

# Doenças da Remetilação

**Defeitos da Cobalamina e deficiência severa em MTHFR**

Um guia para doentes, pais e famílias



# Conteúdo

Introdução	3
Função Metabólica	3
Como é que o corpo lida com uma proteína?	4
Vias metabólicas da metionina, homocisteína e ácido metilmalónico (MMA)	5
Deficiências de remetilação	6
Quais são os sinais e sintomas?	6
Tratamento	8
Medicamentos a evitar	9
Porque é que eu ou o meu filho temos esta doença?	9
Como é que isto acontece?	10
O que reserva o futuro para mim / para o meu filho?	11
Gravidez	11
Viagens	12
Glossário	12
Notas	13

# Introdução

Você ou o seu filho foram diagnosticados com uma doença classificada como sendo uma deficiência de **remetilação**. São várias as doenças pertencentes a este grupo e os seus nomes encontram-se listados aqui:

**Deficiência em Cobalamina C (cb1C)**

**Deficiência em Cobalamina D (cb1D)**

**Deficiência em Cobalamina E (cb1E)**

**Deficiência em Cobalamina F (cb1F)**

**Deficiência em Cobalamina G (cb1G)**

**Deficiência em Cobalamina J (cb1J)**

**Deficiência severa em 5,10-metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR)**

As deficiências subjacentes aos distúrbios de remetilação envolvem duas vitaminas essenciais para o organismo. Cobalamina é outro nome para **vitamina B12** e a MTHFR tem um papel importante no **metabolismo do folato**.

Inicialmente, qualquer informação acerca de doenças como estas 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.

## Função metabólica

Para sermos saudáveis e estarmos em forma, temos que alimentar o nosso corpo regularmente de modo a lhe fornecer energia e possibilitar a formação de tecidos de reparação.

Os alimentos que comemos são divididos em pequenos blocos e são utilizados para o crescimento e reparação, armazenados para que estejam disponíveis em períodos de jejum, ou eliminados como resíduos. Embora esta explicação descreva o processo básico, este é muito mais complexo.

# Como é que o corpo lida com uma proteína?

Alguns alimentos que contêm proteína são **carne, peixe, ovos, leite, queijo, 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 desenvolvimento do corpo e na reparação de tecidos.

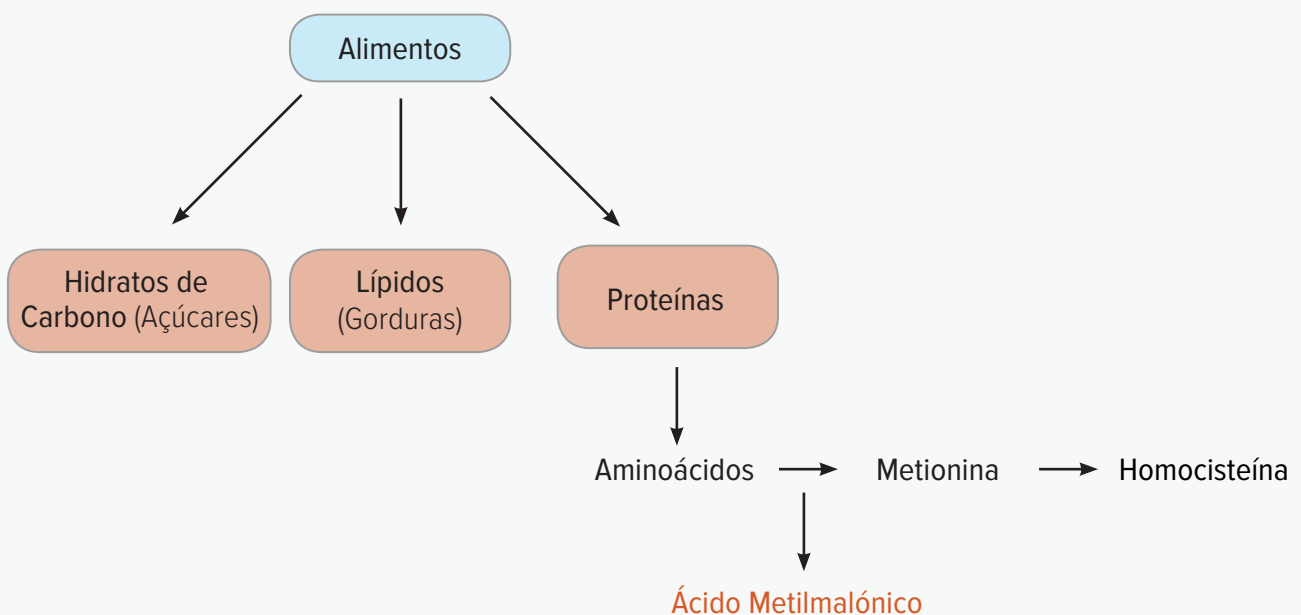
O que começa por ser um bife ou um copo de leite, tem de ser degradado em 20 “blocos de construção” diferentes chamados **aminoácidos**. Estes aminoácidos são transportados na corrente sanguínea e fornecidos às células que deles necessitam. Um destes aminoácidos chama-se **metionina**.

A maioria dos aminoácidos pode ser produzida pelo próprio organismo. No entanto, alguns não são produzidos pelo corpo sendo assim essenciais na dieta. A metionina é um dos „**aminoácidos essenciais**“.

Quando os alimentos são ingeridos e as proteínas são degradadas em aminoácidos, a metionina torna-se metabolicamente disponível. A homocisteína é formada neste processo, o chamado „metabolismo da metionina“.

Além disso, uma substância chamada ácido metilmalónico („MMA“) é derivado da metionina e de outros aminoácidos essenciais tal como isoleucina, valina e treonina.

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

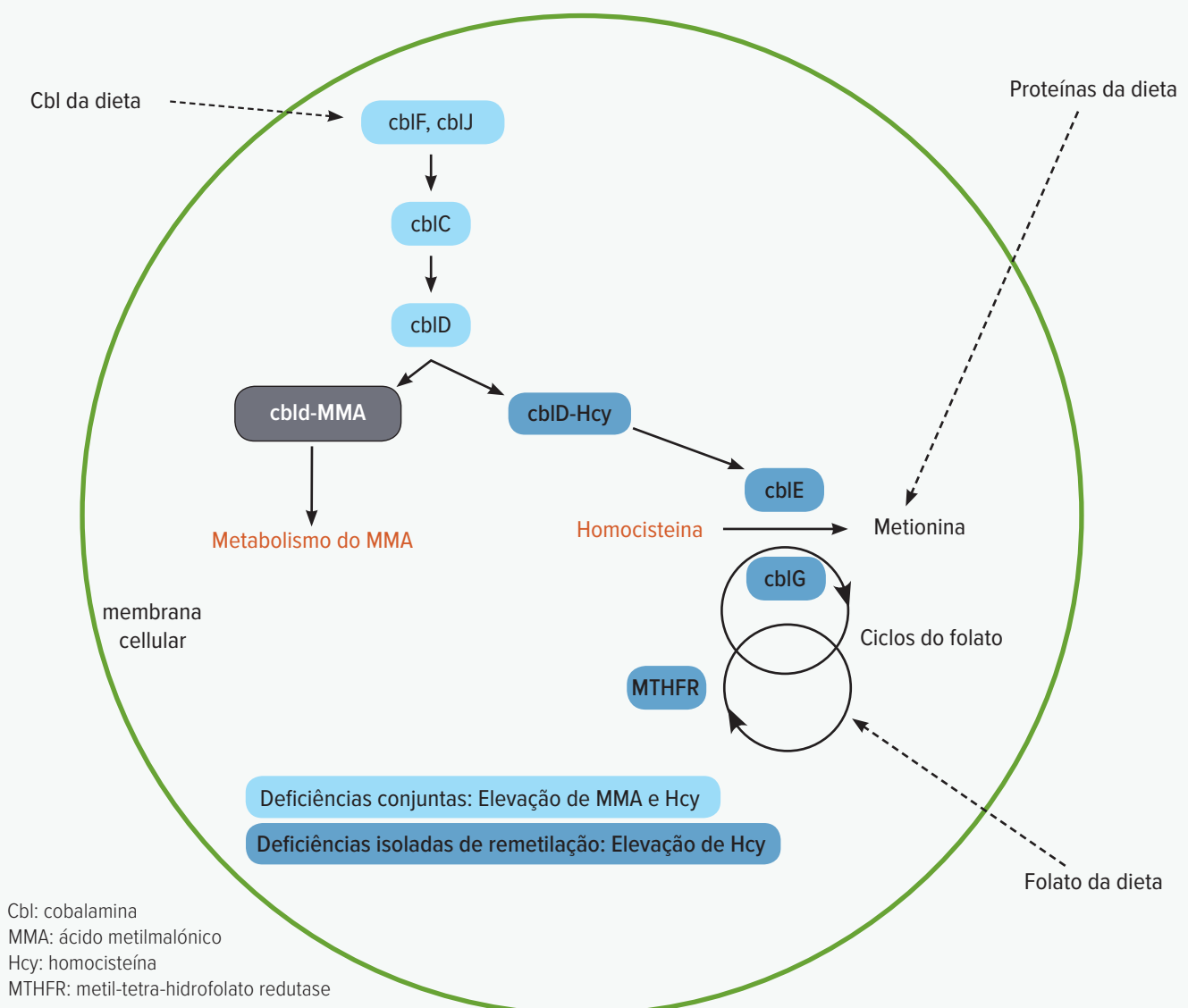


# Vias metabólicas da metionina, homocisteína e ácido metilmalônico (MMA)

O metabolismo da metionina é complexo, depende de muitos passos e produz diferentes produtos intermediários, um dos quais a homocisteína. A homocisteína é então degradada numa substância inofensiva chamada cistationina ou é reciclada de novo a metionina. Existem diferentes enzimas necessárias para que este processo funcione. Algumas enzimas requerem uma vitamina (ou „co-factor“).

O metabolismo do outro produto intermediário importante, o MMA, tem lugar nas mitocôndria, as centrais de energia da célula.

**Figura 2: Deficiências no metabolismo celular da cobalamina e folato, causadoras de doenças de remetilação**



## Deficiências de remetilação

As deficiências de remetilação partilham o problema de a **homocisteína** não poder ser adequadamente reciclada em **metionina**. Por este motivo, a homocisteína continua elevada e os níveis de metionina baixos no sangue.

O principal problema partilhado por todas as deficiências de remetilação trata-se da interrupção do circuito em que a metionina proveniente dos alimentos se torna homocisteína e posteriormente metionina outra vez. Esta via, chamada de via da homocisteína-metionina produz substâncias importantes (grupos metil), necessários em muitas outras vias metabólicas do nosso organismo.

Se a via da homocisteína-metionina é interrompida, estes grupos metil não podem ser fornecidos adequadamente. Assim, outras funções celulares importantes do corpo são também perturbadas. Além disso, a elevação de homocisteína pode causar problemas de saúde.

Algumas das deficiências de remetilação podem resultar num problema adicional: estas afectam a eliminação do **ácido metilmalónico (MMA)** das células do corpo. Nestas doenças, o MMA encontra-se também elevado no sangue e na urina, podendo causar mais problemas de saúde.

A deficiência em cblC , cblF e cblJ afetam tanto a via da homocisteína-metionina como a via do MMA. Os indivíduos afetados pela deficiência em cblD podem ter uma deficiência combinada ou problemas isolados da via da homocisteína-metionina ou da via do MMA. A variante apresentada pela doença depende da localização de mutações no gene responsável pela deficiência em cblD. Uma deficiência severa em MTHFR, bem como deficiências em cblE e cblG, afectam apenas a via da homocisteína-metionina. Portanto, os níveis de MMA são normais nos indivíduos afetados.

## Quais são os sinais e sintomas?

Os sintomas podem variar de pessoa para pessoa e podem ocorrer em idades diferentes, até na adolescência e na idade adulta. Bebés que nascem com uma deficiência de remetilação, aparentam ser normais à nascença mas algumas crianças podem ter problemas de saúde muito cedo na vida.

As deficiências de remetilação causam um vasto leque de sintomas, os quais se podem começar a desenvolver progressivamente a partir dos primeiros dias de vida.

Os sintomas mais comuns afetam principalmente quatro sistemas do corpo: os olhos, o cérebro, o sistema vascular (vasos sanguíneos) e os rins. Os sintomas oculares mais comuns são alterações da retina e do nervo óptico, o que pode resultar em deficiência ou até mesmo perda de visão. Tem sido frequentemente relatado atraso no desenvolvimento, dificuldades de aprendizagem, problemas comportamentais e, em doentes adultos não tratados, problemas psiquiátricos e disfunção dos nervos periféricos (neuropatia). Imagens do cérebro podem mostrar alterações da matéria branca e / ou o cérebro pode ser menor do que o habitual. Níveis muito elevados de homocisteína aumentam a tendência do sangue para coagular. Portanto indivíduos afetados podem desenvolver trombose venosa ou hipertensão arterial pulmonar. Problemas renais agudos ou insuficiência renal crônica ocorre principalmente em doentes não tratados e pode ser o primeiro sinal de doença.

Anemia macrocítica, isto é, um baixo número de glóbulos vermelhos aumentados é observado frequentemente em doentes não tratados. Uma exceção é a deficiência severa em MTHFR, em que anemia macrocítica ocorre muito raramente.

A lista acima não é de todo exaustiva. Doentes com deficiências de remetilação podem desenvolver uma vasta gama de sintomas e nem todos os doentes desenvolvem os mesmos sintomas.

A maior parte do nosso conhecimento sobre a resposta das deficiências de remetilação ao tratamento deriva da experiência com a deficiência em cblC, a mais frequente das doenças de remetilação. É importante notar que o tratamento precoce pode evitar muitos dos sintomas acima mencionados ou prevenir o agravamento de sintomas que possam estar presentes no momento do diagnóstico. No entanto, os efeitos das deficiências em cblC no cérebro, o comprometimento cognitivo e a doença ocular não respondem tão bem ao tratamento como outros sintomas, podendo até progredir. Na deficiência severa em MTHFR, o cérebro parece responder melhor ao tratamento precoce do que na deficiência em cblC.



# Tratamento

## Objectivos de tratamento

A idade do diagnóstico inicial das deficiências de remetilação e a gravidade da condição irá determinar os diferentes objectivos de tratamento .

- Em recém-nascidos com diagnóstico de uma deficiência de remetilação o objectivo é o de prevenir o desenvolvimento de sintomas.
- Quando o diagnóstico é feito mais tarde na vida, quando alguns sintomas já se desenvolveram, o objetivo é o de evitar mais complicações e o agravamento de sintomas que já estão presentes.

Para atingir estes objectivos clínicos, todas as opções de tratamento são direccionados para reduzir a homocisteína e normalizar a metionina e, eventualmente, os níveis de MMA.

Um doente pode assim receber alguns ou todos os tratamentos listados abaixo.

- Injecções de hidroxocobalamina.** Nas deficiências de remetilação com base em disfunções da via da cobalamina são injectadas doses elevadas de hidroxocobalamina, principalmente por via intramuscular. Infelizmente, as formas de cobalamina disponíveis por via oral não são eficazes nestas deficiências, mas pode ser suficiente na deficiência severa em MTHFR.
- A **betaína** é uma substância alimentar natural que ativa uma via enzimática diferente e reduz os níveis de homocisteína, reconvertendo-a novamente em metionina. A betaína é utilizada em todas as deficiências de remetilação
- O **ácido fólico** ou **ácido folínico** são usados como terapia adjuvante para restaurar a deficiência de folato celular e cerebral na deficiência severa em MTHFR. Em todos os outros distúrbios de remetilação, o objectivo da suplementação com ácido fólico é o de otimizar as actividades das enzimas do metabolismo da metionina, uma vez que as enzimas envolvidas requerem esta vitamina para funcionar de forma eficiente. (Veja a figura do metabolismo da metionina na página 5 para ver onde estas actuam).
- Carnitina** pode ser dada para evitar deficiência em carnitina em doenças com elevação de MMA

**É muito importante que tome toda a sua medicação tal como prescrita pelo seu médico. Caso necessite de assistência adicional com o cumprimento de seu tratamento, deve procurar a ajuda do seu médico.**



## Medicamentos a evitar

Em todos os indivíduos afetados por uma deficiência de remetilação, o uso de óxido nítrico (N<sub>2</sub>O) em procedimentos anestésicos deve ser evitado devido à inibição de enzimas envolvidas na remetilação.

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

As deficiências de remetilação são doenças genéticas. Isto significa que são transmitidas através dos genes e não acontecem devido a quaisquer circunstâncias que possam ocorrer durante a gravidez. Doenças genéticas são hereditárias e existem diferentes padrões de hereditariedade. O padrão de hereditariedade para as deficiências de remetilação chama-se **autossómico recessivo**, o que significa que um defeito genético é herdado de cada progenitor. Por outras palavras, ambos os pais são portadores da deficiência de remetilação que afeta o seu filho.

Indivíduos portadores de um gene normal que codifica para uma enzima cuja deficiência é responsável por uma deficiência de metilação, e um gene com a mesma função mas mutado, são chamados de “**portadores**”. Os portadores são saudáveis e normalmente não têm qualquer sintoma da doença. Quando ambos os pais são portadores, existe uma probabilidade de 1 em 4 (25%) em cada gravidez de que a criança nasça com esta deficiência de metilação. Existe também uma probabilidade de 1 em 2 (50%) de que o bebé seja portador, como os pais, e uma probabilidade de 1 em 4 (25%) de que o bebé tenha herdado dois genes normais.

# Como é que isto acontece?

O diagrama mostra-lhe como isto acontece.

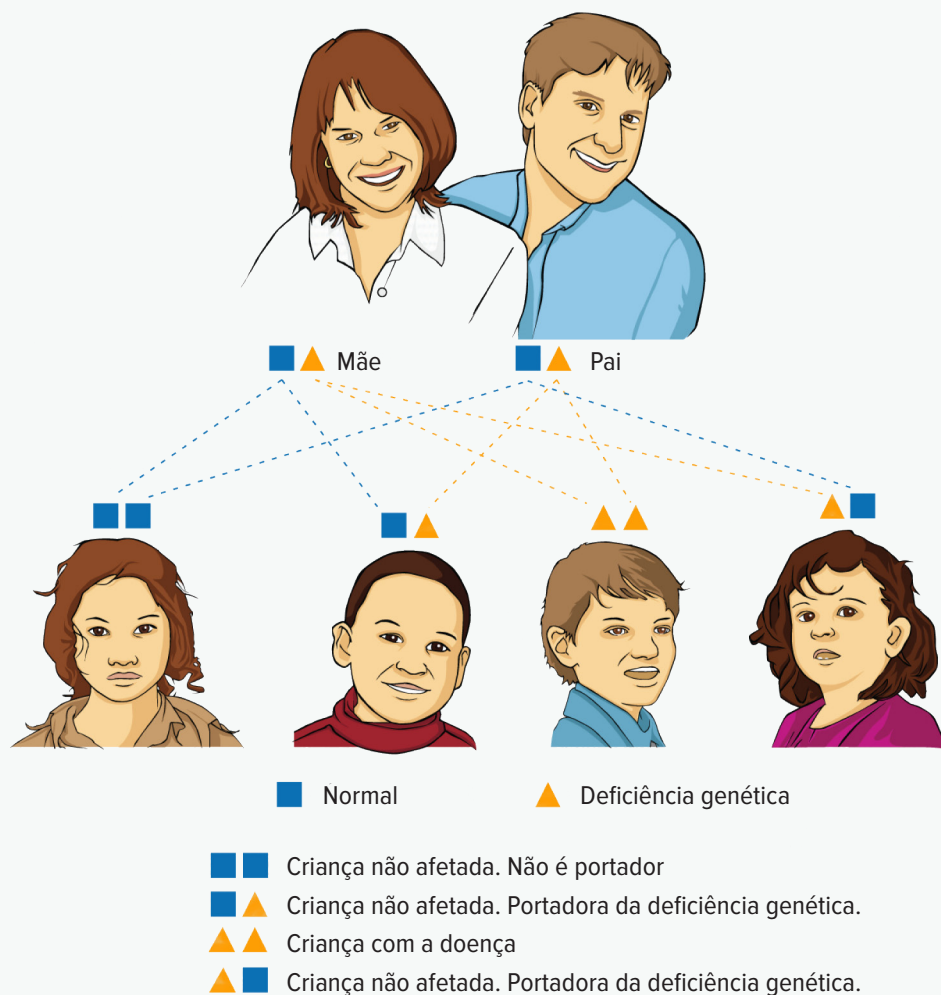


Figura 4. Modo de hereditariedade das deficiências de remetilação.

No momento da conceção não se pode prever que óvulo ou espermatozoide se juntarão para formar o bebé. Cada óvulo e espermatozoide contém metade do total de genes do bebé, isto é, cada óvulo contém uma cópia de um gene que codifica para cada enzima de metilação e de igual modo, cada espermatozoide contém uma cópia do gene que codifica para cada enzima de metilação. É aleatório se a cópia de um gene que codifica para uma enzima de metilação será a cópia com o defeito ou a cópia normal. Quando o óvulo e o espermatozoide têm cópias com o defeito, o bebé será afetado por esta doença.

## O que reserva o futuro para mim / para o meu filho?

Tal como descrito anteriormente, a forma de apresentação das deficiências de remetilação é muito variável. Contudo, são doenças para toda a vida que requerem tratamento, monitorização e visitas a clínicas especializadas a vida toda.

Em recém-nascidos diagnosticados e tratados logo após o nascimento, o resultado a longo prazo é geralmente melhor. Um controlo metabólico bom e consistente garante a melhor chance de evitar complicações. No entanto, em formas severas destas deficiências, mesmo um bom controlo metabólico da doença pode não resultar em melhoras podendo mesmo progredir.

Em algumas pessoas a doença é apenas diagnosticada mais tarde, na infância ou no início da idade adulta, e por isso podem já existir sintomas sérios. Porém, o tratamento destes indivíduos é igualmente importante para prevenir o agravamento de sintomas já presentes, evitar que tenham outras complicações e melhorar a sua qualidade de vida.

O seu médico pode colocá-lo em contacto com outras famílias afetadas, se assim o desejar.

## Gravidez

É aconselhável que todas as mulheres afetadas por deficiências de remetilação envolvidas em relações sexuais se protejam com contraceção adequada. Sempre que possível, todas as gestações devem ser planeadas e devem ser tomados cuidados pré-concepção com o seu Consultor Especialista .

Mulheres a tomar pílulas anticoncepcionais devem procurar o conselho do seu médico caso estejam diagnosticadas com uma doença remetilação, uma vez que o aumento do risco de trombose associado à doença pode ser agravado através da utilização de contraceptivos.

# Viagens

É aconselhável tomar precauções se planejar uma viagem longa ou se for para o estrangeiro.

É sensato verificar se o seu destino tem instalações médicas apropriadas no local caso fique doente enquanto está fora.

É absolutamente necessário continuar com a sua medicação enquanto está fora e assegurar que tem medicamentos 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 as deficiências de metilação são doenças raras e muitos médicos não têm experiência com estas doenças. 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.

## Glossário

**Aminoácidos:** os blocos de construção das proteínas

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

**Co-factor:** um composto que ocorre naturalmente (uma vitamina) e que é necessário para que uma enzima funcione de forma correcta

**Intramuscular:** no músculo

**Via oral:** pela boca

**Pediatra:** um médico que é treinado especialmente para tratar crianças

**Metionina:** um aminoácido que é convertido a homocisteína no organismo

**Homocisteína:** o aminoácido que se encontra elevado na homocistinúria

**Ácido metilmalónico:** um produto da mitocôndria que necessita ser eliminado. Elevado em deficiências de metilação conjuntas, tais como a deficiências em cblC

**'Bom controlo metabólico':** quando os níveis de homocisteína, metionina e eventualmente MMA, se mantêm dentro dos valores recomendados de forma a minimizar complicações





Para mais informação e contatos de organizações de doentes:

[www.e-hod.org](http://www.e-hod.org)

[www.climb.org.uk](http://www.climb.org.uk)

[www.rarediseases.org](http://www.rarediseases.org)

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

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

O E-HOD gostaria de fazer um agradecimento especial à Dr. Sufin Yap e rede Eurowilson por gentilmente partilhar as ilustrações usadas neste folheto.