90 mg/dl). El estudio genético de panel de homocisteína documentó gen *CBS*, la cual es una variante en el gen c.362G>A (p.Arg121His) de significancia patogénica y otra variante c.572C>T (p.Thr191Met), también de significancia patogénica.

Como respuesta a esto, la paciente recibe actualmente un manejo de betaína de 6 gramos por día, de piridoxina 50 mg por día, de ácido fólico 5 mg por día y el suplemento nutricional con betahistina.

Adicionalmente, recibe terapias integrales del neurodesarrollo y sus niveles de homocisteína se encaminan a mejorar. Finalmente, continúa presentando múltiples episodios de luxación del cristalino que la están llevando a la pérdida de la visión a los 12 años.

DISCUSIÓN

El presente caso nos muestra que los síndromes genéticos asociados a gigantismo son una patología compleja, heterogénea y que se asocian a síndromes dismórficos, retraso del desarrollo psicomotriz o sospecha de metabopatías. La correlación genotipo-fenotipo se hace necesaria y se confirma con los estudios moleculares.

El diagnóstico de homocistinuria se basa en la sospecha clínica y las determinaciones de laboratorio, que característicamente presentan elevación de metionina en plasma y de homocisteína en plasma y en orina. La homocisteína total en plasma debe ser la prueba de primera línea para el diagnóstico de la deficiencia de CBS⁹.

Las concentraciones plasmáticas elevadas de homocisteína no son específicas de la deficiencia de CBS, ya que existen muchas otras condiciones que la pueden elevar, como la insuficiencia renal, las deficiencias nutricionales de vitamina B12 y folato, los trastornos genéticos de la absorción de vitamina B12 o de la vía de remetilación de homocisteína⁹.

Algunos autores no recomiendan la medición de homocisteinemia libre para el diagnóstico y vigilancia, ya que presenta baja sensibilidad. Tampoco se recomienda la medición de homocisteína urinaria, porque solo se detecta cuando hay homocisteinemia libre mayor a 150 $\mu\text{mol/l}$. Por esto resulta necesario para la confirmación la secuenciación del gen *CBS*, ya que esta permite identificar las variantes patogénicas. Sin embargo, es posible que no se detecten variantes patogénicas en uno de los alelos parentales hasta en un 7-10% de los pacientes con deficiencia de CBS¹⁶. En estos casos se recomienda establecer correlación genotipo-fenotipo para hacer el diagnóstico.

El diagnóstico de homocistinuria clásica en nuestra paciente se realizó a partir de la sospecha clínica por talla alta sindrómica, luxación bilateral del cristalino, retraso en el desarrollo psicomotor y fenotipo marfanoide, además de los hallazgos paraclínicos compatibles con hiperhomocisteinemia e hipermetioninemia y el estudio molecular que confirma la homocistinuria con dos variantes en el gen *CBS*: c.362G>A (p. Arg121His) y variante c.572C>T (p. Thr191Met), ambas de significancia patogénica^{17,18}.

La variante c.572C>T (p. Thr191Met) ya ha sido descrita en nuestro medio y a nivel mundial. Las frecuencias más altas de esta variante se encuentran en los pacientes de España (44% de los alelos), Portugal (23%), Colombia (73%) y Venezuela (20%). Los pacientes que son homocigotos para p.Thr191Met generalmente no responden a la piridoxina y presentan un fenotipo clínico de moderado a grave. Por su parte, la variante p. Arg121His también se ha descrito en Colombia, aunque con menor frecuencia⁶.

Muchas de las complicaciones de la homocistinuria se podrían evitar mediante un cribado neonatal temprano. La ausencia del cribado neonatal lleva al pediatra, al endocrinólogo o al oftalmólogo a los primeros eslabones en la sospecha y diagnóstico de la enfermedad¹⁰.

El tratamiento de esta patología incluye el manejo dietético y las medidas farmacológicas. Se recomienda restringir las proteínas de alto contenido en metionina, como huevos, pescados, carnes, quesos, frutos secos y legumbres. No obstante, se recomienda la utilización de fórmulas especiales que carecen de la metionina y que contienen los demás aminoácidos necesarios para que el paciente tenga acceso a una fuente de proteína^{18,19}.

Con respecto al manejo farmacológico, hay pacientes que reaccionan al manejo de vitamina B6 y otros que no reaccionan. La variante reportada en nuestra paciente (p. Thr191Met) no responde a la piridoxina y presenta un fenotipo clínico de moderado a grave⁶. No hay evidencia de que la piridoxina a largo plazo sea beneficiosa, por lo que si no hay una respuesta bioquímica inicial con reducción en los niveles de homocisteína, no está justificada su continuidad en este tipo de pacientes. En estos casos se emplea la suplementación con betaína, que actúa como donador de grupos metilo y favorece la remetilación de la homocisteína, la cual resulta beneficiosa para la disminución de los niveles de esta^{18,19}. Algunos estudios encontraron que el buen cumplimiento del tratamiento dietético funcionó como prevención de la ectopia *lentic*, la osteoporosis y los eventos tromboembólicos^{19,20}.

El objetivo del tratamiento del paciente con diagnóstico temprano es prevenir todas las complicaciones y el objetivo diagnóstico del paciente tardío es prevenir las complicaciones asociadas a mortalidad, especialmente la enfermedad tromboembólica. Hasta el momento la paciente no ha desarrollado complicaciones tromboembólicas, aunque este tipo de complicaciones suelen describirse en población adulta²¹.

Las complicaciones tromboembólicas venosas son comunes en la deficiencia de CBS no tratada o mal controlada. En pacientes que no responden a la piridoxina y que aún no han sido tratados presentan el riesgo de llegar al 50% a los 30 años. El diagnóstico precoz y el tratamiento de por vida con un buen control bioquímico pueden prevenir esta complicación²¹.

Por último, el seguimiento de estos pacientes debe ser multidisciplinario, con el fin de modificar el curso natural de la enfermedad.

CONCLUSIÓN

La homocistinuria es una enfermedad infrecuente y en nuestro medio se desconoce su prevalencia. Sus manifestaciones clínicas no siempre son típicas y pueden pasar desapercibidas, por lo que se requiere

de alto conocimiento sobre diferentes diagnósticos diferenciales y síndromes asociados a la patología, ya que en algunos casos se llega al diagnóstico cuando ya se han presentado las complicaciones que ponen en peligro la vida del paciente. Por esto reiteramos la importancia de sospechar la presencia de homocistinuria en niños y adolescentes con fenómenos tromboembólicos y/o ectopia del cristalino asociados a talla alta. Y lastimosamente en algunos casos se llega al diagnóstico cuando ya se han presentado las complicaciones que ponen en peligro la vida del paciente. La prevención de ellas depende de un diagnóstico oportuno encaminado a mantener niveles fisiológicos de homocisteína mediante el tratamiento multidisciplinario dietético y farmacológico.

Finalmente, resulta necesaria la sensibilización de la comunidad médica sobre esta condición y la importancia del tamizaje precoz para establecer un tratamiento farmacológico o nutricional mediante restricciones médicas que posibiliten mejorar el pronóstico y calidad de vida de los pacientes.

AGRADECIMIENTOS

Dirigimos las gracias a la paciente por permitir presentar sus datos; de igual modo, también a la Institución Fundación Clínica Infantil Club Noel y a la Universidad Libre por el apoyo a la educación médica continua.

FINANCIAMIENTO

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Edouard T, Tauber M. Hipercrecimiento y gigantismo. *EMC-Pediatría*. 2006;41(3):1-14.
2. Alcalde C, Aldámiz-Echevarría L, Andrade F, Arranz JA, Arrieta F, Artuch R, et al. Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos de metabolismo. 2.ª edición [Internet]. AECOM; 2018. Disponible en: <https://aecom.com.es/wp-content/uploads/2018/01/protocolos-AECOM-2-ed.pdf>
3. Bublil EM, Majtan T. Biochimie classical homocystinuria : From cystathionine beta-synthase deficiency to novel enzyme therapies. *Biochimie*. 2020;173:48-56.
4. Refsum H, Fredriksen Å, Meyer K, Ueland PM, Kase BF. Birth prevalence of homocystinuria. *J Pediatr*. 2004;144(6):830-2.
5. Moorthie S, Cameron L, Sagoo GS, Bonham JR, Burton H. Systematic review and meta-analysis to estimate the birth prevalence of five inherited metabolic diseases. *J Inherit Metab Dis*. 2014;37(6):889-8.
6. Weber Hoss GR, Sperb-Ludwig F, Schwartz IVD, Blom HJ. Classical homocystinuria: A common inborn error of metabolism? An epidemiological study based on genetic databases. *Mol Genet Genomic Med*. 2020;8(6):e1214.
7. Bermúdez M, Frank N, Bernal J, Urreiziti R, Briceño I, Merinero B, et al. High prevalence of CBS p.T191M mutation in homocystinuric patients from Colombia. *Hum Mutat*. 2006;887(May 2005):1-8.
8. Finkelstein JD. Inborn errors of sulfur-containing amino acid metabolism. 5th Amino Acid Assessment Workshop. *J Nutrition* [Internet]. 2018;(April):1750-4. Disponible en: <https://lc.cx/cwfiWs>
9. Morris AA, Kožich V, Santra S, Andria G, Ben-Omran TI, Chakrapani AB, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2017;40(1):49-74.
10. López-Mejía L, Vela-Amieva MB, Ibarra-González I, Fernández-Lainez C, Belmont-Martínez L, López SG, et al. Homocystinuria: características clínicas de una cohorte y pautas de atención. *Acta Pediatr Mex*. 2022;43(1):4-13.
11. Suárez García I, Gómez Cerezo JF, Ríos Blanco JJ, Barbado Hernández FJ, Vázquez Rodríguez JJ. La homocisteína: ¿El factor de riesgo cardiovascular del próximo milenio? *An Med Intern*. 2001;18(4):53-9.
12. Ray SK, Mukherjee S. Molecular and biochemical investigations of inborn errors of metabolism-altered redox homeostasis in branched-chain amino acid disorders, organic acidurias, and homocystinuria. *Free Radic Res*. 2021;55(8):859-72.
13. Poloni S, Hoss GW, Sperb-Ludwig F, Borsatto T, Doriqui MJR, Leao EKEA, et al. Diagnosis and management of classical homocystinuria in Brazil. *J Inborn Errors Metab Screen* [Internet]. 2018;6:232640981878890. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/jiems/a/pFHcbtmVtLGGcZcCZK87jCk/?lang=en&format=pdf>
14. Mudd SH, Skovby F, Levy HL. The natural history of homocystinuria due to cystathionine β -synthase deficiency. *Am J Hum Genet*. 1985;37(1):1-31.
15. Yap S. Classical homocystinuria: Vascular risk and its prevention. *J Inherit Metab Dis*. 2003;26(2-3):259-65.
16. Gaustadnes M, Wilcken B, Oliveriusova J, McGill J, Fletcher J, Kraus JP, et al. The molecular basis of cystathionine β -synthase deficiency in Australian patients: Genotype-phenotype correlations and response to treatment. *Hum Mutat*. 2002;20(2):117-26.
17. Quintas S, Soto JDG, Alonso-Cerezo MC, Maria Teresa C. Late diagnosis of homocystinuria in an adult after extensive cerebral venous thrombosis. *Pract Neurol*. 2018;18(1):49-51.
18. Karaca M, Hismi B, Ozgul RK, Karaca S, Yilmaz DY, Coskun T, et al. High prevalence of cerebral venous sinus thrombosis (CVST) as presentation of cystathionine beta-synthase deficiency in childhood: Molecular and clinical findings of Turkish probands. *Gene*. 2014;534(2):197-203.
19. Orendác M, Zeman J, Stabler SP, Allen RH, Kraus JP, Bodamer O, S et al. Homocystinuria due to cystathionine β -synthase deficiency: Novel biochemical findings and treatment efficacy. *J Inherit Metab Dis*. 2003;26(8):761-73.
20. Yap S, Naughten ER, Wilcken B, Wilcken DEL, Boers GHJ. Vascular complications of severe hyperhomocysteinemia in patients with homocystinuria due to cystathionine β -synthase deficiency: Effects of homocysteine-lowering therapy. *Semin Thromb Hemost*. 2000;26(3):335-40.
21. Yamada K, Yokoyama K, Aoki K, Taketani T, Yamaguchi S. Long-term outcomes of adult patients with homocystinuria before and after newborn screening. *Int J Neonatal Screen*. (2020);6(3): 6.