

Remetylační poruchy

Poruchy kobalaminu a závažný deficit MTHFR

Průvodce pro pacienty, rodiče a rodiny



Obsah

Úvod	3
Funkce metabolismu	3
Jak tělo zachází s bílkovinami?	4
Štepení methioninu, homocysteinu a kyseliny metylmalonové (MMA)	5
Remetylační poruchy	6
Jaké jsou příznaky?	6
Léčba	8
Kterým lékům je třeba se vyhnout?	9
Proč mám já nebo mé dítě tuto poruchu?	9
Jak k tomu dojde?	10
Těhotenství	10
Co mě / mé dítě čeká v budoucnu?	11
Cestování	11
Použité pojmy	12
Poznámky	13

Úvod

Vám nebo Vašemu dítěti byla diagnostikována jedna z **remetylačních poruch**. Do této skupiny onemocnění patří:

Porucha kobalaminu C (cb1C)

Porucha kobalaminu D (cb1D)

Porucha kobalaminu E (cb1E)

Porucha kobalaminu F (cb1F)

Porucha kobalaminu G (cb1G)

Porucha kobalaminu J (cb1J)

Deficit 5,10 metyilentetrahydrofolát reduktázy (MTHFR)

Poruchy umocňující remetylační poruchy se nachází v metabolismu dvou vitamínů, které jsou pro tělo nezbytné. Kobalamin je jiné jméno pro **vitamin B12** a MTHFR hraje důležitou roli v **metabolismu folátů**.

Napoprvé může být obtížné vstřebat všechny informace o remetylačních poruchách, zejména v okamžiku, kdy je člověk vyděšený a dostane se mu velkého množství lékařských informací najednou. Přečtěte si prosím tento letáček v klidu, poznamenejte si všechny případné otázky a při příští kontrole se na ně zeptejte svého ošetřujícího lékaře, sestry nebo nutričního terapeuta.

Funkce metabolismu

Abychom byli zdraví, musíme svému tělu zajistit pravidelný přísun živin a energie, které jsou použity na opravu tkání.

Potrava, kterou přijímáme, se rozloží na menší balíčky a je použita buď pro růst, nebo k obnově tkání. Přebytková energie se uloží, aby z ní člověk mohl čerpat v obdobích hladovění. Tento výklad je značně zjednodušený, ve skutečnosti se jedná o velice komplexní procesy.

Jak tělo zachází s bílkovinami?

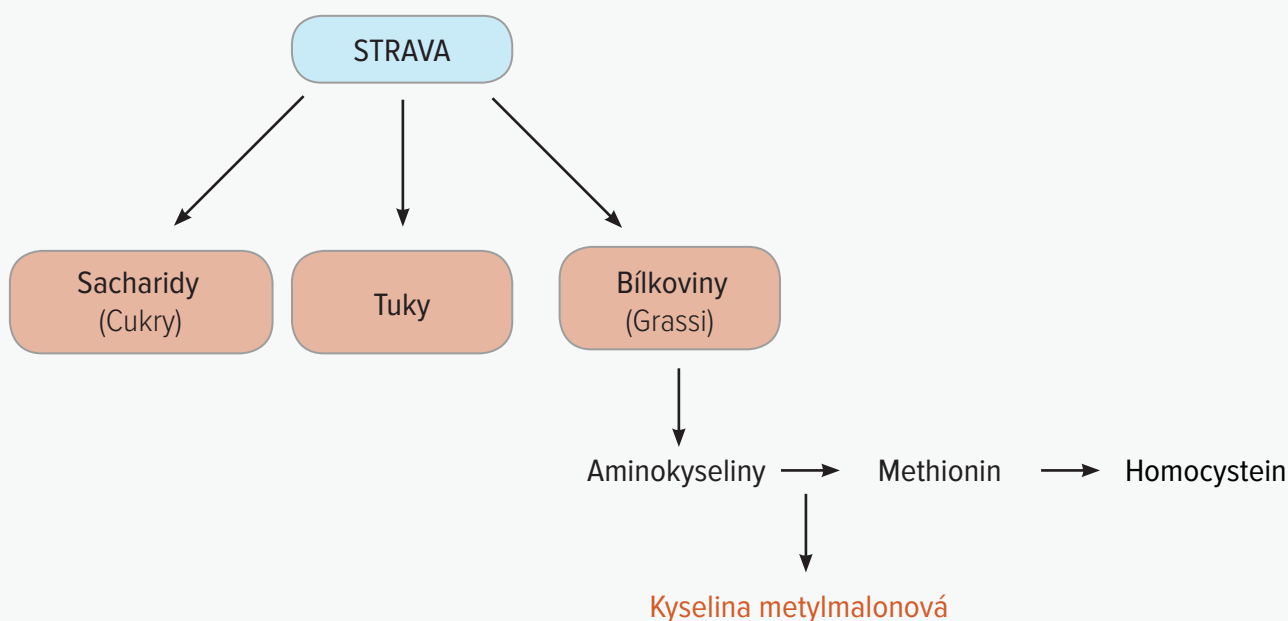
Bílkoviny jsou obsaženy např. ve vejcích, mléku, rybách, masu, sýrech, chlebu atd. Během trávení se bílkoviny rozkládají na menší molekuly, jakoby „stavební jednotky“. Ty jsou potom přepravovány krví a použity k růstu a opravě tkání.

To, co bylo nejprve steakem nebo sklenicí mléka, se následně rozštěpí na různé „stavební bloky“, kterým říkáme aminokyseliny. Známe jich dvacet různých typů. Tyto aminokyseliny cestují krevním oběhem k buňkám. Jednou z těchto aminokyselin je i methionin.

Většinu aminokyselin dokáže tělo vyrobit samo, nicméně některé je třeba přijímat v potravě, protože je tělo vyrobit nedokáže. Methionin je jednou z těchto základním aminokyselin.

Když člověk něco sní, bílkoviny se rozštěpí na aminokyseliny a tělo má prostřednictvím metabolismu k dispozici methionin. Během tohoto tzv. „metabolismu methioninu“ se vytváří také homocystein. Z methioninu dále vzniká látka, které se říká kyselina metylmalonová (MMA), a další kyseliny, jako např. izoleucin, valin a treonin.

Obrázek 1: Jídlo se během procesu trávení rozkládá na různé komponenty

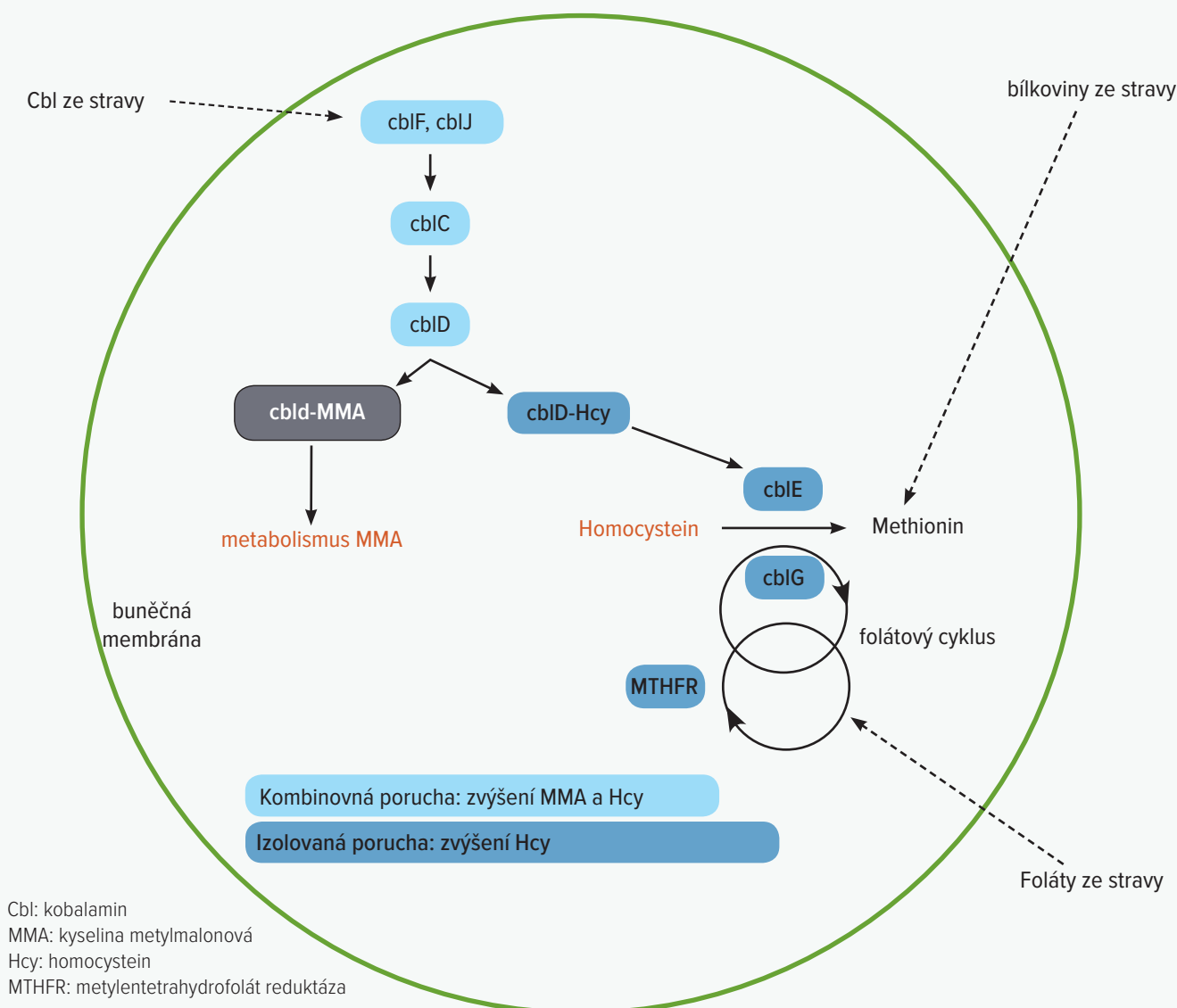


Štěpení methioninu, homocysteinu a kyseliny metylmalonové (MMA)

Štěpení homocysteinu je složité. **Homocystein** vzniká při štěpení **methioninu**. Potom se buď dále štěpí na neškodnou látku, které se říká cystationin nebo se z něj znovu stává methionin. K správnému průběhu tohoto metabolického řetězce je třeba enzymů. Některé z těchto enzymů dále vyžadují spolupráci vitamínů (neboli kofaktorů).

Metabolismus dalšího důležitého přechodného produktu, kyseliny metylmalonové, probíhá v mitochondriích – ty jsou jakousi buněčnou „elektrárnou“.

Obr. 2: Defekty buněčného metabolismu kobalaminu a folátu způsobující remetylační poruchy:



Remetylační poruchy

Remetylační poruchy mají stejný problém: homocystein se nedokáže zcela recyklovat na methionin. Kvůli tomu zůstává v krvi **vysoký obsah homocysteinu** a naopak **nízký obsah methioninu**.

Hlavním problémem této skupiny poruch je přerušení metabolického cyklu, během něhož by se methionin získaný z potravy měl přeměnit na homocystein a následně zpět na methionin. V této tzv. homocystein-methioninové dráze se vytváří důležité látky (z metylové skupiny), které jsou potřebné u mnoha jiných metabolických drah. Jestliže se homocystein-methioninová dráha přeruší, netvoří se dostatek látek z metylové skupiny, a tím jsou narušeny další důležité tělesné funkce. Navíc už samotné zvýšení hladiny homocysteinu v krvi může působit vážné zdravotní potíže.

Některé z remetylačních poruch působí ještě jiné obtíže. Například zabraňují vylučování přebytečné kyseliny metylmalonové (MMA) z buněk. Takže hladina MMA v krvi a moči je tak vysoká, že může působit další zdravotní komplikace.

Poruchy cblC, cblF a cblJ mají vliv jak na homocystein-methioninové dráhy, tak na metabolismus MMA. U jedinců trpících poruchou cblD se může vyskytovat buď kombinovaná, nebo izolovaná porucha obou zmíněných drah. To, která varianta se u pacienta projeví, je závislé na umístění mutace v genu zodpovědném za poruchu cblD.

Závažný deficit MTHFR, cblE a cblG ovlivňuje výlučně homocystein-methioninovou dráhu, takže v metabolismu MMA se nevyskytují žádné problémy.

Jaké jsou příznaky?

Příznaky se liší od jednoho pacienta k druhému a mohou se projevit v různém věku. Děti, které se s remetylační poruchou narodí, se po porodu budou zdát v pořádku, ale záhy začnou mít zdravotní obtíže.

Remetylační porucha způsobuje širokou škálu problémů. Ty se mohou začít progresivně vyvíjet již po několika dnech od narození dítěte.

Nejčastěji jsou zasaženy tyto čtyři oblasti: oči, mozek, kosti nebo vaskulární systém (krevní řečiště).

Mezi nejčastější oční příznaky patří: změny na očním nervu a sítnici, které mohou působit částečné nebo dokonce i úplné oslepnutí.

Remetylační porucha se též může projevit opožděným vývojem, problémy při učení a problémy s chováním. V případě starších pacientů, u nichž nebylo onemocnění diagnostikováno včas, jsou zaznamenány též obtíže psychiatrického rázu a dysfunkce periferních nervů (neuropatie). Snímky mozku mohou ukázat změny v bílé hmotě a/nebo může být mozek menší, než je obvyklé.

Velmi vysoké hladiny homocysteinu zvyšují srážlivost krve, a proto i u mladých lidí s homocystinurií mohou vzniknout ateroskleróza a trombózy. U neléčených pacientů se obvykle objevují akutní obtíže s ledvinami nebo chronické odchlípnutí sítnice a jsou tedy často považovány za prvotní příznaky onemocnění.

U neléčených pacientů se také vyskytuje tzv. makrocytární anémie, čímž se označuje nízký výskyt zvětšených červených krvinek v krvi. Jedinou výjimku představuje deficit MTHFR, u něhož se makrocytární anémie vyskytuje velmi zřídka.

Tento seznam není v žádném případě úplný. U pacientů s remetylační poruchou se může vyskytnout velké množství symptomů a ne u všech pacientů se vyskytují symptomy stejné.

Téměř vše, co víme o účinnosti léčby remetylačních poruch, vychází ze zkušenosti s poruchou cbIC, který je nejběžnější formou této poruchy. Je důležité si uvědomit, že včasné zahájení léčby může zabránit rozvoji mnoha symptomů, které jsou výše zmíněny, nebo může léčba zabránit jejich zhoršování. Nicméně je třeba poznamenat, že u poruchy cbIC poškození mozku, funkce vnímání nebo oční onemocnění nereagují na léčbu ideálně a v ojedinělých případech se mohou dokonce zhoršovat. U deficitu MTHFR se zdá, že mozek reaguje na včasnou léčbu příznivěji, než je tomu u poruchy cbIC.



Léčba

Cíle léčby

Léčba se stanovuje v závislosti na věku, v němž byla pacientovi diagnostikována remetylační porucha, a v závislosti na aktuálním stavu pacienta.

- Je-li kupříkladu remetylační porucha diagnostikována u novorozence, cílem léčby je zabránit tomu, aby se symptomy onemocnění rozvinuly.
- Jestliže je remetylační porucha diagnostikována později během života (v době, kdy se již některé ze symptomů projevily), cílem léčby je zabránit vzniku dalších komplikací a zároveň zastavit zhoršování těch symptomů, které se již plně projevily.

K dosažení těchto léčebných cílů jsou veškerá léčebná opatření zaměřena na snížení hladiny homocysteinu v krvi a na znormailizování hladiny methioninu, popř. hladiny MMA.

Pacientovi může tedy být doporučen jeden z následujících léčebných postupů:

- 1. Injekce hydroxo- nebo kyano-kobalaminu** - v případě remetylačních poruch, u nichž dochází k dysfunkci kobalaminové cesty, se injekčně (většinou intramuskulárně) podávají vysoké dávky hydroxo- / kyano-kobalaminu. Perorálně podávané formy kobalaminu nejsou u těchto poruch bohužel dostatečně účinné, ačkoli mohou postačovat u některých typů deficitu MTHFR.
- 2. Betain** je přirozenou složkou potravy, která aktivuje různé enzymatické dráhy a snižuje hladinu homocysteinu tím, že ho znovu proměňuje na methionin. Léčba betainem se používá u mnoha typů remetylačních poruch.
- 3. Kyselina listová** se používá jako podpůrná terapie k obnově hladiny buněčných a cerebrálních folátů při vážné formě deficitu MTHFR. U všech remetylačních poruch má umělé dodávání kyseliny listové zajistit optimalizaci enzymatické aktivity při metabolismu methioninu, neboť je třeba k zajištění náležité funkce enzymů (viz obrázek metabolismu methioninu na str. 5).
- 4. Karnitin** se podává u poruch se zvýšeným MMA, aby se zabránilo jeho případnému nedostatku.

Je velmi důležité držet dietu a užívat léky přesně podle pokynů Vašeho lékaře. V případě potřeby byste měli vyhledat pomoc s léčbou u svého ošetřujícího lékaře.

Kterým lékům je třeba se vyhnout?

Všichni pacienti s remetylační poruchou se musí vyhnout podávání oxidu dusného (N_2O , tzv. „rajský plyn“) během anestézie, neboť inhibuje enzymy vyskytující se při remetylaci.

Proč mám já nebo mé dítě tuto poruchu?

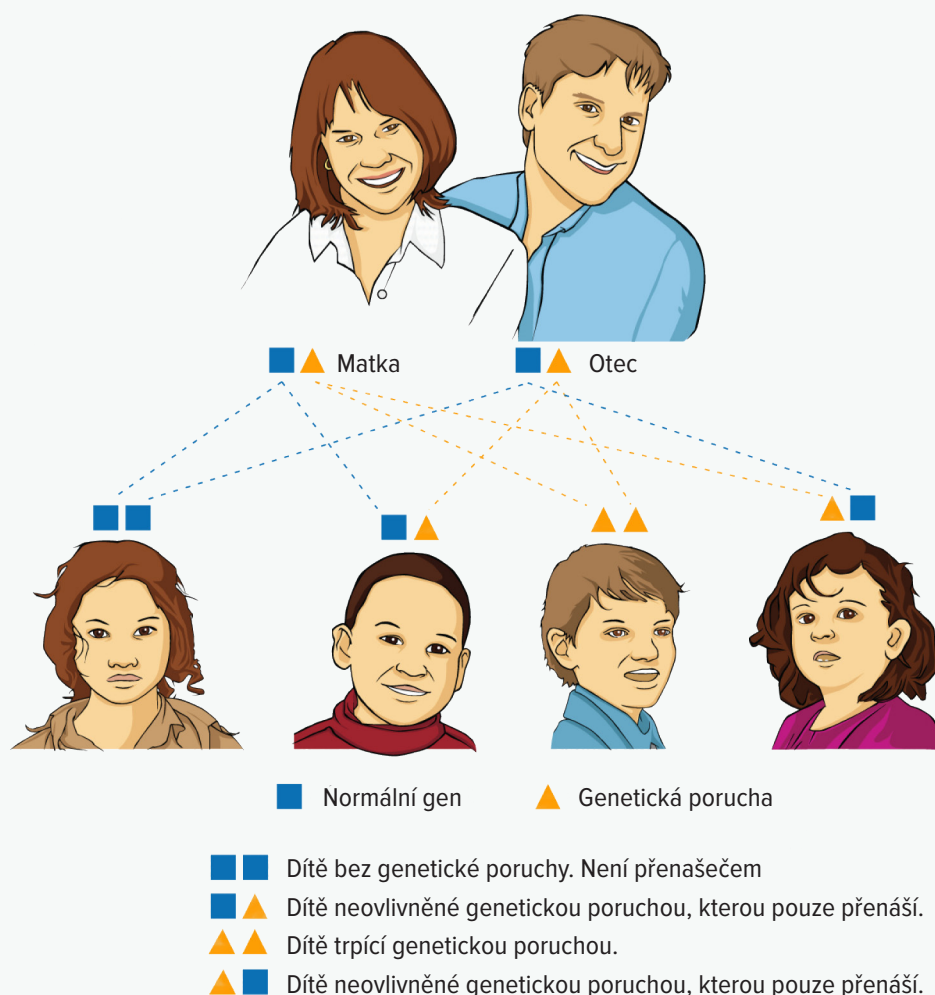
Remetylační porucha je genetickým onemocněním. To znamená, že se předává prostřednictvím genů a není ovlivněna něčím, co se mohlo přihodit během těhotenství. Genetická onemocnění jsou zděděná.

Existují různé modely dědičnosti. Známé nemoci, týkající se remetylce, jsou autosomálně recesivní. To znamená, že se jedná o poruchu zděděnou od obou rodičů. Jinými slovy, každý z rodičů je přenašečem genetické informace způsobující remetylační poruchu.

Lidé, u nichž se vyskytuje jeden normální a jeden změněný gen, se nazývají „přenašeči“. Ti tímto onemocněním netrpí a většinou se u nich neprojeví žádný z příznaků onemocnění. V případě, že jsou oba rodiče přenašeči, existuje u nich v každém těhotenství možnost 1:4 (25%), že se jim narodí dítě s remetylační poruchou. Také u nich existuje možnost 1:2 (50%), že dítě bude také „přenašeč“. Také ale existuje možnost 1:4 (25%), že dítě zdědí 2 zdravé geny.

Jak k tomu dojde?

Obrázek 4 názorně ilustruje všechny možnosti.



Obrázek 4.

Těhotenství

Všem ženám, které zahájily sexuální život, se doporučuje užívání vhodné hormonální antikoncepce. Všechna těhotenství by měla být naplánována tak, aby ženě mohla být poskytnuta náležitá péče.

Praktického lékaře je třeba informovat o užívání hormonální antikoncepce. V souvislosti s remytní poruchou vzniká při užívání hormonální antikoncepce vyšší riziko trombózy.

Co mě / mé dítě čeká v budoucnu?

Jak již bylo řečeno, způsoby, jimiž se remetylační poruchy projevují, se velmi různí. Nicméně, ve všech případech platí, že se jedná o trvalé onemocnění, které vyžaduje celoživotní léčbu, sledování a návštěvy speciálního pracoviště.

V případech dětí, u nichž bylo onemocnění diagnostikováno brzy po narození, jsou výsledky celoživotní léčby výborné. Pokud se dítěti dostává optimální metabolické léčby, pak lze očekávat minimální komplikace. Pro zajištění nejlepších vyhlídek na to, že dítě povede normální a zdravý život, je třeba provádět stále a pečlivé metabolické kontroly jak v dospívání, tak v dospělosti.

U některých dětí je nemoc diagnostikována až v období staršího školního věku nebo během rané dospělosti. V těchto případech se již často některý z příznaků projevil. Nicméně i v těchto případech je třeba zahájit léčbu. Ta zamezí zhoršení problémů a předchází dalším komplikacím.

Váš ošetřující lékař by Vám v případě Vašeho zájmu mohl zprostředkovat kontakt s dalšími rodinami, které mají s touto poruchou zkušenosti.

Cestování

Cestování pro pacienty s remetylační poruchou nepředstavuje žádnou překážku, nicméně je dobré učinit jistá předběžná opatření v případě, že plánujete delší cestu nebo se chystáte do zahraničí.

V první řadě je žádoucí zkontrolovat si, že se v místě Vaší cílové destinace nachází vhodné lékařské zázemí, které byste mohl navštívit v případě onemocnění.

Během cest je naprosto nezbytné nadále dodržovat dietu a brát předepsané léky a ujistit se, že máte na cestu adekvátní zásoby.

Pokud Vás čeká dlouhý let, poraďte se prosím s Vaším ošetřujícím lékařem, není-li třeba nějakých dalších opatření, aby se zabránilo vzniku trombózy. Tato opatření mohou zahrnovat kupříkladu dostatečný příjem tekutin, použití punčoch určených do letadla (k dostání v lékárně), udržení se v bdělém stavu, vyvarování se jakýchkoliv uklidňujících prostředků (tabletek na spaní či alkoholu).

Měl/-a byste mít u sebe lékařskou zprávu s informací, jakou nemocí trpíte, stejně jako s informací, že se jedná o nemoc vzácnou, což je něco, co by většinu lékařů hned nenapadlo. Takovouto lékařskou zprávu Vám poskytne Váš ošetřující lékař. V případě dlouhodobých pobytů v cizině Vám Váš ošetřující lékař může navrhnout místního lékaře, který by na Váš zdravotní stav mohl dohlížet během celého Vašeho pobytu.

Použité pojmy

Aminokyselina: stavební jednotka bílkovin.

Enzym: bílkovina v těle, díky které probíhá chemická reakce rychleji.

Kofaktor: běžně se vyskytující sloučenina (u remetylační poruch vitamin) potřebná k tomu, aby enzym fungoval tak, jak má.

Intramuskulární: v/do svalu

(per)orálně: ústním podáním

Pediatr: dětský lékař

Methionin: aminokyselina, která se v těle přeměňuje na homocystein.

Homocystein: aminokyselina, jejíž obsah v krvi stoupá, trpí-li člověk homocystinurií.

Kyselina metylmalonová: metabolický produkt, který je třeba z mitochondrií odstranit. Ve vyšším množství se vyskytuje u kombinovaných remetylačních poruch, jako je třeba deficit cblC.

Dobrá metabolická kontrola: spočívá v udržení hladiny homocysteinu, methioninu a případně MMA v normálním rozhraní. Minimalizuje komplikace.

Poznámky





Pro více informací a kontakty na patientské organizace:

www.e-hod.org

www.climb.org.uk

www.rarediseases.org

www.nspku.cz

www.vzacna-onemocneni.cz

V případě jakýchkoliv dotazů týkajících se léčby, nebo jakéhokoliv jiného aspektu poruch remetylace, obraťte se prosím na svého **ošetřujícího lékaře**.

Tento letáček vychází v rámci projektu E-HOD, který je financován z prostředků Evropské Unie. Pro více informací:

http://ec.europa.eu/health/programme/policy/index_en.htm

E-HOD obzvláště děkuje Dr. Sufin Yap za její přínos k původnímu textu této brožury.