

Homocistinúria por mutação de metileno-tetrahidrofolato redutase, quadro clínico, seguimento, terapêutica e risco trombótico: a propósito de dois casos clínicos.

Homocystinuria due to methylenetetrahydrofolate reductase mutation, clinical features, follow-up, treatment and thrombotic risk: a two case series.

J. Gradinayna Farinha, D. Gomes, A. Oliveira

Consulta Externa de Doenças Metabólicas dos Adultos do Hospital Santa Maria.

Recebido para publicação a 19.03.12

Aceite para publicação a 08.02.13

Resumo

A homocistinúria secundária a um défice de metileno-tetrahidrofolato redutase (MTHFR) é uma doença metabólica hereditária, que leva à acumulação sérica de homocisteína e está implicada na ocorrência de doença aterosclerótica e eventos trombóticos em jovens. No entanto, as manifestações neurológicas da homocistinúria são múltiplas e não atribuíveis apenas a mecanismos aterosclerótico/trombótico.

Descrevemos os casos de 2 irmãos cujo diagnóstico foi estabelecido em idade adulta.

Um homem, 37 anos, com história de atraso mental, patologia psiquiátrica e trombose venosa femoro-popliteia, desenvolveu, aos 34 anos, encefalopatia, tetraparésia espástica e hiperreflexia. Estabeleceu-se o diagnóstico de homocistinúria baseado na presença de hiperhomocisteinemia grave e mutações do gene MTHFR. Sob terapêutica com folato, cobalamina, piridoxina e dieta restritiva observou-se remissão clínico-laboratorial parcial.

A sua irmã, 33 anos, com história de défice cognitivo ligeiro e epilepsia foi estudada, tendo-se identificado as mesmas mutações genéticas. Apesar de terapêutica idêntica à do irmão mantinha valores elevados de homocisteinemia, desenvolvendo quadro psiquiátrico persecutório tipo paranóide, paraparésia espástica, hiperreflexia e défice da sensibilidade proprioceptiva.

Em ambos os casos o estudo do neuro-eixo mostrou padrões de leucoencefalopatia difusa. Apenas com a introdução de betaína foi possível um controlo metabólico e clínico adequado. Apesar de marcada diminuição da homocisteinemia, o caso index faleceu por tromboembolismo pulmonar maciço.

A homocistinúria deve ser equacionada em adultos jovens com alterações psiquiátricas e sinais piramidais. Apesar de reconhecida como uma síndrome de hipercoagulabilidade, não existe evidência clínica suficiente para estabelecer orientações terapêuticas quanto à instituição de anticoagulação na homocistinúria.

Palavras chave: Homocistinúria, metileno-tetrahidrofolato redutase, trombofilia, anticoagulação, betaína.

Abstract

Homocystinuria due to methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) deficiency is an inherited metabolic disease which leads to an accumulation of homocysteine in the blood and has been implicated in the occurrence of atherosclerotic disease and thromboembolic events in young adults. However, the neurologic manifestations of homocystinuria are numerous and not attributable solely to an atherosclerotic/thrombotic mechanism. We describe the cases of two siblings whose diagnosis was established in adulthood.

A 37 year-old male, with a history of mental retardation, psychiatric disease and femoral-popliteal venous thrombosis developed, at the age of 34, encephalopathy, spastic tetraparesis and hyperreflexia. He was diagnosed with homocystinuria based on severe hyperhomocystinemia and MTHFR gene mutations. Partial clinical and laboratory remission were observed with folic acid, cobalamin, pyridoxine and restrictive diet.

His sister, age 33, with a history of mild cognitive impairment and epilepsy was studied and the same genetic mutations were identified. Her homocysteine levels remained high despite being under the same treatment as her brother, and she developed persecutory paranoid delusions, spastic paraparesis, hyperreflexia and altered proprioceptive sensitivity.

In both cases the neuro-axis study showed patterns of diffuse leucoencephalopathy. Only with the introduction of betaine was an adequate metabolic and clinical control achieved. Despite marked reduction of homocystinemia, the index case died of massive pulmonary thromboembolism. Homocystinuria must be considered in young adults with psychiatric and pyramidal symptoms. Despite being recognized as a hypercoagulability syndrome, there is insufficient clinical evidence to establish therapeutic guidelines with regards to anticoagulation in homocystinuria.

Key words: Homocystinuria, methylenetetrahydrofolate reductase, thrombophilia, anticoagulation, betaine.

Introdução

A homocistinúria é uma doença hereditária condicionada por um defeito do metabolismo da metionina que leva à acumulação de homocisteína e os seus metabolitos a nível sérico e urinário.¹ Associa-se a doença aterosclerótica acelerada e risco aumentado de doença cerebrovascular, nomeadamente acidentes vasculares cerebrais (AVC) em crianças e adultos jovens. Esta doença não está incluída na triagem neonatal (teste do pezinho) podendo no entanto ser detectada, em casos suspeitos (progenia de doentes com homocistinúria), por teste enzimático pré-natal.¹⁻³

Trata-se de uma doença autossómica recessiva definindo-se, de acordo com o defeito enzimático implicado, três tipos: tipo 1, causada por um defeito a nível da enzima cistationina β-sintase, tipo 2 por defeito da síntese de metilcobalamina (cursando ainda com anemia megaloblástica, por défice relativo de vitamina B12) e tipo 3 por defeito da actividade da enzima metilenotetrahydrofolato redutase (MTHFR). Todos os tipos cursam com elevação de homocisteína sérica e urinária, verificando-se elevação de metionina sérica na homocistinúria tipo 1 e hipometioninemia na homocistinúria tipo 2 e 3. No défice de MTHFR ocorre ainda défice de dadores de grupos metil necessários para a formação de neurotransmissores, carnitina, fosfatidilcolina e mielina. A homocisteína acumulada pode ser reconvertida a metionina por uma via alternativa na qual a betaína participa como substrato, sendo útil para o tratamento da homocistinúria (Fig. 1).³

Clinicamente, a homocistinúria está implicada no desenvolvimento de doença aterosclerótica precoce e à ocorrência de eventos trombóticos arteriais e venosos em jovens.¹⁻³ Apesar do maior risco de AVC, as manifestações neurológicas da homocistinúria são múltiplas e não atribuíveis apenas por um mecanismo aterosclerótico/trombótico. A doença pode evidenciar-se nos primeiros anos de vida com encefalopatia progressiva, apneia, epilepsia, microcefalia, atrofia cerebral e atraso mental. Quando ocorre na adolescência ou idade adulta pode manifestar-se por encefalopatia, ataxia, alterações motoras, patologia psiquiátrica (p.e. esquizofrenia) e sintomas associados a eventos cerebrovasculares.⁴ O verdadeiro mecanismo patológico da homocistinúria não é ainda conhecido, sendo que todas as diferentes alterações metabólicas acima expostas foram implicadas como agente nociceptivo.¹ No passado, a hiperhomocistinemia foi considerada como principal factor etiológico. Na população geral, estudos recentes contestam uma associação causal entre a elevação da homocisteína e o risco de trombose. No entanto, nos doentes com diagnóstico formal de homocistinúria, principalmente no âmbito da homocistinúria tipo 1, está demonstrada uma redução do risco com a diminuição sérica de homocisteína.^{2,3}

Historicamente, o tratamento da homocistinúria passou pela estimulação das diversas vias de metabolização da homocisteína (Fig. 1) através da suplementação de co-enzimas (vitamina B12, ácido fólico, piridoxina, carnitina, e riboflavina) com fraca eficácia clínica/laboratorial. Recentemente verificou-se a utilidade da suplementação de betaína não só no controlo metabólico como na prevenção de complicações, em particular eventos trombóticos, sobretudo em doentes com manutenção de hiperhomocistinemia sob dieta rigorosa e suplementação vitamínica.^{2,3,5,6} Apesar de não corrigir os defeitos de metilação, ao promover a reconversão de homocisteína em metionina, a suplementação com betaína leva a uma diminuição significativa dos níveis de homocisteína e elevação da metionina sérica. Deste modo corrige a hipometioninemia

nos casos de homocistinúria tipo 2 e 3, devendo ser usada com precaução na homocistinúria tipo 1, face ao risco de agravamento da hipermetioninemia e consequente edema cerebral.³ Embora a homocistinúria seja actualmente aceite como um factor de risco para trombose, não existe suficiente evidência clínica para aferir a indicação para a instituição de anticoagulação na homocistinúria. Neste artigo descrevemos os casos de 2 irmãos com défice de MTHFR cujo diagnóstico foi estabelecido em idade adulta.

Caso Clínico 1

Homem de 37 anos com atraso mental desde a infância que desenvolveu, aos 20 anos, patologia psiquiátrica caracterizada por alucinações e ideação paranóide. Aos 34 anos teve o diagnóstico de trombose venosa femuro-popliteia e foi medicado com varfarina que manteve durante 6 meses. Concomitantemente iniciou queixas de agravamento progressivo de apatia, mutismo, prostração, tetraparésia espástica com hiperreflexia e atrofia muscular que motivaram internamento hospitalar. Da investigação apurou-se laboratorialmente hiperhomocisteinemia (216 µmol/l, VR-10-4,3 µmol/l), hipometioninemia (<5 µmol/l, VR-40,9-8,7 µmol/l) e défice de folatos séricos (<1,5 ng/ml), com aumento de homocisteína e diminuição de metionina urinárias e do LCR. A ressonância magnética neuro-axial (RM-NA) documentou marcada atrofia cortical difusa de predomínio frontal e temporo-insular e do tronco cerebral e lesão capsular externa direita de natureza isquémica (Fig. 2). O estudo genético identificou mutação do gene MTHFR com homozigotia para os polimorfismos p.A222V (c.677C>T) e p.F435F (c.1305C>T) e heterozigotia para mutação p.R377H (c1130G>A). Estabelecido o diagnóstico de homocistinúria com leucoencefalopatia e polineuropatia periférica e um evento trombótico no passado iniciou ainda em internamento terapêutica com folato, cobalamina, piridoxina, dieta com restrição de homocisteína e suplementação de aminoácidos. Verificou-se remissão clínico-laboratorial parcial (recuperação de vigiidade, homocisteína sérica de 120-130 µmol/l) tendo o doente tido alta encaminhado para a consulta de doenças metabólicas do adulto do nosso hospital. Iniciou betaína (6gr/dia) verificando-se estabilização clínica e significativa melhoria laboratorial mantendo níveis de homocisteína na ordem dos 65 µmol/l. Apesar da resposta terapêutica acabou por falecer aos 37 anos por tromboembolismo pulmonar maciço.

Caso Clínico 2

Mulher de 33 anos, irmã do caso índice, com défice cognitivo ligeiro desde a infância e o diagnóstico de epilepsia na adolescência com convulsões tónico-clónicas generalizadas, medicada e controlada com antiepilépticos e sem crises desde os 30 anos. Face aos antecedentes neurológicos e diagnóstico de homocistinúria num familiar directo foi investigada tendo-se identificado a mesma mutação genética. Foi referenciada para consulta de doenças metabólicas do adulto do nosso hospital e iniciou terapêutica com folato, cobalamina, piridoxina, dieta com restrição de homocisteína e suplementação de aminoácidos. Manteve, no entanto, valores elevados de homocisteinemia (143,6 µmol/l), com restante avaliação laboratorial normal. Após 2 meses desenvolveu quadro psiquiátrico persecutório tipo paranóide, dismetria bilateral com disdiadocinesia à direita e perda da marcha associada a pa-

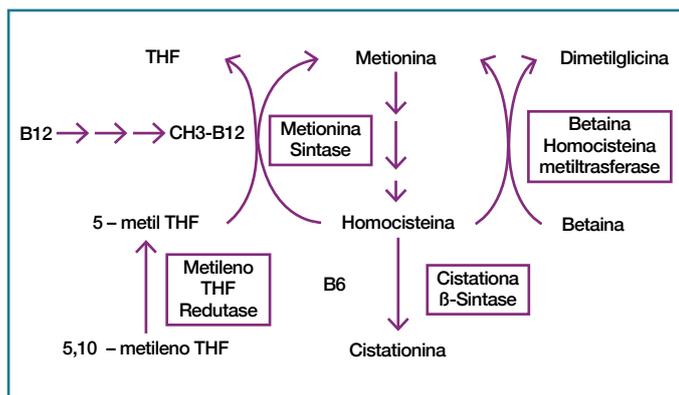


FIG. 1

Metabolismo da metionina. THF – tetrahydrofolato, B12 – cobalamina, CH3-B12 – metilcobalamina, 5-metil-THF – 5-metil-tetrahydrofolato, MTHFR – metileno-tetrahydrofolato redutase, 5,10-metileno-THF – 5,10-metileno-tetrahydrofolato B6 – piridoxina.

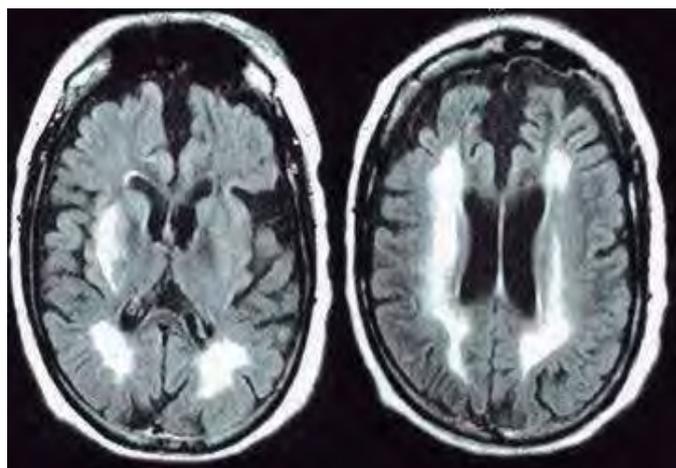


FIG. 2

Ressonância magnética crânio-encefálica do caso 1 - Lesões difusas da substância branca periventricular

raparésia espástica e hiperreflexia. Laboratorialmente mantinha níveis elevados de homocisteína sem outras alterações. A RM-NA mostrou atrofia cortical difusa, mais discreta a nível cerebeloso. Instituída betaína (6gr/d) observou-se diminuição de homocisteinemia (50-60 $\mu\text{mol/l}$) com concomitante melhoria clínica (recuperação da marcha). Apesar da ausência de eventos trombóticos, face à limitação de mobilidade, impossibilidade de maior controlo metabólico e evolução clínica do irmão, optou-se por iniciar anticoagulação oral com varfarina.

Discussão

Apresentamos 2 casos paradigmáticos de homocistinúria que, em idade adulta, desenvolveram as alterações neurológicas características da doença não associadas a eventos isquémicos do sistema nervoso central (SNC). Em ambos os casos, a suplementação vitamínica e dieta adequada foram insuficientes, apenas se tendo registado uma diminuição significativa dos níveis de homocisteína após a introdução de betaína. O maior controlo metabólico traduziu-se numa remissão parcial da sintomatologia neurológica, o que está de acordo com os achados mais recentes relativamente à eficácia da betaína na homocistinúria. Todavia, no caso índice, esta melhoria laboratorial não se repercutiu numa diminuição do risco trombótico. Apesar de apresentar os valores séricos de homocisteína mais baixo de que tínhamos registado verificou-se um evento *major* do qual resultou o óbito do doente.

A homocistinúria é identificada presentemente como uma trombofilia, sendo que elevações moderadas de homocisteína sérica estão associadas a um risco relativo de trombose. As recomendações terapêuticas actuais passam apenas por um controlo metabólico com dieta e suplementação vitamínica, incluindo betaína. Em 1995, Bauer⁷ dividiu os doentes com estados de hipercoaguabilidade em dois grupos: elevado risco (2 ou mais eventos trombóticos espontâneos, 1 evento major, trombose em local atípico ou uma trombose na presença de um defeito genético associado a hipercoaguabilidade) e risco moderado (assintomático ou um evento trombótico associado a estímulo

protrombótico). Para o primeiro grupo recomendava a instituição de anticoagulação *ad eternum* e, no segundo, vigilância e profilaxia em situações protrombóticas. Uma revisão da literatura mostra que, em doentes com homocistinúria, alguns autores recomendam a instituição de anticoagulação no pós-operatório de cirurgias *major* ou após o segundo evento trombótico.⁸⁻¹⁰ Face ao risco aumentado de trombose durante a gestação, também é advogada a instituição de anticoagulação com heparina de baixo peso molecular no período peri-natal (3º trimestre e pós-parto imediato)^{3,11,12} havendo registo de gestações levadas a cabo com sucesso.^{11,12}

Não existem, presentemente, *guidelines* orientadoras, evidência ou consenso clínicos no que diz respeito à anticoagulação terapêutica em doentes com homocistinúria, o que torna a abordagem destes doentes complexa. Neste contexto, embora a doente 2 não tivesse qualquer evento trombótico no passado, pelas razões acima expressas, optou-se por instituir anticoagulação oral com varfarina.

Conclusão

As manifestações neurológicas da homocistinúria vão para além dos eventos trombóticos, sendo uma patologia que deve ser equacionada em adultos jovens com alterações psiquiátricas e sinais piramidais. A betaína parece ser a única estratégia terapêutica eficaz na diminuição dos níveis de homocisteína sérica e remissão sintomática.

Apesar de reconhecida como uma síndrome de hipercoagulabilidade, não existe presentemente evidência clínica suficiente para a formulação de *guidelines* ou recomendações quanto à instituição de anticoagulação oral na homocistinúria. Relativamente a este ponto, as orientações terapêuticas actuais baseiam-se principalmente em artigos de opinião. É do parecer dos autores que, para assegurar um seguimento médico adequado e baseado na evidência científica, devem ser formulados e levados a cabo ensaios clínicos para apurar as verdadeiras indicações terapêuticas no que se refere ao estado protrombótico inerente à homocistinúria. ■

Bibliografia

1. Morel CF, Rosenblatt DS. Inborn errors of folate and cobalamin transport and metabolism. In Sarafoglou K, Hoffman GF, Roth KS. Pediatric endocrinology and inborn errors of metabolism. ed. New York, NY: McGraw Hill 2009:195-10.
2. Yap S, Boers GH, Wilcken B et al. Vascular outcome in patients with homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency treated chronically: a multicenter observational study, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001 Dec; 21(12): 2080-2085.
3. Picker JD, Levy HL. (Updated Abril 26, 2011). Homocystinuria Caused by Cystathionine Beta-Synthase Deficiency. GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource (database online). Copyright, University of Washington, Seattle. 1997-2011. Available at <http://www.genetests.org>. Accessed [Fevereiro, 2012].
4. Birnbaum T, Blom HJ, Prokisch H, Hartig M, Klopstock T. Methylene-tetrahydrofolate reductase deficiency (homocystinuria type II) as a rare cause of rapidly progressive tetraparesis and psychosis in a previously healthy adult, *J Neurol* 2008 Nov; 255(11):1845-1846.
5. Lawson-Yuen A, Levy HL. A betaine treatment for the homocystinurias. In: Theone J ed. *Small Molecule Therapy for Genetic Disease*. ed. New York, NY: Cambridge U. Press 2010: 173-181.
6. Wilcken DE, Wilcken B, Dudman NP, Tyrrell PA. Homocystinuria — The Effects of Betaine in the Treatment of Patients Not Responsive to Pyridoxine, *N Engl J Med* 1983 Aug 25; 309(8):448-453.
7. Bauer KA. Management of patients with hereditary defects predisposing to thrombosis including pregnant women, *Thromb Haemost* 1995; 74:94-100.
8. Thomas RH. Hypercoagulability syndromes, *Arch Intern Med* 2001; 161:2433-2439.
9. Regenbogen L, Ilie S, Elian I. Homocystinuria, a surgical and anaesthetic risk, *Metab Pediatr Ophthalmol* 1980; 4:209-211.
10. Jackson GM, Grisolia JS, Wolf PL, Jones OW, Bloor CM. Postoperative thromboemboli in cystathionine b-synthase deficiency, *Am Heart J* 1984; 108:627-628.
11. Levy HL, Vargas JE, Waisbren SE et al. Reproductive fitness in maternal homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency, *J Inherit Metab Dis* 2002; 25:299-314.
12. Pierre G, Gissen P, Chakrapani A, McDonald A, Preece MA, Wright J. Successful treatment of pyridoxine-unresponsive homocystinuria treated with betaine in pregnancy, *J Inherit Metab Dis* 2006; 29:688-689.