

Remetilacijski poremećaji

Poremećaji metabolizma kobalamina i teški manjak metilentetrahidrofolat reduktaze

Vodič za pacijente, roditelje i obitelji



Sadržaj

Uvod	3
Uloga metabolizma	3
Što tijelo čini s proteinima?	4
Metabolički putovi metionina, homocisteina i metilmalonske kiseline (MMA)	5
Remetilacijski poremećaji	6
Koji su simptomi?	6
Liječenje	8
Lijekovi koje treba izbjegavati	9
Zašto imam ovu bolest? / Zašto moje dijete ima ovu bolest?	9
Kako se to događa?	10
Trudnoća	10
Što mi nosi budućnost? Što budućnost nosi mojem djetetu?	11
Putovanje	11
Objašnjenje pojmova	12
Bilješke	13

Uvod

Vama ili Vašem djetetu je postavljena dijagnoza poremećaja remetilacije. Nekoliko poremećaja pripada ovoj skupini bolesti. Njihovi nazivi su sljedeći:

Poremećaj kobalamina C (cblC)

Poremećaj kobalamina D (cblD)

Poremećaj kobalamina E (cblE)

Poremećaj kobalamina F (cblF)

Poremećaj kobalamina G (cblG)

Poremećaj kobalamina J (cblJ)

Teški manjak 5,10-metilentetrahidrofolat reduktaze (MTHFR)

Remetilacijski poremećaji nalaze se u metabolizmu dvaju vitamina koji su tijelu nužni. Kobalamin je drugo ime za vitamin B₁₂, a MTHFR ima važnu ulogu u metabolizmu folata.

U početku je teško razumjeti bilo koju informaciju o bolestima poput ovih, osobito u trenutku kad ste prirodno vrlo zabrinuti i iznenada suočeni s mnoštvom medicinskih informacija.

Opisi ovih bolesti u obliku obavijesti poput ove omogućit će Vam da ih pročitate u slobodno vrijeme i zapišete bilo koje važno pitanje koje želite zapitati Vašeg liječnika specijalista, medicinsku sestru ili dijetetičara.

Uloga metabolizma

Da bismo bili zdravi, moramo redovito hraniti naše tijelo kako bismo osigurali energiju i obnovu tkiva.

Hrana koju jedemo razgrađuje se u manje sastojke i / ili koristi za rast i obnovu ili pohranjuje da bude raspoloživa u razdobljima gladovanja ili izlučuje kao otpad. Iako ovo objašnjenje opisuje osnovu procesa, on je, naravno, mnogo složeniji.

Što tijelo čini s proteinima?

Hrana koja sadrži proteine (bjelančevine) su jaja, mlijeko, riba, meso, sir, kruh, itd. Tijekom probave proteini se razgrađuju u manje molekule ili “građevne jedinice” koje se prenose u krv i koriste za rast i obnovu tkiva.

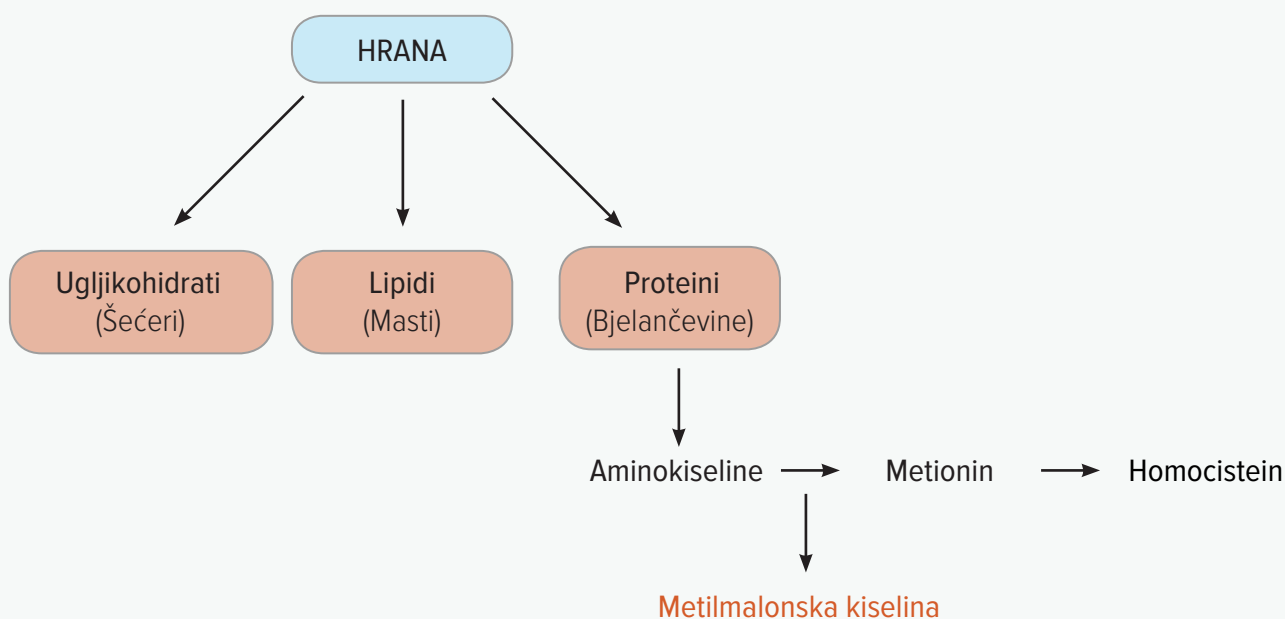
Ono što je na početku bilo odrezak ili čaša mlijeka sada se razgrađuje u 20 “građevnih jedinica” poznatih kao **aminokiseline**. Te aminokiseline putuju krvnom strujom i dolaze do stanica gdje su potrebne. Jedna od tih aminokiselina zove se metionin.

Većinu aminokiselina tijelo može samo stvoriti, no neke ne može pa moraju biti unesene hranom. Takve aminokiseline nazivamo esencijalnim aminokiselinama i metionin je jedna od njih.

Nakon što se hrana pojede i proteini budu razgrađeni u aminokiseline, metionin postaje metabolički dostupan. U metabolizmu metionina stvara se **homocistein**.

Uz to, tvar nazvana metilmalonska kiselina (MMA) nastaje iz metionina i drugih esencijalnih aminokiselina- izoleucina, valina i treonina.

Slika 1: Pojedena hrana razgrađuje se u različite sastojke

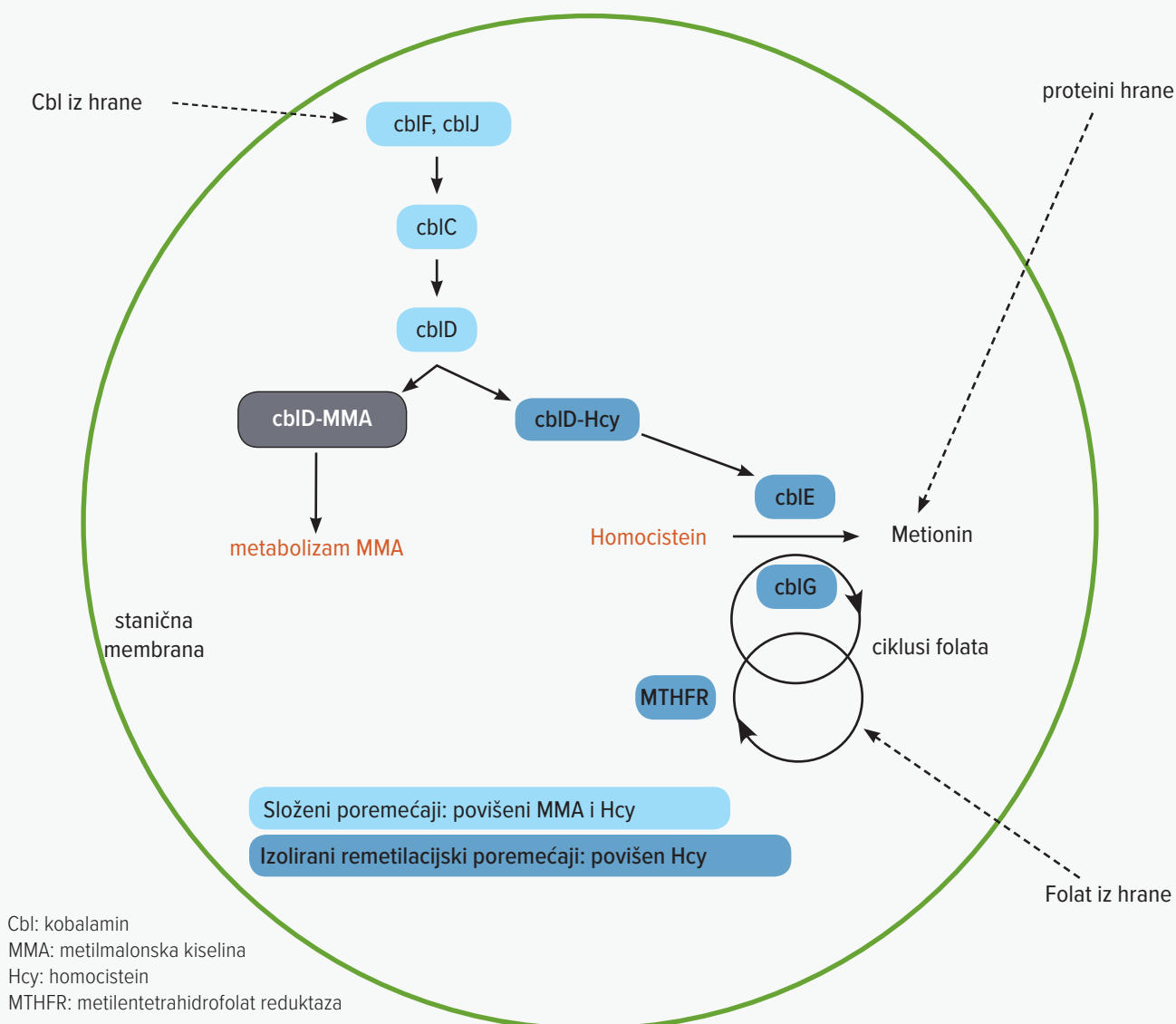


Metabolički putovi metionina, homocisteina i metilmalonske kiseline (MMA)

Metabolizam metionina je složen, ovisan o mnogim koracima i stvara različite međuprodukte, od kojih je jedan **homocistein**. Homocistein se nakon toga ili razgrađuje u bezopasnu tvar nazvanu cistationin ili se reciklira natrag u metionin. Različiti su enzimi nužni da bi se taj proces odvijao. Neki enzimi za svoju aktivnost trebaju **vitamine** (ili “kofaktore”).

Metabolizam drugog važnog intermedijarnog produkta, metilmalonske kiseline je smješten u mitohondrijima, staničnim energetske pogonima.

Slika 2: Poremećaji u staničnom metabolizmu kobalamina i folata koji uzrokuju remetilacijske poremećaje



Remetilacijski poremećaji

Zajednički je problem remetilacijskih poremećaja nemogućnost valjanog recikliranja homocisteina u metionin. Zbog toga u krvi **homocistein ostaje visok, a metionin nizak**.

Glavni je problem svih remetilacijskih poremećaja prekid kruga u kojem iz metionina iz hrane nastaje homocistein, a potom se iz njega ponovo stvara metionin.

U tom metaboličkim putu homocisteina i metionina stvaraju se važni spojevi (metilne skupine) koje su nužne u mnogim drugim metaboličkim putovima u tijelu. Ako je metabolički put homocisteina i metionina prekinut, ove metilne skupine ne mogu se stvarati u dovoljnoj količini. Posljedično su poremećene druge važne tjelesne funkcije. Dodatno, visoki homocistein može sam za sebe uzrokovati zdravstvene poteškoće.

Neki remetilacijski poremećaji uzrokuju dodatni problem: remete uklanjanje metilmalonske kiseline iz tjelesnih stanica. U tim bolestima je MMA također visoka u krvi i urinu i može uzrokovati dodatne zdravstvene tegobe.

Poremećaji cbIC, cbIF i cbIJ zahvaćaju kako metabolički put homocisteina i metionina, tako i metabolički put MMA. Osobe koje imaju poremećaj cbID mogu imati ili složeni poremećaj koji zahvaća metabolički put homocisteina i metionina ili izolirani poremećaj metaboličkog puta metilmalonske kiseline. O mjestu mutacije na genu čije mutacije uzrokuju poremećaj cbID ovisi kojim će se oblikom bolest očitovati.

Teški manjak MTHFR kao i poremećaji cbIE i cbIG remete samo metabolički put homocisteina i metionina; zato je u tih bolesnika MMA normalna.

Koji su simptomi?

Simptomi variraju od osobe do osobe i mogu se pojaviti u različitoj životnoj dobi, čak u adolescenciji ili odrasloj dobi. Djeca rođena s poremećajem remetilacije pri rođenju većinom izgledaju normalno, iako neka mogu imati zdravstvene tegobe vrlo rano u životu.

Remetilacijski poremećaji uzrokuju širok spektar simptoma koji se mogu početi progresivno razvijati već od dobi od nekoliko dana.

Najčešći simptomi zahvaćaju četiri tjelesna sustava: oko, mozak, krvožilni sustav i bubrege. Najčešći očni simptomi su promjene mrežnice i očnog živca koje mogu uzrokovati oštećenje ili čak gubitak vida. Zaostatak u razvoju, poteškoće u učenju, problemi s ponašanjem i, u neliječenih starijih pacijenata, psihijatrijski problemi i poremećena funkcija perifernih živaca (neuropatija) često su opisivani. Slikovne pretrage mozga mogu pokazati promjene bijele tvari i/ili manji mozak nego je uobičajeno. Vrlo visoke koncentracije homocisteina povećavaju sklonost zgrušavanju krvi. Zbog toga bolesnici mogu razviti vensku trombozu ili plućnu arterijsku hipertenziju. Akutni bubrežni problemi ili kronično bubrežno zatajenje događa se većinom u neliječenih pacijenata i može biti prvi znak bolesti.

Makrocitna anemija, što znači sniženi broj povećanih crvenih krvnih stanica se često vidi u neliječenih bolesnika. Iznimka je teški manjak MTHFR u kojem se makrocitna anemija vrlo rijetko pojavljuje.

Gornji popis nije ni u kojem slučaju potpun. Pacijenti s remetilacijskim poremećajima mogu razviti širok spektar simptoma, a svi pacijenti ne razvijaju iste simptome.

Većina našeg znanja o odgovoru remetilacijskih poremećaja na liječenje skupljena je na iskustvu s poremećajem cbIC, najčešćim od remetilacijskih poremećaja. Važno je zapaziti da rano liječenje može spriječiti pojavu ili pogoršanje mnogih gore navedenih simptoma, prisutnih pri postavljanju dijagnoze. Ipak, u poremećaju cbIC promjene na mozgu, kognitivno oštećenje i bolest oka ne odgovaraju tako dobro na liječenje kao drugi simptomi i čak mogu biti progresivni. U teškom manjku MTHFR izgleda da mozak bolje odgovara na rano liječenje nego u poremećaju cbIC.



Liječenje

Ciljevi liječenja

Dob pri postavljanju dijagnoze remetilacijskih poremećaja i težina bolesti odredit će različite ciljeve liječenja.

- U novorođenčadi u koje je dijagnosticiran remetilacijski poremećaj cilj je spriječiti razvoj simptoma.
- Ako se dijagnoza postavi kasnije u životu, kad su se neki simptomi već razvili, cilj je prevenirati daljnje komplikacije i pogoršanje već postojećih simptoma.

U svrhu postizanja tih kliničkih ciljeva, svi oblici liječenja usmjereni su na snižavanje homocisteina, normaliziranje metionina i na kraju koncentracije MMA.

Zbog toga se u pacijenta mogu primijeniti neki ili svi od sljedećih načina liječenja:

- A) Injekcije hidroskobalamina.** U remetilacijskim poremećajima na temelju poremećenih funkcija metaboličkog puta kobalamina, injektiraju se visoke doze hidroskobalamina, većinom intramuskularno. Nažalost, pripravci kobalamina za peroralnu primjenu u ovim bolestima nisu učinkoviti, ali mogu biti dovoljni u teškom manjku MTHFR.
- B) Betain** je prirodni sastojak hrane koji aktivira drugi enzimski put i smanjuje koncentraciju homocisteina pretvarajući ga natrag u metionin. Betain se koristi u svim remetilacijskim poremećajima.
- C) Folna ili folinična kiselina** koristi se kao dopunska terapija za nadoknadu staničnog i moždanog manjka folata u teškom manjku MTHFR. U svim ostalim remetilacijskim poremećajima cilj nadoknade folne kiseline je optimiziranje enzimskih aktivnosti u metabolizmu metionina jer ti enzimi trebaju ovaj vitamin da bi radili učinkovito. (Pogledajte sliku metabolizma metionina na stranici 5, da vidite gdje oni djeluju).
- D) Karnitin** se može davati da se izbjegne manjak karnitina u poremećajima s povišenom MMA.

Vrlo je važno da uzimate sve lijekove kako Vam je propisao Vaš liječnik. Ako zatrebate dodatnu pomoć u provođenju Vašeg liječenja, potražite pomoć Vašeg doktora.

Lijekovi koje treba izbjegavati

U svih osoba s remetilacijskim poremećajem treba u anestetičkim postupcima izbjegavati uporabu dušičnog oksida (N_2O) jer on inhibira enzime uključene u remetilaciju.

Zašto imam ovu bolest? / Zašto moje dijete ima ovu bolest?

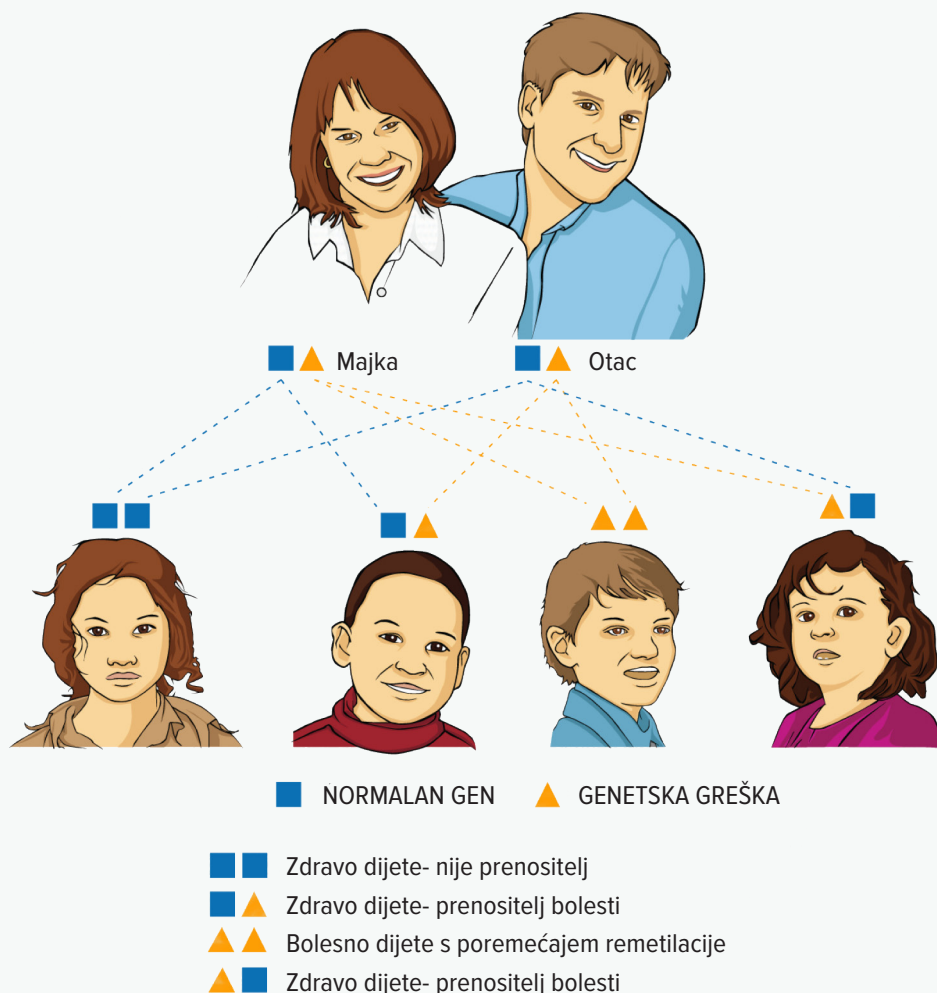
Remetilacijski poremećaji su genetska stanja. To znači da se prenose genima, a ne nastaju ni zbog čega što se može dogoditi u trudnoći. Genetski poremećaji su nasljedni i postoje različiti načini nasljeđivanja. Način nasljeđivanja remetilacijskih poremećaja nazivamo autosomno recesivnim što znači da je genetska greška nasljeđena od svakog roditelja. Drugim riječima, oba roditelja su prenositelji remetilacijskog poremećaja.

Ljude koji nose po jedan normalni i jedan mutirani (onaj koji uzrokuje bolest) gen nazivamo prenositeljima. Prenositelji su dobro i normalno nemaju nikakve simptome bolesti. Kad su oba roditelja prenositelji, vjerojatnost je 1 u 4 (25%) u svakoj trudnoći da će dijete kad se rodi imati ovu bolest. Vjerojatnost je 1 u 2 (50%) da će dijete poput svojih roditelja biti prenositelj, a 1 u 4 (25%) da će nasljediti oba normalna gena.

Pri oplodnji se ne može predvidjeti koje će se jajašce spojiti s kojim spermijem. Svako jajašce i svaki spermij nose po polovicu svih djetetovih gena, tj. svako jajašce i svaki spermij nose po jednu kopiju nekog gena. Stvar je slučaja hoće li u oplodnji sudjelovati kopija gena s greškom ili ona normalna. Ako je i u jajašcu i u spermiju iz kojih nastane dijete genska kopija s greškom dijete koje se rodi bit će bolesno.

Kako se to događa?

Dijagram pokazuje kako se to događa (Slika 4).



Slika 4. Način nasljeđivanja nasljednih remetilacijskih poremećaja

Trudnoća

Preporučuje se da sve žene koje imaju remetilacijske poremećaje i seksualno su aktivne budu odgovarajuće zaštićene prikladnom kontracepcijom. Ako je moguće, sve trudnoće trebale bi biti planirane, a od specijaliziranog konzultanta trebala bi biti pružena odgovarajuća skrb prije začeća.

Žene koje uzimaju kontracepcijske tablete i postavi im se dijagnoza remetilacijskog poremećaja trebale bi potražiti savjet liječnika jer povećani rizik od tromboze zbog remetilacijskog poremećaja može biti dodatno povećan zbog uzimanja kontraceptiva.

Što mi nosi budućnost? Što budućnost nosi mojem djetetu?

Kako je prije opisano, način na koji se remetilacijski poremećaji očituju vrlo je različit. Ipak, to je doživotno stanje koje zahtijeva i doživotno liječenje, nadzor i posjete liječniku specijalistu.

Za novorođenčad u koje je dijagnoza postavljena i liječenje započeto ubrzo nakon rođenja dugoročni ishod je načelno bolji. Neprekidna dobra metabolička kontrola daje najbolje šanse da se izbjegnu komplikacije. Ipak, u teškim oblicima ovih poremećaja i uz najbolju metaboličku kontrolu bolest se ne mora poboljšavati ili čak može napredovati.

U nekih pacijenata se bolest prepozna tek kasnije u djetinjstvu ili u ranoj odrasloj dobi pa neke tegobe mogu već pri postavljanju dijagnoze biti trajne. Liječenje je, ipak, jednako tako važno i u tih bolesnika kako bi se spriječili pogoršanje postojećih simptoma i razvoj komplikacija te poboljšala kvaliteta života.

Budete li željeli, možda će Vaš doktor imati mogućnost staviti Vas u doticaj s drugim porodicama zahvaćenim istom bolešću.

Putovanje

Razborito je poduzeti pažljive mjere predostrožnosti ako se planira dulje putovanje ili odlazak u inozemstvo.

Preporučljivo je provjeriti postoje li u Vašem odredištu, ako se tamo razbolite, mogućnosti pružanja potrebnih medicinskih usluga.

Apsolutno je nužno da dok ste na putovanju nastavite uzimati Vaše lijekove i da osigurate njihove dovoljne količine do kraja Vašeg putovanja.

Ako se planira dulji let avionom, molimo, prodiskutirajte s Vašim liječnikom jesu li potrebne dodatne mjere opreza da se spriječi tromboza, primjerice uzimanje veće količine tekućine za vrijeme putovanja, korištenje posebnih čarapa za let (dostupnih u ljekarnama), kretanje za vrijeme putovanja i izbjegavanje uspavljujućih sredstava (tableta, alkohola).

Trebate sa sobom ponijeti i pisane informacije o prirodi svoje bolesti jer su remetilacijski poremećaji rijetke bolesti i mnogi doktori ih nisu nikad prije sreli. Takve pisane informacije dobit ćete od Vašeg liječničkog tima. Za dulje boravke u inozemstvu Vaš medicinski tim možda će Vam moći sugerirati liječnika u inozemstvu koji bi mogao nadzirati Vaše liječenje.

Objašnjenje pojmova

Aminokiseline: građevne jedinice proteina

Enzim: tjelesni protein koji ubrzava kemijske reakcije

Kofaktor: prirodni sastojak (vitamin) koji je potreban enzimu da radi kako treba

Intramuskularno: u mišić

Peroralno: na usta

Pedijatar: liječnik koji je posebno obrazovan za liječenje djece

Metionin: aminokiselina koja se u tijelu pretvara u homocistein

Homocistein: aminokiselina čija je koncentracija povišena u remetilacijskim poremećajima

Metilmalonska kiselina: proizvod mitohondrija kojeg treba ukloniti, povišena u složenim remetilacijskim poremećajima, primjerice poremećaju cb1C

‘Dobra metabolička kontrola’: ona pri kojoj su koncentracije homocisteina, metionina i na kraju MMA održane u željenom rasponu kako bi se na najmanju moguću mjeru smanjile komplikacije

Bilješke

A series of horizontal lines for writing notes, overlaid with large, semi-transparent abstract shapes in shades of blue and yellow.



Više informacija i kontakt s udrugama pacijenata::

www.e-hod.org

www.rijetke-bolesti.hr

www.climb.org.uk

www.rarediseases.org

Ako imate bilo kakva pitanja o Vašem liječenju, ili bilo kojem drugom aspektu Vaše bolesti, molimo javite se Vašem liječniku specijalistu, obiteljskom liječniku, medicinskoj sestri ili dijetetičaru.

Ova obavijest nastala je u okviru projekta E-HOD kojeg financira Europska unija. Više informacija na: http://ec.europa.eu/health/programme/policy/index_en.htm

E-HOD posebno zahvaljuje mreži "Eurowilson" na ljubaznom ustupanju ilustracija korištenih u ovoj obavijesti (www.eurowilson.org) kao i gospođi Jane Gick i doktorici Sufin Yap na njihovim doprinosima izvornom tekstu.