

# Difetti della metilazione

Guida per i genitori, i pazienti e le famiglie



# Indice

Introduzione	3
Funzione del metabolismo	3
Il modo in cui il corpo tratta le proteine	4
Vie metaboliche di metionina, omocisteina e acido metilmalonico (MMA)	5
Disturbi della rimetilazione	6
Quali sono i sintomi?	6
Tattamento	8
Farmaci da evitare	9
Perché mio figlio soffre di questa condizione?	9
In che modo avviene?	10
Quale sarà il mio futuro? / Quale sarà il futuro di mio figlio?	11
Gravidanza	11
Viaggi	12
Glossario	12
Notizie	13

## Introduzione

Lei o suo figlio soffrite di una malattia che appartiene ad un gruppo di patologie dette **disturbi della metilazione**. Attualmente, sono stati descritti quattro difetti della metilazione, e tutti sono molto rari. Le 4 disfunzioni sono il **deficit di metionina adenosiltransferasi (MAT)**, il **deficit di glicina-N-metiltransferasi (GNMT)**, il **deficit di S-adenosil-omocisteina idrolasi (SAHH)** e il **deficit di adenosina chinasi (AK)**. Queste quattro malattie hanno alcune caratteristiche in comune ma sono comunque diverse l'una dall'altra. Questo opuscolo descrive le caratteristiche comuni e le caratteristiche specifiche delle singole malattie.

All'inizio, è difficile capire le informazioni su malattie così rare e complesse, soprattutto quando si è molto preoccupati, spaventati e si ricevono delle informazioni mediche complesse e di difficile comprensione. Legga questo opuscolo con calma, quindi annoti qualsiasi domanda importante che Lei potrebbe voler fare allo specialista, all'infermiere o al dietologo.

## Che cos'è il metabolismo?

Come tutte le altre funzioni del nostro corpo, come ad esempio la funzione cardiaca, la funzione renale o quella cerebrale, il metabolismo deve funzionare correttamente per mantenerci sani. Il termine metabolismo indica la trasformazione nel nostro corpo di un composto in altre sostanze. Alcuni di questi composti derivano dagli alimenti, mentre altri vengono prodotti nel nostro corpo. Negli schemi, questa trasformazione viene mostrata con frecce tra il composto originale e il composto prodotto (si veda Fig. 1). In buona parte dei casi, le reazioni avvengono solo se assistite da particolari proteine, dette **enzimi**.

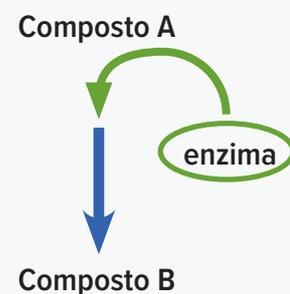


Figura 1 Reazione metabolica – trasformazione del composto A nel composto B con l'aiuto di un enzima

# Che cos'è una malattia metabolica?

Quando una reazione non può avvenire per la mancanza di un enzima, questa condizione è detta “malattia metabolica”. Ciò porta all'accumulo del primo composto a una mancanza del composto che avrebbe dovuto essere prodotto. A seconda della malattia, entrambe queste conseguenze possono provocare problemi. La maggior parte delle malattie metaboliche sono il risultato della mancanza di un enzima, comprese tutti i disturbi della metilazione descritti in questo opuscolo.

## Che cosa significa malattia metabolica ereditaria?

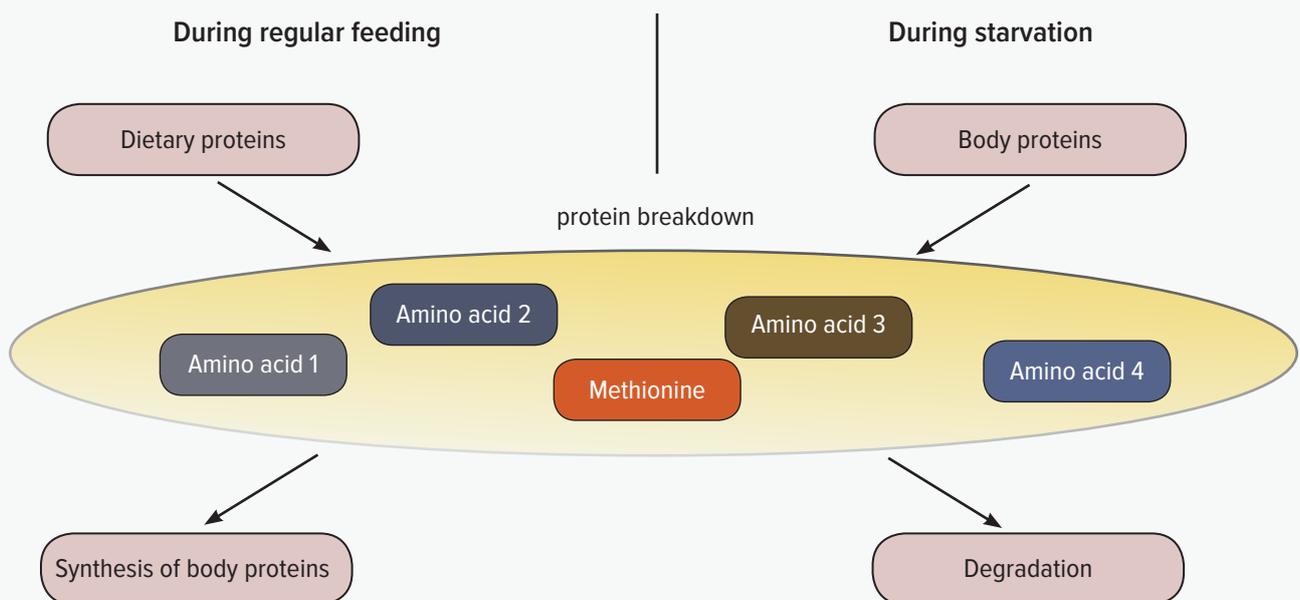
La formazione di ciascun enzima dipende da un **gene**. Se c'è un difetto nel gene, l'enzima corrispondente non funzionerà nel modo corretto. I difetti dei geni sono detti mutazioni.

Se una malattia metabolica è provocata da una mutazione di un gene, la malattia viene detta malattia metabolica ereditaria.



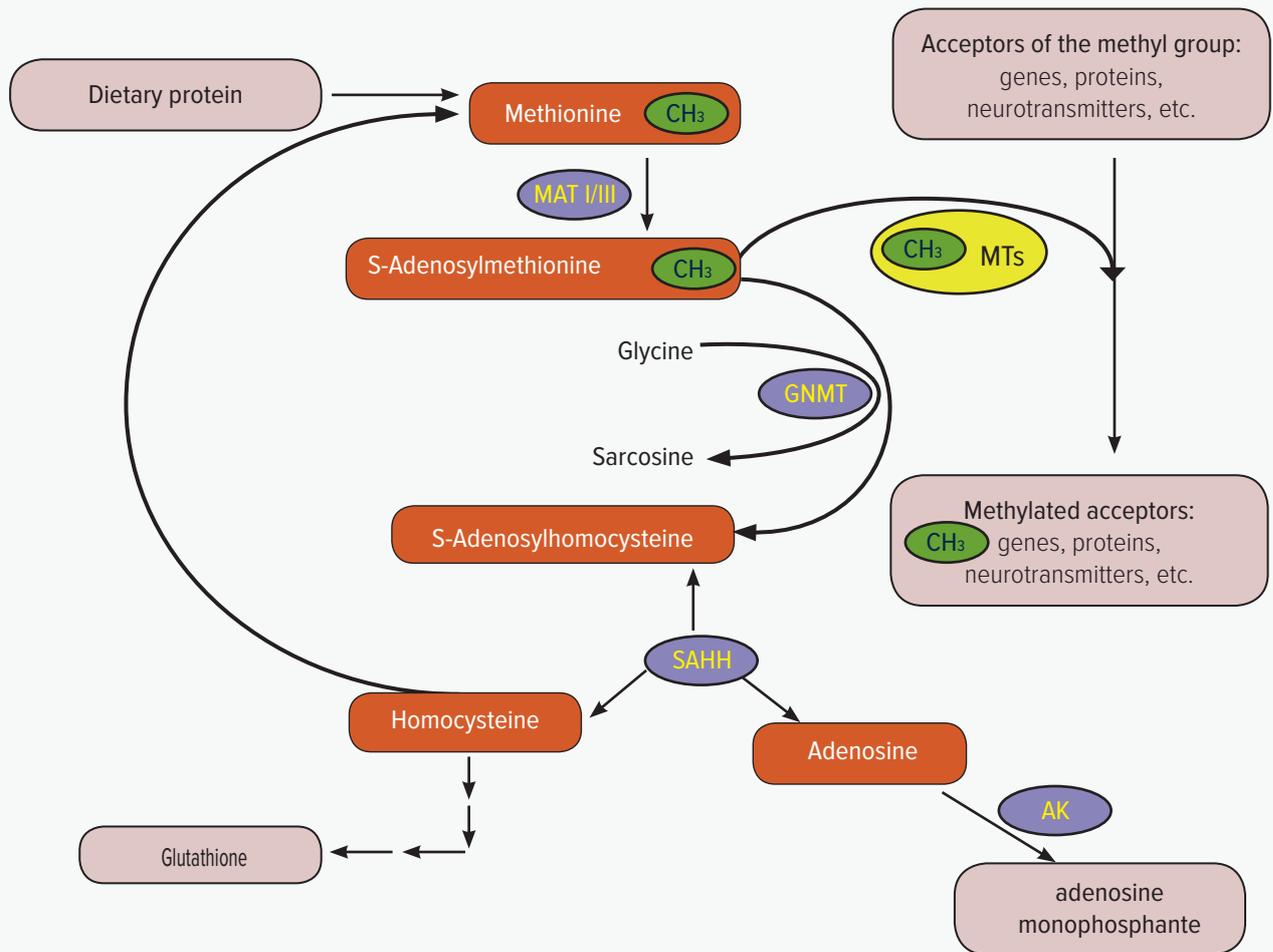
# Difetti della metilazione e metabolismo della metionina

Le proteine sono costituite da 20 elementi fondamentali, detti aminoacidi. Uno di questi aminoacidi si chiama metionina. I difetti della metilazione sono disturbi a carico del metabolismo della metionina. La metionina può derivare dalle proteine presenti nell'alimentazione o, durante i periodi in cui non si assume cibo, dalle proteine del corpo (Fig. 2). Nel corpo, gli aminoacidi sono usati per produrre nuove proteine necessarie alla crescita, alla riparazione dei tessuti e a molte altre funzioni.



**Figura 2. Metabolismo degli aminoacidi**

Il metabolismo della metionina è complicato. La Figura 3 lo presenta in modo semplificato per mostrare dove si trovano i difetti della metilazione. La metionina viene convertita in S-adenosilmetionina per opera di un enzima detto metionina adenosiltransferasi. La S-adenosilmetionina contiene un gruppo metilico (CH<sub>3</sub>) che può trasferire ad altre sostanze chimiche. Molte reazioni che avvengono nel nostro corpo dipendono dal trasferimento di un gruppo metilico, quindi la produzione di S-adenosilmetionina è un processo fondamentale nella maggior parte delle cellule.



**Figura 3. Metabolismo della metionina. I cerchi viola indicano l'enzima, il cui deficit provoca i difetti della metilazione descritti in questo opuscolo.**

Il trasferimento dei gruppi metilici è illustrato nella Figura 3 con l'abbreviazione CH<sub>3</sub>. Il trasferimento dei gruppi metilici è alterato in tutti i quattro difetti della metilazione.

La rimozione di un gruppo metilico dalla S-adenosilmetionina porta alla formazione della S-adenosil-omocisteina. Questa reazione può essere favorita da molti enzimi diversi chiamati metiltransferasi. Una di queste metiltransferasi è detta **glicina N-metiltransferasi (GNMT)**. Il deficit di questo enzima si chiama deficit di GNMT.

La S-adenosil-omocisteina è metabolizzata dall'enzima **S-adenosil-omocisteina idrolasi (SAHH)** per formare omocisteina e adenosina.

L'omocisteina viene riconvertita in metionina o scissa in cisteina, un altro aminoacido. L'adenosina viene ulteriormente metabolizzata dall'**adenosina chinasi (AK)** per formare adenosina monofosfato. Il deficit di SAHH e il deficit di AK sono entrambi difetti della metilazione.

# Quali sono i segni e sintomi dei difetti della metilazione?

I segni e sintomi dei difetti della metilazione sono molto variabili. Disfunzioni diverse provocano problemi diversi ma, anche nel caso della stessa malattia, persone diverse ne sono colpite in modo diverso. Pertanto, le descrizioni seguenti non saranno esattamente applicabili a tutti gli individui che soffrono di una malattia. Inoltre, i difetti della metilazione sono molto rari e i medici ne hanno un'esperienza molto limitata; ciò significa che non si sa tutto di questo gruppo di disturbi.

## Deficit di metionina adenosiltransferasi

La malattia sembra essere innocua nella maggior parte dei pazienti. Quando i pazienti mostrano i sintomi, questi interessano per lo più il cervello e comprendono ritardo nello sviluppo del linguaggio, disturbi dell'apprendimento, disfunzioni motorie come tremore, rigidità, movimenti incontrollati degli occhi ed episodi di cefalea. La malattia può essere presente un odore insolito del corpo, dovuto alla concentrazione molto elevata di metionina. Un paziente aveva il fegato ingrossato ma questa condizione potrebbe non essere stata provocata dalla malattia.

I sintomi possono svilupparsi col passare del tempo man mano che il paziente invecchia. Gli individui con un grave deficit enzimatico e concentrazioni molto alte di metionina nel sangue hanno un rischio maggiore di avere problemi, ma esistono pazienti in cui l'attività dell'enzima è assente e che possono essere del tutto asintomatici.

## Deficit di glicina N-metiltansferasi

Questa malattia è molto rara ed è stata descritta soltanto in cinque pazienti. Tutti e cinque presentavano lievi anomalie biochimiche che indicavano una malattia del fegato e la diagnosi è stata fatta nel corso dell'infanzia. Due bambini avevano il fegato ingrossato e uno presentava una scarsa crescita di peso. Gli altri bambini erano asintomatici.

## Deficit di S-adenosil-omocisteina idrolasi

Anche questa malattia è molto rara e finora è stata diagnosticata solo in dieci pazienti. Nove casi erano bambini e uno era un adulto. Due sorelle avevano una forma molto grave e sono morte durante l'infanzia. Entrambe le bambine presentavano alla nascita edemi (gonfiore) diffuso, probabilmente perché il fegato non produceva sufficienti quantità di proteine, una grave debolezza muscolare, che influiva sulla respirazione e anomalie strutturali del cervello.

Sebbene colpiti in modo meno grave, anche gli altri pazienti hanno avuto problemi importanti. Tutti presentavano debolezza muscolare e ritardo nelle normali tappe di sviluppo neurologico, nello stare seduti e nel camminare. Alcuni bambini mostravano un scarso interesse verso l'ambiente circostante. La maggior parte dei pazienti era affetta da strabismo. A questo si aggiungevano problemi comportamentali, come scarsa attenzione e iperattività. Alcuni pazienti presentavano una coagulazione anomala del sangue, con una maggiore tendenza al sanguinamento o un maggior rischio di formazione di trombi.

### Deficit di adenosina chinasi

Questa malattia è stata diagnosticata soltanto in 20 pazienti. Di solito i problemi comparivano subito dopo la nascita con ipotonia, ittero e sintomi di malattia epatica. Molti presentavano un aspetto caratteristico del volto con fronte ampia e sporgente e alcuni avevano una cardiopatia congenita. In tutti era presente un ritardo dello sviluppo e difficoltà di apprendimento. Alcuni pazienti avevano inoltre epilessia, ipoglicemia e sordità.

## Trattamento

Il trattamento dei difetti della metilazione dipende dalla specifica disfunzione metabolica. In alcuni pazienti è possibile trattare soltanto i sintomi della malattia, ma non la vera causa della malattia. Il trattamento sintomatico ha lo scopo di ridurre i sintomi stessi e di favorire il benessere del paziente.

### Deficit di MAT

Questa malattia sembra essere innocua nella maggior parte dei pazienti; il trattamento è necessario solo nelle persone che mostrano i sintomi descritti nel paragrafo precedente. Si ritiene che i pazienti con una concentrazione ematica di metionina superiore a 600  $\mu\text{mol/L}$  abbiano un rischio maggiore di sviluppare i sintomi, quindi anche loro potrebbero aver bisogno di una terapia. Nei pazienti con livelli elevati di metionina o che presentano i sintomi, il trattamento mira a ridurre la concentrazione plasmatica di metionina e a mantenere la concentrazione di S-adenosilmetionina entro livelli normali.

Il trattamento si basa su una dieta ipoproteica, simile a una dieta vegetariana. I pazienti devono evitare o limitare il consumo di carne, pesce e pollame, carni lavorate, uova, latte e latticini. Questa dieta va adeguata ai bisogni personali del paziente in collaborazione con il medico e il dietologo. Dal momento che la metionina si trova soprattutto nelle proteine animali, riducendo l'assunzione di proteine si riduce anche l'assunzione di metionina. Nella dieta è permessa solo una piccola quantità di proteine che però non è sufficiente a soddisfare il fabbisogno quotidiano di tali elementi nutritivi, quindi i pazienti che seguono questa dieta devono assumere integratori che contengono tutti gli aminoacidi essenziali (necessari per la crescita) tranne la metionina. Questi integratori sono noti con il nome di integratori proteici sostitutivi e sono disponibili in forma di bevande o di polveri.

Anche il trattamento con S-adenosilmetionina può essere d'aiuto, in particolare se il livello di S-adenosilmetionina nel sangue è troppo basso o se limitando l'assunzione di metionina i sintomi non migliorano. L'assunzione avviene per via orale e può essere prescritta dal medico.

### Deficit di GNMT

A un paziente con questa condizione è stata prescritta una dieta ipoproteica a basso contenuto di metionina. La dieta ha corretto i livelli ematici di metionina e S-adenosilmetionina. Seguendo quanto fatto nel deficit di MAT, la dieta potrebbe essere quindi indicata se la metionina nel sangue supera le concentrazioni di 600  $\mu\text{mol/L}$ . È inoltre necessario un attento monitoraggio, in quanto gli studi sugli animali indicano la possibilità di sviluppare malattie del fegato nel corso della vita.

### Deficit di SAHH

Una dieta ipoproteica può essere di aiuto in alcuni di questi pazienti, soprattutto se iniziata per tempo. Questa dieta è simile a quella vegetariana. I pazienti devono evitare o limitare il consumo di carne, pesce e pollame, carni lavorate, uova, latte e latticini. Questa dieta va adeguata ai bisogni personali del paziente in collaborazione con il medico e il dietologo. Dal momento che la metionina si trova soprattutto nelle proteine animali, riducendo l'assunzione di proteine si riduce anche l'assunzione di metionina. Nella dieta è permessa solo una piccola quantità di proteine che però non è sufficiente a soddisfare il fabbisogno quotidiano di tali elementi nutritivi, quindi i pazienti che seguono questa dieta devono assumere integratori che contengono tutti gli aminoacidi essenziali (necessari per la crescita) tranne la metionina. Questi integratori sono noti con il nome di integratori proteici sostitutivi e sono disponibili in forma di bevande o di polveri.

Questa dieta a basso contenuto di metionina riduce la concentrazione di S-adenosil-omocisteina, che si ritiene essere dannosa in questa malattia. Si suppone che concentrazioni elevate di S-adenosil-omocisteina ostacolino la produzione di varie sostanze, tra cui la fosfatidilcolina e la creatinina. Si ricorre alla somministrazione di integratori a base di queste sostanze in quanto esse sono necessarie per la nostra salute. È possibile che siano ridotti anche i livelli di cisteina, e questa

condizione potrebbe portare a carenza di glutatione, un composto antiossidante; di solito vengono somministrati integratori a base di N-acetilcisteina (che è presente in molti prodotti contro la tosse). A causa del numero molto limitato di pazienti con questa malattia, è scarsa l'esperienza nell'uso di queste varie opzioni terapeutiche. Il trattamento di supporto comprende l'attività fisica per migliorare la debolezza muscolare, il sostegno psicologico e scolastico.

### Deficit di AK

Una dieta a basso contenuto di metionina ha migliorato la disfunzione epatica in numerosi pazienti ma ha avuto un effetto modesto sui problemi neurologici. Il farmaco diazossido si è dimostrato efficace per la cura dell'ipoglicemia. Possono anche essere necessari terapia antiepilettica e sostegno multidisciplinare.

## Perché io o mio figlio soffriamo di questa condizione?

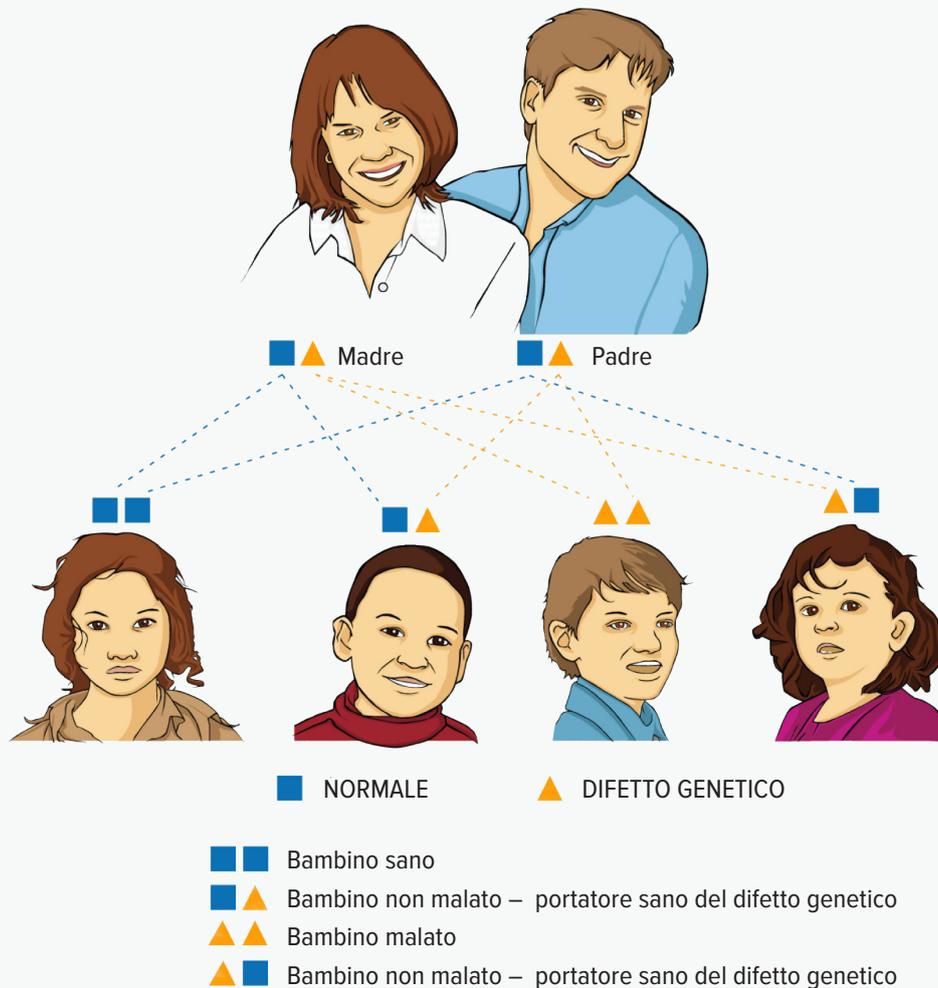
I difetti della metilazione sono malattie genetiche. Ciò significa che vengono trasmesse tramite i geni e non sono provocate da qualcosa che potrebbe essere successo durante la gravidanza. Le malattie genetiche sono ereditarie ed esistono diversi modi di trasmissione di una malattia ereditaria. Il modello di trasmissione ereditaria dei difetti della metilazione è detto **autosomico recessivo** e si eredita da entrambi i genitori che sono portatori sani.

Ciò significa che viene trasmessa tramite i geni e non è provocata da qualcosa che potrebbe essere successo durante la gravidanza. Le malattie genetiche sono ereditarie ed esistono diversi modi di trasmissione di una malattia ereditaria. Il modello di trasmissione ereditaria dell'omocistinuria è detto autosomico recessivo e si eredita da entrambi i genitori che sono portatori sani.

Ciascun genitore possiede una copia normale del gene e una copia difettosa, e pertanto vengono chiamati **"portatori"**. I portatori stanno bene, e non hanno alcun sintomo della malattia. Se entrambi i genitori sono portatori di un difetto della metilazione, vi è 1 possibilità su 4 (il 25%) che ogni gravidanza porti alla nascita di un bambino con il difetto. C'è anche 1 possibilità su 2 (il 50%) che il bambino sia un portatore, come i genitori, e 1 su 4 (il 25%) che il bambino erediti due copie normali dei geni.

# In che modo avviene?

Lo schema mostra come ciò avviene (Figura 4).



**Figura 4. Modalità di trasmissione ereditaria delle disfunzioni della metilazione ereditarie**

Al momento del concepimento, è impossibile dire quale ovulo e quale spermatozoo si congiungeranno per dare origine al bambino. Ogni ovulo e ogni spermatozoo porta una copia del gene di ciascun enzima di metilazione. Nel caso in cui sia l'ovulo sia lo spermatozoo possiedano copie difettose, il bambino sarà colpito da questo difetto della metilazione.

## **È possibile ricorrere alla diagnosi prenatale?**

La diagnosi prenatale è possibile per tutti i quattro difetti della metilazione e il test è preferibile eseguirlo attraverso l'analisi delle mutazioni. Tuttavia, la diagnosi prenatale potrebbe non essere sempre indicata poiché alcune di queste malattie provocano solo problemi lievi mentre in altri casi la decisione dipende dalla scelta dei genitori e da altri fattori. Questi argomenti vanno valutati attentamente ricorrendo alla consulenza di uno specialista in genetica medica. Si raccomanda di pianificare la gravidanza e di discuterne anticipatamente con specialisti in malattie metaboliche e con le equipe di ostetricia.

## **Quale sarà il futuro di mio figlio?**

Tutti i difetti della metilazione sono malattie che durano tutta la vita che rendono necessario un monitoraggio e visite specialistiche regolari e continue. Il trattamento potrà essere necessario a seconda del difetto di cui soffre suo figlio e della sua gravità.

Prevedere con precisione il futuro è difficile in quanto le conoscenze e l'esperienza su questo gruppo di malattie sono limitate. I pazienti affetti da deficit di MAT dovrebbero avere una prognosi positiva e una buona qualità della vita, soprattutto se, quando necessario, trattati e monitorati correttamente. Non dovrebbero esserci problemi a lungo termine in caso di deficit di GNMT, ma questa malattia è talmente rara da non rendere certa questa affermazione. Nel caso del deficit di SAHH, qualità della vita ed esiti dipendono dalla forma e gravità della malattia. Nelle forme moderate e più lievi il trattamento può essere d'aiuto e i pazienti possono avere una qualità di vita accettabile e svolgere regolarmente le quotidiane attività. Inoltre i progressi delle conoscenze mediche potrebbero apportare ulteriori benefici per questi pazienti. Lo stesso potrebbe avvenire anche per i pazienti con deficit di AK. I primi casi descritti nella letteratura scientifica con questa malattia erano estremamente gravi e il trattamento sembrava essere privo di utilità. Tuttavia i dati più recenti suggeriscono che potrebbero esistere forme più lievi in cui le cure potrebbero rivelarsi più efficaci.

## Scuola e istruzione

La maggior parte dei bambini con deficit di MAT e deficit di GNMT possono frequentare una scuola normale mentre alcuni pazienti affetti da deficit di MAT con concentrazioni ematiche di metionina molto alte possono presentare difficoltà di apprendimento.

Generalmente, i pazienti con deficit di SAHH hanno bisogno di un sostegno scolastico e, fino ad oggi, i pazienti con deficit di AK presentavano un quadro così severo da non poter frequentare scuole normali.

## Gravidanza

Data la rarità dei difetti di metilazione siamo a conoscenza solamente delle gravidanze in una donna affetta da deficit di MAT. La madre non ha avuto problemi di salute e ha avuto tre bambini sani; il quarto embrione è morto a 10-11 settimane di gestazione. Tuttavia, poiché gli aborti spontanei sono comuni in questo periodo della gravidanza, l'aborto spontaneo potrebbe non essere stato causato dal deficit di MAT. Non sono state segnalate gravidanze in pazienti affette dagli altri difetti della metilazione.

In caso di deficit di MAT, si raccomanda di pianificare anticipatamente le gravidanze avvalendosi della consulenza di uno specialista. Se la paziente sta seguendo una dieta ipoproteica, la dieta va adeguata e controllata attentamente prima del concepimento e per tutta la durata della gravidanza. Si deve prestare un'assistenza analoga alle donne con deficit di SAHH. Inoltre, in presenza di questa malattia, si deve controllare la coagulazione del sangue e, se necessario, iniziare il trattamento.

# Viaggi

Generalmente, i difetti della metilazione non impediscono a chi ne soffre di viaggiare, ma è prudente prendere precauzioni ragionevoli se si pianifica un lungo viaggio o se si va all'estero.

Se il paziente segue una dieta speciale, questi deve avere con sé scorte a sufficienza per tutta la durata del viaggio. Lo stesso vale per i farmaci. Possono essere necessarie altre precauzioni in funzione dei sintomi del paziente (ad es. epilessia).

Si raccomanda che il paziente o la sua famiglia abbiano con sé alcune informazioni riguardanti la natura della malattia: i difetti della metilazione sono condizioni rare e molti medici non li hanno mai incontrati. Queste informazioni possono essere fornite dal medico curante e/o dallo specialista. Per periodi di lunga permanenza all'estero, il medico curante/specialista potrebbe essere in grado di indicare un medico del posto che potrebbe controllare le cure.

## Glossario

**Aminoacidi:** gli elementi fondamentali delle proteine

**Enzima:** una proteina che favorisce le reazioni chimiche nel corpo umano

**Metionina:** un aminoacido che viene trasformato in omocisteina





Per ulteriori informazioni e recapiti di organizzazioni di pazienti:

[www.e-hod.org](http://www.e-hod.org)

[www.climb.org.uk](http://www.climb.org.uk)

[www.rarediseases.org](http://www.rarediseases.org)

In caso di domande o dubbi sul trattamento o su un qualsiasi aspetto dei difetti della metilazione, si rivolga al medico, infermiere, specialista o dietologo.

Questo opuscolo è frutto del progetto E-HOD che è stato sovvenzionato dall'Unione Europea  
Per ulteriori informazioni

[http://ec.europa.eu/health/programme/policy/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/programme/policy/index_en.htm)

E-HOD desidera ringraziare in modo particolare la rete Eurowilson per aver cortesemente condiviso le immagini usate in questo opuscolo [www.eurowilson.org](http://www.eurowilson.org).