

# Níveis séricos elevados de homocisteína em pacientes pediátricos com fenômeno de Raynaud primário

Stepan Kutilek, M.D., PhD<sup>1</sup>, Vladimir Nemeč, M.D., PhD<sup>2</sup>, Eva Bockayova, BSc<sup>3</sup>

## RESUMO

**Introdução:** O fenômeno de Raynaud (FR) é uma isquemia acral recorrente resultante de resposta vasoespástica arterial anormal ao frio ou ao estresse emocional. A homocisteína, um aminoácido sulfurado, foi relacionada a doenças cardiovasculares e neurodegenerativas, *diabetes mellitus*, trombose e fragilidade óssea. Também foi relacionada à patogênese do FR, por terem sido observadas elevações nos níveis séricos de homocisteína (S-homocisteína) em pacientes com FR. **Objetivo:** Considerando que todas as publicações concernentes à S-homocisteína em casos de FR envolviam apenas pacientes adultos, o objetivo deste estudo foi avaliar a S-homocisteína em crianças e adolescentes com FR. **Métodos:** Foram recrutados 19 pacientes (dois meninos e 17 meninas; idade média  $16,1 \pm 2,2$  DP) com FR primário. Como controles, foram recrutados 51 crianças e adolescentes (21 meninos e 30 meninas; idade média  $15,1 \pm 1,8$  DP). **Resultados:** O nível de S-homocisteína estava significativamente mais elevado no grupo FR, em comparação com os controles ( $11,2 \pm 2,4$  vs.  $8,0 \pm 2,0$   $\mu\text{mol/L}$ ;  $P = 0,00001$ ). Os níveis de S-homocisteína nos participantes com FR não dependeram da idade. **Conclusão:** Pacientes pediátricos com FR apresentam níveis elevados de S-homocisteína, sugerindo que a homocisteína desempenha papel importante no desenvolvimento da disfunção vascular, mesmo em pacientes muito jovens.

**Palavras-chave:** fenômeno de Raynaud, homocisteína, crianças.

© 2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

## INTRODUÇÃO

O fenômeno de Raynaud (FR) é uma isquemia acral paroxística e recorrente resultante de resposta vasoespástica arterial anormal ao frio ou ao estresse emocional.<sup>1,2</sup> É categorizado como primário (p. ex., esclerodermia) ou secundário – neste último caso, em associação com uma doença subjacente, como lúpus eritematoso. É provável que o FR tenha origem na desregulação dos mecanismos de motilidade vascular, resultando em um desequilíbrio entre vasodilatação e vasoconstrição.<sup>1,2</sup> A deficiência progressiva na capacidade de vasodilatação dos vasos é proposta como um mecanismo do FR, particularmente na esclerose sistêmica. Além disso, é evidente que a redução da fibrinólise e a intensificação das vias da coagulação contribuem para a disfunção vascular.<sup>1-3</sup> A homocisteína, um aminoácido sulfurado, foi relacionada a doenças cardiovasculares e degenerativas, *diabetes mellitus*, trombose e fragilidade óssea.<sup>4</sup> Também foi relacionada à patogênese do FR, pois foram observados níveis séricos aumentados de homocisteína (S-homocisteína) em pacientes com FR.<sup>2-10</sup> Até

agora, todas as publicações concernentes à S-homocisteína em FR envolveram apenas adultos. O objetivo primário deste estudo foi avaliar S-homocisteína em pacientes pediátricos com FR; o objetivo secundário foi buscar correlações entre S-homocisteína e a idade dos pacientes, duração da doença e níveis séricos de colesterol, respectivamente.

## PACIENTES, MATERIAIS, MÉTODOS

Foram recrutados 19 pacientes (dois meninos e 17 meninas entre 12–20 anos, idade média  $16,1 \pm 2,2$  DP) com FR primário. Os pacientes sofriram de FR há 0,5–9 anos (média  $1,5 \pm 2,0$  anos). Sete pacientes (37%) foram tratados com isradipina oral. O grupo-controle era formado por 51 crianças e adolescentes (21 meninos e 30 meninas) com idades entre 12–20 anos (média  $15,1 \pm 1,8$  DP), saudáveis, ou que não padeciam de inflamação aguda ou crônica, transtornos autoimunes, inclusive doenças reumáticas, transtornos musculoesqueléticos, doença intestinal inflamatória, *diabetes mellitus*, hipercolesterolemia, epilepsia e

Recebido em 15/03/2011. Aprovado, após revisão, em 02/11/2011. Os autores declaram a inexistência de conflito de interesses.

Departamento de Pediatria, Hospital Pardubice e Faculdade de Estudos da Saúde, Universidade de Pardubice, República Tcheca.

1. Professor-Associado de Pediatria, Departamento de Pediatria, Hospital Pardubice e Faculdade de Estudos da Saúde, Universidade de Pardubice, República Tcheca

2. Chefe do Departamento de Pediatria, Hospital Pardubice e Faculdade de Estudos da Saúde, Universidade de Pardubice, República Tcheca

3. Enfermeira Registrada, BSc – Enfermeira de Reumatologia

Correspondência para: Stepan Kutilek. Kyjevská 44. 532 03 Pardubice. Czech Republic. Fone: +42 0723883368. E-mail: stepan.kutilek@nemocnice-pardubice.cz

insuficiência renal crônica, e com história pessoal negativa para trombose e/ou tromboembolia. Em total concordância com a Declaração de Helsinque, obteve-se consentimento informado de todos os pacientes participantes no estudo e/ou de seus representantes locais antes dos procedimentos apresentados. Todos os participantes investigados estavam em uma dieta comum na Europa Central, que consistia principalmente de carnes e carboidratos. Nenhum dos participantes estava em dieta pobre em vitamina B, nem recebendo doses de vitamina B excedendo as quantidades diárias recomendadas. Foi realizada e analisada capilaroscopia na prega ungueal em todos os pacientes com FR. Também foi realizada fotopletismografia dos dedos da mão com o uso de um oxímetro de pulso em 18 pacientes com FR, antes e depois da imersão em água a 10 °C durante 10 minutos. Subsequentemente, as curvas foram analisadas. Fatores antinucleares (FANs) foram avaliados em 18 pacientes com FR. O nível de S-homocisteína em jejum foi avaliado por quimioluminescência (sistema de imunotestes Immulite 2500, Siemens Healthcare Diagnostics, Alemanha) e expressado em  $\mu\text{mol/L}$ . Os níveis séricos de colesterol nos pacientes com FR foram analisados e expressados em  $\text{mmol/L}$ . Foram calculados os valores das médias e desvios-padrão (DP). Utilizou-se o teste *t* não pareado para calcular as diferenças entre grupos. Também foi realizada a análise de correlação para comparar a relação entre idade e duração da doença, e níveis de S-colesterol e S-homocisteína, respectivamente. Para todos os resultados determinou-se  $P < 0,05$  para significado estatístico.

## RESULTADOS

A capilaroscopia na prega ungueal estava anormal em dois pacientes com FR (10,5%). Inicialmente, a fotopletismografia estava normal em 18 pacientes examinados; subsequentemente, a técnica revelou curvas patológicas em quatro pacientes (21%) após imersão em água gelada. As determinações de FANs foram negativas em oito pacientes com FR (44%), enquanto nos 10 participantes restantes esses valores situavam-se na faixa de 1:40 a 1:5120 (média 1:588). O nível de S-homocisteína estava significativamente mais elevado no grupo de FR em comparação com os controles (Tabela 1). No grupo-controle, os níveis de S-homocisteína não diferiram entre meninos e meninas ( $P = 0,56$ ).

O nível sérico de colesterol no grupo FR estava na faixa fisiológica de 3,2–5,7  $\text{mmol/L}$  (média  $\pm$  DP 4,3  $\pm$  0,7).

Não observou-se correlação significativa entre os valores de S-homocisteína e idade no grupo de FR nem no grupo-controle ( $R = 0,11$  nos dois grupos). Também não houve correlação entre os níveis de S-homocisteína e duração da doença, nem entre S-homocisteína e colesterol sérico ( $r = 0,12$  e  $r = 0,01$ , respectivamente).

**Tabela 1**

Características dos participantes e resultados para S-homocisteína

Parâmetro	Grupo-controle (n = 51)	FR (n = 19)	P
Idade (anos)			0,1
variação	12–20	12–20	
média $\pm$ DP	15,1 $\pm$ 1,8	16,1 $\pm$ 2,2	
S-homocisteína ( $\mu\text{mol/L}$ )			0,00001
variação	2,0–13,6	5,9–14,6	
média $\pm$ DP	8,0 $\pm$ 2,0	11,2 $\pm$ 2,4	

FR = fenômeno de Raynaud; S-homocisteína = homocisteína sérica.  
DP = desvio-padrão.

## DISCUSSÃO

Os estudos anteriores concentravam-se principalmente na S-homocisteína em pacientes adultos com FR primário e secundário. A S-homocisteína estava mais alta em pacientes com FR em comparação com controles saudáveis.<sup>5–7</sup> Níveis mais altos de S-homocisteína também foram observados em pacientes com FR secundários em casos de lúpus eritematoso,<sup>8</sup> esclerodermia<sup>3,5</sup> ou doença renal em estágio terminal.<sup>9</sup> Pacientes com FR primário exibiam níveis plasmáticos de folato significativamente mais baixos, em comparação com pacientes com FR secundário.<sup>5</sup> Ressalte-se ainda que foram observados níveis mais altos de fator de von Willebrand em pacientes com FR e com doença renal em estágio terminal.<sup>9</sup> Em outro estudo, pacientes com FR e esclerose sistêmica tiveram concentrações mais altas de S-homocisteína e fator de von Willebrand em comparação com os controles.<sup>10</sup> Os níveis médios de S-homocisteína nos pacientes adultos com FR estavam, na maioria dos casos, acima dos 10  $\mu\text{mol/L}$ , enquanto no grupo-controle esses níveis situavam-se na faixa de 5–8  $\mu\text{mol/L}$ ,<sup>5,7,8</sup> um resultado muito parecido com os encontrados em nossa pesquisa. No presente estudo não houve avaliação radiológica. Também não foram avaliados os genótipos de metileno-tetraidrofolato redutase (MTHFR), nem os níveis de vitamina B ou folato – essas são as limitações deste artigo. Nos participantes deste artigo na faixa etária entre 12 e 20 anos, os níveis de S-homocisteína não tiveram relação com a idade, independentemente da presença de FR. Esse achado está de acordo com observações prévias, nas quais encontrou-se estreita relação entre S-homocisteína e idade em crianças mais jovens ou em adultos, mas não em adolescentes.<sup>11</sup> Em nossos pacientes, os níveis de S-colesterol estavam dentro da faixa normal. Além disso, não foi observada qualquer relação entre S-homocisteína e duração da doença ou S-colesterol, respectivamente. Os achados da capilaroscopia na prega ungueal e da fotopletismografia pós-imersão não foram homogêneos em nossos pacientes; pode-se supor que

esses resultados tenham relação com a gravidade do FR. Os variados títulos de FANs poderiam ilustrar a heterogeneidade do FR primário, mesmo na ausência de doença subjacente evidente. O envolvimento da homocisteína na patogênese do FR ainda permanece obscuro; foi proposta uma possível associação entre hiper-homocisteinemia e lesão endotelial. Hiper-homocisteinemia foi associada a alterações na morfologia vascular, perda da função antitrombótica endotelial e indução de um ambiente pró-coagulante.<sup>4</sup> Quase todas as formas conhecidas de dano ou lesão decorrem do estresse oxidativo mediado pela homocisteína. Foi proposto que a homocisteína poderia influenciar a lesão endotelial e as modificações nos mediadores circulatórios da angiocinese.<sup>2</sup> Em conclusão, mesmo pacientes pediátricos com FR exibem níveis mais altos de S-homocisteína. Isso sugere que a homocisteína desempenha papel importante no desenvolvimento da disfunção vascular, mesmo em indivíduos muito jovens.

## REFERENCES

### REFERÊNCIAS

- Herrick AL. Pathogenesis of Raynaud's phenomenon. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44(5):587-96.
- Lazzerini PE, Capecchi PL, Bisogno S, Cozzalupi M, Rossi PC, Pasini FL. Homocysteine and Raynaud's phenomenon: a review. *Autoimmun Rev* 2010; 9(3):181-7.
- Kahaleh MB. Raynaud phenomenon and the vascular disease in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16(6):718-22.
- Stanger O, Herrmann W, Pietrzik K, Fowler B, Geisel J, Dierkes J *et al.*. DACH-LIGA Homocystein e.V. DACH-LIGA homocystein (German, Austrian and Swiss homocysteine society): Consensus paper on the rational clinical use of homocysteine, folic acid and B-vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases: guidelines and recommendations. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41(11):1392-403.
- Levy Y, George J, Langevitz P, Harats D, Doolman R, Sela BA *et al.*. Elevated homocysteine levels in patients with Raynaud's syndrome. *J Rheumatol* 1999; 26(11):2383-5.
- Danese S, Candelli M, Gasbarrini A. Elevated homocysteine levels in patients with Raynaud's syndrome. *J Rheumatol* 2000; 27(8):2051.
- al-Awami M, Schillinger M, Maca T, Gschwandtner M, Bieglmayer C, Wagner O *et al.* Homocysteine levels in patients with Raynaud's phenomenon. *Vasa* 2002; 31(2):87-90.
- Cheng TT, Chiu CK. Elevated homocysteine levels in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2002; 21(3):251-4.
- Czupryniak A, Kałużyńska A, Nowicki M, Wiecek B, Bald E, Owczarek D. Raynaud's phenomenon and endothelial dysfunction in end-stage renal disease patients treated with hemodialysis. *Kidney Blood Press Res* 2005; 28(1):27-31.
- Marasini B, Casari S, Bestetti A, Maioli C, Cugno M, Zeni S *et al.* Homocysteine concentration in primary and systemic sclerosis associated Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol* 2000; 27(11):2621-3.
- Yaman H, Akgul EO, Kurt YG, Cakir E, Gocgeldi E, Kunak ZI *et al.* Plasma total homocysteine concentrations in a Turkish population sample. *Acta Cardiol* 2009; 64(2):247-51.