

Homocistinúria Clássica

Guia para pais, doentes e famílias



www.e-hod.org

Introdução

Você ou o seu filho foi diagnosticado com **Homocistinúria** (também chamada 'homocistinúria clássica').

Inicialmente, a informação acerca de doenças como a homocistinúria é difícil de compreender, especialmente num momento em que está, naturalmente, muito preocupado e de repente é-lhe dada uma grande quantidade de informação médica.

A descrição desta doença no formato de folheto irá permitir-lhe ler toda a informação quando quiser e anotar quaisquer perguntas importantes que queira fazer ao seu médico especialista, enfermeiro ou dietista.

Conteúdo

p. 4	Como é que o corpo lida com a proteína?
p. 5	Degradação de metionina e homocisteína
p. 6	Homocistinúria
p. 6	Quais são os sintomas?
p. 7	Tratamento
p. 9	Porque é que eu ou o meu filho temos esta doença?
p. 10	O que se espera para o futuro do meu filho?
p. 10	Gravidez
p. 11	Viagens
p. 12	Resultados a longo prazo no tratamento de doentes com homocistinúria
p. 12	Glossário

Como é que o corpo lida com a proteína?

Alguns alimentos que contêm **proteína** são: a **carne**; o **peixe**; os **ovos**; o **leite**; o **queijo**; o **pão**; etc. Durante a digestão, as proteínas são degradadas em moléculas mais pequenas ou “**blocos de construção**”, para que possam ser transportadas no sangue e usadas no crescimento e reparação de tecidos.

O que começa por ser um bife ou um copo de leite, tem de ser degradado em 20 “blocos de construção” diferentes chamados **aminoácidos**. Estes aminoácidos são transportados na corrente sanguínea e fornecidos às células que deles necessitam. Um destes aminoácidos chama-se **metionina**.

Se existir mais metionina do que o corpo necessita, a metionina extra é degradada. A homocisteína é formada durante a degradação da metionina.

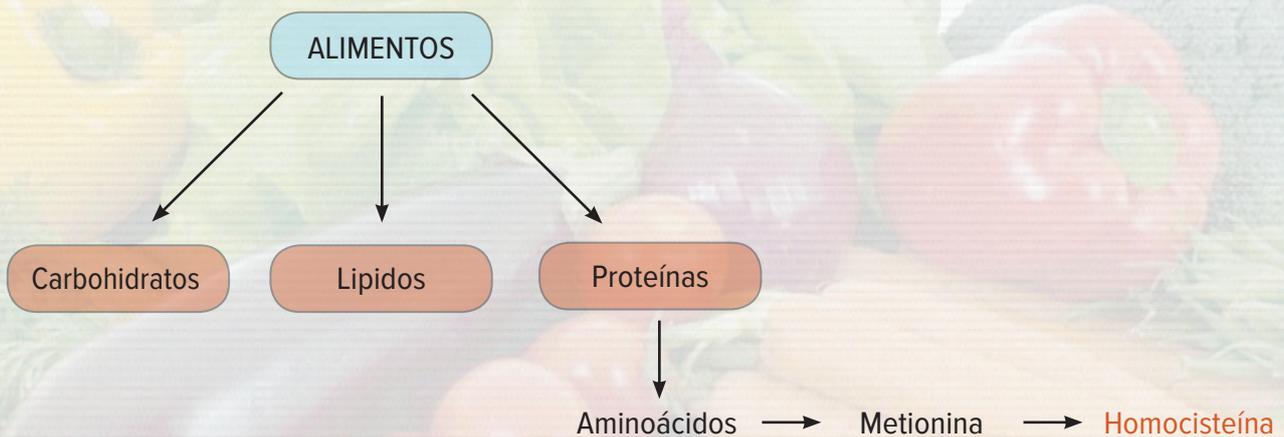


Figura 1: Os alimentos ingeridos são degradados nos seus vários componentes.

Degradação da metionina e homocisteína

A degradação da metionina é complicada.

A **homocisteína** é formada durante a degradação da **metionina**; esta é então degradada novamente formando uma substância inofensiva chamada **cistationina**, ou então é reciclada produzindo novamente **metionina**.

Enzimas são proteínas especiais que processam as reações químicas que acontecem no nosso corpo. A conversão de **homocisteína** em **cistationina** requer uma enzima chamada **cistationina beta-sintase (CBS)**.

Para funcionar de forma eficiente, esta enzima necessita de **vitamina B6 (piridoxina)**. Se a enzima CBS não estiver a funcionar corretamente, vai haver **acumulação** de homocisteína (e também de metionina) no corpo. É esta **acumulação de homocisteína** que causa problemas de saúde e leva à doença chamada **homocistinúria**.

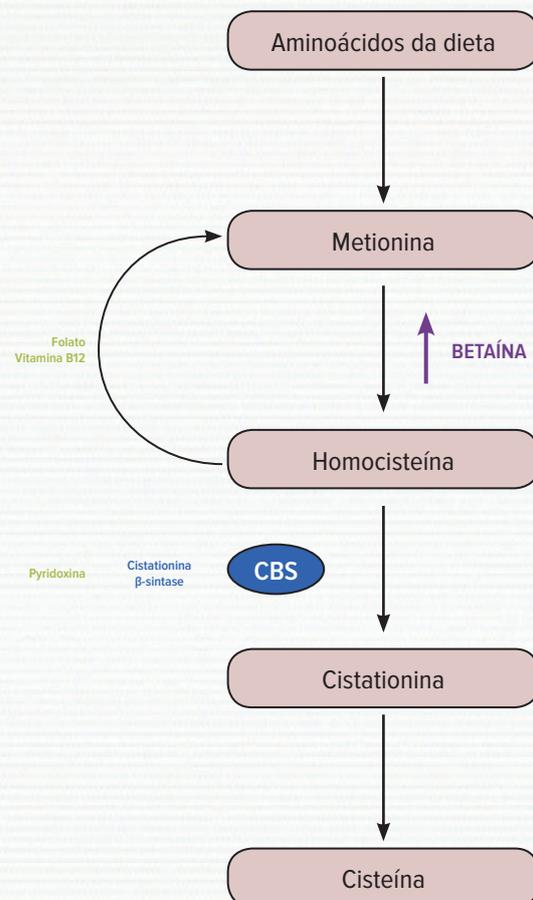


Figura 2: Metabolismo da metionina

Homocistinúria

„**Homocistinúria**“ significa a presença de homocisteína na urina, o que acontece quando existem elevados níveis de homocisteína no sangue. Existem vários tipos de homocistinúria, causados por diferentes falhas no metabolismo da metionina. A homocistinúria clássica refere-se ao tipo no qual a enzima CBS (Cistationina beta-Sintase) não está a funcionar (ver figura 2).

Quais são os sintomas?

Os sintomas variam de pessoa para pessoa e podem acontecer em idades diferentes. Normalmente, bebés que nascem com homocistinúria parecem normais à nascença. Em vários países, a homocistinúria pode ser detetada no sangue através do programa de diagnóstico precoce.

A homocistinúria leva ao aparecimento de um vasto leque de sintomas, que podem começar a desenvolver-se progressivamente com apenas alguns meses de vida. Os sintomas mais comuns afetam essencialmente quatro sistemas no corpo: **olhos, cérebro, ossos** e o **sistema vascular** (vasos sanguíneos). O sintoma ocular mais comum inclui miopia severa, luxação do cristalino (ectopia lentis) e glaucoma. Os sintomas oculares são muitas vezes os primeiros sinais da doença e podem ajudar a revelar o diagnóstico subjacente.

A homocistinúria também pode causar atrasos no **desenvolvimento, dificuldades de aprendizagem** e, em doentes mais idosos sem tratamento, podem ocorrer problemas **psiquiátricos**.

Níveis muito elevados de homocisteína aumentam a tendência para coágulos no sangue, e como tal mesmo os jovens com homocistinúria podem desenvolver doença aterotrombótica ou trombose venosa. Estas podem apresentar-se na forma de AVC (acidente vascular cerebral), paragem cardíaca e trombose venosa. Também existem alguns efeitos ao nível do **esqueleto**, daí doentes sem tratamento serem muitas vezes mais altos do que a maioria e apresentarem braços e pernas longas. **Osteoporose** precoce também pode ser observada tanto em homens como em mulheres afetadas.

É no entanto importante salientar que o tratamento precoce pode prevenir a ocorrência de muitos destes sintomas, ou prevenir o agravamento de sintomas que possam já estar presentes aquando do diagnóstico.

Esta não se trata de uma lista exaustiva. Doentes com homocistinúria podem desenvolver um vasto leque de sintomas e nem todos os doentes apresentam os mesmos sintomas.

Tratamento

Objetivos do tratamento

A idade de determinação do diagnóstico de homocistinúria e a severidade da doença vai determinar os diferentes objetivos do tratamento.

Em recém-nascidos diagnosticados com homocistinúria o objetivo é o de evitar o desenvolvimento de sintomas e assegurar o normal desenvolvimento do crescimento e inteligência.

Quando o diagnóstico é tardio e alguns dos sintomas já se desenvolveram, o objectivo é o de evitar outras complicações, tais como a ocorrência de eventos tromboembólicos (como AVC ou paragem cardíaca) e evitar o agravamento de sintomas que já estão presentes.

De modo a atingir estes objetivos clínicos, todas as opções de tratamento são direcionadas no sentido de reduzir os níveis de homocisteína no sangue.

O tipo de tratamento para a homocistinúria depende em grande parte se os níveis de homocisteína do indivíduo afetado respondem ao tratamento com piridoxina (vitamina B6). Assim, a homocistinúria é normalmente caracterizada em 2 tipos:

- 1. Homocistinúria respondedora à piridoxina*
- 2. Homocistinúria não-respondedora à piridoxina*

Após o diagnóstico, antes de se começar qualquer tratamento dietético, a todos os novos doentes com homocistinúria deve ser testado o tratamento com piridoxina, de modo a se estabelecer se são respondedores ou não à piridoxina (Vit B6).

1. Homocistinúria respondedora à piridoxina

Para os indivíduos que respondem à piridoxina (i.e. os seus valores de homocisteína decrescem dramaticamente com o tratamento com piridoxina), doses elevadas de Vit B6 será a forma principal de tratamento. Efeitos secundários são raros; contudo, deverá consultar o seu médico caso algo o preocupe.

2. Homocistinúria não-respondedora à piridoxina

Para doentes cujos valores de homocisteína não baixam quando tratados apenas com piridoxina, são necessárias opções de tratamento adicionais. É então iniciado um tratamento individualizado, que será controlado por um médico especialista de modo a atingir o melhor resultado possível para cada doente.

Um doente pode receber alguns ou todos os tratamentos abaixo indicados:

A) Dieta restrita em metionina: Uma dieta restrita em metionina para reduzir os níveis elevados de homocisteína é frequentemente usada no tratamento de homocistinúria não-respondedora à piridoxina. Esta dieta será prescrita por um médico em colaboração com um dietista e será regularmente monitorizada e modificada de acordo com os níveis de homocisteína e metionina no sangue.

A dieta tem 3 componentes distintas:

- i) Eliminação de alimentos com elevado teor de proteína tais como carne, ovos, etc. Porém, como a metionina é um aminoácido essencial, pequenas quantidades de proteína serão necessárias para o crescimento e desenvolvimento normal. A quantidade de proteína necessária é decidida de acordo com as necessidades de cada doente.
- ii) Bebida de substituição de proteína sem metionina – Uma bebida formulada especialmente com todos os outros aminoácidos, exceto aquele que aumenta os níveis de homocisteína – a metionina. Uma vez que a pequena quantidade de proteína natural permitida na dieta não é suficiente para satisfazer as nossas necessidades diárias de proteína, esta bebida especial (proteína sintética) é uma parte muito importante da dieta pois fornece todos os outros aminoácidos exigidos pelo nosso corpo, sem o aminoácido “prejudicial”. Suplementos de cisteína podem também ser necessários uma vez que se observam frequentemente baixos níveis deste aminoácido em pessoas com homocistinúria.
- iii) Alimentos com baixo teor proteico ou livres de proteína são: frutas, vegetais e alguns produtos disponíveis no mercado, como por exemplo: farinha/pão/massa/leite/etc. Estes alimentos, também chamados “alimentos permitidos” podem ser consumidos sem qualquer restrição.

B) Suplementação vitamínica com piridoxina, ácido fólico e vitamina B12: a suplementação com estas vitaminas ou cofactores (piridoxina, ácido fólico e vitamina B12) tem por objetivo otimizar a atividade das enzimas que participam no processo do metabolismo da metionina, uma vez que estas necessitam das vitaminas referidas para funcionarem eficientemente (Ver figura 2). Estes suplementos são normalmente administrados por via oral, apesar de por vezes serem necessárias injeções de vitamina B12.

C) A betaína é uma substância que ocorre naturalmente nos alimentos e que ativa uma via enzimática diferente (por vezes chamada de via de reciclagem), e que reduz os níveis de homocisteína através da sua reconversão em metionina.

É muito importante que tome toda a sua medicação, tal como prescrita pelo seu médico.

Porque é que eu ou o meu filho temos esta doença?

A homocistinúria clássica é uma **doença genética**. Isto significa que é transmitida através dos genes e não acontece devido a problemas que possam ocorrer durante a gravidez. As doenças genéticas são **hereditárias** e existem diferentes padrões de hereditariedade. O padrão de hereditariedade para a homocistinúria é denominado de **autossómico recessivo**, o que significa que um defeito genético é **herdado do pai e outro da mãe**. Por outras palavras, **ambos os pais são portadores** para a homocistinúria.

As pessoas que têm um gene CBS normal e um gene CBS mutado (homocistinúria), são chamadas **“portadoras”**. Normalmente, os portadores são saudáveis e não manifestam qualquer sintoma da doença. Quando ambos os pais são portadores, a probabilidade de em cada gravidez o bebé ter homocistinúria é de 1 em 4 (25%). Existe também uma probabilidade de 1 em 2 (50%) de que o bebé seja portador tal como os pais, e uma probabilidade de 1 em 4 (25%) de que o bebé tenha herdado dois genes normais. O diagrama mostra como isto acontece:

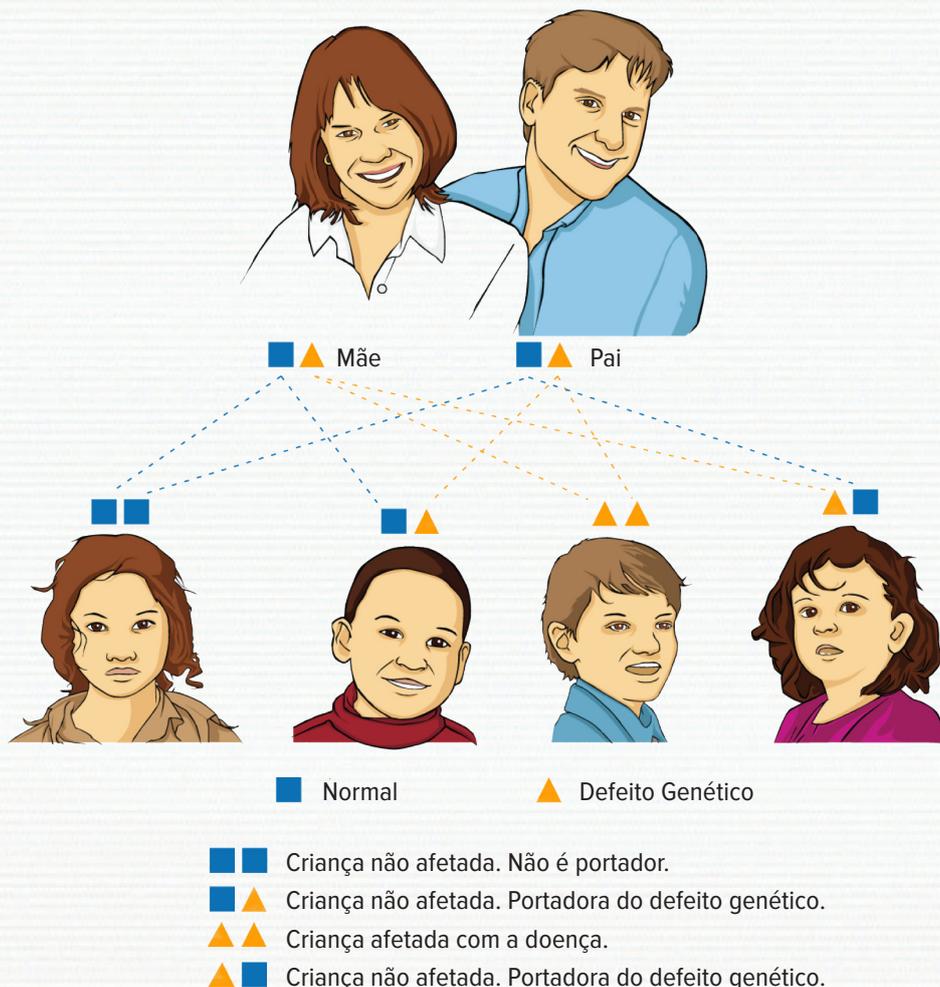


Figura 3

O que se espera para o futuro do meu filho?

Como descrito anteriormente, a forma de apresentação da homocistinúria é muito variável. Trata-se no entanto de uma **doença para toda** a vida e que requer **tratamento, monitorização e visitas a clínicas especializadas** a **vida inteira**.

Para os recém nascidos diagnosticados e tratados imediatamente após o nascimento, os resultados a longo prazo são excelentes, e se a criança tiver um bom controlo metabólico as complicações esperadas são mínimas. Um **controlo metabólico consistente** durante a adolescência e idade adulta assegura a melhor probabilidade de uma vida normal e saudável.

Em algumas pessoas a doença é diagnosticada apenas mais tarde, durante a infância ou no início da idade adulta e como tal, podem já existir problemas tais como **dificuldade de aprendizagem e problemas oculares**. No entanto, o **tratamento** para controlar os níveis de homocisteína nestes indivíduos é igualmente importante de modo a prevenir o aparecimento de outras complicações, tal como um AVC.

Existem hoje em dia muitos adultos que foram diagnosticados com homocistinúria à nascença, há mais de 30 anos, e que têm vidas normais, formaram as suas famílias, possuem educação escolar superior e todos os tipos de profissões.

Se quiser, o seu médico pode colocá-lo em contato com outras famílias afetadas.

Gravidez

Sempre que possível, toda a gravidez deve ser planeada e deve ser procurado aconselhamento pré-conceção junto do seu médico especialista.

Durante a sua gravidez, o cuidado médico será partilhado entre o seu **médico especialista** e a **equipa de obstetrícia**. Desde modo, assegura-se que tanto a mãe como o bebé tenham o maior apoio possível durante a gravidez. É provável que seja monitorizada mais de perto e que uma parte do tratamento, talvez a dieta ou a medicação, seja modificada.

Um **fraco controlo metabólico** durante a gravidez **augmenta** o risco de complicações, em particular abortos espontâneos e trombose. Assim, o controlo dos níveis de homocisteína é particu-

larmente importante, podendo ser prescritos **medicamentos anticoagulantes** (em conjunto com um hematologista) de modo a reduzir o risco de trombose durante a gravidez e nas 10 semanas seguintes.

Normalmente, a adesão aos tratamentos indicados evita complicações potenciais, dando origem a um prognóstico favorável para a mãe e para o bebé e existem vários casos de gravidezes bem sucedidas.

Mulheres diagnosticadas com homocistinúria que tomem a pílula contraceptiva devem procurar aconselhamento do seu médico uma vez que a toma de contraceptivos pode elevar o risco de trombose.

Viagens

Viajar não deverá ser um problema para alguém com homocistinúria, mas é aconselhável tomar **precauções** se planear uma viagem longa ou se for para o estrangeiro.

É aconselhável verificar que o seu destino tem **instalações médicas adequadas** caso fique doente enquanto está fora.

É absolutamente necessário que continue com a sua **dieta** e **medicação** enquanto estiver fora e ue assegure que tem **abastecimentos adequados** e suficientes para a duração da viagem.

Deverá contactar o seu médico caso esteja planeado um voo de longo curso, uma vez que podem ter de ser tomadas precauções adicionais para **evitar trombose** – tal como assegurar que toma muitos líquidos durante a viagem, usar meias de voo (disponíveis em farmácias), manter-se em movimento e evitar qualquer agente sedativo (tais como comprimidos para dormir ou álcool).

Deve ter consigo alguma informação acerca da sua doença, já que a homocistinúria é uma **doença rara** e muitos médicos não têm experiência com estes doentes. Esta informação pode ser obtida através da sua equipa médica. Para períodos mais longos no estrangeiro, a sua equipa médica poderá sugerir um médico local que possa supervisionar o seu cuidado médico.

Resultados a longo prazo de doentes com homocistinúria sob tratamento

Tem sido demonstrado que os doentes identificados através do diagnóstico precoce ou os que são diagnosticados **cedo na infância** com **tratamento imediato** e um bom controlo bioquímico, sobrevivem e são capazes de levar uma **vida normal**.

Para aqueles que **já apresentam sintomas** no momento do diagnóstico, o **tratamento** com um bom **controlo bioquímico** tem demonstrado ser eficaz na prevenção do **agravamento dos sintomas**, permitindo uma melhoria da qualidade de vida.

Se necessitar de assistência adicional para seguir o tratamento, deverá procurar ajuda do seu médico.

Glossário

Aminoácidos: os blocos de construção das proteínas

Diagnóstico precoce: um teste sanguíneo feito nos bebés durante os primeiros dias de vida para identificar diferentes doenças genéticas/metabólicas. Em alguns países a homocistinúria não-respondera à piridoxina está incluída no rastreio.

Enzima: uma proteína no corpo que faz com que as reações químicas ocorram mais rapidamente

Cofactor: um composto que ocorre naturalmente (uma vitamina) e que é necessário para que uma enzima funcione de forma correta

Via oral: pela boca

Pediatra: um médico que é treinado especialmente para tratar crianças

Metionina: um aminoácido que é convertido a homocisteína no corpo

Homocisteína: o aminoácido que se encontra elevado na homocistinúria

Cistationina beta sintase (CBS): a enzima que se encontra deficiente na homocistinúria

'Bom controlo metabólico': quando os níveis de homocisteína se mantêm dentro dos valores recomendados de forma a minimizar complicações



Para mais informação e contactos de organizações de doentes:

www.e-hod.org

www.climb.org.uk

www.rarediseases.org

Se tiver quaisquer dúvidas em relação ao seu tratamento ou qualquer outro aspeto da homocistinúria, por favor contacte o seu enfermeiro especialista, dietista ou médico.

Este panfleto surge do projeto E-HOD financiado pela União Europeia, no programa quadro do Programa de Saúde. Para mais informação:

http://ec.europa.eu/health/programme/policy/index_en.htm

O E-HOD gostaria de fazer um agradecimento especial à Dra. Sufin Yap pela sua contribuição para o texto original deste panfleto.