

P-06

HOMOCISTINÚRIA CLÁSSICA – DOENÇA MUITO RARA EM PORTUGAL COM RISCO TROMBÓTICO ASSOCIADO

Filipa Ferreira¹, Célia Carmona¹; Sónia Ramos¹; Helena Fonseca¹, Cármen Sousa¹, Hugo Rocha¹, Ana Marcão¹, Laura Vilarinho^{1,2}

¹ Unidade de Rastreio Neonatal Metabolismo e Genética, Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Porto

² Unidade de Desenvolvimento e Investigação, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Porto
filipa.ferreira@insa.min-saude.pt

A Homocistinúria Clássica (Hcu, OMIM #236200) resulta do défice na enzima cistationina beta-sintase (CBS; EC 4.2.1.22), e é uma doença autossómica recessiva rara, do metabolismo da metionina. A CBS é a primeira enzima da via da trans-sulfuração do ciclo da metionina, e utiliza a piridoxal 5-fosfato como cofator.

A prevalência da Homocistinúria na Europa é de 1:100,000 nados-vivos, sendo que a nível mundial, essa prevalência está estimada em 1:344,000 (Mudd *et al.* 2001).

É uma doença multissistémica, caracterizada pela acumulação de metionina e homocisteína no plasma e homocistina na urina, e que quando não tratada origina perturbações ao nível dos sistemas ocular, ósseo, nervoso central e vascular (Mudd *et al.* 2001). Sem tratamento, 50% dos doentes morre antes da idade dos 30 anos, regra geral em resultado de trombo-embolismos arteriais (Testai & Gorelick 2010).

A compreensão da patogénese dos eventos trombo-embólicos associados à homocistinúria poderá ajudar na definição dos riscos em doentes não portadores de homocistinúria, mas com níveis aumentados de homocisteína plasmática.

Presentemente conhecem-se mais de 170 mutações no gene CBS (<http://cbs.lfl.cuni.cz>). A correlação genótipo-fenótipo é importante para definir o prognóstico desta patologia, pois permite estabelecer a correlação entre os dois fenótipos bioquímicos distintos e/ou as formas moderadas ou graves associadas com a inativação parcial ou total da atividade desta enzima (Mudd *et al.* 2001).

Desde a implementação do Rastreio Metabólico Alargado, em 2004, nos 850,000 recém-nascidos rastreados, foram identificados dois casos de Homocistinúria Clássica (prevalência 1:425,000) (Marcão *et al.* 2015). Num total, foram caracterizados molecularmente na Unidade de Rastreio Neonatal, 15 doentes (confirmados bioquimicamente) com Homocistinúria Clássica, tendo-se verificado que a mutação prevalente é p.T191M (c.572C>T, 23,3%), o que está de acordo com a bibliografia (Urreizti *et al.* 2003; Urreizti *et al.* 2006), seguindo-se a mutação p.L338P, com uma prevalência de 16,7%. As restantes mutações apresentam prevalências de 10% (p.G351R, p.I278T), 6,7% (p.R336C, p.Asp86Thrfs*16, p.V178GfsX23) e 3,3% (p.P49L, p.A159Q, p.K523SfsX18). Foram identificadas duas mutações novas, p.G351R e p.A159Q. O polimorfismo p.Y233Y (c.699C>T) foi encontrado em 50% dos alelos, mes-

mo nos indivíduos negativos para mutações patogénicas no gene CBS.

O conhecimento do espectro mutacional da Homocistinúria Clássica em Portugal é importante, não só para conhecer a epidemiologia molecular desta doença no nosso país, mas porque a correlação genótipo-fenótipo descrita nesta patologia permite, a partir das mutações identificadas em cada doente, fazer o prognóstico da evolução clínica e da resposta à piridoxina.