

Deficiências de metilação

Um guia para doentes, pais e famílias



Conteúdo

Introdução	3
O que é metabolismo?	3
O que é uma deficiência metabólica? O que é uma doença metabólica?	4
O que significa uma doença hereditária do metabolismo?	4
Deficiências de metilação e metabolismo da metionina	5
Quais são os sinais e sintomas das deficiências de metilação?	7
Tratamento	8
Porque é que eu ou o meu filho temos esta doença?	10
Como é que isto acontece?	11
Pode ser feito diagnóstico pré-natal?	12
O que reserva o futuro para o meu filho?	12
Escola e educação	13
Gravidez	13
Viagens	14
Glossário	14
Notas	15

Introdução

Você ou o seu filho foram diagnosticados com uma doença classificada como uma deficiência de metilação. Deficiências de metilação fazem parte do grupo das doenças metabólicas. Até ao momento, foram descritas quatro doenças de metilação, todas muito raras. Estas são: **deficiência em metionina adenosiltransferase** (deficiência em MAT), **deficiência em glicina-N-metiltransferase** (deficiência em GNMT), **deficiência em S-adenosil-homocisteína hidrolase** (deficiência em SAHH) e **deficiência na adenosina cinase** (deficiência em AK). Estas quatro deficiências de metilação têm algumas características em comum, mas são também muito diferentes em outros aspetos. Este folheto pretende dar informação comum às quatro deficiências de metilação, mas também descrever características específicas de cada doença individualmente.

Inicialmente, a informação acerca de doenças como 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.

O que é metabolismo?

Tal como outras funções do nosso corpo, como por exemplo a cardíaca, renal ou cerebral, o metabolismo também é uma função que deve ser eficiente de modo a assegurar uma vida saudável. Muitos dos compostos do nosso corpo, alguns provenientes dos alimentos outros produzidos pelo corpo, não permanecem na mesma forma e são transformados noutros compostos ou, por outras palavras, são **metabolizados** (ver Figura 1). Normalmente, anotamos esta transformação com setas entre o composto original e o composto produzido. Frequentemente para que a correta transformação seja possível, são necessários outros “compostos ajudantes” chamados **enzimas**.

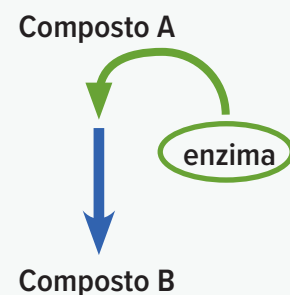


Figura 1 Reacção metabólica – transformação do composto A no composto B com a ajuda de uma enzima

O que é uma deficiência metabólica?

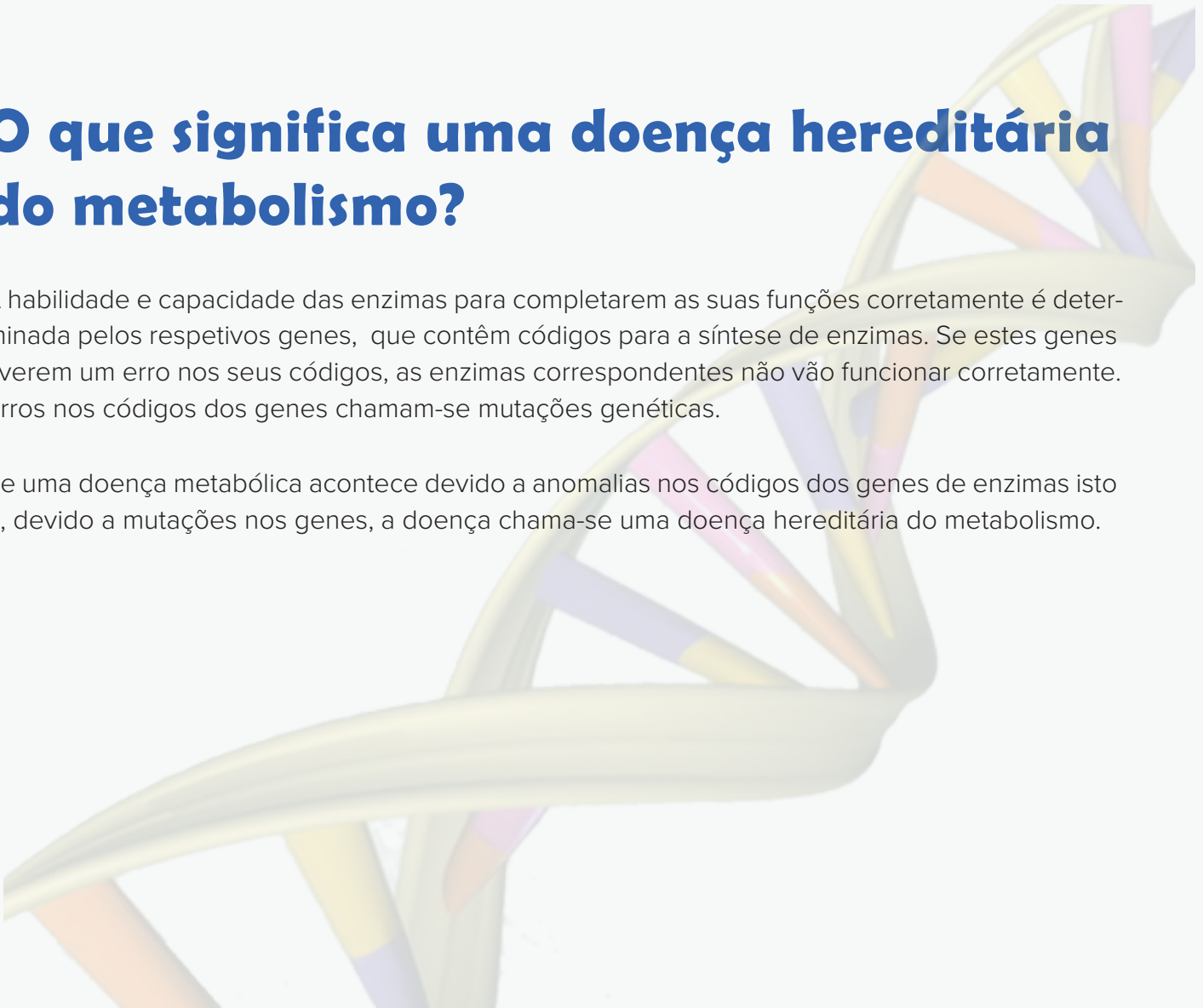
O que é uma doença metabólica?

Quando um composto é suposto ser metabolizado noutro composto e isso não acontece devido à falta de uma enzima ou à sua função pouco eficiente, dizemos que se trata de uma “deficiência metabólica”. As consequências de uma transformação insuficiente são a acumulação do composto que tem de ser metabolizado e falta do composto que tem de ser produzido. Dependendo da deficiência, ambos os cenários podem ter uma influência negativa na saúde. Se uma deficiência metabólica estiver associada com sinais e sintomas, dizemos que se trata de uma doença metabólica. A maioria das doenças metabólicas acontecem devido à atividade insuficiente de uma enzima, incluindo todas as doenças de metilação, tópico deste folheto.

O que significa uma doença hereditária do metabolismo?

A habilidade e capacidade das enzimas para completarem as suas funções corretamente é determinada pelos respetivos genes, que contêm códigos para a síntese de enzimas. Se estes genes tiverem um erro nos seus códigos, as enzimas correspondentes não vão funcionar corretamente. Erros nos códigos dos genes chamam-se mutações genéticas.

Se uma doença metabólica acontece devido a anomalias nos códigos dos genes de enzimas isto é, devido a mutações nos genes, a doença chama-se uma doença hereditária do metabolismo.



Deficiências de metilação e metabolismo da metionina

Deficiências de metilação são doenças do metabolismo da metionina. A metionina é um aminoácido essencial. Estes aminoácidos não podem ser sintetizados pelo corpo e têm de ser fornecidos através da dieta. Os aminoácidos resultam da degradação de proteínas. As proteínas podem provir da dieta ou de outras proteínas do nosso corpo durante períodos de jejum ou restrição de alimentos (Figura 2). No nosso corpo, os aminoácidos são usados como blocos de construção para a produção de novas proteínas necessárias para o crescimento, reparação de tecido e muitas outras funções

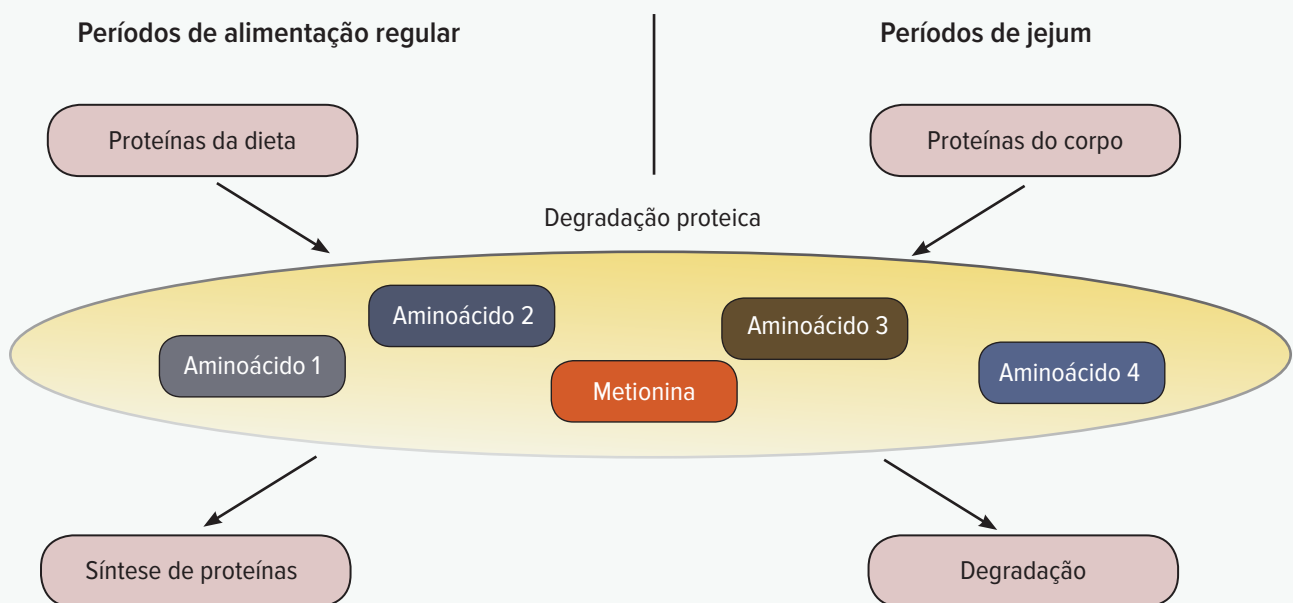


Figura 2. Metabolismo de aminoácidos

O metabolismo da metionina é complexo. Este encontra-se exemplificado de uma forma simplificada na Figura 3 para mostrar de um modo mais claro onde se encontram as deficiências de metilação. A metionina é metabolizada a S-adenosil-metionina por uma enzima chamada **metionina adenosiltransferase (MAT I/III)**. A S-adenosil-metionina é um químico envolvido na transferência de grupos metil (CH₃). Muitas reações no nosso corpo dependem de grupos metil, o que leva a que a produção de S-adenosil-metionina seja um processo essencial na maioria das células.

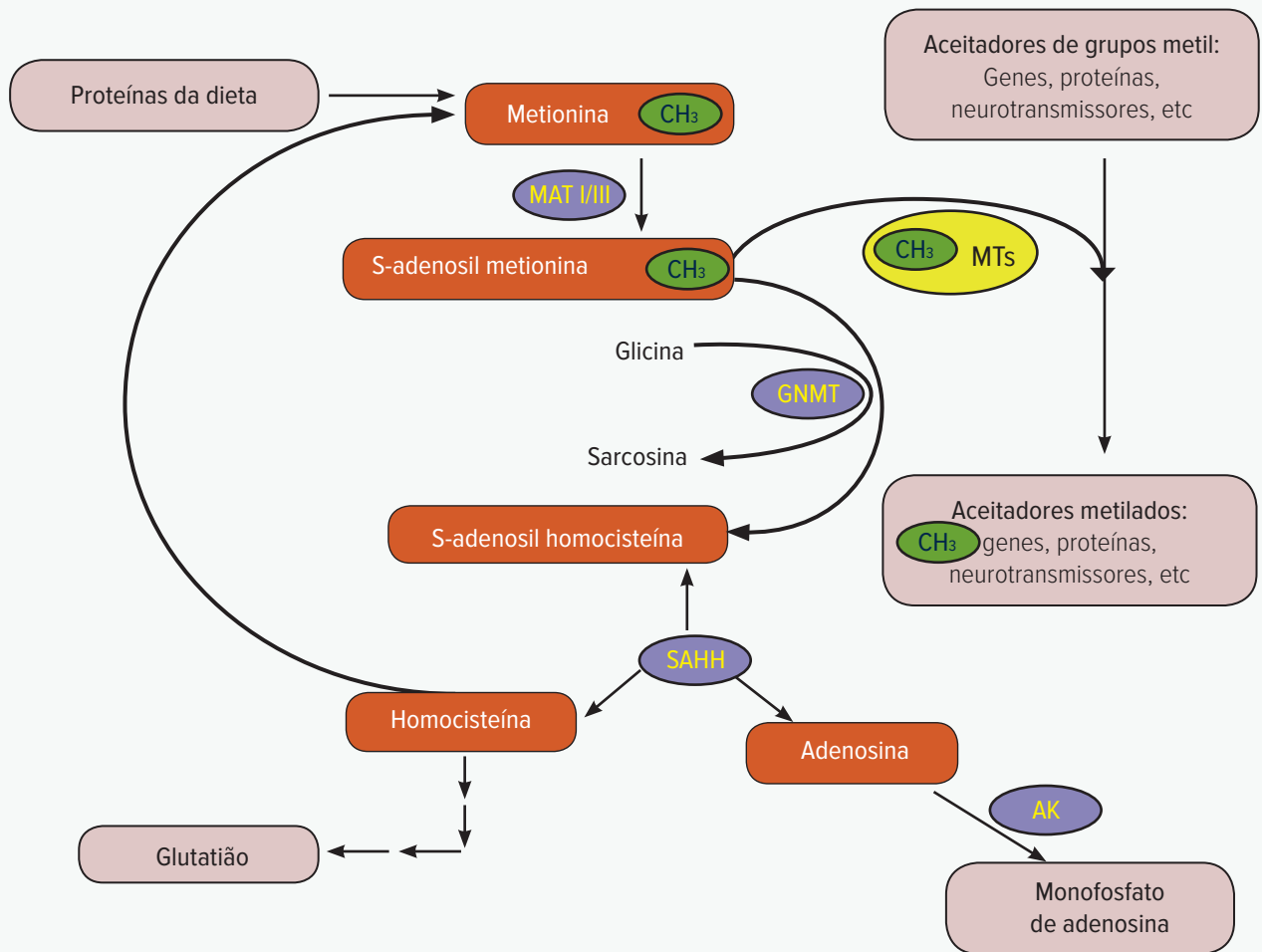


Figura 3. Metabolismo da metionina. Os círculos a roxo mostram enzimas cujas deficiências estão incluídas nas deficiências de metilação descritas neste folheto.

A transferência de grupos metil encontra-se ilustrada na Figura 3 usando a abreviatura CH₃. A transferência de um grupo metil, bem como a metilação de várias moléculas não funciona normalmente nas quatro deficiências de metilação.

A remoção de um grupo metil da S-adenosil-metionina por uma das várias metiltransferases, resulta na formação de S-adenosil-homocisteína. Uma destas metiltransferases é chamada de **glicina-N-metiltransferase (GNMT)**. A deficiência desta enzima é chamada de deficiência em glicina N-metiltransferase.

A S-adenosil-homocisteína é metabolizada em homocisteína e adenosina pela enzima **S-adenosil-homocisteína hidrolase (SAHH)**.

A homocisteína pode ser metilada novamente a metionina ou degradada noutro aminoácido, a cisteína. A adenosina é posteriormente metabolizada pela enzima **adenosina cinase (AK)** formando monofosfato de adenosina. Tanto a deficiência em S-adenosil-homocisteína hidrolase como a deficiência em adenosina cinase são deficiências de metilação.

Quais são os sinais e sintomas das deficiências de metilação?

Os sinais e sintomas das doenças de metilação são diferentes dependendo da doença. Para além disso, os sinais e sintomas de cada deficiência de metilação podem variar de pessoa para pessoa, e podem ocorrer em idades ou circunstâncias diferentes. Assim, a descrição que se segue para cada doença é representativa mas irá variar dependendo da pessoa. Além disso, uma vez que as deficiências de metilação são muito raras os médicos têm uma experiência limitada com estas doenças, o que significa que não sabemos tudo acerca deste grupo de doenças.

Deficiência em metionina adenosiltransferase

Esta doença parece ser inofensiva na maioria dos doentes. Os sintomas relatados são na sua maioria neurológicos. Estes incluem deterioração do desenvolvimento psicomotor, tremores, desordens de movimento, dores de cabeça, movimentos oculares descontrolados, aumento dos reflexos tendinosos e deficiências na linguagem e aprendizagem. A doença pode estar associada com um odor corporal pouco usual devido a uma elevada concentração de metionina. Foi observada hepatomegalia (aumento do fígado) num doente, apesar de poder não ser devido à doença.

Os sintomas podem desenvolver-se ao longo do tempo, à medida que os doentes envelhecem. Indivíduos com uma deficiência enzimática severa e maior concentração de metionina no plasma parecem ter um maior risco de desenvolvimento de problemas clínicos. No entanto, mesmo aqueles com ausência total de enzima (provada ou assumida) podem ser assintomáticos, sem sinais clínicos ou anomalias na imagiologia cerebral.

Deficiência em glicina N-metiltransferase

Esta doença é muito rara e foi diagnosticada em apenas cinco pessoas. Todos os casos apresentaram-se na infância. Duas crianças apresentavam um fígado aumentado e uma criança mostrava ganho de peso inadequado. As outras crianças eram assintomáticas (não apresentavam quaisquer sintomas clínicos). Todas as crianças apresentavam anomalias bioquímicas moderadas, indicativas de doença no fígado.

Deficiência em S-adenosil-homocisteína hidrolase

Esta doença é muito rara e, até à data, foi provada estar presente em apenas dez pessoas. Nove casos eram pediátricos e um era adulto. Duas das crianças que morreram tinham uma forma severa da doença. Ambas nasceram inchadas, provavelmente devido a uma produção insuficiente de proteína no fígado. A conseqüente falta de proteínas plasmáticas resultaria na incapacidade de

manter fluido nas veias. Estas crianças sofriam de debilidade muscular, afetando também músculos importantes na respiração. Sofriam ainda de algumas anomalias cerebrais, maioritariamente no tronco cerebral e no cerebelo.

Todos os outros doentes parecem apresentar uma forma moderada da doença. Os sintomas incluem atraso no desenvolvimento psicomotor com apoio independente e andar tardio, hipotonia muscular e debilidade (na sua maioria à nascença) e ausência de reflexos tendinosos. Alguns doentes apresentavam letargia, falta de interesse e fraco controlo da cabeça. A maioria dos doentes mostravam sinais de estrabismo. Muitos apresentavam anomalias comportamentais, frequentemente na forma de défice de atenção e hiperatividade. Alguns doentes apresentam deficiências de coagulação (a capacidade do corpo coagular o sangue), quer seja por uma tendência mais elevada de sangramento ou por apresentar coagulação sanguínea inapropriada (trombose).

Deficiência em adenosina cinase

Esta doença foi diagnosticada em apenas 20 doentes. Estes apresentavam diferentes combinações de atraso psicomotor, hipotonia muscular, anomalias morfológicas (especialmente testa proeminente), epilepsia, baixos níveis de açúcar no sangue e doença hepática. Esta doença manifesta-se tipicamente no período neonatal com hipotonia muscular, icterícia e doença hepática caracterizada essencialmente pelo abrandamento do fluxo biliar. Todos os doentes apresentavam testa proeminente, hipotonia muscular e atraso psicomotor ou deficiência intelectual. Alguns doentes apresentavam anomalias cardíacas e outras deficiências auditivas.

Tratamento

O tratamento das deficiências de metilação depende da doença. Em alguns doentes apenas é possível tratar os sintomas e não a causa da doença. O tratamento de sintomas normalmente tem como objetivo reduzir os sinais e sintomas para conforto e bem estar do doente.

Deficiência em metionina adenosiltransferase

Esta doença parece ser inofensiva na maioria dos doentes; assim, o tratamento só é necessário em indivíduos que apresentem sinais e sintomas descritos no capítulo anterior. Pensa-se que doentes cuja concentração plasmática de metionina excede os 600 $\mu\text{mol/L}$ têm um maior risco de desenvolver sintomas, e como tal podem também necessitar de tratamento. Em doentes com metionina elevada ou doentes sintomáticos, o objetivo de tratamento é o de reduzir a concentração de metionina plasmática e manter a concentração de S-adenosilmetionina dentro dos níveis normais.

O tratamento inclui uma dieta baixa em proteína, semelhante a uma dieta vegetariana. Os doentes devem evitar ou restringir o consumo de carne (incluindo peixe e aves), produtos derivados da carne, ovos, leite e laticínios. Esta dieta deve ser adaptada às necessidades pessoais, em colaboração com o seu médico e dietista. Uma vez que a metionina entra no corpo como um bloco de construção para proteína, a redução de proteína reduz também o consumo de metionina. Uma bebida em pó que substitui a proteína, especialmente formulada sem metionina, também está disponível. Uma vez que a pequena quantidade de proteína natural permitida na dieta não é suficiente para cumprir os níveis diários recomendados de proteína, esta bebida especial (proteína sintética) é uma parte muito importante da dieta pois fornece todos os outros aminoácidos necessários para o corpo sem a metionina ‘prejudicial’.

Uma opção de tratamento adicional é fornecer S-adenosil-metionina oralmente, especialmente se os níveis de S-adenosil-metionina no plasma forem muito baixos ou se a restrição de metionina não levar a uma melhoria dos sintomas. Este tratamento pode ser prescrito pelo seu médico como produto farmacêutico.

Deficiência em glicina N-metiltransferase

No primeiro doente relatado, uma dieta baixa em proteína e metionina resultou na normalização dos níveis de metionina e S-adenosil-metionina no plasma, indicando que a doença ou pelo menos a anomalia bioquímica pode ser modificada. Este tratamento pode ser necessário se os níveis de metionina no sangue ultrapassarem concentrações de cerca de 600 $\mu\text{mol/L}$, que parecem ser um risco para o desenvolvimento dos sintomas descritos no capítulo sobre a deficiência em MAT I/III. Para além disso, é necessário um controlo apertado uma vez que estudos em animais sugerem que o prognóstico a longo prazo pode ser desfavorável devido ao risco de desenvolvimento de várias formas de doença hepática.

Deficiência em S-adenosil-homocisteína hidrolase

Uma dieta baixa em proteína, especialmente quando iniciada cedo, parece ser benéfica para alguns doentes. Trata-se de uma dieta semelhante a uma dieta vegetariana. Os doentes devem evitar ou restringir o consumo de carne (incluindo peixe e aves), produtos derivados da carne, ovos, leite e laticínios. Esta dieta deve ser adaptada às necessidades pessoais, em colaboração com o seu médico e dietista. Uma vez que a metionina entra no corpo como um bloco de construção para a proteína, a redução de proteína reduz também o consumo de metionina. Uma bebida em pó que substitui a proteína, especialmente formulada sem metionina, também está disponível. Uma vez que a pequena quantidade de proteína natural permitida na dieta não é suficiente para cumprir os níveis diários recomendados de proteína, esta bebida especial (proteína sintética) é uma parte muito importante da dieta pois fornece todos os outros aminoácidos necessários para o corpo sem a metionina ‘prejudicial’.

Esta dieta baixa em metionina resulta numa redução da concentração de S-adenosil-homocisteína, que é considerada prejudicial nestes doentes. Acredita-se que concentrações elevadas de S-adenosil-homocisteína reprimem a produção de outras substâncias necessárias para um corpo saudável. Assim, a suplementação destas substâncias cuja produção se encontra limitada parece ser justificada. Estas substâncias são a fosfatidilcolina e a creatina. A cisteína também pode estar reduzida e é suplementada para assegurar a formação do glutationa, um composto anti-stress. A cisteína habitualmente encontra-se na forma de N-acetil-cisteína, um medicamento também usado para ajudar a combater a tosse. Devido ao número reduzido de doentes com esta doença, temos uma experiência limitada com estas opções de tratamento. A debilidade muscular pode ser melhorada através de ginástica médica como terapia de suporte. O mesmo acontece com apoio psicológico e educativo.

Deficiência em adenosina cinase

Uma dieta baixa em metionina levou à melhoria da doença hepática em muitos doentes, mas os problemas neurológicos mantiveram-se. O medicamento diazóxido mostrou ser eficaz no tratamento dos baixos níveis de açúcar no sangue, isto é, hiperinsulinémia. Uma terapia antiepilética otimizada e apoio multidisciplinar, dependendo das necessidades de cada indivíduo, são componentes essenciais da assistência médica.

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

As deficiências de metilação 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 metilação 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 metilação 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).

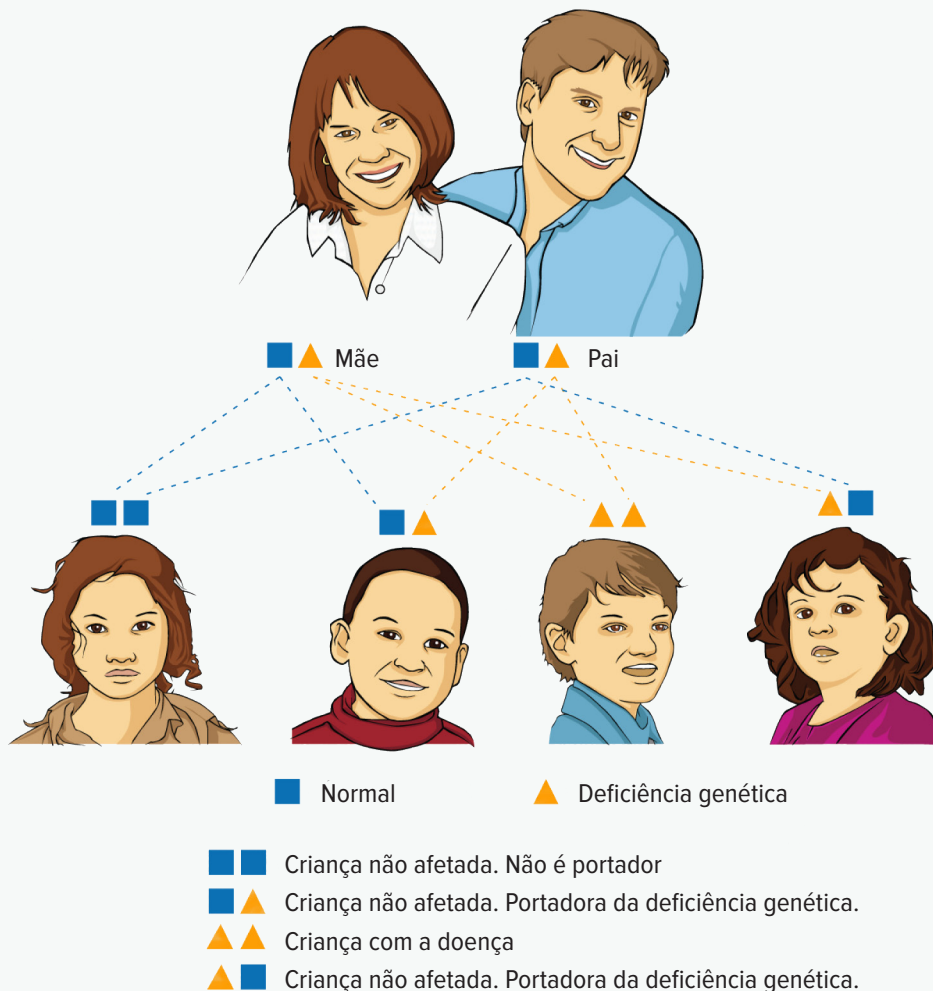


Figura 4. Modo de hereditariedade das deficiências de metilação.

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 deficiência de metilação.

Os genes são constituídos por ADN, por vezes chamado de ‘código genético’, e são armazenados em filamentos chamados cromossomas, dentro do núcleo do óvulo ou do espermatozoide (e em última análise, nas células do feto formado). Cada um de nós tem aproximadamente 20,000 genes (armazenados ao longo de 23 pares de cromossomas).

Pode ser feito diagnóstico pré-natal?

O diagnóstico pré-natal é possível para as quatro deficiências de metilação, normalmente por análise genética, mas a sua indicação depende da doença, atitudes parentais e outros fatores que devem ser avaliados com cuidado no contexto de um aconselhamento genético por um especialista ou uma equipa de especialistas com experiência em doenças metabólicas e em diagnóstico pré-natal. É altamente recomendado que a gravidez seja planeada e discutida antecipadamente com a equipa especializada em obstetrícia metabólica.

O que reserva o futuro para o meu filho?

Todas as doenças de metilação são doenças para toda a vida, que requerem tratamento, monitorização e visitas a clínicas especializadas a vida toda. Pode ser necessário tratamento e este vai depender da doença, da sua fase e intensidade.

Devido ao conhecimento e experiência limitados com este grupo de doenças, não pode ser dado um prognóstico preciso para a doença. Pode assumir-se que a deficiência em metionina adenosiltransferase deverá ter um bom prognóstico e boa qualidade de vida, caso seja monitorizada de forma adequada e tratada quando necessário. Até ao momento, não existem provas de que a deficiência em glicina N-metiltransferase leve a um risco de saúde significativo. Contudo, esta doença é tão rara que o prognóstico é apenas especulativo. Parece que a qualidade de vida e prognóstico da deficiência em S-adenosil-homocisteína hidrolase depende da forma e severidade da doença. Pelo menos nas formas moderadas e brandas, parece haver espaço para intervenções terapêuticas benéficas e estes doentes podem ter uma qualidade de vida aceitável e participar em muitas das atividades do dia a dia. Além disso, existe esperança que o progresso médico resultará em mais benefícios para estes doentes. O mesmo será verdade para a deficiência em adenosina cinase, onde apesar de os primeiros casos descritos parecerem pouco suscetíveis a tratamento que possa assegurar uma boa qualidade de vida, dados recentes sugerem a existência de formas mais brandas da doença.

Escola e educação

A experiência atual tem demonstrado que crianças com deficiência em metionina adenosiltransferase ou glicina N-metiltransferase podem frequentar a escola normalmente. Podem surgir dificuldades em doentes com deficiência em metionina adenosiltransferase, especialmente os que apresentem uma concentração de metionina plasmática muito elevada.

Dependendo da gravidade da doença em cada indivíduo, doentes com deficiência em S-adenosil-homocisteína hidrolase podem frequentar a escola mas na sua maioria necessitam de seguir um plano educacional adaptado para crianças com atraso no desenvolvimento. Até ao momento, a deficiência em adenosina cinase parece ser demasiado severa para permitir que as crianças frequentem a escola regular.

Gravidez

Foram reportadas quatro gravidezes numa mãe com deficiência em metionina adenosiltransferase. Não foram observados efeitos adversos na mãe com deficiência em metionina adenosiltransferase e três dos bebés nasceram saudáveis. Num dos embriões foi detetada paragem do desenvolvimento embrionário às 10-11 semanas de gestação. No entanto, não é conhecida nenhuma relação com a deficiência em metionina adenosiltransferase. Não foram reportadas gravidezes nas outras doenças de metilação.

Na deficiência em metionina adenosiltransferase, é aconselhado que todas as gravidezes sejam planeadas e deve ser providenciado cuidado médico pré-conceção com o seu médico especialista. Se a mulher grávida está numa dieta baixa em proteína, esta deverá ser ajustada e monitorizada com cuidado antes da conceção e durante a gravidez. Deve ser providenciado um cuidado semelhante caso uma mulher com deficiência em S-adenosil-homocisteína hidrolase fique grávida enquanto estiver submetida a dieta. Além disso, os problemas de coagulação nesta doença devem ser cuidadosamente avaliados e se necessário, deverá ser iniciado tratamento adequado.

Viagens

Além do cuidado com os problemas de saúde que não são específicos para este grupo de doenças, como por exemplo epilepsia, viajar não deverá trazer barreiras adicionais para alguém com uma deficiência de metilação. Contudo, é aconselhável tomar precauções se estiver a planear uma viagem longa ou para o estrangeiro.

Se o doente estiver numa dieta, é aconselhável que tenha os nutrientes adequados para a duração da viagem. O mesmo acontece no caso de medicamentos.

É recomendado que o doente ou a sua família leve consigo alguma informação acerca da sua doença, uma vez que deficiências de metilação são doenças raras e muitos médicos não se terão deparado com elas antes. Esta informação pode-lhe ser dada pela sua equipa médica. Para períodos longos no estrangeiro, a sua equipa médica pode tentar 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 permite que reações químicas aconteçam mais rapidamente

Metionina: um aminoácido que é convertido em homocisteína no corpo



Para mais informação e contatos 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 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

O E-HOD gostaria de fazer um agradecimento especial à rede Eurowilson por gentilmente partilhar as ilustrações usadas neste folheto www.eurowilson.org.