

# Pacientes brasileiros com Homocistinúria Clássica portadores da variante p.Trp323Ter: uma caracterização clínica e análise de haplótipos

Gabriela Garcia Silvano<sup>1</sup>; Soraia Poloni<sup>1</sup>; Emilia Katiane Embiruçu<sup>2</sup>; Ney Boa Sorte<sup>2</sup>; Thabata C. da R. Siqueira<sup>1</sup>; Fernanda Sperb-Ludwig<sup>1</sup>; Ida Vanessa Doederlein Schwartz<sup>1</sup>

1: Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brasil; 2: Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, Salvador, Brasil

ISCHWARTZ@HCPA.EDU.BR

## INTRODUÇÃO

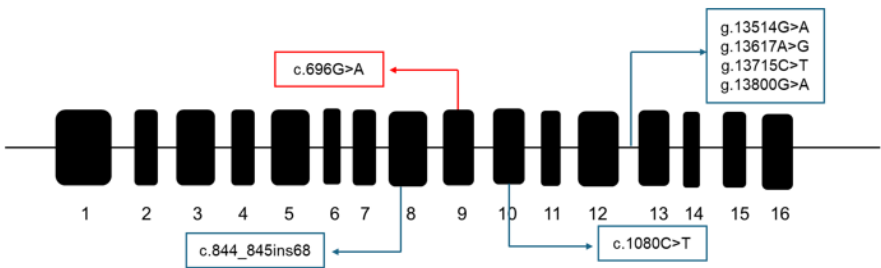
A Homocistinúria Clássica é uma doença autossômica recessiva causada pela atividade deficiente da cistationina beta-sintase devido à presença de variantes bialélicas no gene *CBS*. Uma dessas variantes é a p.Trp323Ter (c.969G>A), relatada anteriormente apenas na Arábia Saudita e que foi encontrada por nosso grupo com alta frequência em pacientes da região nordeste do Brasil.

## OBJETIVO

Investigar a possível origem única da variante p.Trp323Ter no gene *CBS* em pacientes brasileiros com Homocistinúria Clássica por meio da análise de haplótipos.

## METODOLOGIA

Seis marcadores intragênicos (gene *CBS*) foram sequenciados pelo método de Sanger: c.844\_845ins68; c.1080C>T (frequência alélica de 33,9% de acordo com 1000 Genomes database); g.13514G>A; g.13617A>G; g.13715C>T; g.13800G>A (figura 1). Os marcadores foram selecionados através da literatura (1;2;3). Os dados clínicos foram obtidos por meio de revisão de prontuários médicos.



**Figura 1. Localização da variante p.Trp323Ter e marcadores SNPs no gene CBS.** Mapa do gene *CBS* mostrando a localização da variante p.Trp323Ter (em vermelho) e de marcadores SNPs (em azul). Os éxons são representados por caixas pretas sólidas e os íntrons pela linha preta horizontal.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Onze pacientes (seis homens) com Homocistinúria Clássica (seis famílias), homozigotos para a variante p.Trp323Ter foram incluídos no estudo. A média de idade de início dos sintomas foi de 3,6 ± 2,0 anos. Todos foram considerados não responsivos à piridoxina. Os pacientes eram provenientes das cidades vizinhas de Retirolândia e Valente, no estado da Bahia (figura 2).



**Figura 2. Mapa do Brasil por estados e localização das cidades de Retirolândia e Valente em vermelho.**

Dentre as manifestações clínicas, 81,8% apresentavam comprometimento cognitivo, 72,7% alterações ósseas, 63,6% luxação do cristalino e 45,4% eventos tromboembólicos prévios. Os níveis medianos de homocisteína total com tratamento foram de 205 µmol/L (variação de 53,5 a 342 µmol/L) e de metionina com tratamento foram de 252,5 µmol (variação de 54,7 a 1158,1 µmol). Os pacientes eram provenientes de 6 famílias, algumas com sobrenomes comuns e outras com sobrenomes semelhantes. Apenas um haplótipo (H1: -CGACG) foi encontrado (tabela 1).

**Tabela 1. Haplótipo encontrado nos 11 pacientes com a variante p.Trp323Ter.** -: absent.

| H1 | c.844_845ins68 | c.1080C>T | g.13514G>A | g.13617A>G | g.13715C>T | g.13800G>A |
|----|----------------|-----------|------------|------------|------------|------------|
| 1  | -              | C         | G          | A          | C          | G          |
| 2a | -              | C         | G          | A          | C          | G          |
| 2b | -              | C         | G          | A          | C          | G          |
| 2c | -              | C         | G          | A          | C          | G          |
| 2d | -              | C         | G          | A          | C          | G          |
| 2e | -              | C         | G          | A          | C          | G          |
| 3  | -              | C         | G          | A          | C          | G          |
| 4  | -              | C         | G          | A          | C          | G          |
| 5a | -              | C         | G          | A          | C          | G          |
| 5b | -              | C         | G          | A          | C          | G          |
| 6  | -              | C         | G          | A          | C          | G          |

A variante p.Trp323Ter, descrita pela primeira vez em 10 de 13 famílias da Arábia Saudita, está associada a códons de parada prematuros, que desencadeiem o mecanismo NMD (Decaimento Mediado por *Nonsense*) e apresentam fenótipos mais graves da doença. Os pacientes do presente estudo eram não responsivos à piridoxina, observou-se uma alta prevalência de manifestações clínicas de Homocistinúria Clássica e a mediana dos níveis de tHcy e Met estava acima dos valores de referência, o que também está associado a um fenótipo mais grave e dificuldade no controle metabólico. As cidades de Retirolândia e Valente estão localizadas a 240 km da capital do estado da Bahia, Salvador, com populações menores que 32.000 habitantes e 45% rural. A análise de marcadores em haplótipos apresentou apenas um haplótipo e o alelo mutante é altamente prevalente na região, o que reforça a hipótese de que esses pacientes podem estar sob efeito de um processo de endogamia.

## CONCLUSÃO

Foi encontrado um fenótipo grave, com controle metabólico inadequado e complicações multissistêmicas, semelhante ao fenótipo descrito na Arábia Saudita. Além disso, a presença de apenas um haplótipo sugere que a variante p.Trp323Ter é frequente no Brasil devido a um efeito fundador/endogamia em pacientes da região da Bahia.

## REFERÊNCIAS

1: Linnebank, et al. *Thrombosis Haemostasis* 85.6 (2001): 986-988; 2: Urreizti, et al. *Journal of Human Genetics* 51 (2006): 305-313; 3: Vyletal, et al. *Human Mutation* 28.3 (2007): 255-265.

### AGRADECIMENTOS