

Metylační poruchy

Průvodce pro pacienty, rodiče a rodiny



Obsah

Úvod	3
Co je metabolismus?	3
Co je metabolická porucha? Co je metabolické onemocnění?	4
Co znamená dědičné metabolické onemocnění?	4
Metylační poruchy a metabolismus methioninu	5
Jaké jsou příznaky a symptomy metylačních poruch?	7
Léčba	9
Proč tímto onemocněním trpím já nebo mé dítě?	10
Jak k tomu dojde?	11
Je dostupná prenatální diagnostika?	12
Co pro mé dítě skýtá budoucnost?	12
Škola a vzdělání	13
Těhotenství	13
Cestování	14
Slovník	14
Poznámky	15

Úvod

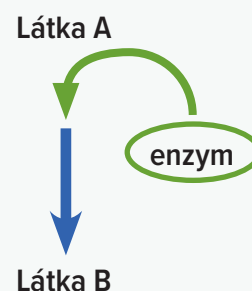
Vy nebo Vaše dítě trpíte jednou z nemocí patřících mezi tzv. **metylační poruchy**. Dosud byly popsány čtyři metylační poruchy a všechny se vyskytují velmi vzácně. Těmito poruchami jsou: **deficit methionin-adenosyltransferázy** (MAT), **deficit glycin-N.metyltransferázy** (GNMT), **deficit S-adenosylhomocystein hydrolázy** (SAHH) a **deficit adenosin-kinázy** (AK). Tyto čtyři poruchy mají některé rysy společné, jiné rozdílné. Tato brožura popisuje jak společné, tak specifické rysy jednotlivých nemocí.

Napoprvé může být obtížné vstřebat všechny informace o metylačních poruchách, zejména v okamžiku, kdy je člověk vylekaný 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.

Co je metabolismus?

Pro metabolismus, stejně jako ostatní funkce v našem těle (např. funkce srdce, ledvin nebo mozku), platí, že musí fungovat řádně, abychom byli zdraví. Metabolismus je látková přeměna, při níž se v našem těle jedna látka přeměňuje na látku jinou. Některé z těchto látek získáváme z jídla, jiné se produkují přímo v těle.

V diagramech proměnu symbolizuje šipka, která vede od původní látky, k látce nově vzniklé (viz. obr. 1). Často se tato reakce uskuteční pouze za přispění speciálních bílkovin, jimž se říká **enzymy**.



Obr. 1: metabolická reakce – přeměna látky A v látku B za přispění enzymu.

Co je metabolická porucha?

Co je metabolické onemocnění?

Někdy nemůže **metabolická reakce** proběhnout vzhledem k nedostatku enzymu. V tomto případě mluvíme o „**metabolické poruše**“. Metabolická porucha vede k nahromadění původní látky A a na druhé straně k nedostatku látky B, která měla díky metabolické reakci vzniknout. Důsledky jsou v závislosti na typu metabolické poruchy různé, ale v každém případě působí zdravotní problémy.

V okamžiku, kdy metabolická porucha začne působit potíže, mluvíme již o **metabolickém onemocnění**. Většina metabolických onemocnění, včetně všech metabolických poruch popsanych v tomto letáku, vzniká v důsledku **nedostatku enzymu**.

Co znamená dědičné metabolické onemocnění?

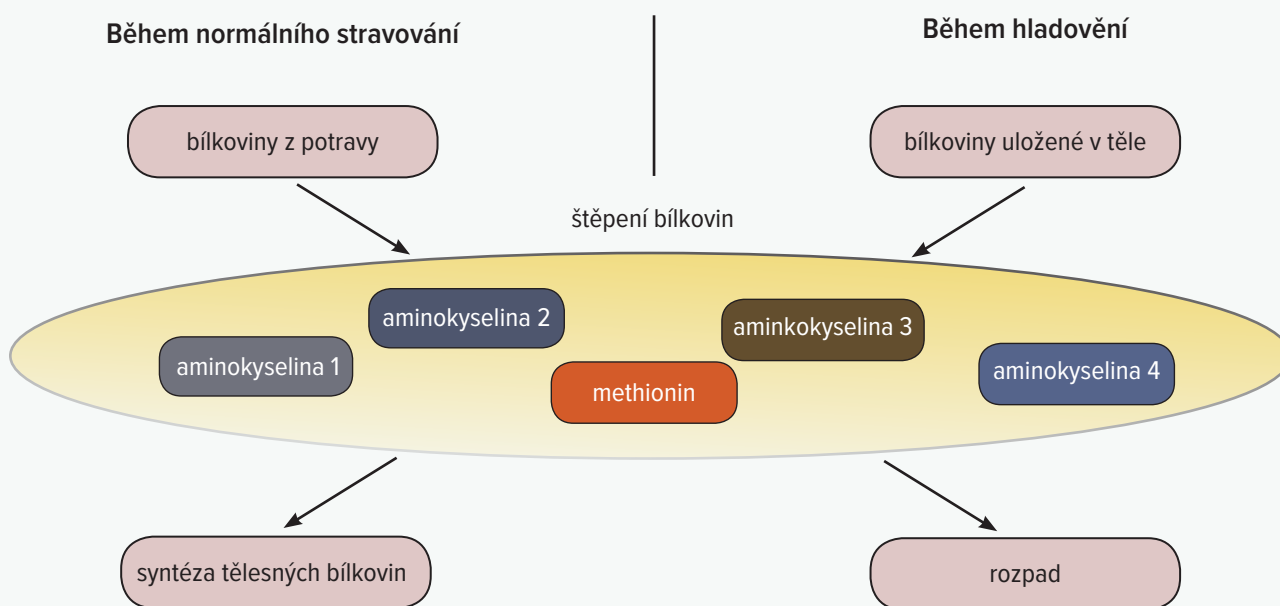
Tvorba každého enzymu je závislá na určitém **genu**. Jestliže se v tomto genu vyskytuje nějaká chyba, vznikající enzym nebude dobře fungovat. Chybám v genech se říká „**mutace**“.

Jestliže je metabolická porucha způsobená mutací genu, mluvíme o **dědičném metabolickém onemocnění**.

Metylační poruchy a metabolismus methioninu

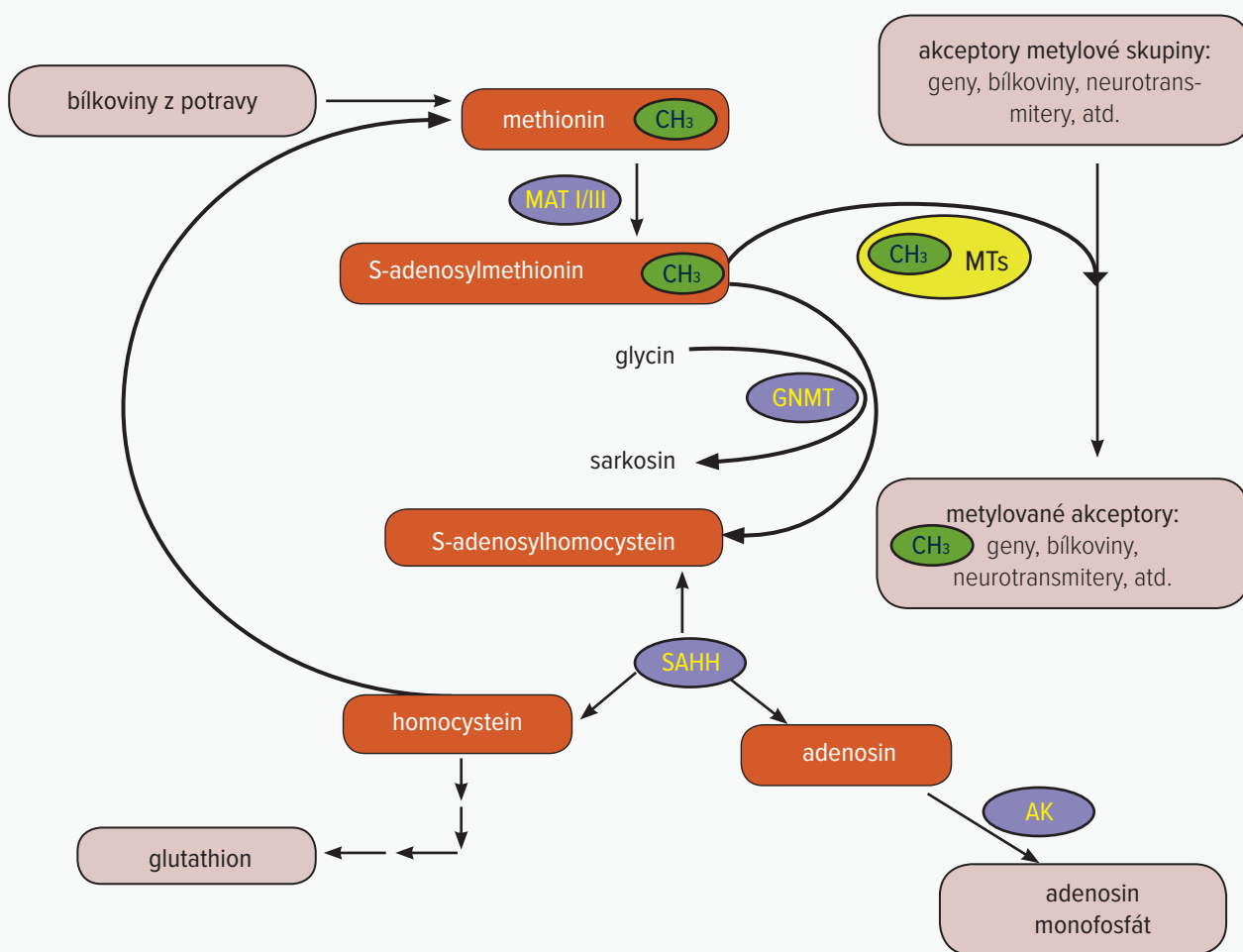
Bílkoviny se skládají z 20 různých stavebních jednotek, jimž se říká **aminokyseliny**. Jednou z těchto aminokyselin je **methionin**. Metylační poruchy jsou **poruchy metabolismu methioninu**.

Methionin lze získat buď z bílkovin přijímaných v potravě, nebo (v případě hladovění) z bílkovin uložených v těle (obr. 2). V našem těle se aminokyseliny používají k vytvoření nových bílkovin potřebných pro růst, obnovu tkání a pro další funkce.



Obr. 2. Metabolismus aminokyselin

Metabolismus **methioninu** je komplikovaný. Na obrázku 3 se ve zjednodušené podobě ukazuje, kde dochází k metylačním poruchám. Methionin je přeměňován na S-adenosylmethionin pomocí enzymu methionin-adenosyltransferázy (MAT I/III). S-adenosylmethionin obsahuje metylovou skupinu (CH₃), který dále může přeměňovat na další chemické látky. Mnoho reakcí v našem těle závisí na přenosu metylové skupiny, takže tvorba S-adenosylmethioninu je základní proces probíhající ve většině buněk.



Obr. 3. Metabolismus methioninu. Fialové kroužky představují enzymy, jejichž poruchy způsobují metylační poruchy popsané v tomto letáčku.

Na obrázku 3 je označen přenos methylové skupiny pomocí zkratky CH₃. Ve všech čtyřech variantách metylační poruchy je něco v nepořádku s přenosem metylové skupiny.

Odstranění methylové skupiny z S-adenosylmethioninu ústí ve vytvoření S-adenosyltransferáz. Jednou z nich je i glycin-N-metyltransferáza (GNMT). Nemoc způsobená nedostatkem tohoto enzymu se jmenuje „deficit glycin N-metyltransferázy“.

S-adenosylhomocystein je přeměňován enzymem S-adenosylhomocystein hydrolázou (SAHH) na homocystein a adenosin.

Homocystein je buď přeměňován zpět na methionin, nebo se dále štěpí na cystein a další aminokyseliny. Adenosin se dále přeměňuje pomocí adenosinkinázy (AK) na adenosin monofosfát. Deficit S-adenosylhomocystein hydrolázy a deficit adenosin kinázy patří obě mezi metylační poruchy.

Jaké jsou příznaky a symptomy metylačních poruch?

Symptomy metylačních poruch jsou velmi různé. Odlišné poruchy působí odlišné problémy a u různých lidí (dokonce i u těch, kteří trpí stejnou poruchou) je průběh onemocnění různý. Následující popis tedy nebude nutně platit pro všechny jedince a každý typ onemocnění. Navíc metylační poruchy jsou velmi vzácné a lékaři s nimi mají pouze malé zkušenosti. To znamená, že o této skupině poruch nevíme vše.

Deficit methionin adenosyltransferázy

Zdá se, že ve většině případů je toto onemocnění neškodné. V případech, kdy onemocnění mělo vliv na zdravotní stav pacienta, projevovalo se obvykle ovlivněním mozkových funkcí, což způsobilo opožděný vývoj řeči, poruchy učení, poruchy hybnosti (jako např. třes, ztuhnutí, nekontrolovaný oční pohyb a bolesti hlavy). Nemoc se také může pojit s neobvyklým tělesným zápachem způsobeným vyšší koncentrací methioninu. Jeden pacient měl zvětšená játra, což ale nelze dát do jednoznačné souvislosti s touto poruchou.

Symptomy se mohou vyvinout postupem času v závislosti na stárnutí. Jednotlivci s vážným nedostatkem enzymu a vysokou koncentrací methioninu v krvi jsou ohroženi vážnějšími problémy anebo naopak lidé s úplně chybějící enzymatickou aktivitou mohou být zcela bez symptomů.

Deficit glycin N-metyltransferázy

Toto onemocnění je velmi vzácné a zatím bylo zjištěno u pouhých pěti pacientů. Všem bylo onemocnění zjištěno v dětském věku. U všech se také objevili mírné biochemické abnormality ukazující na onemocnění jater. Dvě děti měly zvětšená játra a jedno málo přibývalo na váze. Ostatní děti nevykazovaly žádné příznaky onemocnění.

Deficit S-adenosyl-homocystein-hydrolázy

Toto onemocnění je velmi vzácné a dosud bylo diagnostikováno pouze u deseti pacientů. V devíti případech se jednalo o děti a v jednom o dospělého. Dvě sestry trpěly vážnou formou onemocnění a zemřely v raném dětství. Obě miminka se narodila oteklá, pravděpodobně proto, že jejich játra neprodukovala dostatečné množství bílkovin a nízký obsah hladiny bílkovin v krvi způsobil otok. Zároveň trpěly vážnou svalovou slabostí, která negativně ovlivňovala dýchání, a na jejich mozku byly patrné strukturální anomálie.

Ostatní pacienti, byť u nich onemocnění nemělo tak drastický průběh, trpěli i tak vážnými problémy. Všichni trpěli slabostí a opožděným psychomotorickým vývojem. To se projevovalo opožděným nástupem sezení, chůze, apatií a nezájmem o okolí. Většina pacientů šilhala. Mnozí měli problémy s chováním jako je porucha soustředění nebo hyperaktivita. Někteří pacienti trpěli abnormální srážlivostí krve. Ta se projevovala buď zvýšenou tendencí ke krvácení, nebo zvýšeným nebezpečím tvorby krevních sraženin.

Deficit adenosin-kinázy

Toto onemocnění bylo diagnostikováno pouze u dvaceti pacientů. Problémy se obvykle objevily hned po narození. Patřila mezi ně ochablost, žloutenka a jaterní onemocnění. Mnozí pacienti měli vyklenuté čelo a někteří trpěli vrozenou srdeční poruchou. U všech pacientů došlo k opožděnému vývoji a objevily se poruchy učení. Někteří pacienti trpěli epilepsií, nízkým obsahem cukru v krvi nebo hluchotou.

Léčba

Léčba metylačních poruch je závislá na typu poruchy. U některých pacientů lze léčit pouze symptomy onemocnění, nikoliv jeho příčinu. Léčba symptomů usiluje o jejich snížení a zlepšení kvality života pacienta.

Deficit methionin adenosyltransferázy je u mnoha pacientů neškodný. Léčba se tak týká pouze těch pacientů, kteří vykazují některé z výše zmíněných příznaků. Má se za to, že u pacientů, u nichž je obsah methioninu v krvi vyšší než 600 $\mu\text{mol/l}$, se symptomy objevují častěji. Tito pacienti pak potřebují zvláštní léčbu. Cílem léčby je snížit obsah methioninu v krevní plasmě a udržet obsah S-adenosylmethioninu na normální hladině.

Léčba zahrnuje dietu s nízkým obsahem bílkovin, podobnou dietě vegetariánů. Pacienti by se měli vyhýbat masu nebo ho značně omezit (včetně ryb a drůbeže), stejně tak masným výrobkům, vajčkám, mléku a mléčným výrobkům. Dieta je přizpůsobena potřebám každého pacienta. Vzhledem k tomu, že methionin se vyskytuje pouze v bílkovinách, snížením příjmu bílkovin se zároveň snižuje i příjem methioninu. Taková dieta připouští pouze velmi malé množství přírodní bílkoviny, které ale nestačí pokrýt potřebnou denní dávku. Je tedy třeba dietu doplňovat speciálními náhradami, které obsahují všechny stavební prvky vyjma methioninu. Podávají se formou prášku nebo nápoje.

Léčba S-adenosylmethioninem pomáhá také, zejm. je-li hladina S-adenosylmethioninu v krvi příliš nízká nebo jestliže se po omezení methioninu příznaky nelepší. S-adenosylmethionin se podává ústy a musí ho předepsat ošetřující lékař.

Deficit Glycin N-metyltransferázy. Jednomu pacientovi s tímto onemocněním byla předepsána dieta s nízkým obsahem bílkovin a methioninu. Tím se upravily hladiny methioninu a S-adenosylmethioninu v krvi. Je ale nicméně nutné dlouhodobé, pečlivé sledování pacienta, aby se předešlo případnému vzniku jaterních chorob.

Deficit S-adenosyl-homocystein hydrolázy. Některým pacientům pomáhá dieta chudá na bílkoviny, zejm. je-li onemocnění odhaleno včas. Dieta je obdobná jako dieta vegetariánů. Pacienti musí omezit nebo úplně vynechat příjem masa a masných výrobků, včetně ryb, drůbeže, vajec, mléka a mléčných výrobků. Tato dieta je individuálně upravena dle potřeb každého pacienta. Vzhledem k tomu, že methionin se vyskytuje pouze v bílkovinách, snížením příjmu bílkovin se zároveň snižuje i příjem methioninu. Takováto dieta připouští pouze velmi malé množství přírodní bílkoviny, které ale nestačí pokrýt potřebnou denní dávku. Je tedy třeba dietu doplňovat speciálními náhradami,

které obsahují všechny stavební prvky vyjma methioninu. Podávají se formou prášku nebo nápoje.

U tohoto onemocnění je za škodlivou látku považován S-adenosyl-homocystein, jehož obsah v krvi dieta účinně snižuje. Má se za to, že vysoký obsah S-adenosyl-homocysteinu v krvi zabraňuje tvorbě různých látek, vč. fosfatidylcholinu a kreatinu. Je tedy třeba podávat tyto látky jako doplněk stravy, neboť jsou pro zdraví nezbytné. Může se také vyskytnout snížení hladiny cysteinu, což vede k nedostatku glutathioninu, který je anti-stresovou látkou. Náhračky se většinou podávají formou N-acetylcysteinu (který je součástí mnoha kapek na kašel). Vzhledem k malému počtu pacientů trpících tímto onemocněním, jsou naše zkušenosti s léčbou dosud velmi omezené. Podpůrná léčba zahrnuje cvičení na odbourávání svalové slabosti a psychologicko-vzdělávací podporu.

Deficit adenosin kinázy. U mnoha pacientů pomohla dieta chudá na methionin zlepšit jatrní chorobu, ale měla pouze malý vliv na neurologické obtíže. Účinnou léčbu na nízký obsah cukru v krvi představuje podávání léku diazoxidu. Může být nutné nasadit antiepileptickou léčbu a multidisciplinární podporu.

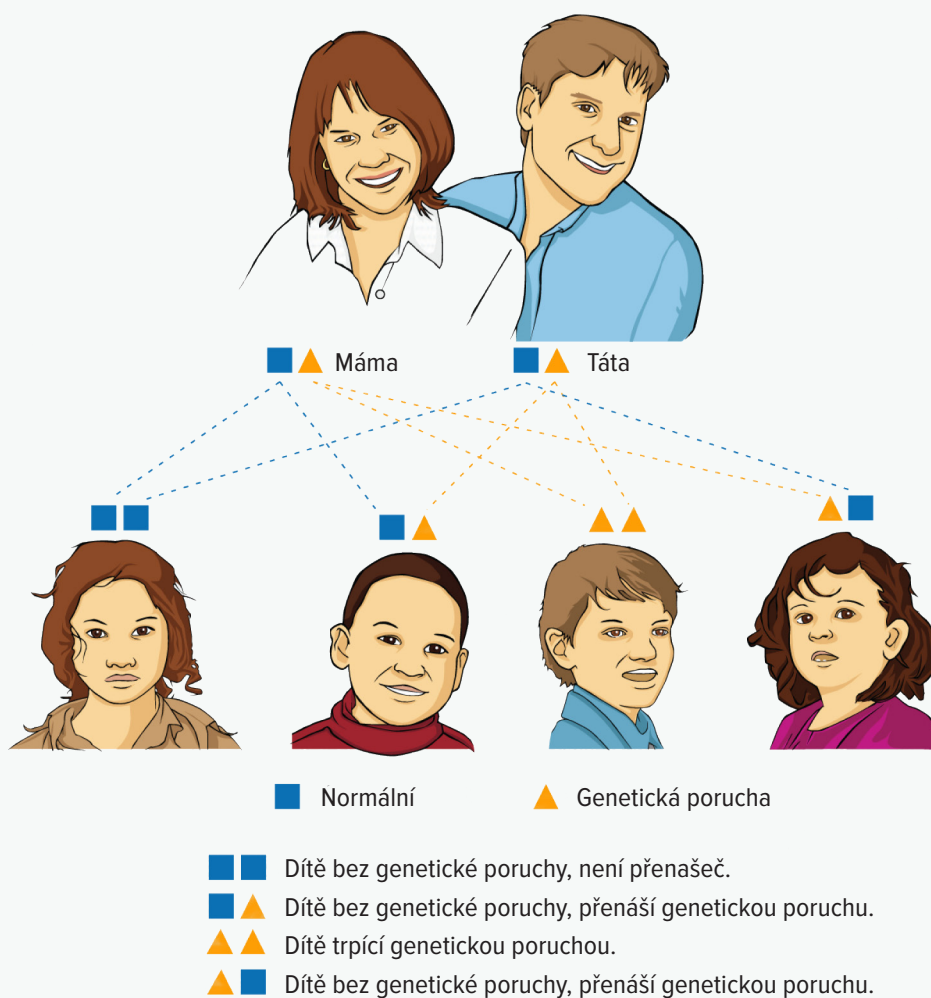
Proč tímto onemocněním trpím já nebo mé dítě?

Metylační poruchy patří mezi geneticky podmíněná onemocnění. To znamená, že jsou to onemocnění přenášená geny a na jejich vzniku se nemohlo podílet nic, co se mohlo objevit během těhotenství. Geneticky podmíněná onemocnění jsou zděděná. Existují různé vzory dědičnosti. Známé metylační poruchy jsou **autosomálně recesivní**. To znamená, že každý má dvě kopie příslušného genu, ale u lidí s touto poruchou jsou obě kopie defektní.

Každý z rodičů musí mít jednu kopii genu normální a jednu defektní. Rodiče s takovou kombinací genu jsou tzv. „přenašeči“. „Přenašeči“ jsou v pořádku a netrpí žádnými příznaky onemocnění. Jsou-li oba rodičové „přenašeči“, pak je v každém těhotenství šance 1:4 (25%), že dítě bude trpět metylační poruchou. Kromě toho existuje také šance 1:2 (50%), že dítě bude přenašeč stejně jako rodiče a šance 1:4 (25%), že dítě zdědí normální sadu tohoto genu.

Jak k tomu dojde?

Jak k tomu dojde, ukazuje následující diagram (obr. 4).



Obr. 4. Způsoby dědičnosti dědičných metylačních poruch.

Nelze určit, které pohlavní buňky se při početí dítěte spojí, a proto je nemožné ovlivnit, jestli počaté dítě bude nebo nebude trpět metylační poruchou.

Je dostupná prenatální diagnostika?

Prenatální diagnóza je dostupná a to pro všechny čtyři typy metylačních poruch. Nejlépe se provádí prostřednictvím analýzy mutací. Nicméně ne ve všech případech je vhodné prenatální diagnózu provádět. Některé poruchy způsobují pouze malé obtíže. V jiných případech rozhodnutí o provedení prenatální diagnózy závisí na přístupu rodičů a dalších faktorech. Takové rozhodnutí je třeba pečlivě zvážit a konzultovat se zkušeným genetikem. Velmi se doporučuje případné těhotenství naplánovat dopředu ve spolupráci s metabolickým a porodnickým týmem.

Co pro mé dítě skýtá budoucnost?

Všechny metylační poruchy přetrvávají po celý život a vyžadují tedy celoživotní sledování a pravidelné kontroly na specializovaných medicínských pracovištích. V závislosti na druhu a míře poruchy může být nutné nasadit léčbu.

Odhadnout budoucnost je obtížné, zejm. proto, že o této skupině poruch máme dosud k dispozici pouze omezené informace. Dá se odhadnout, že pacienti s deficitem methionin adenosyltransferázy povedou téměř plnohodnotný život, jestliže budou náležitě sledováni, popřípadě léčeni.

U deficitu glycin-N-metyltransferázy se neočekávají žádné dlouhodobé obtíže, ale toto onemocnění je tak výjimečné, že si nemůžeme být zcela jisti.

U S-adenosyl-homocystein hydrolázy závisí kvalita života na formě a závažnosti poruchy. U mírnějších forem může pacientům adekvátní léčba pomoci účastnit se mnoha každodenních činností. Jistou nadějí na zvýšení komfortu pacientů také přináší neustálý pokrok v medicíně.

Totéž lze říci o deficitu adenosin kinázy. První objevené případy byly tak vážné, že léčba nedosáhla žádných výsledků. Nicméně poslední dostupná data ukazují na existenci mírnějších forem, u nichž by včasná léčba mohla dosáhnout lepších výsledků.

Škola a vzdělání

Většina dětí trpící deficitem methionin adenosyltransferázy a deficitem N-methyltransferázy může navštěvovat normální školu. Někteří pacienti trpící deficitem methionin adenosyltransferázy (zejména ti, kteří mají vysoký obsah methioninu v krvi) trpí poruchami učení. Pacienti trpící deficitem S-adenosyl-homocystein hydrolázy ve škole obvykle potřebují speciální pomoc. Pacienti s deficitem adenosin kinázy byli dosud touto nemocí příliš ovlivněni na to, aby mohli navštěvovat běžnou školu.

Těhotenství

Vzhledem k ojedinělosti metylačních poruch máme informace pouze o těhotenstvích jedné nemocné pacientky s methionin adenosyltransferázou. Matka žije a narodili se jí tři zdravé děti. Čtvrté embryo zemřelo ve věku 10-11 týdnů. V tomto období těhotenství jsou však spontánní potraty běžné, úmrtí tohoto plodu tedy nelze dávat do přímé souvislosti s deficitem methionin adenosyltransferázy. V případě žen trpících jinou z metylačních poruch nejsou zaznamenána žádná další těhotenství.

V případě methionin adenosyltransferázy se doporučuje těhotenství plánovat předem s ošetřujícím lékařem. Jestliže žena drží dietu s nízkým obsahem bílkovin, je třeba ji během těhotenství pečlivě sledovat a případně dietu upravovat podle aktuální potřeby – jak před otěhotněním, tak během samotného těhotenství. Stejný postup se doporučuje i pro ženy trpící deficitem S-adenosyl-homocystein-hydrolázou. V tomto případě je navíc třeba dávat pozor na tvorbu krevních sraženin, případně včas zahájit léčbu.

Cestování

Trpět metylační poruchou nezabraňuje člověku v cestování, ale je dobré každou takovou cestu naplánovat a učinit předběžná opatření: vzít si s sebou dostatečné množství doplňků potravy, popř. léků. Případná další opatření závisí na druhu symptomů (třeba epilepsie).

Také se doporučuje, aby měl pacient nebo někdo z jeho doprovodu u sebe informaci o tom, jakou poruchou pacient trpí a v čem tato porucha a její léčba spočívá (pro případ, že by v zahraničí narazil na méně informovaného lékaře). Tuto lékařskou zprávu vám poskytne klinický pracovník. V případě déle trvajícího pobytu v zahraničí Vám Váš klinický tým může navrhnout specializované metabolické pracoviště v místě Vašeho pobytu

Slovník

Aminokyseliny: stavební jednotky bílkovin

Enzym: bílkovina, díky které probíhají chemické reakce v těle rychleji

Methionin: aminokyselina, která se v těle přeměňuje na homocystein

Poznámky

A large, faint, light blue arrow pointing downwards and to the right, spanning across the bottom half of the page. The arrow is composed of several overlapping, semi-transparent shapes, giving it a layered appearance. It starts near the bottom left and points towards the bottom right, with a slight curve in its path. The background is a light gray with horizontal white lines, and the overall aesthetic is clean and modern.



Pro více informací a kontakt na patientská sdružení navštivte:

www.e-hod.org

www.climb.org.uk

www.rarediseases.org

Máte-li nějakou otázku ohledně své léčby nebo jiného aspektu metylační poruchy, prosím kontaktujte svého odborného konzultanta, specializovanou sestru, nutričního terapeuta nebo ošetřujícího lékaře.

Tento leták vznikl v rámci projektu E-HOD financovaného Evropskou Unií.

Pro více informací:

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

E-HOD by rád touto cestou poděkoval síti Eurowilson, která laskavě zapůjčila diagram obsažený v tomto letáčku: www.eurowilson.org