

HIPERHOMOCISTEINEMIA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: AVALIAÇÃO EVOLUTIVA

Maria Teresa R.A.Terreri,* Roseli Oselka Saccardo Sarni,* Rogério do Prado,*
Ana Karina Soares Nascif,* Vânia D'Almeida,** Maria Odete Esteves Hilário*

Resumo

Objetivo: Um dos mecanismos implicados na patogênese da doença arterial coronariana dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) é a hiperhomocisteinemia. O nosso objetivo foi acompanhar evolutivamente pacientes com LES juvenil e detectar a presença e a persistência de hiperhomocisteinemia.

Pacientes e métodos: Foram avaliados dados demográficos e clínicos através dos prontuários de 18 pacientes com diagnóstico de LES juvenil (mediana de idade 13,5 anos). A homocisteína plasmática foi dosada em duas ocasiões com mediana de intervalo de tempo de 1,5 anos e associada com estado nutricional, atividade de doença, comprometimento renal e uso de metotrexato. A dosagem de homocisteína foi também realizada em 59 indivíduos saudáveis, pareados para idade e sexo.

Resultados: Dos 18 pacientes com LES, 16 (88,9%) eram do sexo feminino e 13 (72,2%) tinham comprometimento renal. Cinco (27,8%) dos 18 pacientes avaliados mantiveram concentração elevada de homocisteína nas duas dosagens (acima do percentil 90 do grupo de indivíduos saudáveis). A concentração aumentada de homocisteína não mostrou associação significativa com presença de lesão renal (na primeira dosagem, $p=0,676$ e na segunda $p=0,500$), atividade de doença (na primeira dosagem, $p=0,630$ e na segunda $p=0,182$), sobrepeso/obesidade (na primeira dosagem, $p=0,485$ e na segunda, $p=0,288$) e nem com baixa estatura (na primeira dosagem, $p=0,202$ e na segunda, $p=0,500$).

Conclusão: Este estudo nos alerta para a persistência de concentrações elevadas de homocisteína plasmática em alguns pacientes com LES juvenil e

para a necessidade de avaliações de intervenção terapêutica e orientação nutricional visando à redução de fatores de risco para doença cardiovascular.

Palavras-Chave: Lúpus Eritematoso Sistêmico; Homocisteína; Doença Cardiovascular; Crianças; Adolescentes.

Abstract

Introduction: One of the mechanisms implicated in the pathogenesis of coronary heart disease in patients with juvenile systemic lupus erythematosus (SLE) is the hyperhomocysteinemia. Our aim was to follow patients with juvenile SLE and to identify the presence and the persistence of hyperhomocysteinemia.

Methods: We studied 18 patients with juvenile SLE (median age 13.5 y). A survey of demographic and clinic data was performed based on patients records. The plasma homocysteine concentration was performed twice with a median interval of 1.5 years (1.3-2.5), and association with nutritional status, disease activity, renal involvement and use of methotrexate was sought. The plasma homocysteine concentration was also evaluated in 59 healthy controls, sex and age-matched to the patients.

Results: Of the 18 patients with juvenile SLE, 16 (88.9%) were female and 13 (72.2%) had renal involvement. Five out of 18 patients (27.8%) persisted with increased concentration of plasma homocysteine (above the 90th percentile of the healthy group). The elevated concentration of homocysteine did not show statistically significant association neither with renal involvement (in the first dosage, $p=0.676$ and in the second, $p=0.500$), disease activity (in the first dosage, $p=0.630$ and in the second, $p=0.182$), overweight/obesity (in the first dosage, $p=0.485$ and in the second, $p=0.288$) nor with short stature (in the first dosage, $p=0.202$ and in the se-

*Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Departamento de Pediatria – Universidade Federal de São Paulo – Unifesp – EPM

**Universidade Federal de São Paulo – Campus Baixada Santista

cond, $p=0.500$).

Conclusion: This study emphasizes the persistence of elevated concentration of homocysteine in some patients with juvenile SLE and the need for evaluations of therapeutic strategies and nutritional education aiming to reduce risk factors of cardiovascular disease.

Keywords: Juvenile Systemic Lupus Erythematosus; Homocysteine; Cardiovascular Disease; Children; Adolescents.

Introdução

O lúpus eritematoso sistêmico é uma doença crônica, auto-imune caracterizada por inflamação generalizada de vasos sanguíneos e de tecido conjuntivo. Devido ao seu acometimento multissistêmico, suas manifestações clínicas são extremamente variáveis.

Nas últimas décadas tem havido um aumento na taxa de sobrevivência dos pacientes com LES devido ao diagnóstico e ao tratamento precoces, ao uso de medicações mais eficazes e ao avanço de intervenções terapêuticas.¹ Como resultado do aumento da expectativa de vida, as crianças e adolescentes com LES têm apresentado considerável morbidade como seqüela de atividade de doença e da terapêutica, sendo a aterosclerose prematura um comprometimento importante.^{2,3}

Diversos mecanismos parecem estar implicados na patogênese da doença arterial coronariana dos pacientes com LES, sendo esta provavelmente de origem multifatorial. A hiperhomocisteinemia é um desses fatores e ocorre em cerca de 15% dos pacientes adultos com LES.^{4,5}

A homocisteína é um metabólito intermediário do grupo sulfidríla formado durante a conversão da metionina, que é um aminoácido proveniente da dieta. A deficiência de folato e de vitamina B12 prejudica a remetilação da homocisteína, que vai para o compartimento extracelular, incluindo o plasma. Isto explica porque a homocisteína colhida em jejum é um marcador da condição intracelular de folato e da vitamina B12.⁶ Estudos experimentais sugerem que a hiperhomocisteinemia causa disfunção e lesão endotelial seguidas de ativação plaquetária e formação de trombos.^{7,8} Trabalhos em adultos com LES têm evidenciado elevação da homocisteína relacionada com fenômenos tromboembólicos.^{4,9,10}

Recentemente observamos, em dois estudos in-

dependentes, uma elevação de homocisteína plasmática em 47% e em 68,5% dos adolescentes com LES.^{11,12} Não encontramos na literatura nenhum outro trabalho que tenha estudado a concentração de homocisteína em pacientes com LES juvenil. Estes achados associados à importância do aumento da homocisteína para o desenvolvimento de aterosclerose, em crianças e adolescentes com LES, nos motivou a acompanhar alguns pacientes evolutivamente com o objetivo de avaliar a presença ou persistência desta alteração e a possível correlação com a atividade clínica e presença de comprometimento renal.

Material e métodos

Pacientes

Em estudo anterior realizado em nosso serviço com 32 pacientes com LES, 18 tiveram uma segunda determinação de homocisteína plasmática em trabalho realizado posteriormente. Assim, foram selecionados para o presente estudo estas 18 crianças e adolescentes com diagnóstico de LES segundo os critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) que iniciaram a doença até os 18 anos de idade.¹³ Todos os pacientes eram acompanhados em nosso serviço.

Os critérios de inclusão foram os seguintes: 1) preencher 4 ou mais critérios de classificação do ACR; 2) idade de início da doença superior a 10 anos e inferior a 18 anos; 3) pacientes com ou sem atividade clínica e laboratorial da doença.

Os critérios de exclusão foram: 1) presença de síndromes congênitas que alteram a homocisteína, 2) outras doenças associadas (diabetes, quadros renais não relacionados ao LES).

Foi realizado levantamento de dados demográficos, clínicos e laboratoriais e de tratamento com base nos prontuários.

Consideramos envolvimento renal se o paciente apresentasse classe III, IV ou V da OMS na biópsia renal, aumento nos níveis de creatinina ou alterações no sedimento urinário.¹⁴

O grau de atividade de doença (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index – SLEDAI) foi determinado em todos os pacientes no dia da coleta de sangue.¹⁵

O grupo de comparação incluiu 59 indivíduos saudáveis, pareados para sexo e idade com os pacientes e provenientes do mesmo meio sócio-econômico.

Nenhum paciente ou indivíduo saudável fazia uso de álcool ou tabaco.

De cada paciente e indivíduo saudável foi determinado o z escore do índice de massa corpórea (IMC) e o z escore de estatura para a idade.^{16,17}

Os responsáveis pelos pacientes e indivíduos saudáveis assinaram o termo de consentimento informado para participar no estudo, que foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Unifesp.

Métodos

Foram coletados de cada paciente com LES e de indivíduos saudáveis (pareados por idade e sexo com os pacientes), após jejum de 12 horas, 15 ml de sangue de veia periférica e colocados em tubo com anti-coagulante. Do plasma obtido, 500 µL foram armazenados a -80° Celsius e destinados à determinação da homocisteína. A concentração plasmática total de homocisteína foi feita através de cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC) com detecção fluorimétrica e eluição isocrática.¹⁸

Para determinação das concentrações de normalidade da homocisteinemia, foi realizada a categorização pelo percentil 90 do grupo de indivíduos saudáveis (mediana de idade de 14,2 anos), e obteve-se o valor de 11,7 µmol/L, ou seja, foram considerados indivíduos com aumento da concentração de homocisteína aqueles com índice maior que 11,7 µmol/L. A dosagem de homocisteína dos pacientes foi realizada duas vezes com mediana de intervalo de tempo entre as duas dosagens de 1,5 anos (1,3 a 2,5 anos).

Estudo estatístico

Para análise estatística utilizou-se o programa SPSS 13.0. Os resultados são apresentados em tabelas de frequência e de medidas de tendência central. Para avaliação das diferenças dos dados apresentados em forma categorizada utilizou-se o teste do Qui-quadrado. Para os dados apresentados de forma contínua utilizou-se o teste de Kolmogorov-Smirnov para testar a normalidade. Para avaliar as diferenças da mediana entre os grupos com LES e o de indivíduos saudáveis utilizou-se o teste de Mann-Whitney; e para a comparação dos valores de homocisteína nas duas dosagens, o teste pareado de Wilcoxon. Adotou-se $\alpha < 0,05$.

Resultados

A mediana do tempo de evolução da doença foi de

15 meses (3 a 75 meses).

A mediana de idade dos pacientes avaliados, na primeira dosagem foi de 13,5 (11,6 a 16,7 anos) e na segunda dosagem de 15,5 (13,1 a 17,9 anos) (Quadro I). Dos 18 pacientes com LES 16 (88,9%) eram do sexo feminino, 14 (77,8%) caucasianos, 13 (72,2%) tinham comprometimento renal e 3 (16,7%) utilizavam metotrexato. Nenhum paciente apresentava doença vascular aterosclerótica ou trombótica prévia.

Quanto à condição nutricional 4 (22,2%) tinham sobrepeso/obesidade e 3 (16,7%) tinham baixa estatura, sem diferença estatisticamente significativa entre a primeira e a segunda dosagens (Quadros I e II).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo de pacientes com LES e o grupo de indivíduos saudáveis em relação ao sexo, idade, raça e condição nutricional (Quadro I).

Cinco (27,8%) dos 18 pacientes avaliados mantiveram concentração elevada de homocisteína nas 2 dosagens, 4 (22,2%) apresentaram homocisteína elevada somente na primeira dosagem, 6 (33,3%) tiveram homocisteína elevada somente na segunda dosagem e 3 (16,7%) não tiveram elevação da homocisteína em nenhuma dosagem (Figura 1).

Em relação ao índice de atividade de doença (SLEDAI), observou-se que na primeira dosagem os pacientes estavam mais ativos do que na segunda, com diferença estatisticamente significativa ($p = 0,030$). Entretanto, a concentração de homo-

Quadro I. Dados demográficos e nutricionais de pacientes com LES (N=18) e de indivíduos saudáveis (N=59)

Parâmetro	LES	Saudáveis	Valor de p
Idade	13,5 (11,6;16,7)	14,2 (10,0;18,0)	0,356
Sexo feminino	16 (88,9%)	52 (88,1%)	0,930
Raça caucasiana	14 (77,8%)	38 (64,4%)	0,288
IMC > p85	4 (22,2%)	12 (20,3%)	0,837
ZEI < -2	3 (16,7%)	3 (5,1%)	0,136

IMC: índice de massa corpórea
ZEI: z escore estatura/idade

Quadro II. Dados antropométricos, SLEDAI e nível de homocisteína nas duas dosagens de pacientes com LES (N=18)

Parâmetro	1ª Dosagem	2ª Dosagem	p
Índice de massa corporal > p85	4 (22,2%)	4 (22,2%)	0,472
z escore do IMC	0,67 (-0,86 a 2,07)	0,19 (-1,61 a 2,20)	0,472
z escore estatura/idade <-2	3 (16,7%)	2 (11,1%)	0,214
Z escore estatura/idade	-0,86 (-4,15 a 1,28)	-0,36 (-3,35 a 0,55)	0,214
SLEDAI	4,5 (0,0 a 23,0)	1,0 (0,0 a 14,0)	0,030*
Homocisteína > 11,7 µmol/L	11 (61,1%)	9 (50%)	0,432
Homocisteína	13,28 (8,25 a 22,37)	11,88 (9,10 a 21,10)	0,811

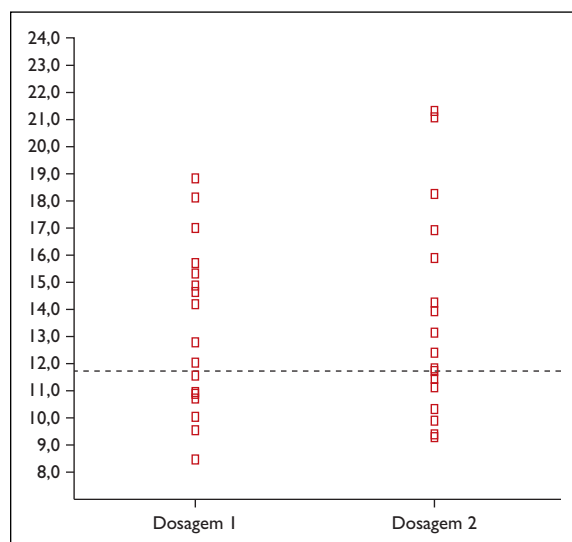
Wilcoxon Signed Ranks Test

* p < 0,05

IMC- Índice de Massa Corpórea

cisteína não diferiu estatisticamente nas duas avaliações. Em relação às outras variáveis estudadas não se observou diferença significativa (z escore do IMC, p= 0,472 e z escore de estatura para a idade, p = 0,214) (Quadro II).

A concentração aumentada de homocisteína não mostrou associação estatisticamente significativa com a presença de comprometimento re-

**Figura 1.** Valores de homocisteína dos pacientes avaliados nas duas dosagens (N=18)

nal (na primeira dosagem, p = 0,676 e na segunda, p = 0,500), sobrepeso/obesidade (na primeira dosagem, p = 0,485 e na segunda, p = 0,288) e nem com a baixa estatura (na primeira dosagem, p = 0,202 e na segunda, p = 0,500). Não observamos associação entre o uso de metotrexato e concentrações séricas elevadas de homocisteína. Entretanto, devemos considerar que apenas 3 pacientes estavam fazendo uso desta medicação.

Discussão

Embora não esteja estabelecido o papel exato da homocisteína no risco para a doença arterial coronariana, parece que ela

atua através de efeitos tóxicos no endotélio vascular e através da alteração da atividade anti-coagulante.^{5,7,19}

Estudos da literatura têm evidenciado que o aumento da concentração plasmática de homocisteína é um fator de risco independente para a doença cardiovascular, e uma importante causa de morbidade/mortalidade nos pacientes com LES. Graham *et al*, em estudo multicêntrico europeu concluíram que a elevação da homocisteína em adultos aumenta em 2 vezes o risco de doença vascular em pacientes com alguma patologia vascular (cardíaca, neurológica ou periférica).²⁰

Trabalhos em adultos com LES têm evidenciado elevação da homocisteína relacionada com fenômenos tromboembólicos.^{4,9,10}

Em estudo transversal recente realizado com 32 crianças e adolescentes com LES, encontramos uma prevalência de 47% de elevação de homocisteína.¹¹ Aproximadamente 2 anos após, um outro estudo avaliou 35 pacientes com LES juvenil sendo que 18 destes tinham sido avaliados no estudo anterior.¹²

Não encontramos na literatura nenhum outro trabalho que tenha estudado a concentração de homocisteína em pacientes com LES juvenil. Também não existe estudo populacional em nosso meio em relação à concentração de homocisteína em indivíduos saudáveis, o que limita a compara-

ção dos nossos resultados. Fatores não avaliados por nós como risco familiar, estilo de vida e estado nutricional relacionado às vitaminas do complexo B e ao ácido fólico, envolvidos no metabolismo da homocisteína poderiam, eventualmente, explicar os nossos resultados. Sabe-se que deficiência destas vitaminas pode interferir na concentração plasmática de homocisteína.

Embora não tenhamos encontrado associação entre a concentração de homocisteína e a atividade da doença, não afastamos a possibilidade da influência desta associada a outros fatores, como o comprometimento renal e o uso de certas medicações.

Os possíveis mecanismos que levariam ao aumento da homocisteína em pacientes com alteração renal incluem a diminuição da excreção renal de homocisteína, o prejuízo no metabolismo renal, a inibição do metabolismo extra-renal de homocisteína pelas toxinas urêmicas ou a redução da vitamina B na falência renal.^{21,22} Apesar de não termos encontrado associação estatística entre a presença de envolvimento renal e a elevação da homocisteína no presente trabalho, temos de levar em conta o tamanho da amostra e o fato de que medidas disponíveis para avaliação da função renal não são muito sensíveis.

Estudo realizado em adultos com artrite reumatóide mostrou correlação entre o uso do metotrexato e o aumento da concentração de homocisteína.²³ Entretanto, quando suplementados com ácido fólico, esses pacientes tiveram redução da concentração plasmática de homocisteína.²³ Em nosso estudo apenas três pacientes faziam uso da associação metotrexato e ácido fólico e nenhum apresentou elevação da homocisteína, provavelmente pelo uso concomitante desta vitamina.

Observamos que cerca de 28% dos pacientes mantiveram concentração elevada da homocisteína nas duas dosagens o que nos alerta para a importância de estudos de intervenção terapêutica e orientação nutricional para estes pacientes, visando à redução de fatores de risco para doença cardiovascular.

O nosso estudo foi transversal e não permitiu estabelecer relação entre hiperhomocisteinemia e o desenvolvimento de fenômenos tromboembólicos. Estudos de coorte com maior tempo de evolução poderão elucidar melhor este risco.

A frequência de hiperhomocisteinemia é bastante elevada em crianças e adolescentes com LES. Embora na maioria dos pacientes a elevação da

concentração de homocisteína seja transitória, em alguns ela pode persistir por tempo mais prolongado e é para estes pacientes que se devem voltar os nossos esforços no sentido de controlar este fator de risco e possivelmente fenômenos tromboembólicos futuros. Entretanto, a indicação da dosagem de homocisteína plasmática de rotina para avaliação do risco cardiovascular ainda é objeto de discussão.

Correspondência para:

Maria Teresa Terreri
Rua Loefgreen 2381 - apto 141
São Paulo - SP
CEP - 04040-004
Telefone/Fax: (011) 5579-1590
E-mail: teterreri@terra.com.br

Referências:

1. Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. I. Causes of death. *J Rheumatol* 1995;22:1259-1264.
2. Ilowite NT. Premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2000;58:15-19.
3. Cartolano SI. Avaliação cardiovascular e detecção de fatores de risco de doença coronariana em 30 pacientes pediátricos com lúpus eritematoso sistêmico. (Dissertação de Mestrado): Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; 2001.
4. Petri M, Roubenoff R, Dallal GE, Nadeau MR, Selhub J, Rosenberg IH. Plasma homocysteine as a risk factor for atherothrombotic events in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1996;348:1120-1124.
5. Fijnheer R, Roest M, Haas FJ, De Groot PG, Derksen RH. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, antiphospholipid antibodies, and thromboembolic events in systemic lupus erythematosus: a retrospective cohort study. *J Rheumatol* 1998;25:1737-1742.
6. Bjorke Monsen AL, Ueland PM. Homocysteine and methylmalonic acid in diagnosis and risk assessment from infancy to adolescence. *Am J Clin Nutr* 2003;78:7-21.
7. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis - mechanisms of disease. *N Engl J Med* 1998;338:1042-1049.
8. Tam LS, Fan B, Li EK et al. Patients with systemic lupus erythematosus show increased platelet activation and endothelial dysfunction induced by acute hyperhomocysteinemia. *J Rheumatol* 2003;30:1479-1484.
9. Petri M, Perez-Gutthann S, Spence D, Hochberg MC. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1992; 93:513-519.
10. Cattaneo M. Hyperhomocysteinemia and atherothrombosis. *Ann Med* 2000; 32:46-52.

11. do Prado R, D'Almeida VM, Guerra-Shinohara E, Galdieri LC, Terreri MT, Hilario MO. Increased concentration of plasma homocysteine in children with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:594-598.
12. Nascif AK, Hilário MO, Terreri MT et al. Endothelial function analysis and atherosclerotic risk factors in adolescents with systemic lupus erythematosus. *Intern J Adolesc Med Health* (no prelo).
13. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725-1730.
14. Pierrat A, Gravier E, Saunders C et al. Predicting GFR in children and adults: a comparison of the Cockcroft-Gault, Schwartz, and modification of diet in renal disease formulas. *Kidney Int* 2003;64:1425-1436.
15. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum* 1992;35:630-640.
16. World Health Organization: Physical Status. The use and interpretation of anthropometry. WHO Technical Report Series 854. Geneva, p.452, 1995.
17. Ogden CL, Kuczmarski RL, Flegal KM, et al. Centers for Disease Control and Prevention 2000 growth charts for the United States: improvements to the 1977 National Center for Health Statistics version. *Pediatrics* 2002;109:45-60.
18. Pfeiffer CM, Huff DL, Gunter EW. Rapid and accurate HPLC assay for plasma total homocysteine and cysteine in a clinical laboratory setting. *Clin Chem* 1999;45:290-292.
19. Tawakol A, Omland T, Gerhard M, Wu JT, Creager MA. Hyperhomocysteinemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation in humans. *Circulation* 1997;95:1119-1121.
20. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA* 1997;277:1775-1781.
21. van Guldener C, Janssen MJ, Lambert J, Wee PM, Donker AJ, Stehouwer CD. Folic acid treatment of hyperhomocysteinemia in peritoneal dialysis patients: no change in endothelial function after long-term therapy. *Perit Dial Int* 1998;18:282-289.
22. Schneede J, Refsum H, Ueland PM. Biological and environmental determinants of plasma homocysteine. *Semin Thromb Hemost* 2000;26:263-279.
23. Van Ede AE, Laan RF, Blom HJ, et al. Homocysteine and folate status in methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2002;41:658-665.

EULAR 2008

França, Paris
11-14 de Junho de 2008

XV Congresso de la Liga Panamericana de Asociaciones de Reumatologia

PANLAR, Guatemala
13-16 de Agosto de 2008