

# *Omocistinuria classica*

Guida per i genitori, i pazienti e le famiglie



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

# Introduzione

A Lei o a suo figlio è stata diagnosticata **l'omocistinuria** (detta anche "omocistinuria classica").

All'inizio, è difficile capire le informazioni su malattie così rare e complesse, soprattutto quando si è molto preoccupati, spaventati e si ricevono delle informazioni mediche complesse e di difficile comprensione.

Questa malattia è descritta in questo opuscolo che Lei potrà leggere con comodo, annotando poi qualsiasi domanda importante che potrebbe voler fare allo specialista, all'infermiere o al dietologo.

## Indice

p. 4	In che modo il corpo tratta le proteine?
p. 5	Scissione della metionina e dell'omocisteina
p. 6	Omocistinuria
p. 6	Quali sono i sintomi?
p. 7	Trattamento
p. 9	Perché io o mio figlio soffriamo di questa condizione?
p. 10	Quale sarà il futuro di mio figlio?
p. 10	Gravidanza
p. 11	Esito a lungo termine per i pazienti trattati affetti da omocistinuria
p. 11	Viaggi
p. 12	Glossario

## In che modo il corpo tratta le proteine?

Gli alimenti che contengono la maggiore quantità di **proteine** sono **uova, latte, pesce, carne, formaggio, pane**, ecc. Durante la digestione, le proteine sono scomposte in molecole più piccole o “elementi fondamentali” per essere trasportate nel sangue e utilizzate per la crescita e la riparazione dei tessuti.

Ciò che all’inizio era una bistecca o un bicchiere di latte ora è stato scomposto in 20 singoli “**elementi fondamentali**” noti con il nome di aminoacidi. Questi aminoacidi attraverso il flusso sanguigno raggiungono le cellule in cui sono necessari. Uno di questi aminoacidi si chiama **metionina**. Se c’è più metionina di quella necessaria al corpo, la metionina in eccesso viene trasformata, ed è durante questa trasformazione che viene prodotta l’omocisteina.

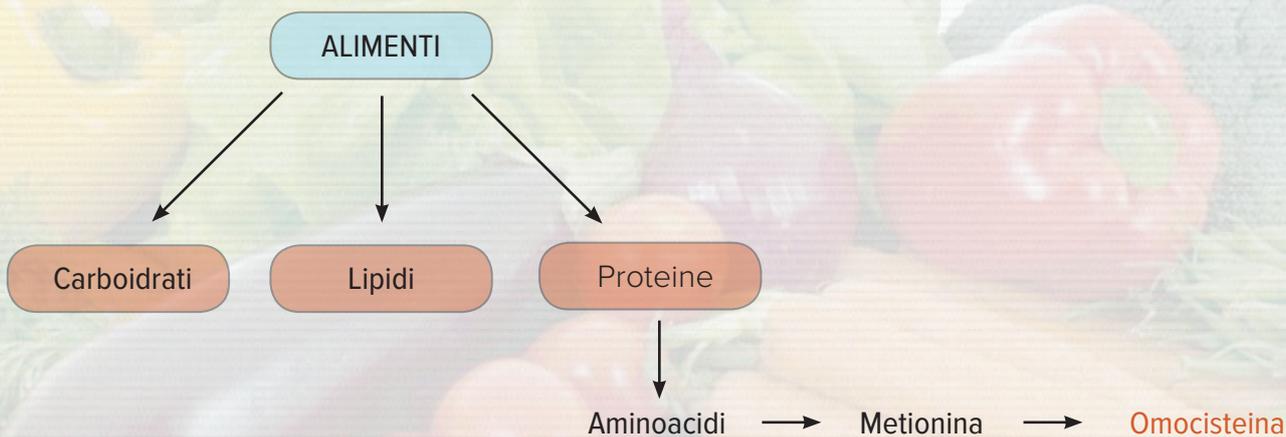


Figura 1: Il cibo ingerito viene scomposto nei suoi vari componenti

## Metabolismo della metionina e dell'omocisteina

Il metabolismo della metionina è un processo complicato.

L'**omocisteina** viene prodotta dalla metionina e successivamente viene trasformata in una sostanza innocua chiamata cistationina oppure viene riconvertita in metionina.

Gli **enzimi** sono proteine che rendono possibili le reazioni chimiche nel corpo. Per convertire l'omocisteina in cistationina è necessario un enzima, chiamato **cistationina beta-sintasi (CBS)**. Per agire in modo efficiente, questo enzima ha bisogno della **vitamina B6** (piridossina).

Se l'enzima CBS non funziona in modo normale, nel corpo si va incontro all'accumulo di omocisteina (e anche di metionina). È questo accumulo di omocisteina a provocare problemi di salute e a causare una malattia chiamata **omocistinuria**.

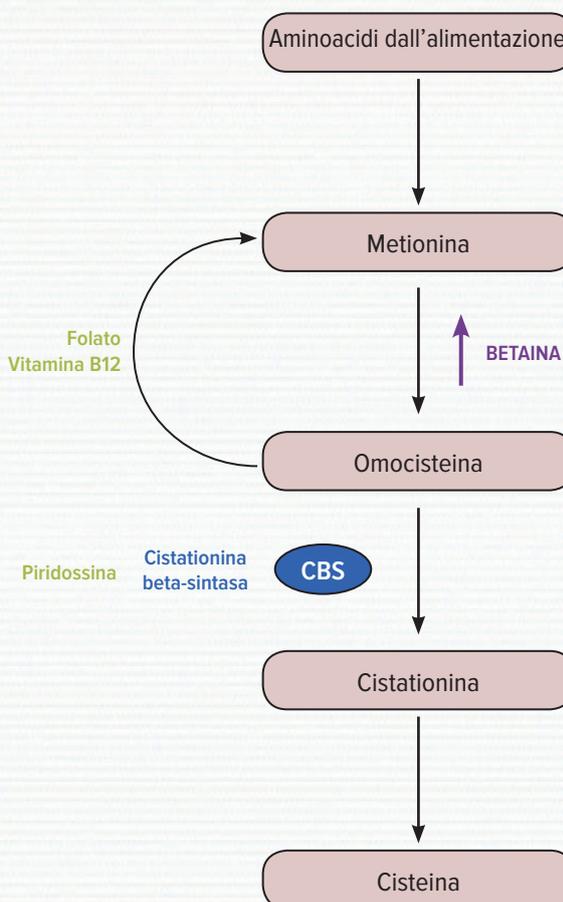


Figura 2: metabolismo della metionina

# Omocistinuria

Con la parola “**omocistinuria**” si intende la **presenza di omocisteina nelle urine**, un fenomeno che avviene quando i livelli di omocisteina nel sangue sono elevati. Esistono diversi tipi diversi di omocistinuria provocati da differenti difetti del **metabolismo della metionina**. L'omocistinuria classica è la forma in cui la CBS (cistationina beta-sintasi) non funziona (si veda Fig. 2).

## Quali sono i sintomi?

I sintomi variano da persona a persona e possono manifestarsi in età diverse. I bambini che nascono con l'omocistinuria sono generalmente normali alla nascita. In diversi Paesi è possibile individuare l'omocistinuria grazie ai programmi di **screening neonatale** effettuati con una analisi su poche gocce di sangue.

L'omocistinuria provoca un'ampia gamma di sintomi, che possono iniziare a svilupparsi progressivamente già qualche mese dopo la nascita. I sintomi colpiscono principalmente quattro apparati del corpo: **gli occhi, il cervello, le ossa e il sistema vascolare** (i vasi sanguigni). I sintomi più comuni a carico degli occhi comprendono miopia grave, lussazione del cristallino (ectopia lentis) e glaucoma. I sintomi oculari sono spesso i primissimi segni della malattia e possono essere di aiuto per la diagnosi. L'omocistinuria può anche essere responsabile di ritardo dello sviluppo e difficoltà di apprendimento, e nei pazienti non trattati più anziani sono stati segnalati problemi psichiatrici. Livelli molto alti di omocisteina aumentano la tendenza a coagularsi del sangue e quindi, anche persone giovani affette da omocistinuria, possono sviluppare **trombosi** dei vasi sanguigni che si manifestano sotto forma di ictus, attacchi cardiaci e trombosi venosa. Sono stati riscontrati anche alcuni effetti **sull'apparato scheletrico**: è frequente che i pazienti siano spesso più alti della media e abbiano braccia e gambe lunghe. Negli uomini e nelle donne è anche possibile riscontrare **osteoporosi** precoce.

È importante notare che **il trattamento precoce può prevenire** la comparsa di molti di questi sintomi o prevenire il peggioramento di quei sintomi già presenti al momento della diagnosi.

L'elenco qui sopra descritto non è comunque del tutto completo in quanto i pazienti possono sviluppare numerosi altri sintomi e non tutti i pazienti sviluppano gli stessi sintomi.

# Trattamento

## Obiettivi terapeutici

Gli obiettivi terapeutici sono determinati dall'età in cui viene posta la diagnosi di omocistinuria e dalla gravità della malattia.

Nei neonati cui viene diagnosticata l'omocistinuria, l'obiettivo è prevenire lo sviluppo di sintomi e garantire uno sviluppo fisico e intellettuale normale.

Quando la diagnosi viene posta più tardi nel corso della vita e quando sono già presenti alcuni sintomi, l'obiettivo della terapia è quello di prevenire ulteriori complicazioni (come gli eventi trombotici quali ictus o attacchi cardiaci) e prevenire il peggioramento della sintomatologia.

Per raggiungere questi obiettivi, le varie modalità di trattamento mirano a ridurre i livelli di omocisteina nel sangue.

Il tipo di terapia dell'omocistinuria dipende soprattutto dalla risposta al trattamento con piridossina (la vitamina B6). Quindi l'omocistinuria si classifica e si può differenziare in 2 tipi:

*1. Omocistinuria responsiva alla piridossina*

*2. Omocistinuria non responsiva alla piridossina*

Non appena viene posta la diagnosi di omocistinuria tutti i pazienti, prima di iniziare un eventuale terapia dietetica, vengono sottoposti a un trattamento di prova con piridossina per stabilire se sono o no responsivi.

### 1. Omocistinuria responsiva alla piridossina

Per gli individui risultati responsivi alla piridossina (cioè quelli nei quali i valori di omocisteina si abbassano moltissimo con il trattamento con piridossina), l'assunzione di dosi elevate di piridossina (vitamina B6) costituirà la base del trattamento. Gli effetti collaterali sono rari; tuttavia se ha qualche dubbio consulti il suo medico.

### 2. Omocistinuria non responsiva alla piridossina

Nei pazienti i cui livelli di omocisteina non si abbassano dopo il trattamento con piridossina, è necessario ricorrere a ulteriori opzioni terapeutiche. Il paziente inizierà quindi un piano di trattamento "su misura" che sarà controllato da un medico esperto per raggiungere il miglior risultato possibile.

Il paziente può quindi ricevere tutti i trattamenti elencati qui di seguito o solo alcuni di essi.

**A) Dieta con apporto limitato di metionina:** per il trattamento dell'omocistinuria non responsiva alla piridossina si ricorre spesso a una dieta con apporto limitato di metionina per abbassare i livelli elevati di omocisteina. Questa particolare dieta viene prescritta da un medico in collaborazione con un dietologo e dovrà essere controllata regolarmente e modificata in funzione dei livelli ematici di omocisteina e metionina. La dieta si basa su 3 elementi:

*i) Evitare gli alimenti ad alto contenuto proteico come carne, uova, ecc.* Poiché però la metionina è un aminoacido essenziale, sarà necessario comunque assumere piccole quantità di proteine naturali presenti negli alimenti per garantire una crescita e uno sviluppo normali. La quantità di proteine naturali viene stabilita in modo preciso per ciascun paziente.

*ii) Assunzione di una bevanda proteica speciale priva di metionina.* Si tratta di una bevanda appositamente formulata contenente tutti gli aminoacidi tranne quello che aumenta i livelli di omocisteina-metionina. Poiché la quantità di proteine naturali consentita dalla dieta non è sufficiente a soddisfare il fabbisogno di proteine per il corpo, questa bevanda speciale (proteine sintetiche) rappresenta un elemento molto importante della dietoterapia in quanto fornisce tutti gli altri aminoacidi necessari per il nostro corpo ma non quello "dannoso" (la metionina). Possono anche essere necessari integratori a base di cisteina perché spesso, nelle persone con omocistinuria, i livelli di questo aminoacido sono bassi.

*iii) Consumare alimenti a basso contenuto proteico come frutta, verdura e prodotti speciali aprotici, disponibili in commercio, come farina/pane/pasta/riso/latte/ecc.* Questi alimenti speciali possono essere consumati senza limitazioni.

**B) Supplementazione vitaminica con piridossina, acido folico e vitamina B12:** l'aggiunta di queste vitamine o cofattori (piridossina, acido folico e vitamina B12) ha lo scopo di ottimizzare le attività degli enzimi del metabolismo della metionina (Si veda Fig. 2). Queste integrazioni a base di vitamine sono solitamente somministrate per via orale (per bocca), ma in alcuni momenti potrebbero essere necessarie delle iniezioni di vitamina B12.

**C) La betaina** è una sostanza contenuta naturalmente negli alimenti che attivando una via enzimatica diversa abbassa i livelli di omocisteina riconvertendola in metionina.

È molto importante che Lei prenda tutti i medicinali secondo la prescrizione del medico.

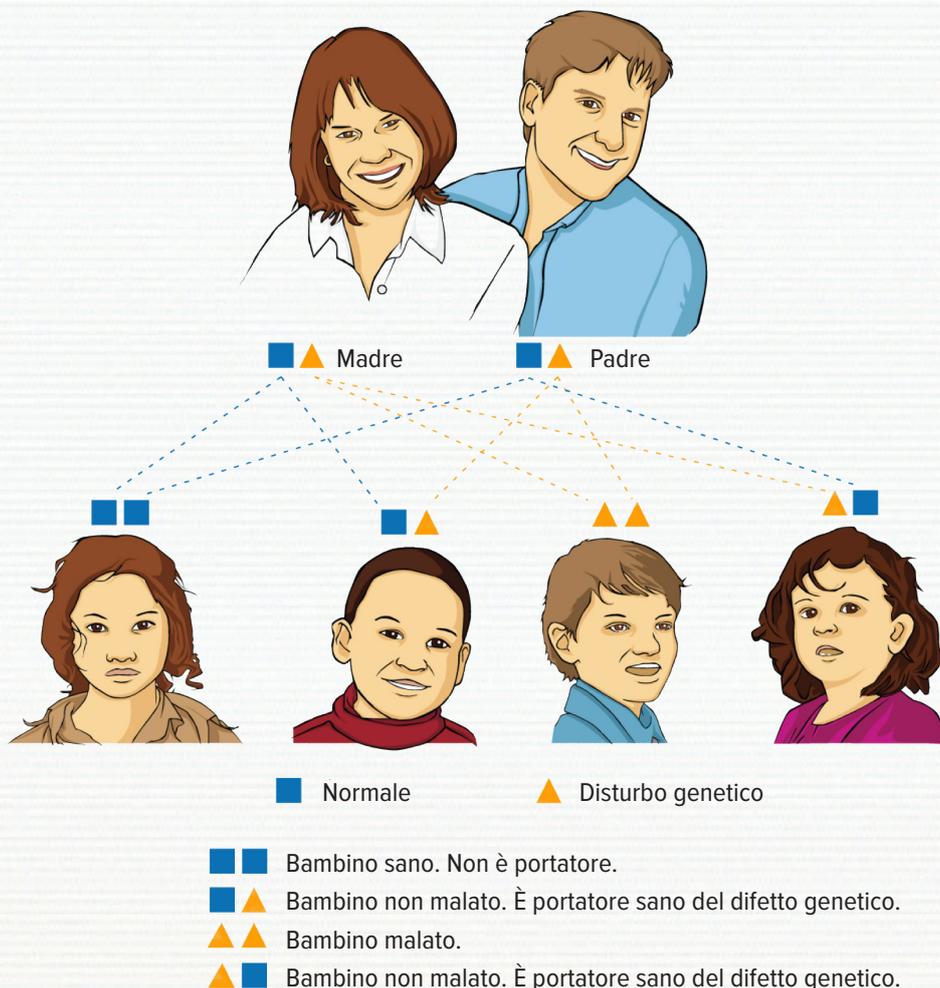
# Perché io o mio figlio soffriamo di questa condizione?

L'omocistinuria classica è una **malattia genetica**. Ciò significa che viene trasmessa tramite i geni e non è provocata da qualcosa che potrebbe essere successo durante la gravidanza. Le malattie genetiche sono ereditarie ed esistono diversi **modi di trasmissione** di una malattia ereditaria. Il modello di trasmissione ereditaria dell'omocistinuria è detto **autosomico recessivo** e si eredita da entrambi i genitori che sono portatori sani. In altre parole, tutti e due i genitori sono portatori sani dell'omocistinuria.

Le persone che hanno un gene CBS normale e un gene CBS mutato (omocistinuria) sono chiamate "**portatori**". I portatori stanno bene, e normalmente non hanno alcun sintomo della condizione. Quando entrambi i genitori sono portatori, questi hanno 1 possibilità su 4 (il 25%) che ogni gravidanza porti alla nascita di un bambino che avrà omocistinuria. C'è anche 1 possibilità su 2 (il 50%) che il bambino sia un portatore, come i genitori, e 1 su 4 (il 25%) che il bambino abbia ereditato i due geni normali.

Lo schema mostra come ciò avviene:

Figura 3:



## Quale sarà il futuro di mio figlio?

Come descritto in precedenza, il modo in cui l'omocistinuria si presenta è **molto variabile**. Si tratta comunque di una condizione che **dura tutta la vita** e che rende necessario un monitoraggio e visite specialistiche **regolari e continue**.

Per i neonati diagnosticati e trattati subito dopo la nascita, l'esito a lungo termine è eccellente e sono previste complicanze minime se il bambino ha un controllo metabolico ottimale. Un **buon controllo metabolico** costante nell'adolescenza e in età adulta assicura le migliori possibilità di avere una vita normale e sana.

In alcune persone la condizione non viene diagnosticata fino alla tarda infanzia o alla prima età adulta e quindi potrebbero essere presenti al momento della diagnosi dei sintomi come **difficoltà dell'apprendimento e problemi agli occhi**. Il trattamento per controllare i livelli di omocisteina è comunque importante anche in questi individui **per prevenire il peggioramento dei sintomi** già presenti e per evitare l'insorgenza di altre complicanze come l'ictus.

Oggi ci sono molti adulti in cui l'omocistinuria è stata diagnosticata in epoca neonatale oltre 30 anni fa, che conducono una vita normale, si sono fatti una famiglia, hanno avuto un'istruzione universitaria e svolgono lavori di tutti i tipi.

Se lo desidera, il suo medico potrebbe essere in grado di metterla in contatto con altre famiglie con lo stesso problema.

## Gravidanza

Ove possibile, tutte le gravidanze devono essere pianificate e lo specialista deve fornire un'adeguata consulenza prima del concepimento.

Durante la gravidanza, l'assistenza verrà prestata sia dallo **specialista** che dall'equipe di **ostetricia**. In questo modo si garantisce che la madre e il bambino ricevano l'assistenza massima disponibile per tutta la durata della gravidanza. È probabile che Lei sia sottoposta a un **attento monitoraggio** e che alcuni elementi del trattamento, forse la dieta o i farmaci, subiscano variazioni.

Uno scarso controllo metabolico durante la gravidanza aumenta il rischio di complicazioni, in particolare di aborto spontaneo e trombosi, quindi il controllo dei livelli di omocisteina è particolarmente importante e potrebbero essere prescritti fluidificanti del sangue (in collaborazione con

un ematologo) per ridurre il rischio di trombosi durante la gravidanza e per un periodo massimo di 10 settimane dopo il parto.

Attenendosi ai trattamenti prescritti è di solito possibile prevenire eventuali complicanze, si può prevedere un buon esito per la madre e per il bambino e sono state segnalate molte gravidanze e nascite giunte a una conclusione positiva.

Le donne che assumono la pillola anticoncezionale devono consultare il proprio medico se viene loro diagnosticata omocistinuria poiché il maggior rischio di trombosi dovuto alla malattia può peggiorare con l'assunzione di contraccettivi.

## *Esito a lungo termine per i pazienti trattati affetti da omocistinuria*

È stato dimostrato che i pazienti nei quali la malattia è stata diagnosticata con lo screening neonatale o nei primissimi momenti dell'infanzia e sono stati sottoposti a trattamento precoce e che hanno raggiunto un **buon controllo metabolico** possono vivere una **vita normale**.

Per coloro che mostravano già dei sintomi all'epoca della diagnosi, il trattamento con un buon controllo metabolico si è dimostrato in grado di **interrompere ulteriori acutizzazioni dei sintomi** e di **migliorare la qualità della vita**.

Qualora le servisse maggiore assistenza per seguire trattamento, si rivolga al suo medico.

## *Voyages*

I viaggi non devono rappresentare un ostacolo per le persone con omocistinuria, ma è prudente prendere **precauzioni** ragionevoli se si pianifica un lungo viaggio o se si va all'estero.

È ragionevole verificare che la destinazione abbia strutture mediche adeguate qualora Lei si ammalasse mentre è via.

È assolutamente necessario **continuare a seguire la dieta** e ad assumere i farmaci mentre si è via e assicurarsi di avere con sé scorte sufficienti per tutto il viaggio.

Nel caso in cui sia previsto un lungo volo in aereo ne discuta con il suo medico visto che potrebbero essere necessarie ulteriori **precauzioni per prevenire la trombosi**, come assicurarsi di bere molti liquidi durante il viaggio, usare calze da viaggio a compressione graduata (disponibili nelle farmacie), muoversi ed evitare agenti sedativi (come pillole per dormire o alcool).

Lei deve portare con sé alcune informazioni riguardanti la natura della malattia di cui soffre: l'omocistinuria è **una condizione rara** e molti medici non l'hanno mai incontrata. Queste informazioni possono essere fornite dal medico curante e/o dallo specialista. Per periodi di lunga permanenza all'estero, il medico curante/specialista potrebbe essere in grado di indicare un medico del posto che potrebbe controllare le cure.

## Glossario

**Aminoacidi:** gli elementi fondamentali delle proteine

**Screening neonatale:** un esame effettuato su poche gocce di sangue cui sono sottoposti i bambini nei primi giorni di vita per verificare se sono presenti disturbi genetici/metabolici. In alcuni Paesi questo screening comprende anche l'omocistinuria.

**Enzima:** una proteina del corpo che favorisce le reazioni chimiche

**Cofattore:** un composto presente in natura (una vitamina) che è necessario affinché un enzima agisca nel modo giusto

**Per via orale:** dalla bocca

**Pediatra:** un medico specializzato nella cura dei bambini

**Metionina:** un aminoacido che viene convertito in omocisteina nel corpo

**Omocisteina:** l'amminoacido presente in livelli elevati nell'omocistinuria

**Cistationina beta-sintasi (CBS):** l'enzima carente nell'omocistinuria

**“Buon controllo metabolico”:** quando i livelli di omocisteina si mantengono entro il range desiderato in modo da minimizzare le complicanze





Per ulteriori informazioni e recapiti di organizzazioni di pazienti:

[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)

In caso di domande o dubbi sul trattamento o su un qualsiasi altro aspetto dell'omocistinuria, si rivolga al medico, all'infermiere, allo specialista o al dietologo.

Questo opuscolo nasce dal progetto E-HOD che è stato sovvenzionato dall'Unione Europea. Per ulteriori informazioni:

[http://ec.europa.eu/health/programme/policy/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/programme/policy/index_en.htm)

E-HOD desidera ringraziare in modo particolare la Dott.ssa Sufin Yap per il suo contributo al testo originale di questo opuscolo.