

Úlcera de pierna aterosclerótica reveladora de una hiperhomocisteinemia. Curación mediante tratamiento específico.

Arteriosclerotic Leg Ulcer Revealing Hyperhomocysteinemia, resolved by Specific Treatment.

R. Vignale, W. Allallón

Clínica Cardiológica y Laboratorio Central del Hospital de Clínicas "Dr Manuel Quintela". Uruguay.

Correspondencia:

Raúl Vignale
Palmar 2542
CP 11600 Montevideo (Uruguay)
Tel./fax: +598 2 7095230 e-mail: rvignale@adinet.com.uy

Resumen

Presentamos el caso de una mujer de 58 años tratada en el Servicio de Cardiología por múltiples infartos del miocardio asociados a hipertensión arterial desde 1992. En octubre 2000 presentó una úlcera de la pierna de tipo arteriosclerótica. La paciente era muy delgada, con desnutrición severa, historia de alcoholismo y fumadora. En los exámenes de laboratorio se encontró una elevación plasmática de homocisteína con valores que oscilaban entre 50 a 60 $\mu\text{mol/l}$ (v.n: 5 a 15 $\mu\text{mol/l}$). El estudio básico de la hemostasis mostró diversas anormalidades, pues estaba en tratamiento con fármacos hipotensores y anticoagulantes (heparina, ticlopidina, dipiridamol). Fue tratada con Vitamina B1 (600 mg/d), B6 (600 mg/d), B12 (5000 mcg/d) y ácido fólico 40 mg/d durante varios meses, logró una mejoría de los niveles de homocisteína a cifras entre 20 y 25 $\mu\text{mol/l}$. A los 11 meses se observó una curación de su úlcera de la pierna. La causa principal de su úlcera arterial fué el trastorno metabólico de la homocisteína dañando directamente, y por varios mecanismos fisiopatológicos, todos los elementos de la pared arterial, especialmente la célula endotelial, a lo que se sumó la hipertensión arterial. Sugerimos que ésta no fue el elemento fundamental para la formación de la úlcera, pues apareció bajo el control de los fármacos hipotensores y anticoagulantes. Posiblemente los altos valores plasmáticos de homocisteína fueron secundarios a la severa alteración metabólica acompañante.

Palabras clave: úlcera isquémica, homocisteinemia, hipertensión arterial

Summary

A 58 year-old woman treated at the Cardiology Clinic due to multiples myocardial infarctions associated to arterial hypertension since 1992 is presented. In October 2000 she presented an atherosclerotic leg ulcer. The patient suffered a severe malnutrition, with personal history of alcoholism and smoker. Laboratory test showed a high level of plasma homocysteine with values ranging between 50 to 60 $\mu\text{mol/l}$ (n.v: 5-15 $\mu\text{mol/l}$). Coagulation test showed several abnormalities due to treatment with hypotensive and anticoagulant drugs (heparine, ticlopirine, dipiridamol). Treatment with Vitamin B1 (600 mg/d), B6 (600 mg/d), B12 (5000 mcg/d) and folic acid (49 mg/d) for several months showed an improvement on homocysteine levels (ranging from 20 to 25 $\mu\text{mol/l}$). Eleven months later a total healing of her leg ulcer was observed. It is probably that the main cause of the leg ulcer was the homocysteine metabolic disorder, damaging directly and by means several pathogenic mechanisms and the whole arterial wall, specially the endothelial cells. We suggest that arterial hypertension was not the main causative element since the leg ulcer appeared while the patient was taking for many years hypotensive and anticoagulant drugs. We conclude that the high level of homocysteine was secondary to metabolic alterations as the malnutrition.

Key words: leg ulcer, homocysteine, arterial hipertensión

La úlcera hipertensiva se observa frecuentemente en la cara externa de las piernas, es una lesión crónica e intensamente dolorosa su etiología. Es multifactorial, siendo los principales elementos la arteriosclerosis, acompañada frecuentemente por hipertensión arterial. La homocisteinemia es un trastorno metabólico frecuente de origen primario, por errores del metabolismo enzimático debidos a mutaciones de enzimas como

la cistatinionina, beta sintasa o metionina cintaza, o bien adquirida como el caso que presentamos.

Caso clínico

Mujer de 64 años de edad tratada en el Departamento de Cardiología desde 1989 por múltiples infartos cardíacos asociados a hipertensión arterial que oscilaba entre 190/111 y 180/100



Figura 1. A) Úlcera en cara externa de la pierna en su inicio. **B)** Curación de la úlcera 11 meses después de instalado el tratamiento específico del trastorno metabólico.

mm/Hg, de muchos años de evolución. Ha estado internada en numerosas oportunidades en el CTI del Hospital. por nuevos infartos No presentaba signos neurológicas ni diabetes. Tratada con múltiples fármacos hipotensores, diuréticos y anticoagulantes (heparina, ticlopidina, dipyridamol) se obtuvo una mejoría relativa con cifras de 160/100 mm/Hg. La paciente presentada un grave estado de total desnutrición, siendo alcohólica y fumadora. En octubre del 2000 fue enviada al Servicio de Dermatología por presentar una úlcera de la pierna.

En el examen físico se observó una ulceración localizada en el sector medio de la cara externa de pierna izquierda, única, de unos 15 a 25 mm de diámetro, profunda, recubierta por un exudado amarillento y tejido necrótico [Fig. 1A]. Intensamente dolorosa, mas acentuado en posición horizontal, que imposibilitaba el normal descanso nocturno. Esta ulceración tenía una evolución de unos 7 meses. En el resto de ambos miembros inferiores se destaca una dermatitis pigmentada y purpúrica y intenso edema maleolar sin secuelas de lesiones de atrofia blanca. Además del tratamiento indicado en el Servicio de Cardiología, localmente usó parches de Duoderm. En el Eco Doppler Color de miembros inferiores en los sectores arteriales y venosos destacaba la presencia de profundas alteraciones en la arteria femoral, poplítea y tibial con oclusión parcial de su luz y con calcificaciones. Ausencia de patología venosa con normalidad de comunicantes. En Marzo del 2001, la paciente ingresa nuevamente al Hospital por presentar nuevos infartos del miocardio. Continuaba con los antedichas drogas como tratamiento permanente. La ulcera pierna se mantenía igual. Los exámenes de laboratorio revelaron: globulos rojos con 2.900.000 mm³, Hb 8 gr/l, leucocitosis 11.000 mm³, 400.000 plaquetas mm³. Aspecto de suero: a temperatura

ambiente y a 4°C, limpiado. Lipemia total: 413 mg/dl (v.n. 400 a 800 mg/dl), triglicéridos 72.0 mg/dl (v.n. 50 a 165 mg/dl), colesterol HDL 76.0 mg/dl (v.n. > 45 mg/dl), colesterol LDL 81 mg/dl (v.n. < 130 mg/dl) y colesterol VLDL 14 (v.n. < 40 mg/dl). Factores de riesgo: colesterol/colesterol HDL 2.25 (v.n. < 4.5) y colesterol/colesterol HDL 1.06 (v.n. 1,5 a 4.5). Microproteinuria persistente (0.5 gr/day), microhematuria, Proteína C reactiva: positiva. Glucemia 1gr/l0. Los test de coagulación mostraron diversas alteraciones debido a los múltiples fármacos anticoagulantes como la heparina, ciclopirina y dipyridamol. En ese momento se encontró una elevación plasmática de homocisteína con valores que oscilaban entre 40 a 60 umol/l (v.n 5 a 15) que fueron repetidas en varios oportunidades con resultados similares. Inmediatamente inicia tratamiento específico con Vitamina B1 (600 mg/d), B6 (600 mg/d), B12 (5000 mcg/d)) y ácido fólico (40 mg/d) que se prolongó por varios meses con iguales dosis, logrando como hecho a destacar una disminución de los niveles de homocisteína a cifras entre 20 a 25 umol/l, efectuada en varias oportunidades. Su hipertensión arterial se mantuvo en cifras similares.. En noviembre del 2001 la úlcera de la pierna se observó una franca tendencia a la curación: mas pequeña, mas superficial, con tejido de granulación, sin necrosis en la superficie y ausencia total del dolor, que hasta ese momento su calidad de vida era insostenible, logrando su curación 3 meses después [Fig. 1B].

Comentario

La homocisteína es un aminoácido sulfurado formado durante el metabolismo de la metionina, considerado importante factor de riesgo de enfermedad vascular, fundamentalmente aterosclerosis y aterotrombosis. Su hallazgo es de gran importancia clínica, dado que un porcentaje elevado entre 15 a 30 % de pacientes presentan una alteración de este metabolismo con infartos coronarios a una edad prematura, así como cerebrovascular y enfermedad oclusiva arterial periférica [1–8]. En general estos pacientes no presentan otros signos de alteraciones humorales como las lipidopatías, patologías hematológicas [9–10], afecciones autoinmunes [11] o alteraciones de la coagulación [12]. Gibson y col [13] describieron un paciente con hiperhomocisteinemia y patología vascular tipo atrofia blanca. La homocisteinemia puede ser causada por errores del metabolismo enzimático por mutaciones de las enzimas esenciales como la MTHFR, cistationina beta-sintasa o metionina sintasa o por causas adquiridas [10] como en nuestro caso.

La paciente presentaba una hipertensión arterial de larga evolución, con múltiples infartos coronarios, con ausencia de trastornos neurológicos, diabetes y normalidad del metabolismo lipídico. Los exámenes de la homeostasis mostraron alteraciones de acuerdo con los fármacos mencionados. No se pudo dosificar el Factor V de Leyden. La homocisteína mantiene una estrecha relación con la célula endotelial que por distintos mecanismos patogénicos determina aterosclerosis y tromboembolismo [7–11]. Produce una evidente injuria di-

recta sobre el endotelio arterial y venoso, activando la coagulación y bloqueando la fibrinólisis, activando las plaquetas y reduciendo la reactividad vascular [11]. De acuerdo a Halimi y col [14] y Koga y col [15] la relación entre homocisteína-injuria y disfunción de la célula endotelial-sistema inmune (linfocitos T, monocitos-macrófagos, moléculas de adhesión, citocinas, y factores de crecimiento) inducen daño de la célula endotelial y también necrosis focal con pérdida de su función anticoagulante e inmunoreguladora. Estos fenómenos confirman la hipótesis de Petri [11] y de Ross [16] que interpretan la aterosclerosis con sus secuelas de trombosis e infartos como una respuesta anormal de carácter inflamatorio-inmune, jerarquizando la célula endotelial como primer "target", dado que la homocisteína es tóxica para el endotelio, es protrombótica, con proliferación de músculo liso arterial, modificación

de la matriz extracelular, aumentando la producción de colágeno entre las células musculares lisas arteriales y disminuyendo el óxido nítrico. Además su acción trombogénica está dada por su inhibición de trombosmodulina, de la antitrombina III y el t-PA interfiriendo con la fibrinólisis.

Presentamos esta enferma, dado que es el primer caso descrito de una úlcera arterial arteriosclerótica-hipertensiva de pierna asociada a un aumento plasmático de la homocisteína mejorando el nivel plasmático de ésta y logrando la curación de la úlcera con tratamiento específico. Sugerimos que la hipertensión arterial es un cofactor que acompaña a la elevación plasmática de homocisteína para determinar las lesiones de arteriosclerosis y trombosis, pero no la causa principal. En nuestro caso el trastorno del metabolismo de la homocisteína fue debido al estado nutricional deficitario de la paciente.

Bibliografía

- Harker LA, Slichter SJ, Scott CR, Ross R. Homocystinemia. Vascular injury and arterial thrombosis. *N Eng J Med.* 1974; 291: 537-43.
- Wilcken DE, Reddy SG, Gupta VJ. Homocysteinemia, ischemic heart disease, and the carrier state for homocystinuria. *Metabolism* 1983; 32: 363-70
- Boers GH. Carriership for homocystinuria in juvenile vascular disease *Haemostasis* 1989; 19 (suppl 1) : 29-34.
- Taylor LM, DeFrang RD, Harris Jr EJ, Porter JM. The association of elevated plasma homocyst(e) ine with progression of symptomatic peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 1991; 13: 128-36.
- Fernández-Miranda C, Aranda JL, Gómez González P et al. La hiperhomocisteinemia es frecuente en pacientes con enfermedad coronaria. Estudio de 202 enfermos. *Med Clin (Barc)* 1999; 113: 407-10
- Fermo I, Vigamo S, D'Angelo V et al. Prevalence of moderate hyperhomocysteinemia in patients with early-onset venous and arterial occlusive disease. *Ann Intern Med* 1995; 123: 747-53.
- Neher MR, Taylor Jr LM, Porter JM. Homocysteinemia as a risk factor for atherosclerosis. *Cardiovascular Surg.* 1997; 5: 559-67.
- Guba SC, Fonseca V, Fink LM. Hyperhomocysteinemia and thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25: 291-309.
- Prasad K. Homocysteine, a risk factor for cardiovascular disease. *Int J Angiol* 1999; 8: 76-86.
- Pintó Sala X. Hiperhomocisteinemia. Diagnóstico y tratamiento. *Clin Invest Arteriosclerosis* 2001; 13: 36-42.
- Petri M. Homocysteine and vascular disease in the autoimmune connective tissue diseases. In: RA Asherson, R Cervera eds. *Vascular manifestations of systemic autoimmune diseases.* Boca Raton . CRC Press. 2001. 71-80.
- Glueck CJ, Fontaine RN, Gupta A, Alasmi M. Myocardial infarction in a 35-year-old man with homocysteinemia, high plasminogen activator inhibitor activity, and resistance to activated protein C. *Metabolism* 1997; 46: 1470-2.
- Gibson GE, Li H, Pittelkow MR. Homocysteinemia and livedoid vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 279-281.
- Combemale P, Amiral J, Estival J-L, Dupin M, Chouvet B, Berruyen M. Cutaneous necrosis revealing the coexistence of an antiphospholipid syndrome with acquired protein C deficiency, Factor V Leyden and hyperhomocysteinemia. *Eur J Dermatol* 2002; 12: 278-82.
- Kolbach DN, Veraart JC, Hamulyak Spaapen LJ. Recurrent leg ulcers in a young man with hyperhomocysteinemia, factor V Leyden and impaired fibrinolysis. *Acta Derm Venereol* 2002; 82: 52-4.
- Amblard P, Leccia MT. Ulcères de Jambe. In: *Encycl Méd Chir. Dermatologie.* Paris. Elsevier 12-695-A-10. 1-12
- Halimi JM, Lebranchu Y. Regulation and dysfunction of endothelial-dependent vasomotricity. What can be applied to clinical practice ?. *Presse Med* 2000; 29: -15.
- Koga T, Claycombe K, Meydani M. Homocysteine increased monocyte and T-cell adhesion to human aortic endothelial. *Atherosclerosis* 2002; 161: 365-74.
- Ross R. Atherosclerosis - An inflammatory disease. *N Eng J Med* 1999; 340: 115-26.
- Cockett FB. Martorell ulcers. *Phebologie.* 1983; 36: 363-72
- Graves JW, Morris JC, Sheps SG. Martorell's hypertensive leg ulcers: case report and concise review of the literature. *J Hum Hypertens* 2001; 15: 279-83.
- Welch GN, Loscalzo J. Homocysteinemia and atherothrombosis *N Eng J Med* 1998; 338: 1042-50.