

Terapijas uzsākšanas un atcelšanas kritēriji pacienti ar klasisko homocisteinūriju

Homocisteinūrija (ORPHA: 394, OMIM: 236200) ir autosomāli recesīva slimība, kuru izraisa izmaiņas gēnā CBS. Tas noved pie enzīma- cistationīna sintetāzes deficīta, kam seko homocisteīna pieaugums asinīs un urīnā. Homocisteinūrijas ārstēšanā pamatā ir metionīna-homocisteīna cikla folātu aktīvā un neatkarīgā remetilācijas ceļa aktivizēšana un homocisteīna līmeņa samazināšana. Terapijā var pielietot B6, folskābi, B12 vitamīnus, betaīnu un diētu ar samazinātu metionīna daudzumu, kā arī cisteīna suplementāciju atkarībā no vielmaiņas analīžu rezultātiem un pacienta klīniskās ainās. Homocisteīna konvertācija par cisteīnu atkarīga no B6, folskābes un B12 vitamīniem. B grupas vitamīni optimizē homocisteīna remetilāciju caur folātu aktīvo remetilācijas ceļu. Diēta ar samazinātu metionīna daudzumu un cisteīna suplementāciju efektīvi novērš smagas klīniskās ainās attīstību. Betaīns samazina homocisteīna koncentrāciju asinīs caur folātu neatkarīgo remetilācijas ceļu. Neārstētas slimības gadījumā var attīstīties dažādas komplikācijas kā marfanoīda tipa izskats, garīga atpalicība, progresīva miopija, lēcas subluksācija/ dislokācija, osteoporoze un trombembolijas epizodes.

Nozīmēšanas nosacījumi:

- 1) Pacientam ir apstiprināta slimība:
 - aminoskābju izmeklējumos asins un urīna paraugā paaugstināts metionīns, homocistīns un samazināts cisteīns;
 - paaugstināts homocisteīna līmenis asinīs pieaugušajiem $>100\mu\text{mol/l}$, vismaz divos mērījumos;
 - paaugstināts homocisteīna līmenis asinīs jaundzimušajiem $>50\mu\text{mol/l}$, vismaz divos mērījumos;
 - pozitīvs nitroprusīdu tests;
 - pacientam ir izmaiņas CBS gēna abās alēlēs.
- 2) Pacients ir līdzestīgs un sadarbojas ar ārstējošo ārstu regulārai novērošanai: regulāra blakusparādību izvērtēšana, regulāra kontroles asins analīžu veikšana.

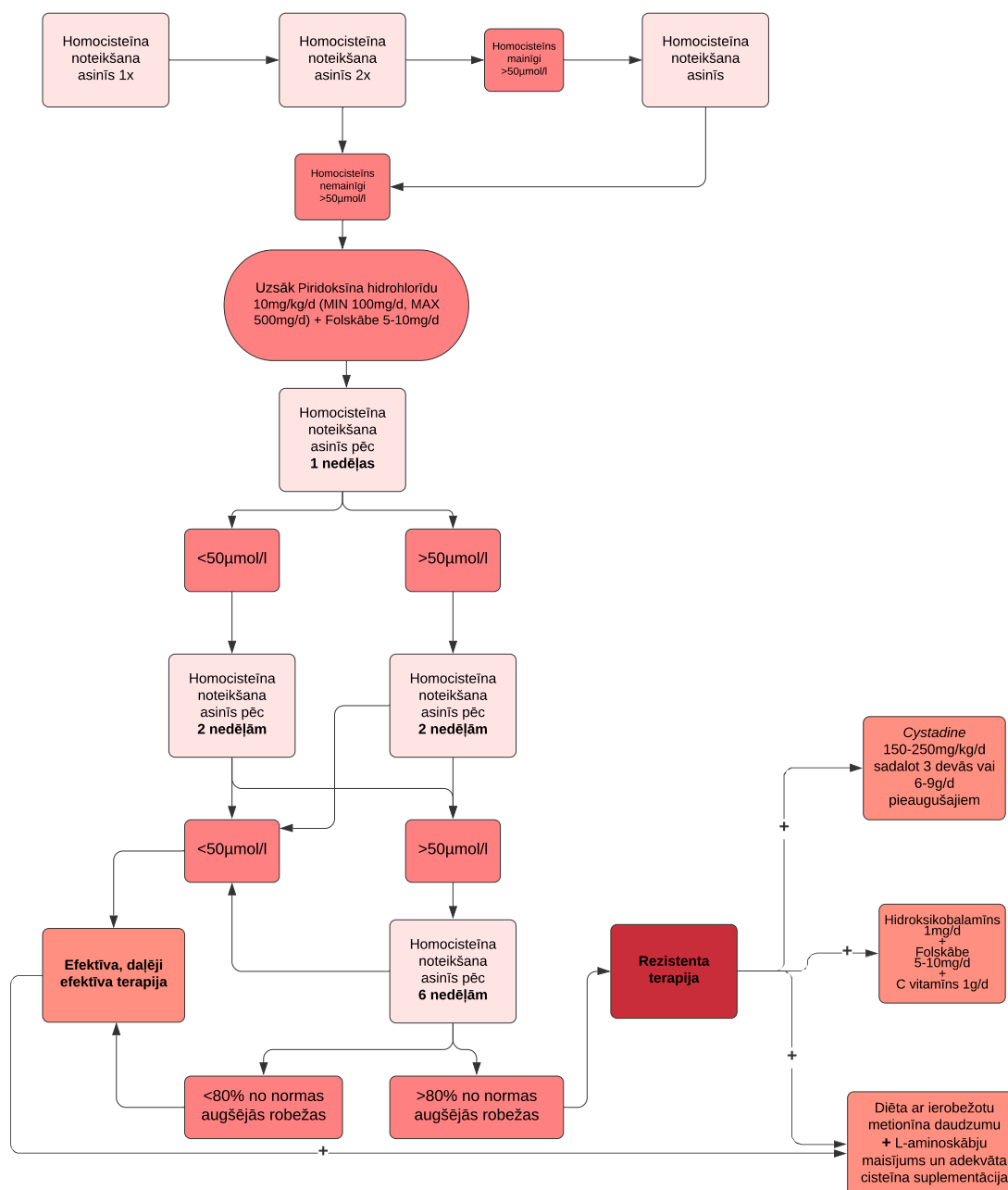
Terapijas shēma (skatīt algoritmu):

- 1) Ārstēšanu uzsāk ar Piridoksīna hidrohlorīdu 10mg/kg/d (maksimāli 500mg/d) un Folskābi 10mg/d
 - Maksimālā Piridoksīna hidrohlorīda deva zīdaiņiem ir 300mg/d
- 2) Ja Piridoksīna hidrohlorīda terapija ir rezistenta
 - Uzsāk diētu ar ierobežotu metionīna daudzumu, L-aminoskābju maisījumu un adekvātu cisteīna suplementāciju

Vecums	Metionīna daudzums (mg/kg/d)	Cisteīna daudzums (mg/kg/d)
0-6mēn	15-60	85-150
6mēn-1g	12-43	85-150
1-4g	9-28	60-100
>4g	5-22	20-80

- Pievieno Cystadane (*Betainum anhydricum*) terapiju:
 - Deva bērniem ir 150-250mg/kg/d, sadalot 3 devās;
 - Deva pieaugušajiem 6-9g/d.

Homocisteinūrijas terapijas algoritma shēma:



Terapijas mērķis un kontrole:

- 1) Terapijas mērķis ir:
 - a) Agrīnas diagnostikas gadījumā nodrošināt normālu bērna attīstību;
 - b) Vēlīnas diagnostikas gadījumā nodrošināt tālāko komplikāciju novēršanu un profilaksi;
 - c) Homocisteīna līmeņa samazināšana un normalizēšana asinīs.
- 2) Terapijas laikā:
 - a) Jāveic rutīnas antropometrisku datu noteikšana atbilstoši bērna vecumam, fizikālā izmeklēšana un diētas kontrole;
 - b) Jākontrolē homocisteīna līmenis asinīs:
 - Homocisteīna līmeņa mērķis asinīs $<30(50)\mu\text{mol/l}$ Piridoksīna efektīvai vai daļēji efektīvai terapijai;
 - Homocisteīns līmeņa mērķis asinīs $<100\mu\text{mol/l}$ Piridoksīna rezistentai terapijai.

- c) Jākontrolē metionīna līmenis asinīs- mērķis ir <1000μmol/l;
- d) Jākontrolē cistīna līmenis asinīs- mērķis ir sasniegt normas robežas;
- e) Diētas un uztura atbilstības kontrole:
 - o Proteīnu pietiekamība- aminoskābes asinīs, prealbumīns;
 - o Uztura izraisītas anēmijas izslēgšanai- hemoglobīns, hematokrits, MCV, B12 vitamīns, metilmalonskābe, ferritīns, dzelzs, folskābe, dzelzs saistīšanās spēja;
 - o Vitamīni un minerālvielas- B12 vitamīns, folskābe, D vitamīns un cinks.
- f) Piridoksīna efektīvai terapijai rādītājus vēlams noteikt 1x/ 6mēn;
- g) Piridoksīna rezistentai terapijai rādītājus vēlams noteikt individuāli pēc ārsta lēmuma.

Atcelšanas kritēriji

- 1) Pacienta nelīdzestība: netiek lietoti nozīmētie medikamenti, neievēro ārsta un uztura speciālista rekomendācijas, neveic regulāras homocisteīna līmeņa kontroles, neierodas uz kontroles vizītēm
- 2) Nepieļaujamas blakusparādības, kas var kaitēt pacienta veselībai:
 - a. Piridoksīna terapija saistīta ar perifēras neiropātijas attīstību;
 - b. Betaīna terapija saistīta ar galvas smadzeņu tūskas attīstību ļoti retos gadījumos.

Izmantotā literatūra:

- 1) Morris A, Kožich V, Santra S, Andria G, Ben-Omran T, Chakrapani A, Crushell E, Chakrapani A, Crushell E, Henderson M et al “Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency” J Inher Metab Dis (2017) 40: 49–74p. doi: 10.1007/s10545-016-9979-0
- 2) Zschocke J, Hoffmann F G et al “Vademecum Metabolicum” Third edition, Germany: Milupa GmbH, 2011, 77p.
- 3) Sacharow S J, Picker J D and Levy H L “Homocystinuria Caused by Cystathionine Beta-Synthase Deficiency. 2004 Jan [Updated 2017]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020.
- 4) Bernstein E L, Rohr F, Helm R J et al “Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases” Switzerland: Springer, 2011, 77p.

Izstrādāts 01.12.2020.