

Defectos de metilación

Un guía para los padres, pacientes y familias



Contenido

Introducción

¿Qué es el metabolismo?

¿Qué es un trastorno metabólico? ¿Qué es una enfermedad metabólica?

¿Qué significa enfermedad metabólica?

Defectos de la metilación y el metabolismo de la metionina

¿Cuales son los signos y síntomas de las desórdenes de la metilación?

Tratamiento

¿Porque yo o mi hijo/a tenemos esta enfermedad?

¿Cómo ocurre esto?

¿Está disponible el diagnóstico prenatal?

¿Qué espera el futuro para mi hijo/a?

Escuela y educación

Embarazo

Viajar

Glosario

Introducción

Tú o tu hijo/a fueron diagnosticados con una enfermedad clasificada en un grupo llamado de **defectos de metilación**. Los trastornos de metilación son parte de un grupo de trastornos metabólicos. Actualmente, hay cuatro trastornos de metilación muy raros que se han descrito. Estos son la deficiencia de **metionina adenosiltransferasa** (deficiencia de MAT), **deficiencia de glicina-N-metiltransferasa** (deficiencia de GNMT), **deficiencia de s-adenosilhomocisteína hidrolasa** (deficiencia de SAHH) y **deficiencia de quinasa** (deficiencia de AK). Los cuatro defectos de metilación comparten algunas características comunes, pero también difieren significativamente entre ellos. Este folleto tiene la intención de proporcionar información común a los cuatro trastornos de metilación y también describir las características específicas para cada enfermedad individual.

Inicialmente, cualquier información relativa a condiciones como los trastornos de metilación es difícil de entender, sobre todo en un momento en que estás naturalmente muy preocupado y de repente se te proporciona con una gran información médica.

Al describir esta enfermedad en formato de folleto, vas a poder leer en tu tiempo libre y luego escribir cualquier duda importante que puedas querer preguntar a tu médico especialista, enfermera o nutricionista.

¿Qué es el metabolismo?

Al igual que otras funciones en nuestro cuerpo, por ejemplo, la función del corazón, la función renal o la función cerebral, el metabolismo es también una función que debe funcionar correctamente para garantizar plena salud. Innumerables compuestos de nuestro cuerpo, algunos de ellos procedentes de los alimentos, otros producidos por nuestro cuerpo, no se mantienen sin cambios, pero si se transforman de un compuesto a otro, o en otras palabras, se **metabolizan** (Figura 1). Por lo general, denotamos esta transformación con flechas entre el compuesto original y el compuesto producido. Frecuentemente, para que sea posible esta transformación, hay otros “compuestos de ayuda” llamados **enzimas** que son necesarias para este proceso.

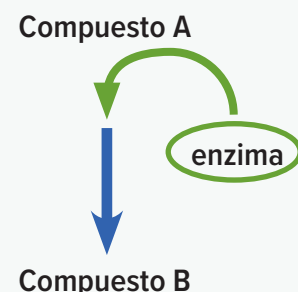


Figura 1. Reacción metabólica de transformación del compuesto A en el compuesto B con la ayuda necesaria de una enzima.

¿Qué es un trastorno metabólico?

¿Qué es una enfermedad metabólica?

Cuando un compuesto que normalmente se metaboliza a otro pero que debido a la falta o debido a la función insuficiente de una enzima, no se puede metabolizar, nombramos esto como “trastorno metabólico”. Las consecuencias de la transformación insuficiente son la acumulación del compuesto que tiene que ser metabolizado y la falta del compuesto que tiene que ser producido. Dependiendo del trastorno, ambas consecuencias pueden tener efectos negativos en la salud. Si el trastorno metabólico está asociado a signos y síntomas, nombramos esto como enfermedad metabólica. La mayoría de los trastornos metabólicos se desarrollan debido a la insuficiente actividad enzimática, incluyendo todos los trastornos de metilación, que son tema de este folleto.

¿Qué significa enfermedad metabólica hereditaria?

La habilidad y capacidad de las enzimas para completar sus funciones adecuadamente están determinadas por los genes que llevan los códigos necesarios para la síntesis de la enzima correspondiente. Si estos genes tienen un error en sus códigos, las enzimas correspondientes no funcionarán correctamente. Estos errores en los códigos de los genes se denominan mutaciones genéticas.

Si una enfermedad metabólica es debida a anomalías en los códigos del gen que sintetiza una enzima, por ejemplo, debido a mutaciones en el gen, la enfermedad se llama de enfermedad metabólica hereditaria.



Defectos de metilación y el metabolismo de la metionina

Los defectos de metilación son trastornos del metabolismo de la metionina. La metionina es un aminoácido esencial. Los aminoácidos esenciales no pueden ser sintetizados por el cuerpo, y por lo tanto deben ser suministrados por la dieta. Los aminoácidos son el resultado de la degradación de proteínas. La proteína puede provenir de la ingesta de alimentos o de las reservas proteicas del cuerpo durante periodos de hambre o restricción de alimentos (Figura 2). En nuestro cuerpo, los aminoácidos se utilizan como bloques de construcción para la producción de nuevas proteínas necesarias para el crecimiento, la reparación de tejidos y muchas otras funciones.

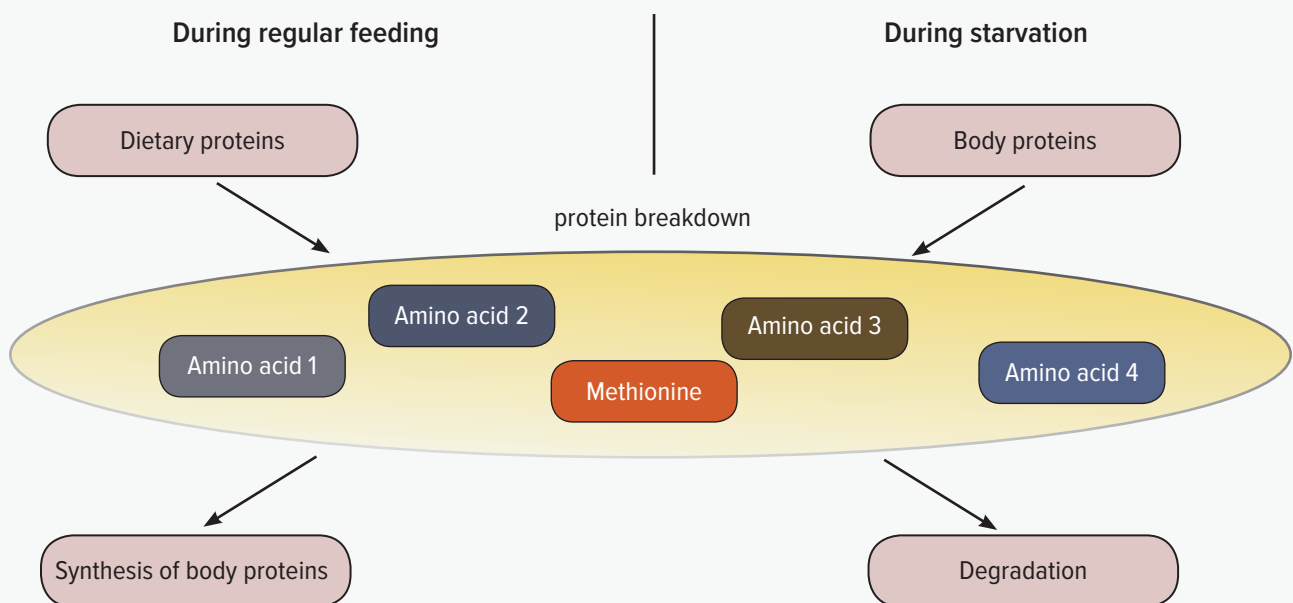


Figura 2. Metabolismo de los aminoácidos

El metabolismo de la metionina es complejo. En la figura 3 está representada de una manera simplificada para mostrar claramente donde se pueden producir los defectos de metilación. La metionina se metaboliza en S-adenosilmetionina por una enzima llamada metionina adenosiltransferasa (MATI/III). La S-adenosilmetionina es una sustancia química involucrada en la transferencia de grupos metilo (CH₃). Muchas reacciones en nuestro cuerpo dependen de un grupo metilo, haciendo que la producción de S-adenosilmetionina sea un proceso esencial en la mayoría de las células.

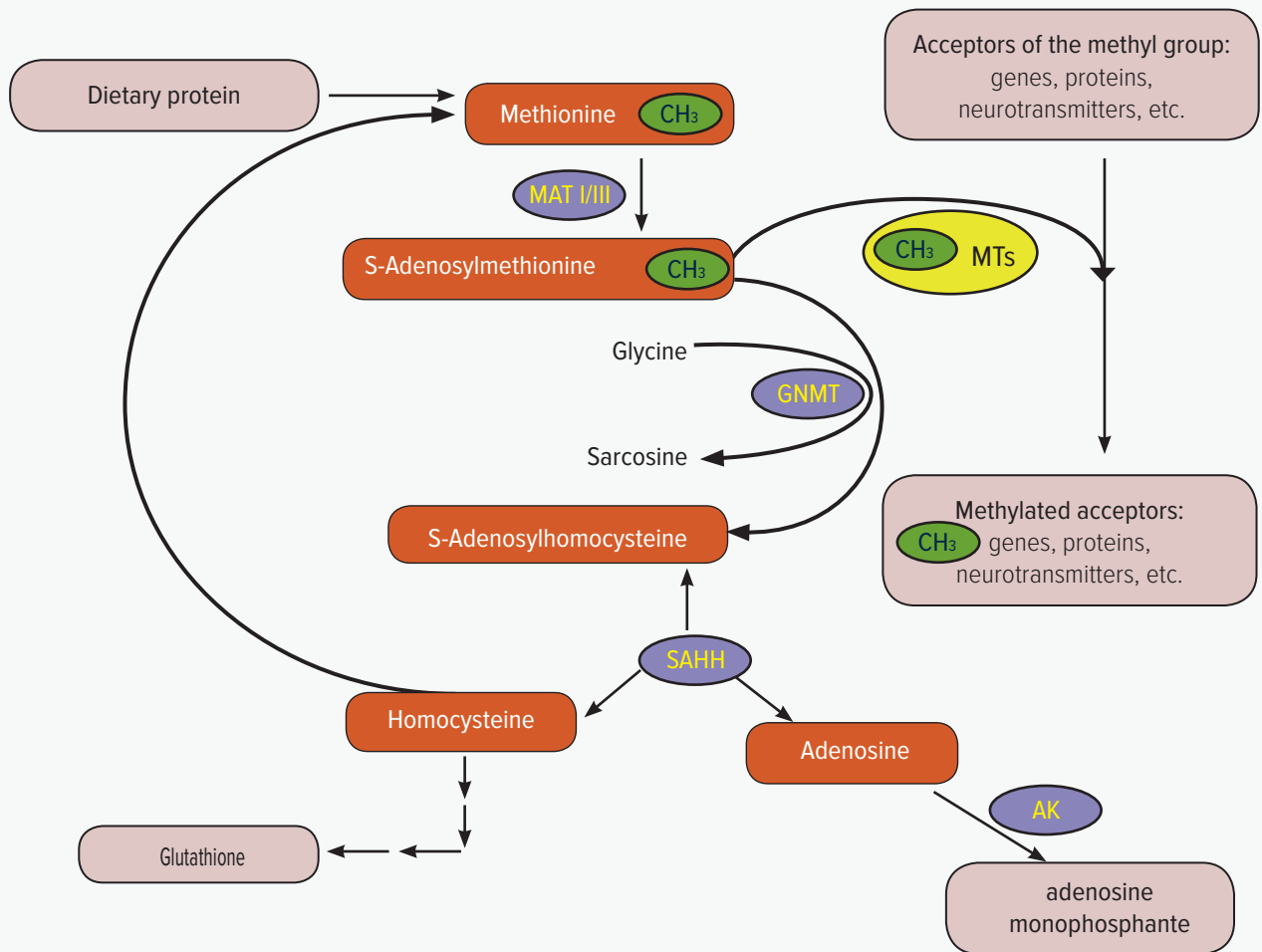


Figura 3. Metabolismo de la metionina. Los círculos púrpura representan enzimas, cuyas deficiencias están incluidas en los defectos de metilación que se describen en este folleto.

La transferencia de los grupos metilo se ilustran en la Figura 3 utilizando la abreviatura CH₃. En todos los cuatro defectos de metilación, la transferencia de un grupo metilo y la metilación de numerosas moléculas no están funcionando correctamente.

La eliminación de un grupo metilo de la S-adenosilmetionina por una de las muchas metiltransferasas tiene como resultado la formación de S-adenosilhomocisteína. Una de estas metiltransferasas es llamada de **glicina N-metiltransferasa** (GNMT). Una deficiencia de esta enzima se llama deficiencia de glicina N-metiltransferasa.

La S-adenosilhomocisteína es metabolizada por la enzima S-adenosilhomocisteína hidrolasa (SAHH) en homocisteína y adenosina.

La homocisteína es o remetilada de nuevo a metionina o se degrada en cisteína, otro aminoácido. La adenosina es posteriormente metabolizada por la adenosina quinasa (AK) para formar monofosfato de adenosina. La deficiencia de S-adenosilhomocisteína hidrolasa y de adenosina quinasa son ambas defectos de metilación.

¿Cuáles son los signos y síntomas de los defectos de metilación?

Los signos y síntomas de los trastornos de metilación varían en función del trastorno. Además, los signos y síntomas de cada defecto de metilación pueden variar de persona a persona y pueden ocurrir en diferentes edades o en diferentes circunstancias. Por lo tanto la siguiente descripción de cada enfermedad es indicativa pero puede variar dependiendo de la persona. Además, los defectos de metilación son muy raros y los médicos tienen muy poca experiencia con ellos, lo que significa que no sabemos todo sobre este grupo de trastornos.

Deficiencia de metionina adenosiltransferasa

La enfermedad parece ser inofensiva en la mayoría de los pacientes. Los síntomas reportados fueron en su mayoría neurológicos. En ellos están incluidos el deterioro del desarrollo psicomotor, temblor, trastorno del movimiento, dolores de cabeza, movimientos oculares incontrolados, aumento de los reflejos tendinosos, problemas del lenguaje y del aprendizaje. La enfermedad puede estar asociada con un mal olor corporal inusual debido a una muy alta concentración de metionina. En un paciente se ha observado hepatomegalia (agrandamiento del hígado), aunque esto puede no ser debido a la enfermedad.

Cuando un paciente va creciendo, los síntomas se pueden desarrollar con el tiempo. Parece ser que los individuos con una deficiencia severa de la enzima y una concentración elevada de metionina en plasma, tienen un mayor riesgo de desarrollar problemas clínicos, pero incluso aquellos individuos que carecen de la actividad total de la enzima, comprobada o presunta, pueden ser asintomáticos, sin cualquier signo clínico o anomalías en las imágenes cerebrales.

Deficiencia de glicina N-metiltransferasa

Esta enfermedad es muy rara y sólo ha sido descrita en cinco personas. Todos los cinco casos se presentaron en la infancia. Dos niños tenían agrandamiento del hígado y un niño presentaba insuficiente aumento de peso. Los otros niños estaban asintomáticos (sin ningún síntoma clínico). Todos los niños tenían anomalías bioquímicas leves que indicaban enfermedad hepática.

Deficiencia de S-adenosilhomocisteína hidrolasa

Esta enfermedad es muy rara y, hasta la fecha, sólo ha sido descrita en diez personas. Nueve casos en edad pediátrica y un adulto. Dos niños murieron diagnosticados con una forma severa de la enfermedad. Ambos niños nacieron hinchados, probablemente debido a una producción insuficiente de proteínas en el hígado. La consecuente falta de proteínas plasmáticas resultó en la incapacidad para mantener el líquido en los vasos. Tenían debilidad muscular severa que afectó

también a los músculos importantes involucrados en la respiración. Tenían también algunas anomalías cerebrales congénitas – principalmente en el tronco cerebral y el cerebelo.

Los otros pacientes parecen tener una forma más moderada de la enfermedad. Los síntomas incluyen retraso del desarrollo psicomotor con independencia tardía para sentarse y andar, hipotonía muscular y debilidad (en su mayoría desde el nacimiento), y ausencia de reflejos tendinosos. Algunos de los pacientes eran lentos, mostraron falta de interés y tenían un pobre control de la cabeza. La mayoría presentaba inclinación palpebral (ptosis). Muchos presentaron anomalías de comportamiento, muy frecuentemente en la forma de déficit de atención o hiperactividad. Algunos pacientes tuvieron trastornos de coagulación (la capacidad del cuerpo para controlar la coagulación de la sangre), ya sea en forma de una mayor tendencia a sangrar o riesgo de coagulación sanguínea inadecuada (trombosis).

Deficiencia de adenosina quinasa

Esta enfermedad ha sido diagnosticada en sólo 20 pacientes. Estos pacientes tenían retraso del desarrollo psicomotor, hipotonía muscular, anomalías morfológicas (especialmente prominencia del frente), epilepsia, bajos niveles de azúcar en sangre y enfermedad hepática. Esta enfermedad generalmente se manifiesta en el período neonatal con hipotonía muscular, ictericia y enfermedad hepática caracterizada principalmente por la desaceleración del flujo biliar. Frente prominente, hipotonía muscular y retraso psicomotor o discapacidad intelectual estaban presentes en todos los pacientes. Algunos pacientes tenían anomalías cardíacas y algunos problemas de audición.

Tratamiento

El tratamiento de los defectos de metilación depende del trastorno. En algunos pacientes sólo los síntomas pueden ser tratados, y no la causa de la enfermedad. El tratamiento de los síntomas tiene normalmente el objetivo de reducir los signos y síntomas para la comodidad y mejorar el bienestar del paciente.

Deficiencia de metionina adenosiltransferasa

Esta enfermedad parece ser inofensiva en la mayoría de los pacientes; por lo tanto, el tratamiento sólo es necesario en pacientes que tienen los signos y síntomas descritos en el capítulo anterior. Se cree que los pacientes con una concentración plasmática de metionina superior a 600 $\mu\text{mol/l}$ están en mayor riesgo de desarrollar síntomas y por lo tanto también pueden necesitar tratamien-

to. En los pacientes con alta concentración de metionina o pacientes sintomáticos, el objetivo del tratamiento es reducir la concentración de metionina en plasma y mantener la concentración de S-adenosilmetionina dentro del rango normal.

El tratamiento incluye una dieta baja en proteínas, similar a una dieta vegetariana. Los pacientes deben evitar o restringir la carne (incluyendo peces y aves de corral), productos que provienen de la carne, huevos, leche y la ingesta de lácteos. Esta dieta debe adaptarse a las necesidades personales, en colaboración con su médico y dietista. Una vez que la metionina entra en el cuerpo como un bloque de construcción para las proteínas, la reducción de la ingesta de proteínas también reduce la ingesta de metionina. Están disponibles fórmulas especiales, sustitutos proteicos libres de metionina en forma de bebida y polvo. A medida que la pequeña cantidad de proteína natural permitida en la dieta no es suficiente para satisfacer nuestras necesidades diarias de proteínas, esta bebida especial (proteína sintética) es una parte muy importante de la dieta, ya que proporciona todos los otros aminoácidos requeridos por tu cuerpo sin la “nociva” metionina.

Una opción adicional de tratamiento es proporcionar S-adenosilmetionina por vía oral, especialmente si la s-adenosilmetionina plasmática es demasiado baja o si la restricción de metionina no mejora los síntomas. Puede ser prescrito como un producto farmacéutico por su médico.

Deficiencia de glicina N-metiltransferasa

Una dieta baja en proteínas y metionina, primero reportada en un paciente, llevó a la normalización de la metionina plasmática y también la de S-adenosilmetionina plasmática lo que indica que la enfermedad o al menos la anormalidad bioquímica puede modificarse.

Este tratamiento puede ser necesario si la metionina en la sangre excede concentraciones de alrededor 600 $\mu\text{mol/L}$, lo que parece ser un riesgo para el desarrollo de los síntomas que se describen en el capítulo sobre la deficiencia de MAT I/III. Además, la supervisión cuidadosa es necesaria, ya que los estudios en animales sugieren que el pronóstico a largo plazo puede ser desfavorable debido a los riesgos de las diferentes formas de enfermedad hepática.

Deficiencia de S-adenosilhomocisteína hidrolasa

Parece ser que una dieta baja en proteínas, especialmente si se empieza temprano, puede ser beneficiosa para algunos pacientes. Es similar a la dieta vegetariana. Los pacientes deben evitar o restringir la carne, productos de carne, pescado, aves, huevos, leche y la ingesta de lácteos. Esta dieta debe adaptarse a las necesidades personales, en colaboración con su médico y dietista. Una vez que la metionina entra en el cuerpo como un bloque de construcción para las proteínas, la reducción de la ingesta de las proteínas también reduce la ingesta de metionina.

Hay disponible una fórmula especial, en bebida o en polvo, libre de metionina. A medida que

la pequeña cantidad de proteína natural permitida en la dieta no es suficiente para satisfacer nuestras necesidades diarias de proteínas, esta bebida especial (proteína sintética) es una parte muy importante de la dieta, ya que proporciona todos los otros aminoácidos requeridos por el cuerpo sin la “nociva” metionina.

Esta dieta baja en metionina lleva a la reducción de la concentración de S-adenosilhomocisteína que se considera nociva en esta enfermedad. Se cree que la alta concentración de S-adenosilhomocisteína suprime la producción de algunas otras sustancias necesarias para nuestra salud. Por lo tanto, la suplementación de estas sustancias con producción limitada parece justificada. Estas sustancias son la fosfatidilcolina y la creatina. La cisteína también se puede reducir y se la toma lo suficiente, en forma de N-acetilcisteína, un fármaco que se utiliza para hacer más fácil la tos, para asegurar suficiente glutatión, un compuesto anti-estrés. Debido al bajo número de pacientes con esta enfermedad tenemos una experiencia limitada en las opciones terapéuticas. La debilidad muscular puede ser mejorada a través de la gimnástica médica como una terapia de apoyo. Lo mismo es cierto para el apoyo psicológico y educativo.

Deficiencia de adenosina quinasa

Una dieta baja en metionina mejoró la enfermedad hepática en muchos pacientes, mientras que los problemas neurológicos se mantuvieron casi sin cambios. El fármaco diazóxido es un tratamiento efectivo para la hipoglucemia. Un tratamiento antiepiléptico óptimo y un apoyo multidisciplinario en función de las necesidades individuales son componentes importantes de la atención médica.

¿Por qué yo o mi hijo/a tenemos esta enfermedad?

Los defectos de metilación son condiciones genéticas. Esto significa que son transmitidos a través de los genes y no provocados por cualquier cosa que pudiera haber ocurrido durante el embarazo. Los trastornos genéticos se heredan y hay diferentes patrones de herencia. El patrón de herencia para los trastornos de metilación se denomina autosómica recesiva lo que significa que un defecto genético se hereda de cada padre. En otras palabras, ambos padres son portadores de este trastorno de metilación particular que afecta a su hijo.

Las personas que son portadoras de un gen normal que codifica para una enzima cuya deficiencia es responsable de un defecto de metilación y un gen mutado de la misma función, se llaman “portadores”. Los portadores están bien y, normalmente, no tienen ningún síntoma de la enfer-

edad. Cuando ambos padres son portadores, tienen una probabilidad de 1 en 4 (25%) en **cada embarazo** de que el niño tendrá este defecto de metilación. También hay una probabilidad de 1 en 2 (50%) de que el bebé sea portador, y una probabilidad de 1 en 4 (25%) de que el bebé ha heredado dos genes normales.

La asociación de pacientes con enfermedades metabólicas hereditarias también te va a servir de apoyo y probablemente te pueda aportar información: FEEMH Federación Española de Enfermedades Metabólicas Hereditarias; teléfono: 910828820; e-mail: federacion@metabolicos.es

¿Cómo ocurre esto?

Este diagrama muestra cómo sucede esto (Figura 4).

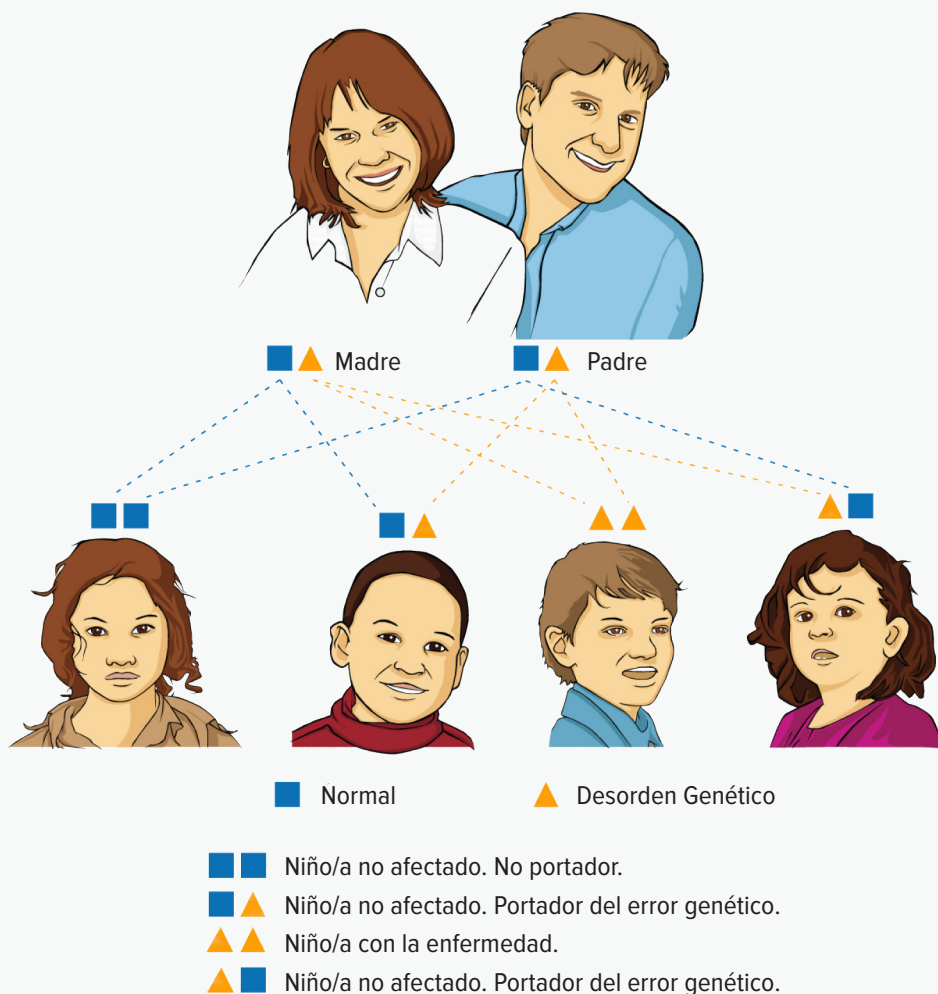


Figura 4. Modo de herencia de los trastornos hereditarios de metilación.

En la concepción no se puede predecir que óvulo y espermatozoide se unen para formar el bebé. Cada óvulo y espermatozoide es portador de la mitad de todos los genes del bebé, es decir, cada óvulo lleva una copia de un gen que codifica para cada enzima de metilación y cada espermatozoide, de manera similar, lleva una copia de un gen que codifica para cada enzima de metilación. Es aleatorio si la copia de un gen que codifica para una enzima de metilación será la copia con el defecto o la copia normal. Cuando tanto el óvulo como el espermatozoide tienen copias defectuosas entonces el bebé será afectado por este defecto de metilación.

Los genes están compuestos de DNA, que por veces se llama “código genético” y son almacenados en filamentos llamados cromosomas dentro del núcleo del óvulo y del espermatozoide (y en última instancia en las células del feto formado). Cada uno de nosotros tiene aproximadamente 20.000 genes (almacenados a lo largo de 23 pares de cromosomas).

¿El diagnóstico prenatal está disponible?

El diagnóstico prenatal es posible para todos los cuatro tipos de trastornos de metilación, óptimamente mediante análisis genético, pero la indicación depende de la enfermedad, las actitudes de los padres y otros factores que deben ser evaluados cuidadosamente en un entorno de consejo genético proporcionado por el médico especialista o un equipo especialista en enfermedades metabólicas y proporcionando un diagnóstico prenatal. Es muy recomendable que el embarazo sea planeado y discutido con antelación con el equipo metabólico-obstétrico especializado.

¿Qué espera el futuro para mi hijo/a?

Todos los trastornos de metilación son condiciones crónicas que requieren un control y visitas clínicas especializadas toda la vida. El tratamiento puede ser necesario y va a depender de la enfermedad, fase y gravedad.

El pronóstico exacto de la enfermedad no se puede dar debido al conocimiento y experiencia limitada con este grupo de enfermedades. Se puede suponer que la deficiencia de metionina adenosiltransferasa, si supervisada adecuadamente y tratada cuando sea necesario, debe tener un buen resultado y una buena calidad de vida. Hasta el momento no hay evidencia de que la deficiencia en glicina N-metiltransferasa conlleva un riesgo significativo para la salud. Sin embargo, esta enfermedad es tan rara que el pronóstico es especulativo. Parece que la calidad de vida y el resultado de la deficiencia de S-adenosilhomocisteína hidrolasa depende de la forma y la severidad de la enfermedad. Al menos en las formas moderadas y leves parece que

hay espacio para las intervenciones terapéuticas beneficiosas y estos pacientes podrían tener una aceptable calidad de vida y participar en muchas actividades cotidianas. Además hay esperanzas de que el progreso médico resulte en más beneficios para estos pacientes. Lo mismo podría ser cierto para la deficiencia de adenosina quinasa, donde, aunque los primeros casos descritos parecían casi no susceptibles de tratamiento que pudiesen garantizar una buena calidad de vida, datos muy recientes sugieren que pueden existir formas más leves.

Escuela y educación

La experiencia actual muestra que los niños con deficiencia de metionina adenosiltransferasa y deficiencia de glicina N-metiltransferasa pueden asistir a la escuela regularmente. Sin embargo, puede haber dificultades en algunos pacientes con deficiencia de metionina adenosiltransferasa, especialmente en aquellos con una muy elevada concentración plasmática de metionina.

Dependiendo de la severidad individual de la enfermedad, los pacientes con deficiencia de S-adenosilhomocisteína hidrolasa pueden asistir a la escuela, pero siguiendo un plan educativo adaptado para niños con retraso del desarrollo. Hasta el momento, la deficiencia de adenosina quinasa parece demasiado grave como para permitir que los niños asistan a la escuela regular.

Embarazo

Se han reportado cuatro embarazos en una madre con deficiencia de metionina adenosiltransferasa. No se observaron efectos adversos en la madre con deficiencia en metionina adenosiltransferasa y nacieron tres bebés sanos. Un aborto se detectó en un embrión de 10-11 semanas de gestación. No se sabe si hay relación con la deficiencia de metionina adenosiltransferasa. No hay embarazos reportados con otros tipos de trastorno de metilación.

En la deficiencia de metionina adenosiltransferasa, es aconsejable que todos los embarazos deben ser planificados y proporcionar un cuidado pre-concepcional con el médico especialista. Si la mujer embarazada está con una dieta baja en proteínas, la dieta debe ser ajustada y regulada cuidadosamente antes de la concepción y durante el embarazo. Deberían ser proporcionados cuidados similares si una mujer con deficiencia de S-adenosilhomocisteína hidrolasa se queda embarazada y está con dieta específica. Además, los trastornos de coagulación en esta enfermedad deben ser cuidadosamente evaluados y, si es necesario, introducir el tratamiento adecuado.

Viajar

Además de cuidar de los problemas de salud que no sean específicas para este grupo de enfermedades, por ejemplo, la epilepsia, viajar no debería proporcionar ninguna barrera para la persona con algún trastorno de metilación. Sin embargo, es prudente tomar precauciones sensatas si se está planeando un viaje prolongado o ir al extranjero.

Si el paciente está con alguna dieta especial, es prudente asegurarse de que él/ella tiene un suministro adecuado que dure todo el viaje. Lo mismo pasa con la medicación.

Es recomendable que el paciente o su familia lleve alguna información sobre la naturaleza de su enfermedad ya que los defectos de metilación son condiciones raras y muchos médicos no los han encontrado antes. Esto puede ser proporcionado por su equipo médico. Para periodos más largos en el extranjero, su equipo médico puede sugerir un médico local que pueda supervisar su cuidado.

Glosario

Aminoácidos: bloques de construcción de proteínas

Enzima: es una proteína en el cuerpo que hace con que las reacciones químicas sean más rápidas.

Metionina: es un aminoácido que es convertido a homocisteína dentro del cuerpo.

Notas

A large, faint, light blue arrow pointing downwards and to the right, overlaid on a background of horizontal lines. The arrow is semi-transparent and has a simple, clean design. It starts from the left edge of the image and points towards the bottom right corner. The background consists of numerous thin, horizontal, light gray lines spaced evenly apart.



Para más información y contactos con organizaciones de pacientes:

www.e-hod.org

www.climb.org.uk

www.rarediseases.org

Si tienes alguna duda con respecto a tu tratamiento, o cualquier otro aspecto de los defectos de metilación, por favor póngase en contacto con tu médico especialista, enfermera o dietista.

Este folleto surge del proyecto E-HOD que ha recibido financiación de la Unión Europea.

Para más información:

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

E-HOD desea ofrecer un agradecimiento especial a la red Eurowilson por compartir amablemente las ilustraciones utilizadas en este folleto www.eurowilson.org.