

32. Saúde Humana

Alterações Psiquiátricas e Qualidade de Vida em Pacientes com Homocistinúria Clássica

Donis, Karina C; Kalil, Marco A.B; Perrone, Solanger G; Teruya, Kátia; Vanz, Ana P; Vairo, Filippo P; Schwartz, Ida V.D.

karinacdonis@gmail.com; marcoantoniok@hotmail.com; sperrone@hcca.edu.br;

teruya.katia@gmail.com; vanzanapaula@gmail.com; fvairo@hcca.edu.br;

ischwartz@hcca.edu.br

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Resumo

Objetivo: caracterizar o quadro psiquiátrico e a qualidade de vida (QoL) em uma coorte de pacientes com Homocistinúria Clássica (HCU). Métodos: estudo transversal, através da aplicação das escalas BPRS, Escala de Ansiedade de Beck, Escala de Depressão de Hamilton e Escala de Depressão de Beck (BDI) em 8 pacientes não responsivos à piridoxina e estudo retrospectivo avaliando qualidade de vida por meio da aplicação do questionário WHOQOL-Brief em 11 pacientes com HCU. Resultados: 5 pacientes avaliados apresentaram sintomas de depressão mínimos, 2 pacientes apresentaram sintomas leves, e 1 paciente sintomas moderados a graves. Para ansiedade, 5 pacientes apresentaram sintomas mínimos, 1 paciente apresentou sintomas leves e 2 pacientes apresentaram sintomas moderados. Cinco pacientes apresentaram algum sintoma relacionado à esquizofrenia. Em relação a QoL, todos pacientes apresentaram diagnóstico tardio e apenas 2 tinham $QI > 70$ (Teste WASI). Os pacientes responsivos à piridoxina foram comparados com os não responsivos à piridoxina mostrando melhor pontuação nos aspectos psicológicos e sociais no primeiro grupo. Os 2 pacientes com tratamento foram comparados com os 9 sem tratamento mostrando um melhor escore no aspecto psicológico no primeiro grupo. Conclusão: este é o primeiro estudo que descreve QoL em pacientes HCU, mostrando uma diferença no aspecto psicológico e social, conforme o tipo de tratamento.

Palavras chaves: Homocistinúria Clássica, Qualidade de Vida, Alterações psiquiátricas.

Introdução

A Homocistinúria Clássica (HCU) ou Deficiência de Cistationina β -Sintase (CBS) é uma doença autossômica recessiva, rara, que resulta na alteração do metabolismo dos aminoácidos sulfurados (SAA), com aumento dos níveis de homocisteína (Hcy), metionina, S adenosil homocisteína e redução de cistationina e cisteína (1). Do ponto de vista clínico, a HCU pode ser classificada em três formas: responsiva à piridoxina (vitamina B6), não responsiva à piridoxina e com resposta intermediária à piridoxina (1,2). A prevalência mundial de HCU é de 1:1800 a 1:900,000 (3).

A HCU é uma doença multissistêmica de curso lento e progressivo. Sem o diagnóstico e tratamento precoces, os pacientes com HCU apresentam um quadro clínico caracterizado por anormalidades nos sistemas ocular, ósseo, vascular e sistema nervoso central (1,2). Há poucos dados na literatura sobre quadro psiquiátrico relacionado com HCU. Os pacientes podem apresentar transtorno de personalidade, esquizofrenia, ansiedade, depressão, comportamento obsessivo compulsivo e episódios psicóticos (4,5,6). Os sintomas psiquiátricos podem ser o primeiro sinal da doença (7,8).

Todos os pacientes devem receber tratamento com suplementação de ácido fólico e vitamina B12 se houver deficiência.

O tratamento recomendado para pacientes responsivos é o uso de piridoxina 10 mg/Kg/dia evitando doses acima de 500 mg/dia por risco de neuropatia periférica. O uso do tratamento dietético deve ser considerado para os pacientes que não atingiram níveis ideais de Hcy apenas com a suplementação de piridoxina. O uso de betaína deve ser considerado como um tratamento adjuvante em pacientes que não conseguem alcançar os níveis alvo de Hcy por outros meios. Alguns estudos mostram que o tratamento precoce (piridoxina e dieta restrita em metionina) reduz a incidência de deficiência intelectual, ectopia lentis e tromboembolismo. Não há dados sobre qualidade de vida nos pacientes com HCU (9). Os dados clínicos são baseados principalmente nos achados descritos em uma coorte de pacientes que não incluiu a população brasileira (10).

Objetivos

Caracterizar o quadro psiquiátrico através das escalas BPRS, Escala de Ansiedade de Beck, Escala de depressão de Hamilton e BDI e o envolvimento cognitivo através do Teste WASI. Avaliar a qualidade de vida em pacientes com HCU acompanhados no ambulatório de genética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) através da aplicação do WHOQOL - Brief.

Materiais e Métodos

Os critérios de inclusão foram o diagnóstico bioquímico (altos níveis de Hcys e de metionina) e genético (mutações patogênicas bialélicas no gene *CBS*) de HCU, e ser acompanhado pelo Serviço de Genética Médica do HCPA.

Realizou – se um estudo transversal, prospectivo através da aplicação das escalas BPRS, Escala de Ansiedade de Beck, Escala de Depressão de Hamilton e BDI em 8 pacientes. Foi aplicado também o questionário WASI, por psicólogas especializadas, para avaliação da cognição de 10 pacientes. Foi possível realizar todo o questionário em 8 pacientes. Realizou - se um estudo retrospectivo avaliando qualidade de vida através da aplicação do questionário WHOQOL - Brief em 11 pacientes.

A análise estatística foi através do programa Statistical Package for Social Sciences (versão 18.0 SPSS Inc., Chicago, IL) e o nível de significância adotado foi de 5%.

Resultados e Discussão

Oito pacientes responderam as escalas BPRS, Escala de Ansiedade de Beck, Escala de Depressão de Hamilton e BDI (sexo masculino = 4 pacientes e sexo feminino = 4 pacientes), todos não responsivos à piridoxina e em tratamento com piridoxina, ácido fólico e dieta restrita em proteínas. Cinco pacientes usavam

também fórmula metabólica e betaína. A média de idade foi de 28.2 ± 7.5 anos. Cinco pacientes apresentaram sintomas mínimos de depressão, 2 pacientes apresentaram sintomas leves, e 1 paciente sintomas moderados a graves. Para ansiedade, 5 pacientes apresentaram sintomas mínimos, 1 paciente apresentou sintomas leves e 2 pacientes apresentaram sintomas moderados. Na avaliação do quadro de sintomas relacionados à esquizofrenia, 5/8 dos pacientes apresentaram algum sintoma que pode estar associado com quadro de esquizofrenia.

Neste estudo verificamos a frequência dos sintomas relacionados à depressão, ansiedade e esquizofrenia através de escalas específicas e observamos uma alta prevalência principalmente de sintomas que podem estar relacionados com esquizofrenia.

Oito pacientes foram capazes de realizar a avaliação através do teste WASI. Um foi excluído por pouca colaboração e outro por problema visual grave. Os resultados e a população estudada são apresentados nas Tabelas 1 e 2. No QI Total, foi observado que um dos pacientes apresentou QI médio, 6 pacientes QI extremamente baixo e um paciente QI médio inferior. No QI verbal, um dos pacientes apresentou QI médio, 4 pacientes QI extremamente baixo, 3 pacientes QI médio inferior e no QI verbal, foi observado que um dos pacientes

apresentou QI médio, 6 pacientes QI extremamente baixo e 1 paciente QI médio inferior.

Déficit cognitivo é um achado frequente na HCU, porém uma grande variabilidade nos escores de QI é relatada (10 - 138 pontos) (10). Observamos na nossa amostra que a maior parte dos pacientes apresentam QI total, verbal e de execução extremamente baixo. Apenas dois pacientes apresentam QI > 70.

A QoL foi avaliada em 11 pacientes (sexo masculino = 6 pacientes e sexo feminino = 5 pacientes) através do questionário WHOQOL - Brief (Tabela 3). A média de idade dos 9 pacientes não responsivos à piridoxina foi de 24.5 ± 13.5 anos e a idade dos dois pacientes responsivos à piridoxina eram 18.8 e 35.1 anos. Todos apresentaram diagnóstico tardio. Um paciente não responsivo à piridoxina estava com dieta restrita em proteínas e seis usavam fórmula metabólica associada à restrição dietética em proteína e betaína. Os resultados dos pacientes responsivos à piridoxina foram comparados com os não responsivos à piridoxina conforme mostrado na Tabela 4. Também foram avaliados 2 pacientes sem tratamento e comparados com os pacientes que já tinham algum tratamento (Tabela 5). Foi calculado o tamanho de efeito (Cohen D) para avaliar a significância clínica. O último questionário realizado no ano de 2017 aplicado em 8 pacientes não responsivos à

piridoxina mostrou que quanto menor a idade do diagnóstico maior o valor do WHOQOL total, do domínio físico, psicológico e ambiental (Teste de Spearman).

A escala de qualidade de vida WHOQOL - Brief mostra a percepção da qualidade de vida pelo paciente (11). Para esta avaliação, não excluímos os pacientes com QI < 70, pois a HCU é uma doença rara e a amostra é por conveniência. Comparando-se os resultados de cada domínio do WHOQOL - Brief obtidos entre os pacientes sem tratamento e com algum tipo de tratamento, ambos os grupos já com diagnóstico estabelecido, o grupo sem tratamento tem uma menor satisfação da qualidade de vida principalmente no domínio psicológico.

Após o início do tratamento, os pacientes sentem-se acolhidos por uma equipe multidisciplinar, relatam uma melhora na auto-estima, na disposição e diminuição de incertezas sobre sua doença e confiança no tratamento mais adequado. Quando comparados os pacientes responsivos a piridoxina e não responsivos a piridoxina, nota-se que o primeiro grupo apresenta uma percepção de melhor qualidade de vida nos domínios psicológicos e meio ambiente. O tratamento nestas duas condições é diferente, considerando que, no primeiro grupo, o tratamento é com uma medicação que não é de alto custo, disponível no SUS e fácil de usar. No

segundo grupo, existe uma dificuldade em obter a fórmula metabólica, devido aos altos custos e não disponível no SUS, indispensável para um adequado tratamento e dificuldade de realizar dieta principalmente no seu ambiente de trabalho e estudo. Em duas pacientes foram aplicados questionários antes e depois do tratamento (Gráfico 1). Elas apresentam um escore mais alto na maioria dos domínios após o início do tratamento e após receberem apoio e acompanhamento médico.

Conclusões

Como não há triagem neonatal para HCU no Brasil, a maioria dos casos apresentam diagnóstico tardio e alguma deficiência intelectual. Alterações psiquiátricas como transtorno de esquizofrenia, episódios psicóticos, ansiedade ou depressão foram encontrados na maior parte dos pacientes acompanhados, mostrando a necessidade de avaliação especializada para melhor seguimento deste grupo de pacientes. Além disso, este é o primeiro estudo que descreve QoL em pacientes HCU, mostrando uma diferença no aspecto psicológico e social, conforme classificação e tipo de tratamento.

Bibliografia

1. Wilcken, D. E., Wang, J., Sim, A. S., Green, K., & Wilcken, B. (2006). Asymmetric dimethylarginine in homocystinuria due to cystathionine β -synthase deficiency: Relevance of renal function. *Journal of inherited metabolic disease*, 29(1), 30-37.
2. Mudd, S. H., & Levy, H. L. (1995). Plasma homocyst (e) ine or homocysteine?. *The New England journal of medicine*, 333(5), 325-325.
3. Picker JD, Levy HL. Homocystinuria Caused by Cystathionine Beta- Synthase Deficiency. In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, editors. GeneReviews [Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=homocystinuria>]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 - 2004 Jan 15 (updated Mar 29, 2006).
4. Kaeser, A. C., Rodnight, R., & Ellis, B. A. (1969). Psychiatric and biochemical aspects of a case of homocystinuria. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 32(2), 88.
5. De Franchis, R., Sperandeo, M. P., Sebastio, G., & Andria, G. (1998). Clinical aspects of cystathionine β -synthase deficiency: how wide is the spectrum?. *European journal of pediatrics*, 157(2), S67-S70.
6. Colafrancesco, G., Di Marzio, G. M., Abbracciavento, G., Stoppioni, V., Leuzzi,

V., & Ferrara, M. (2015). Acute psychosis in an adolescent with undiagnosed homocystinuria. *European journal of pediatrics*, 174(9), 1263-1266.

7. El Bashir, H., Dekair, L., Mahmoud, Y., & Ben-Omran, T. (2015). Neurodevelopmental and Cognitive Outcomes of Classical Homocystinuria: Experience from Qatar. *JIMD Reports*, 21, 89–95.

http://doi.org/10.1007/8904_2014_394

8. Bonnot, O., Klünemann, H. H., Sedel, F., Tordjman, S., Cohen, D., & Walterfang, M. (2014). Diagnostic and treatment implications of psychosis secondary to treatable metabolic disorders in adults: a systematic review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 9, 65.

<http://doi.org/10.1186/1750-1172-9-65>

9. Morris, A. A., Kožich, V., Santra, S., Andria, G., Ben-Omran, T. I., Chakrapani, A. B., ... & Janssen, M. C. (2017). Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. *Journal of inherited metabolic disease*, 40(1), 49-74.

10. Mudd, S. H., Skovby, F., Levy, H. L., Pettigrew, K. D., Wilcken, B., Pyeritz, R. E., ... Schweitzer, L. (1985). The natural history of homocystinuria due to cystathionine β -synthase deficiency. *American Journal of Human Genetics*, 37(1), 1–31.

11. Fleck, M., Louzada, S., Xavier, M., Chachamovich, E., Vieira, G., Santos, L.,

& Pinzon, V. (2000). Application of the Portuguese version of the abbreviated instrument of quality life WHOQOL-bref. *Revista de saúde pública*, 34(2), 178-183.

Agradecimentos

Agradecemos a todos os colaboradores, aos pacientes e suas famílias por participarem deste estudo.

Tabela 1 – Resultado Teste WASI

Paciente	Idade	Gênero	Responsividade á piridoxina	Genótipo	Teste WASI		
					QI total	QI verbal	QI execução
1	20	F	Não	c.[572C>T]; c.[209+1delG] p.[Thr191Met]	94	93	97
2	28	M	Não	c.[444delG]; c.[444delG] p.[Asn149fs]; p.[Asn149fs]	62	82	47
3	30	F	Não	c.[828+1G>A]; c.[1126G>A] [IVS7 ds GA+1]; p.[D376N]	54	56	60
4	23	M	Não	c.[284T>C]; c.[284T>C] p.[Ile95Thr]; p.[Ile95Thr]	55	55	62
5	33	F	Não	c.[828+1G>A]; c.[828+1G>A] [IVS7 ds GA +1]; [IVS7 ds GA +1]	43	49	49
6	21	F	Não	c.[828+1G>A]; c.[828+1G>A] [IVS7 ds GA +1]; [IVS7 ds GA+1]	69	83	60
7	25	M	Sim	c.[46C>T]; c.[1058C>T] p.[Pro49Leu]; p.[Thr353Met]	58	67	55
8	39	M	Sim	c.[833T>C]; c.[833T>C] p.[Ile278Thr]; p.[Ile278Thr]	80	80	86

Tabela 2 – Descrição Qualitativa dos Escores de QI Total da WASI

<i>Escore de QI</i>	<i>Classificação</i>
130 e acima	Muito Superior
120-129	Superior
110-119	Médio Superior
90-109	Médio
80-89	Médio Inferior
70-79	Limítrofe
69 e abaixo	Extremamente Baixo

Tabela 3 – Características dos pacientes que responderam o questionário WHOQOL-Brief

Paciente	Idade no primeiro questionário	Gênero	Responsividade a piridoxina	tHCY e Metionina no diagnóstico (µmol/L)	tHCY e Metionina no primeiro questionário (µmol/L)	Genótipo
1	39.0	M	Não	-*/190.2	176.1/390.2	c.[253G>A]; c.[253G>A] p.[Gly85Arg]; p.[Gly85Arg]
2	16.2	M	Não	348/-**	131.5/708.5	c.[572C>T]; c.[209+1delG] p.[Thr191Met]
3	18.0	F	Não	89.4/566	158.2/515.2	c.[572C>T]; c.[572C>T] p.[Thr191Met]; p.[Thr191Met]
4	22.2	M	Não	-*/50.9	247.1/672.2	c.[444delG]; c.[444delG] p.[Asn149fs]; p.[Asn149fs]
5	23.7	F	Não	-*/483.8	205.8/305.4	c.[828+1G>A]; c.[1126G>A] [IVS7 ds GA+1]; p.[D376N]
6	30.5	F	Não	-*/537.6	159.6/272.6	c.[253G>A]; c.[253G>A] p.[Gly85Arg]; p.[Gly85Arg]
7	18.0	M	Não	-*/166	52.3/50.2	c.[284T>C]; c.[284T>C] p.[Ile95Thr]; p.[Ile95Thr]
8	32.5	F	Não	189.4/-**	228.7/303.1	c.[828+1G>A]; c.[828+1G>A] [IVS7 ds GA +1]; [IVS7 ds GA+1]
9	20.0	F	Não	228/-**	152.8/734.1	c.[828+1G>A]; c.[828+1G>A] [IVS7 ds GA +1]; [IVS7 ds GA+1]
10	18.8	M	Sim	-*/226.3	67.6/13.0	c.[46C>T]; c.[1058C>T] p.[Pro49Leu]; p.[Thr353Met]
11	35.1	M	Sim	431.2/41.6	24.4/34.3	c.[833T>C]; c.[833T>C] p.[Ile278Thr]; p.[Ile278T]

Valor referência da Homocisteína total (tHCY) 5-15 µmol/L

Valor referência da metionina 13-37 µmol/L

* Teste do cianeto-nitroprussiato

** Sem dados

Tabela 4 – WHOQOL - Brief Responsivos à piridoxina X Não Responsivos à piridoxina

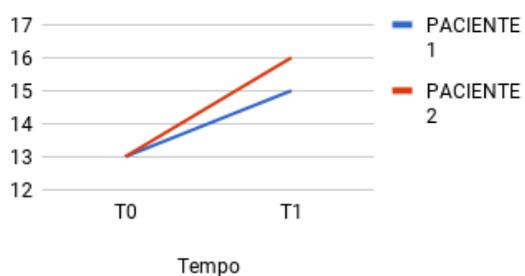
Domínios	Responsivos à piridoxina (n=2)		Não responsivos à piridoxina (n=9)		Tamanho de efeito
	Média	DP	Média	DP	
Físico	14	± 1.4	13.1	± 2.8	Pequeno
Psicológico	14.5	± 0.7	13.1	± 2.1	Médio
Relações sociais	14	± 1.4	13.3	± 3.5	Pequeno
Meio ambiente	13.5	± 0.7	12.6	± 2.1	Médio
WHOQOL total	14	± 0.7	13.1	± 2.8	Pequeno

Tabela 5 – WHOQOL - Brief Pacientes tratados X Não tratados

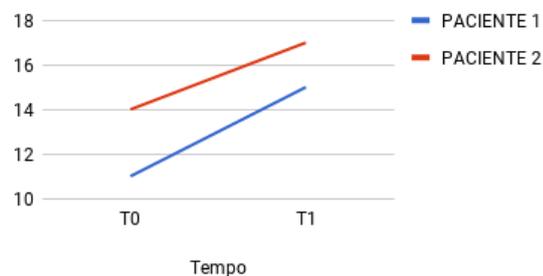
Domínios	Sem tratamento (n=2)		Tratamento (n=9)		Tamanho de efeito
	Média	DP	Média	DP	
Físico	12	0	13.3	± 2.8	Pequeno
Psicológico	12	0	13.6	± 0.7	Grande
Relações sociais	14.5	± 3.5	13.2	± 2.8	Pequeno
Meio ambiente	13	± 1.4	12.7	± 2.8	Pequeno
WHOQOL total	13	0	13.3	± 2.8	Pequeno

Gráfico 1 - WHOQOL - Brief pré X pós-tratamento em duas pacientes

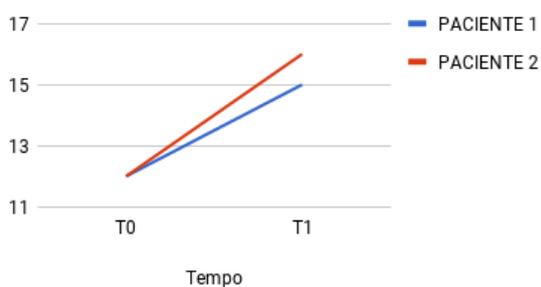
WHOQOL



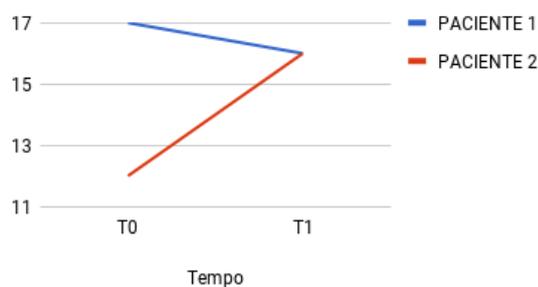
Físico



Psicológico



Relações sociais



Meio ambiente

