

Klasična homocistinurija

Vodič za roditelje, pacijente i obitelji



www.e-hod.org

Uvod

Vama ili Vašem djetetu je postavljena dijagnoza **homocistinurija** (naziva se i 'klasična homocistinurija').

U početku je teško razumjeti bilo koju informaciju o bolestima poput homocistinurije, osobito u trenutku kad ste prirodno vrlo zabrinuti i iznenada suočeni s mnoštvom medicinskih informacija.

Opis ove bolesti u obliku knjižice na internetu omogućit će Vam da je pročitate u slobodno vrijeme i zapišete bilo koje važno pitanje koje želite zapitati Vašeg **liječnika specijalista, medicinsku sestru ili dijetetičara.**

Sadržaj

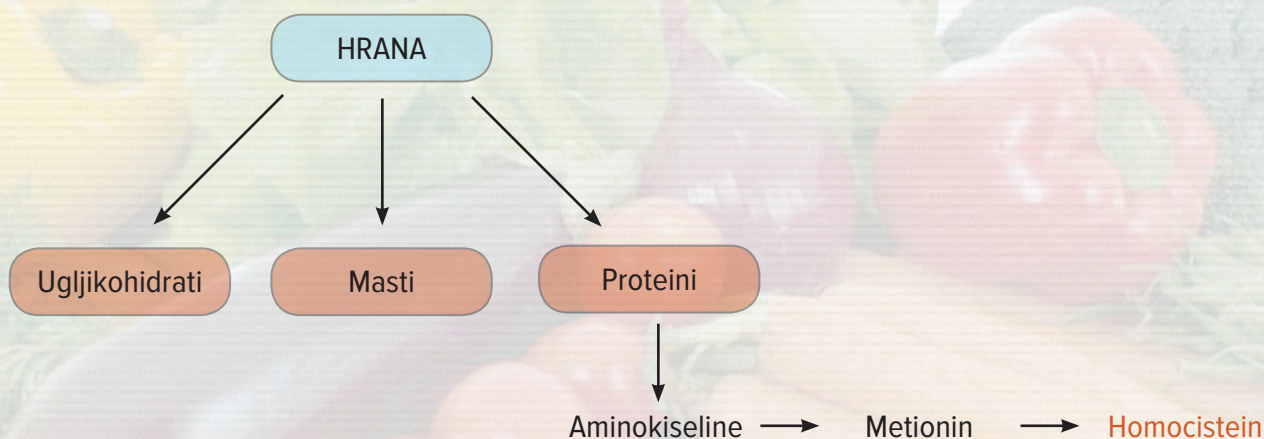
- s. 4 Što tijelo čini s proteinima?
- s. 5 Razgradnja metionina i homocisteina
- s. 6 Homocistinurija
- s. 6 Koji su simptomi?
- s. 7 Liječenje
- s. 9 Zašto imam ovu bolest/zašto moje dijete ima ovu bolest?
- s. 10 Što budućnost nosi mojem djetetu?
- s. 10 Trudnoća
- s. 11 Dugoročni ishod liječenih bolesnika od homocistinurije
- s. 11 Putovanje
- s. 12 Objašnjenje pojmova

Što tijelo čini s proteinima?

Hrana koja sadrži **proteine** (bjelančevine) su **jaja, mlijeko, riba, meso, sir, kruh**, itd. Tijekom probave proteini se razgrađuju u manje molekule ili “**sastavne jedinice**” koje se prenose u krv i koriste za rast i obnovu tkiva.

Ono što je na početku bilo odrezak ili čaša mlijeka sada se razgrađuje u 20 pojedinačnih “sastavnih jedinica” poznatih kao **aminokiseline**. Te aminokiseline putuju krvnom strujom i dolaze do stanica gdje su potrebne. Jedna od tih aminokiselina zove se **metionin**.

Ako metionina ima više nego što je tijelu potrebno, njegov suvišak se razgrađuje. Tijekom razgradnje metionina stvara se homocistein.



Slika 1: Pojedena hrana razgrađuje se u različite sastojke

Razgradnja metionina i homocisteina

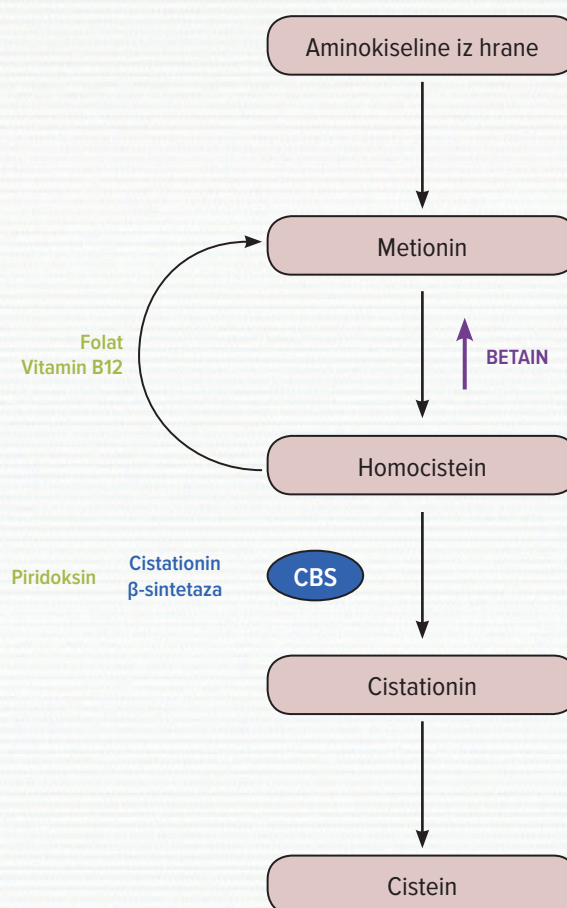
Metabolizam metionina je složen.

Homocistein se stvara tijekom razgradnje **metionina**; potom se ili dalje razgrađuje u neškodljivu tvar koju nazivamo **cistationin** ili se reciklira natrag u **metionin**.

Enzimi su ti koji omogućuju da se u tijelu odvijaju kemijske reakcije. Za pretvaranje **homocisteina** u **cistationin** nužan je enzim koji se naziva „**cistationin beta sintetaza (CBS)**“.

Da bi radio učinkovito taj enzim treba **vitamin B6 (piridoksin)**. Ako enzim CBS ne radi učinkovito, nakupljat će se u tijelu **homocistein** (također i metionin).

To **nakupljanje homocisteina** uzrokuje zdravstvene tegobe i dovodi do bolesti koju nazivamo **homocistinurija**.



Slika 2 : Metabolizam metionina

Homocistinurija

„**Homocistinurija**“ označava postojanje homocisteina u urinu, što se događa kad je koncentracija homocisteina u krvi visoka. Postoji više oblika homocistinurije uzrokovanih različitim greškama u metabolizmu metionina. Klasična homocistinurija odnosi se na tip u kojem ne radi CBS (cistatin beta sintetaza) (vidi Sliku 2).

Koji su simptomi?

Simptomi variraju od osobe do osobe i mogu se pojaviti u različitoj životnoj dobi. Djeca rođena s homocistinurijom će, općenito, pri rođenju izgledati normalno. U mnogim zemljama homocistinurija može biti otkrivena programima skrininga novorođenačke krvi.

Homocistinurija uzrokuje širok raspon simptoma koji se mogu početi razvijati progresivno od dobi od nekoliko mjeseci. Najčešći simptomi većinom zahvaćaju četiri tjelesna sustava: **oko, mozak, kosti i vaskularni (krvožilni) sustav**.

Među najčešćim očnim simptomima su teška kratkovidnost (miopija), pomak leće (ektopija leće) i glaukom. Očni simptomi su često najraniji znakovi bolesti i mogu upućivati na osnovni uzrok.

Homocistinurija također može uzrokovati **zaostatak u razvoju** i **poteškoće u učenju**, a u neliječenih starijih bolesnika opisuju se **psihijatrijske** poteškoće.

Vrlo visoke koncentracije homocisteina pojačavaju sklonost zgrušavanju krvi. Zbog toga čak i mladi ljudi s homocistinurijom mogu razviti aterosklerozu i vensku trombozu, što se može očitovati kao moždani udar, srčani udar ili začepljenje perifernih krvnih žila. Bolesti djeluje i na **kosti** pa se opaža da su neliječeni bolesnici često viši od prosjeka i imaju duge ruke i noge. Rana **osteoporoza** može se vidjeti u oboljelih muškaraca i žena.

Važno je napomenuti da rano započeto liječenje može spriječiti pojavu mnogih navedenih simptoma ili može spriječiti pogoršanje simptoma prisutnih u trenutku postavljanja dijagnoze.

Navedeni simptomi nikako nisu svi. Bolesnici s homocistinurijom mogu razviti širok spektar simptoma, a svi pacijenti ne razvijaju iste simptome.

Liječenje

Ciljevi liječenja

Dob pri postavljanju dijagnoze homocistinurije i težina bolesti odredit će različite ciljeve liječenja.

U novorođenčadi u koje je dijagnosticirana homocistinurija cilj je spriječiti razvoj simptoma i osigurati normalan rast i razvoj inteligencije.

Ako se dijagnoza postavi kasnije u životu, kad su se neki simptomi već razvili, cilj je prevenirati daljnje komplikacije, kao što su tromboembolički događaji (primjerice moždani udar ili srčani infarkt) i pogoršanje već postojećih simptoma.

U svrhu postizanja tih kliničkih ciljeva, svi oblici liječenja usmjereni su na snižavanje koncentracije homocisteina u krvi.

Način liječenja homocistinurije u mnogome ovisi o tome odgovaraju li koncentracije homocisteina oboljele osobe na liječenje piridoksinom (vitaminom B6), pa se i homocistinurija razvrstava u 2 oblika:

1. *Homocistinurija lječiva piridoksinom*
2. *Homocistinurija nelječiva piridoksinom*

Nakon postavljanja dijagnoze, u svih novih pacijenata primjenjuje se, prije bilo kakvog dijetnog liječenja, pokusno liječenje piridoksinom da se ustanovi odgovaraju li na liječenje piridoksinom ili ne.

1. Homocistinurija lječiva piridoksinom

U pojedinaca u kojih je ustanovljeno da odgovaraju na piridoksin (tj. njihove koncentracije homocisteina dramatično padaju uz liječenje piridoksinom), visoke doze piridoksina (vitamina B6) bit će okosnica liječenja. Nuspojave su rijetke; ipak, ako ste zabrinuti trebate se posavjetovati s Vašim liječnikom.

2. Homocistinurija nelječiva piridoksinom

Pacijentima kojima na liječenje samo piridoksinom ne padaju koncentracije homocisteina bit će potrebne druge mjere liječenja. Individualno skrojen plan liječenja bit će započet i nadziran od strane iskusnog liječnika sa svrhom postizanja najboljeg mogućeg rezultata za svakog pacijenta. Zbog toga se pacijent može liječiti jednim ili svima od sljedećih načina liječenja:

A) Dijeta s ograničenim unosom metionina: Dijeta s ograničenim unosom metionina snižava visoke koncentracije homocisteina i često se primjenjuje u liječenju homocistinurije nelječive piridoksinom. Ovu osobitu dijetu propisuje liječnik u suradnji s dijetetičarom, a redovito se nadzire i podešava u skladu s koncentracijama homocisteina i metionina u krvi.

Tri su sastavnice ove dijetete:

- i) Izbjegavanje hrane s velikim udjelom proteina, kao što su meso, jaja, itd. No, budući je metionin esencijalna aminokiselina male, izmjerene količine prirodnih proteina bit će nužne za normalan rast i razvoj. Potrebna količina proteina određuje se individualno za svakog pacijenta.
- ii) Tekući nadomjestak za proteine bez metionina- Posebno osmišljen napitak sačinjen od svih ostalih aminokiselina osim one koja povisuje koncentraciju homocisteina, a to je metionin. S obzirom da mala količina prirodnih proteina koja je dozvoljena u dijeti nije dovoljna da podmiri naše dnevne potrebe za proteinima, ovaj osobiti napitak (sintetski protein) je vrlo važan dio dijetete. On osigurava sve druge aminokiseline potrebne tijelu osim one koja je „štetna“. Dodaci cisteina također mogu biti potrebni jer je koncentracija te aminokiseline često niska u ljudi s homocistinurijom.
- iii) Hrana s malo proteina i hrana bez proteina, uključujući voće, povrće i komercijalno dostupne niskoproteinske pripravke, primjerice niskoproteinsko brašno /kruh/ tjesteninu/ mlijeko, itd. Ova, takozvana „slobodna hrana“ može se jesti bez ograničenja.

B) Dodavanje vitamina- piridoksina, folne kiseline i vitamina B12. Cilj dodavanja ovih vitamina ili kofaktora (piridoksina, folne kiseline i vitamina B12) jest optimiziranje enzimskih aktivnosti u metabolizmu metionina jer ti enzimi, da bi učinkovito radili, trebaju te vitamine za svoj rad (vidi Sliku 2). Ti dodaci daju se na usta, iako povremeno mogu biti potrebne injekcije vitamina B12.

C) Betain je prirodni sastojak hrane koji aktivira drugi enzimski put (katkad se naziva reciklirajući put) i smanjuje koncentraciju homocisteina pretvarajući ga ponovo u metionin.

Vrlo je važno da uzimate sve lijekove kako Vam je propisao Vaš liječnik.

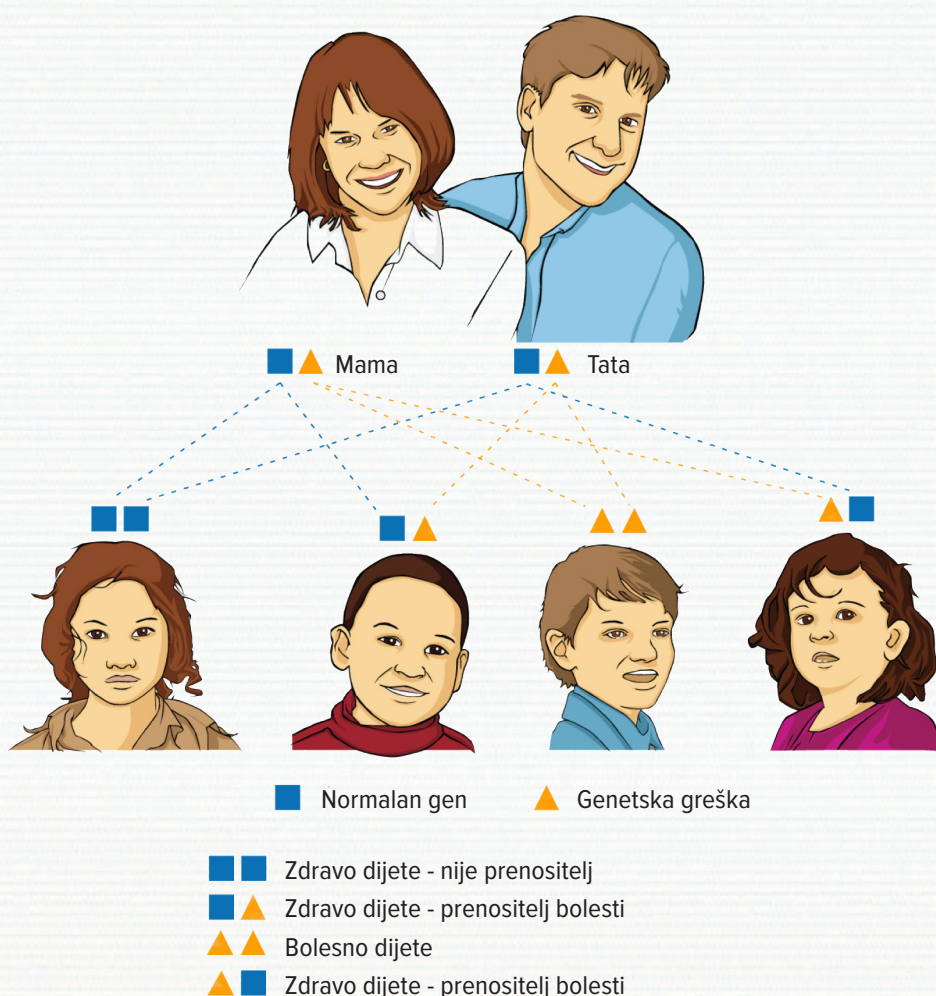
Zašto imam ovu bolest?

Zašto moje dijete ima ovu bolest?

Klasična homocistinurija je **genetsko stanje**. To znači da se prenosi genima, a ne nastaje ni zbog čega što se može dogoditi u trudnoći. Genetski poremećaji su **nasljedni** i postoje različiti načini nasljeđivanja. Način nasljeđivanja homocistinurije nazivamo **autosomno recesivnim** što znači da je genetska greška **nasljeđena od oba roditelja**. Drugim riječima, **oba roditelja su prenositelji homocistinurije**.

Ljude koji nose po jedan normalni gen za CBS i jedan mutirani gen za CBS (onaj koji uzrokuje homocistinuriju) nazivamo **prenositeljima**. Prenositelji su dobro i normalno nemaju nikakve simptome bolesti. Kad su oba roditelja prenositelji, vjerojatnost je 1 u 4 (25%) u svakoj trudnoći da će njihovo dijete kad se rodi imati homocistinuriju. Vjerojatnost je 1 u 2 (50%) da će dijete poput svojih roditelja biti prenositelj, a 1 u 4 (25%) da će naslijediti oba normalna gena.

Dijagram pokazuje kako se to događa:



Slika 3

Što budućnost nosi mojem djetetu?

Kako je prije opisano, način na koji se homocistinurija očituje vrlo je različit. Ipak, to je **doživotno stanje** koje zahtijeva i **doživotno liječenje, nadzor i posjete liječniku specijalistu**.

Za novorođenčad u koje je dijagnoza postavljena i liječenje započeto ubrzo nakon rođenja dugoročni ishod je odličan s minimalnom vjerojatnošću komplikacija ako je dijete **optimalno metabolički kontrolirano**. Dosljedna dobra metabolička kontrola u adolescenciji i odrasloj dobi osigurava najbolju šansu za normalan zdrav život.

U nekih pacijenata se bolest prepozna tek kasnije u djetinjstvu ili u ranoj odrasloj dobi pa neke tegobe mogu postojati već pri postavljanju dijagnoze, primjerice **teškoće u učenju i problemi s očima**. **Liječenje** sa svrhom kontrole homocisteina je, ipak, jednako tako važno i u tih bolesnika kako bi se spriječili pogoršanje postojećih simptoma i razvoj komplikacija, primjerice moždanog udara.

Danas ima mnogo odraslih u kojih je dijagnoza homocistinurije postavljena u novorođenačkoj dobi prije više od 30 godina koji žive normalnim životom, osnovali su vlastite obitelji, sudjeluju u visokom obrazovanju, i rade sve vrste poslova.

Budete li željeli, možda će Vaš doktor imati mogućnost staviti Vas u doticaj s drugim porodicama zahvaćenim homocistinurijom.

Trudnoća

Ako je moguće, sve trudnoće trebale bi biti planirane, a od specijaliziranog konzultanta trebala bi biti pružena odgovarajuća skrb prije začeća.

Tijekom Vaše trudnoće, o Vama će skrbiti Vaš **liječnik specijalist** za bolesti metabolizma i lokalni **porodničarski tim**. To osigurava tijekom cijele trudnoće najbolju moguću potporu za majku i plod. Vjerojatno je da će nadzor biti stroži nego prije trudnoće i da će se liječenje dijelom, možda dijela ili lijekovi, mijenjati.

Slaba metabolička kontrola tijekom trudnoće **povećava** rizik komplikacija, osobito pobačaja i tromboze. Zato je kontrola koncentracije homocisteina osobito važna. Možda će Vam biti propisani **lijekovi protiv zgrušavanja krvi** (u suradnji s hematologom) s ciljem smanjenja rizika od tromboze za vrijeme trudnoće i do 10 tjedana nakon nje.

Međutim, pridržavanjem propisanog liječenja moguće komplikacije obično se mogu spriječiti i tada je za očekivati dobar ishod za majku i plod. Postoje izvještaji o brojim uspješnim trudnoćama i porođajima.

Žene koje uzimaju kontracepcijske tablete i postavi im se dijagnoza homocistinurije trebale bi potražiti savjet liječnika jer povećani rizik od tromboze zbog homocistinurije može biti dodatno povećan zbog uzimanja kontraceptiva.

Dugoročni ishod u liječenih bolesnika s homocistinurijom

Pacijenti u kojih je dijagnoza postavljena **novordenačkim skriningom** ili vrlo rano u djetinjstvu i u kojih je **rano započeto liječenje** i dobro su biokemijski kontrolirani **žive normalnim životom**.

U onih koji su već imali simptome pri postavljanju dijagnoze, **liječenje** i dobra biokemijska kontrola **zaustavljaju pogoršanje simptoma** i **poboljšavaju kvalitetu života**.

Zatrebate li dodatnu pomoć u prihvaćanju i pridržavanju Vašeg liječenja, trebali biste zatražiti pomoć Vašeg liječnika.

Putovanje

Načelno, homocistinurija ne bi trebala bolesnika sprječavati da putuje, ali je razborito brižljivo poduzeti mjere **predostrožnosti** u planiranju duljeg putovanja ili odlaska u inozemstvo.

Preporučljivo je provjeriti postoje li u Vašem odredištu, ako se tamo razbolite, mogućnosti pružanja **potrebnih medicinskih usluga**.

Apsolutno je nužno da dok ste na putovanju nastavite s **dijetom** i uzimanjem Vaših **lijekova** i da osigurate njihove dovoljne količine do kraja Vašeg putovanja.

Ako se planira dulji let avionom, molimo, prodiskutirajte s Vašim liječnikom jesu li potrebne dodatne mjere opreza da se **spriječi tromboza**, primjerice uzimanje veće količine tekućine za vrijeme putovanja, korištenje posebnih čarapa za let (dostupnih u ljekarnama), kretanje za vrijeme putovanja i izbjegavanje uspavljujućih sredstava (tableta, alkohola).

Trebate sa sobom ponijeti i pisane informacije o prirodi svoje bolesti jer je homocistinurija **rijetka bolest** i mnogi doktori je nisu nikad prije sreli. Takve pisane informacije dobit ćete od Vašeg liječničkog tima. Za dulje boravke u inozemstvu Vaš medicinski tim možda će Vam moći sugerirati liječnika u inozemstvu koji bi mogao nadzirati Vaše liječenje.

Objašnjenje pojmova

Aminokiseline: sastavne jedinice proteina

Novorođenački skrining : test iz krvi novorođenčadi u prvim danima života kojim se traže različite genetske/metaboličke bolesti. Neke države u taj program uključuju i homocistinuriju nelječivu piridoksinom.

Enzim: tjelesni protein koji ubrzava kemijske reakcije

Kofaktor: prirodni sastojak (vitamin) koji je potreban enzimu da radi kako treba

Intramuskularno: u mišić

Peroralno: na usta

Pedijatar: liječnik koji je posebno obrazovan za liječenje djece

Metionin: aminokiselina koja se u tijelu pretvara u homocistein

Homocistein: aminokiselina čija je koncentracija povišena u homocistinuriji

Cistationin beta sintetaza (CBS) : enzim koji nedostaje u homocistinuriji

‘Dobra metabolička kontrola’: ona pri kojoj je koncentracija homocisteina održana u željenom rasponu, kako bi se na najmanju moguću mjeru smanjile komplikacije

[illegible]



Više informacija i kontakt s udrugama pacijenata:

www.e-hod.org

www.rijetke-bolesti.hr

www.climb.org.uk

www.rarediseases.org

Ako imate bilo kakva pitanja o Vašem liječenju, ili bilo kojem drugom aspektu homocistinurije, molimo javite se Vašem liječniku specijalistu, obiteljskom liječniku, medicinskoj sestri ili dijetetičaru..

Ova obavijest nastala je u okviru projekta E-HOD kojeg financira Europska unija.

Više informacija na:

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

E-HOD posebno zahvaljuje doktorici Sufin Yap na njezinom doprinosu izvornom tekstu ove obavijesti.