

Metilacijski poremećaji

Vodič za roditelje, pacijente i obitelji



Sadržaj

Uvod	3
Što je metabolizam?	3
Što je metabolički poremećaj? Što je metabolička bolest?	4
Što znači nasljedna metabolička bolest?	4
Metilacijski poremećaji i metabolizam metionina	5
Koji su znakovi i simptomi metilacijskih poremećaja?	7
Liječenje	9
Zašto imam ovu bolest? Zašto moje dijete ima ovu bolest?	10
Kako se to događa?	11
Je li prenatalna dijagnoza moguća?	12
Što budućnost nosi mojem djetetu?	12
Škola i obrazovanje	13
Trudnoća	13
Putovanje	14
Objašnjenje pojmova	14
Bilješke	15

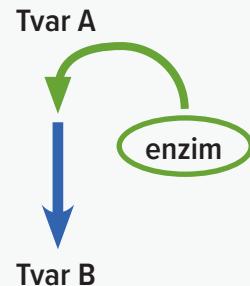
Uvod

Vi ili Vaše dijete imate bolest iz skupine koju nazivamo "metilacijski poremećaji". Dosad su poznata četiri metilacijska poremećaja i sva četiri su vrlo rijetka. To su **manjak metionin adenoziltransferaze** (MAT), **manjak glicin-N-metiltransferaze** (GNMT), **manjak S-adenozilhomocistein hidrolaze** (SAHH) i **manjak adenozin kinaze** (AK). Te četiri bolesti imaju neka zajednička obilježja, ali se također i međusobno razlikuju. Ova obavijest opisuje zajednička obilježja metilacijskih poremaćaja, ali i njihove pojedinačne osobitosti.

U početku može biti teško razumjeti informacije o bolestima poput ovih, osobito u trenutku kad ste zabrinuti i suočeni s mnoštvom medicinskih informacija. Molimo, pročitajte ovu obavijest u slobodno vrijeme i zapišite bilo koje važno pitanje koje želite zapitati Vašeg liječnika specijalista, medicinsku sestruru ili dijetetičara.

Što je metabolizam?

Kao i druge funkcije u ljudskom tijelu, primjerice rad srca, bubrega ili mozga, tako i metabolizam mora funkcionirati normalno kako bismo bili zdravi. Pojam "metabolizam" označava pretvaranje u našim tijelima jednih tvari u druge. Neke od tih tvari unosimo u tijelu hranom, a druge se stvaraju u našim tijelima. Na dijagramima ovo pretvaranje prikazujemo strelicama između izvorne tvari i tvari koja iz nje nastaje (vidi sliku 1). Često se takva pretvorba odvija samo s pomoću posebnih proteina koje nazivamo **enzimima**.



Slika 1 Metabolička reakcija- pretvaranje tvari A u tvar B s pomoću enzima

Što je metabolički poremećaj? Što je metabolička bolest?

Kad se zbog manjka enzima neka reakcija ne može dogoditi, to zovemo “metaboličkim poremećajem”. To dovodi do nakupljanja početne tvari i manjka tvari koja je trebala nastati. Ovisno o poremećaju, obje ove posljedice mogu uzrokovati probleme. Ako metabolički poremećaj izaziva zdravstvene tegobe, to stanje onda nazivamo “metaboličkom bolešću”. Većina metaboličkih poremećaja nastaje zbog manjka enzima, uključujući metilacijske poremećaje opisane u ovoj obavijesti.

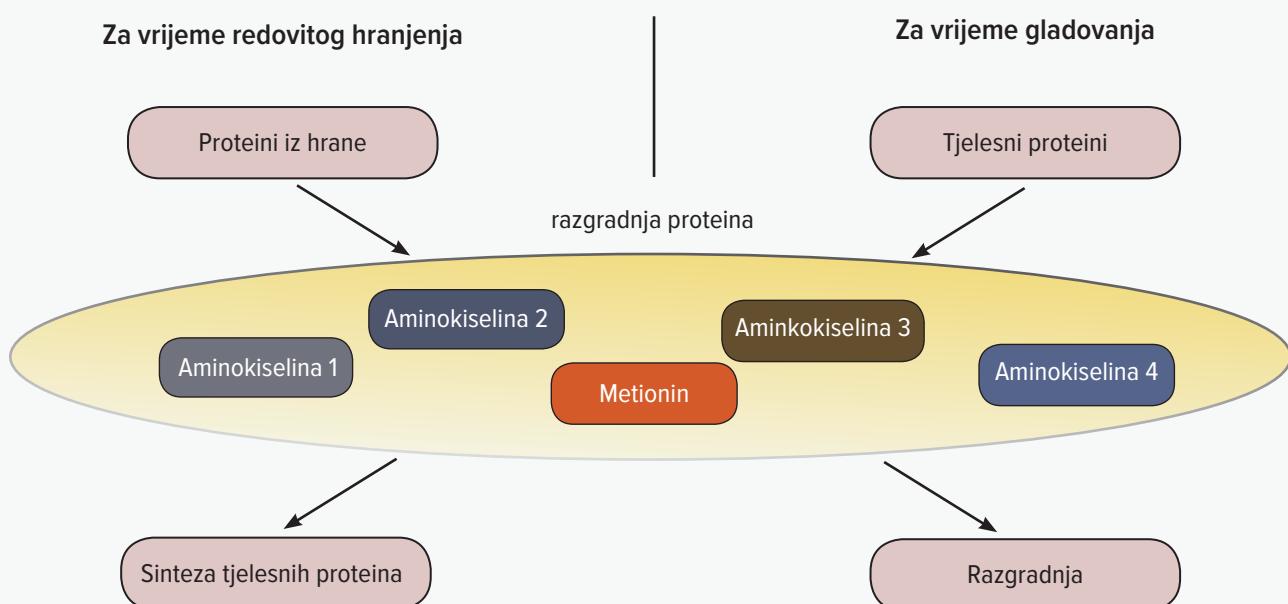
Što znači nasljedna metabolička bolest?

Stvaranje svakog enzima ovisi o **genu**. Ako postoji pogreška u strukturi gena, odgovarajući enzim neće raditi kako treba. Greške u genima nazivamo **mutacijama**.

Ako je metabolička bolest uzrokovana greškom u genu, takvu bolest nazivamo **nasljednom metaboličkom bolešću**.

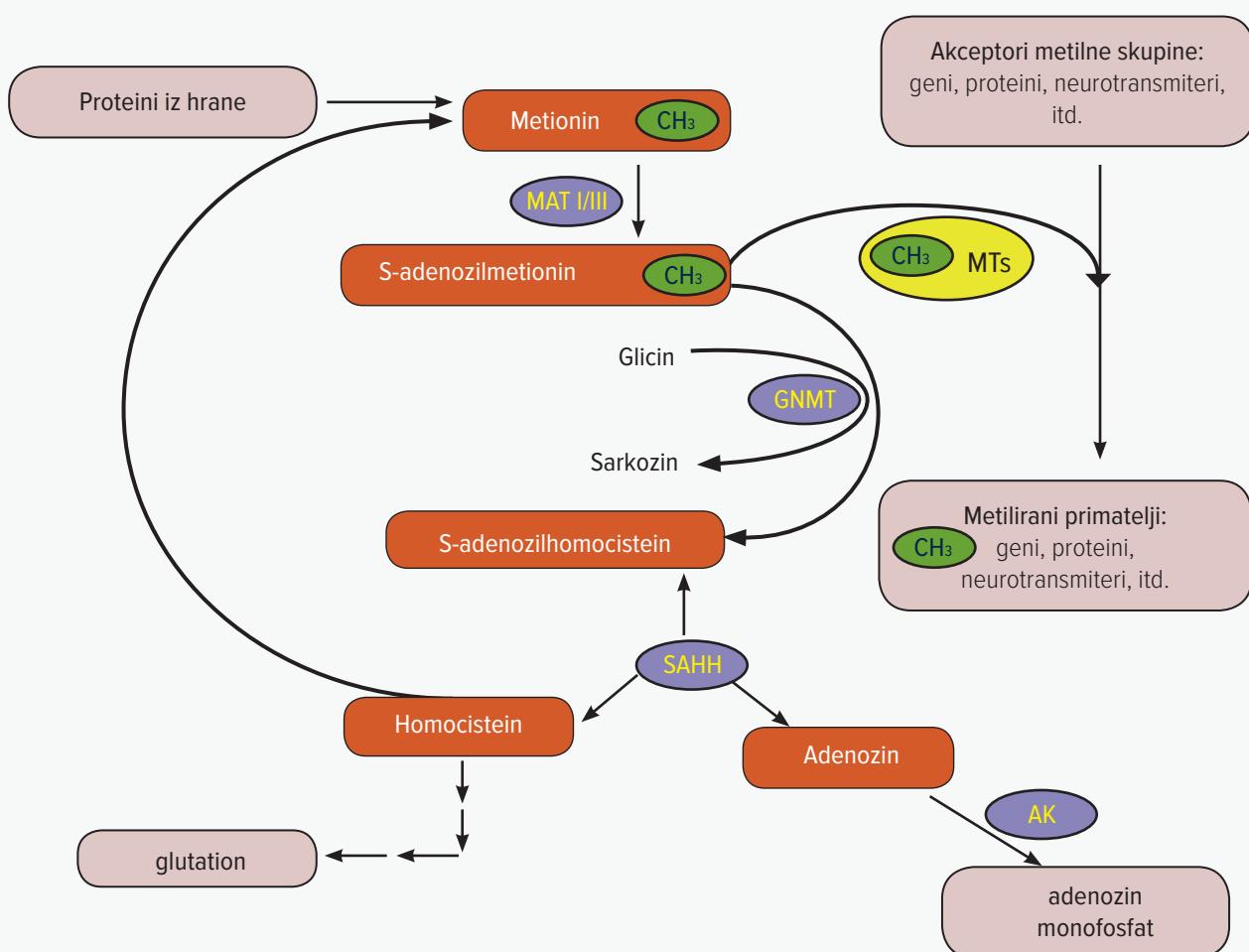
Metilacijski poremećaji i metabolizam metionina

Proteini su izgrađeni od 20 građevnih jedinica, koje nazivamo **aminokiselinama**. Jedna od tih aminokiselina je **metionin**. Metilacijski poremećaji su poremećaji metabolizma metionina. Metionin može nastati ili razgradnjom proteina iz hrane ili, u razdobljima gladovanja, razgradnjom naših tjelesnih proteina (Slika 2). U našem tijelu, aminokiseline se koriste za stvaranje novih proteina nužnih za rast, obnovu tkiva i mnoge druge funkcije.



Slika 2. Metabolizam aminokiselina

Metabolizam **metionina** je složen. Slika 3 prikazuje ga pojednostavljen da se vidi gdje su metilacijski poremećaji. Metionin se pretvara u S-adenozilmethionin s pomoću enzima nazvanog metionin adenoziltransferaza. S-adenozilmethionin sadrži metilnu skupinu (CH_3), koju prenosi drugim molekulama. Mnoge reakcije u ljudskom tijelu ovise o prijenosu metilne skupine pa je stvaranje metilne skupine ključan proces u većini stanica



Slika 3. Metabolizam metionina. Ljubičasti krugovi označavaju enzime čiji manjak uzrokuje metilacijske poremećaje opisane u ovoj obavijesti.

Prijenos metilnih skupina prikazan je na slici 3. One su označene kraticom CH_3 . U sva četiri metilacijska poremećaja postoji nešto nepravilno u prijenosu metilnih skupina.

Uklanjanje metilne skupine iz S-adenozilmletonina dovodi do stvaranja **S-adenozilhomocisteina**. Ta kemijska reakcija pomognuta je brojnim različitim enzimima koje nazivamo metiltransferazama (MTs). Jedna od tih metiltransferaza je **glicin N-metiltransferaza**. Nedostatnu aktivnost tog enzima nazivamo "manjak GNMT".

S-adenozilhomocistein razgrađuje enzim **S-adenosilhomocistein hidrolaza** pa nastaju **homocistein i adenozin**.

Homocistein se ili pretvara ponovo u metionin ili razgrađuje do jedne druge aminokiseline- cisteina. Adenozin se dalje razgrađuje posredstvom enzima adenozin kinaze čime se stvara adenozin monofosfat. Manjak SAHH i manjak AK su oba metilacijski poremećaji.

Koji su znakovi i simptomi metilacijskih poremećaja?

Znakovi i simptomi metilacijskih poremećaja vrlo su raznoliki. Različiti poremećaji uzrokuju različite tegobe, čak se i jedan te isti poremećaj ne mora u svih ljudi jednako očitovati. Zbog toga opisi koji slijede neće vrijediti za svakog bolesnika koji boluje od pojedinog metilacijskog poremećaja. Štoviše, metilacijski su poremećaji vrlo rijetki i liječnici s njima imaju vrlo ograničeno iskustvo, što znači da ne znamo sve o ovoj skupini bolesti.

Manjak metionin adenoziltransferaze

Ova bolest djeluje bezazlena u većine bolesnika. Ako pacijenti imaju simptome, oni načelno zahvaćaju mozak i uključuju zakasnjeni razvoj govora, poteškoće u učenju, poremećaje kretanja kao što su drhtanje, ukočenost, nekontrolirane pokrete očiju i glavobolje. Bolest može biti udružena s neugodnim mirisom tijela zbog visoke koncentracije metionina. Jedan pacijent imao je povećanu jetru, ali to možda nije bilo zbog ove bolesti.

Simptomi se mogu razviti s vremenom kako pacijenti stare. Pojedinici s teškim manjkom enzima i vrlo visokim koncentracijama metionina u krvi imaju veći rizik za pojavu tegoba, ali i osobe s potpunim manjkom enzima mogu biti bez simptoma.

Manjak glicin N-metiltransferaze

Ova bolest je vrlo rijetka. Opisana je u samo pet osoba. Svi petero su imali blage biokemijske abnormalnosti koje su upućivale na bolest jetre, a dijagnoza je postavljena u dječjoj dobi. Dvoje djece je imalo povećanu jetru, a jedno je slabo dobivalo u težini. Ostala djeca nisu imala simptome.

Manjak S-adenozilhomocistein hidrolaze

Ova je bolest vrlo rijetka, dijagnosticirana zasad u samo deset pacijenata. Devetero su bila djeca, a jedan je bio odrasla osoba. Dvije sestre imale su težak oblik bolesti i umrle u dojenačkoj dobi. Obje djevojčice rođene su otečene, vjerojatno jer njihova jetra nije stvarala dovoljno proteina pa je niska koncentracija proteina u krvi bila uzrok istjecanju tekućine iz žila. Također su imale tešku mišićnu slabost, koja je djelovala na njihovo disanje, i strukturne anomalije mozga.

Iako manje bolesni, ostali pacijenti su također imali značajne tegobe. Svi su imali slabost i kasnili su u razvoju, primjerice s početkom sjedenja i hodanja. Neka su djeca bila troma, s malo interesa za okolicu. Većina bolesnika imala je strabizam. Više pacijenata pokazivalo je poremećaje ponašanja, primjerice smanjenu pažnju i hiperaktivnost. Neki pacijenti imaju poremećeno zgrušavanje krvi, ili pojačanu sklonost krvarenju, ili pojačanu sklonost zgrušavanju krvi.

Manjak adenosin kinaze

Ova je bolest dijagnosticirana samo u 20 pacijenata. Problemi su se obično pojavljivali uskoro nakon rođenja, uz mlohatost, žuticu i bolest jetre. Mnogi pacijenti imali su neobično lice s izbočenim čelom, a neki su imali prirođenu srčanu grešku. Svi pacijenti su kasnili u razvoju i imali poteškoće u učenju. Neki pacijenti patili su od epilepsije, snižene koncentracije šećera u krvi i gluhoće.

Liječenje

Liječenje metilacijskih poremećaja ovisi o kojoj se bolesti radi. U nekim pacijenata možemo samo suzbijati simptome, ali ne i uzrok bolesti. Cilj suzbijanja simptoma je olakšanje pacijentovih tegoba i poboljšanje njegovog komfora i kvalitete života.

Manjak MAT: Ova bolest izgleda bezazlena u većine pacijenata; liječenje je potrebno samo u osoba koje imaju tegobe opisane u prethodnom poglavlju. Drži se da pacijenti s koncentracijom metionina u krvi višom od $600 \mu\text{mol/L}$ imaju veći rizik pojave simptoma, pa tako i njima može biti potrebno liječenje. U pacijenata s visokim koncentracijama metionina ili simptomima, ciljevi liječenja su sniženje koncentracije metionina u plazmi i održavanje koncentracije S-adenozilmetionina u normalnom rasponu.

Liječenje uključuje niskoproteinsku dijetu, sličnu vegetarijanskoj. Pacijenti trebaju izbjegavati ili ograničiti unos mesa (uključujući ribu i perad), mesnih proizvoda, jaja, mlijeka i mliječnih prerađevina. Dijeta treba biti prilagođena Vašim osobnim potrebama u suradnji s Vašim liječnikom i dijetetičarom. Budući da se metionin nalazi samo u proteinima, ograničenje unosa proteina također ograničava unos metionina. U dijeti je dozvoljena samo mala količina prirodnih proteina koja nije dovoljna da podmiri Vaše dnevne potrebe za proteinima, stoga pacijenti na toj dijeti trebaju nadomjestke koji sadrže sve sastavne jedinice proteina osim metionina. Ti nadomjesci poznati su pod nazivom proteinski nadomjesci i dolaze u obliku napitaka ili praha.

Liječenje S-adenozilmetioninom također može pomoći, osobito ako je koncentracija S-adenozilmetionina u krvi preniska ili ako ograničenje metionina ne ublažava simptome. S-adenozilmetionin se uzima na usta i može ga propisati Vaš liječnik.

Manjak GNMT: U jednog pacijenta s tom bolešću primijenjena je dijeta s malo proteina i s malo metionina. To je ispravilo koncentracije metionina i S-adenozilmetionina u krvi i dijeta može biti nužna ako koncentracija metionina u krvi preraste $600 \mu\text{mol/L}$, sudeći prema iskustvu s manjkom MAT. K tome, nužan je pažljiv nadzor jer studije na životinjama upućuju da dugoročno postoji rizik bolesti jetre.

Manjak SAHH: Nekim pacijentima s ovom bolešću može pomoći niskoproteinska dijeta, osobito ako se započne rano. Ona je slična vegetarijanskoj dijeti. Pacijenti trebaju izbjegavati ili ograničiti unos mesa (uključujući ribu i perad), mesnih proizvoda, jaja, mlijeka i mliječnih prerađevina. Dijeta treba biti prilagođena Vašim osobnim potrebama u suradnji s Vašim liječnikom i dijetetičarom.

Budući da se metionin nalazi samo u proteinima, ograničenje unosa proteina također ograničava unos metionina. U dijeti je dozvoljena samo mala količina prirodnih proteina koja nije dovoljna da podmiri naše dnevne potrebe za proteinima, stoga pacijenti na toj dijeti trebaju nadomjestke koji sadrže sve sastavne jedinice proteina osim metionina. Ti nadomjesci poznati su pod nazivom proteinski nadomjesci i dolaze u obliku napitaka ili praha.

Ova dijeta s malo metionina snižava koncentraciju S-adenozilhomocisteina, kojeg se u ovoj bolesti drži štetnim. Vjeruje se da visoke koncentracije S-adenozilhomocisteina sprječavaju stvaranje raznih tvari, uključujući fosfatidilkolin i kreatin. Nadomjesci tih tvari daju se jer su nužni za naše zdravlje. Koncentracije cisteina također mogu biti snižene, što može dovesti do manjka glutationa, tvari koja štiti od stresa; nadomjesci se obično daju u obliku N-acetilcisteina (prisutnog u mješavinama za liječenje kašla). Zbog malog broja pacijenata s ovom bolesću, naše je iskustvo s ovim mogućnostima liječenja ograničeno. Potporno liječenje uključuje vježbe da se ublaži mišićna slabost, psihološku i obrazovnu potporu.

Manjak AK: Dijeta s malo metionina ublažila je bolest jetre u više bolesnika, ali je imala mali učinak na neurološke tegobe. Lijek diazoksid je djelotvoran za niske koncentracije šećera u krvi. Antiepiletička terapija i višestrukovna potpora može također biti potrebna.

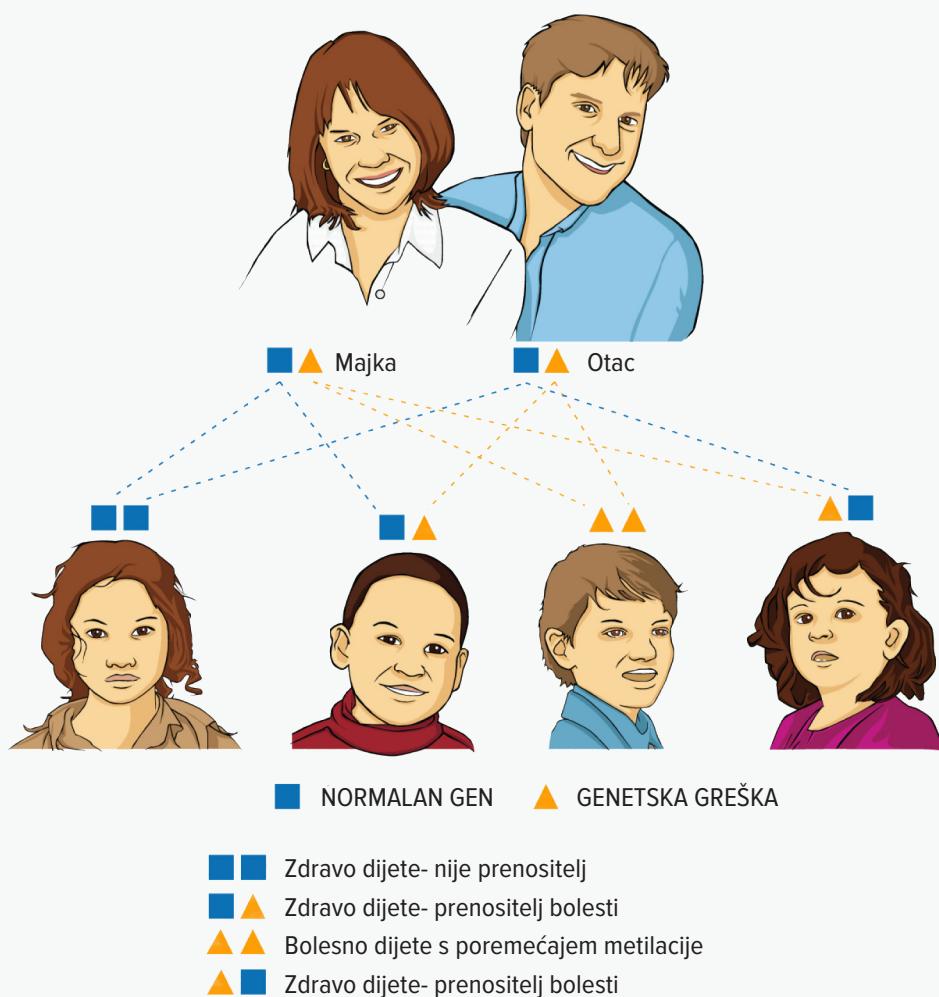
Zašto imam ovu bolest? Zašto moje dijete ima ovu bolest?

Metilacijski 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. Postoje različiti načini nasljeđivanja. Način nasljeđivanja metilacijskih poremećaja nazivamo autosomno recesivnim. To znači da svatko ima dvije kopije relevantnog gena, ali da ljudi bolesni od autosomno recesivne bolesti imaju obje kopije s greškom.

Svaki roditelj ima jednu normalnu kopiju gena i jednu kopiju s greškom i njih nazivamo "prenositeljima". Prenositelji su dobro i normalno nemaju nikakve simptome bolesti. Kad su oba roditelja prenositelji metilacijskog poremećaja, 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 obje normalne kopije gena.

Kako se to događa?

Dijagram pokazuje kako se to događa (Slika 4).



Slika 4. Način nasljeđivanja nasljednih metilacijskih poremećaja

Pri oplodnji se ne može predvidjeti koje će se jajašce spojiti s kojim spermijem. Svako jajašce i svaki spermij imaju po jednu kopiju gena za svaki enzim koji sudjeluje u metilaciji. Ako je i u jajašcu i u spermiju iz kojih nastane dijete genska kopija s greškom dijete koje se roditi imat će metilacijski poremećaj.

Je li prenatalna dijagnoza moguća?

Prenatalna dijagnoza je moguća u sva četiri metilacijska poremećaja. Najbolje ju je učiniti analizom gena. Međutim, prenatalna dijagnoza ne mora uvijek biti opravdana jer neke od ovih bolesti uzrokuju samo blage probleme; u ostalim slučajevima odluka će ovisiti o stavovima roditelja i drugim čimbenicima. Ova pitanja treba pažljivo razmotriti s iskusnim genetskim savjetnikom. Vrlo je preporučljivo da trudnoća bude unaprijed planirana i raspravljena s metaboličkim i porodničarskim timom.

Što budućnost nosi mojem djetetu?

Svi metilacijski poremećaji su doživotne bolesti koje zahtijevaju doživotan nadzor i doživotne posjete specijalistima. Ovisno o bolesti koju Vaše dijete ima i njezinoj težini, liječenje može biti nužno.

Teško je pouzdano predvidjeti budućnost jer su znanje o ovoj skupini bolesti i iskustvo s njom ograničeni. U pacijenata s manjkom MAT, uz dobar nadzor i po potrebi liječenje, ishod bolesti i kvaliteta života trebali bi biti dobri. Dugoročno, ne očekujemo probleme u manjku GNMT, ali je iskustvo s tom bolešću toliko rijetko da u to ne možemo biti sigurni. Kvaliteta života i ishod u manjku SAHH ovisi o obliku i težini bolesti. U umjerenim i blažim oblicima bolesti, liječenje može pomoći i ti pacijenti mogu imati prihvatljivu kvalitetu života i sudjelovati u mnogim svakodnevnim aktivnostima. Štoviše, napredak medicine može donijeti dodatne koristi ovim bolesnicima. Isto vrijedi za manjak AK. Prvi opisani bolesnici s ovom bolešću imali su tako tešku bolest da nije izgledalo vjerojatno da liječenje može pomoći. Ipak, najnovi podaci govore da bi mogli postojati blaži oblici bolesti u kojih bi liječenje moglo biti učinkovitije.

Škola i obrazovanje

Većina djece s nedostacima MAT i GNMT mogu pohađati redovnu školu. Neki pacijenti s majkom MAT mogu imati poteškoće u učenju, osobito oni s vrlo visokim koncentracijama metionina u krvi.

Bolesnici s manjkom SAHH načelno trebaju dodatnu pomoć u školi. Zasad, bolesnici s manjkom AK su toliko bolesni da ne mogu pohađati normalnu školu.

Trudnoća

Zbog rijetkosti metilacijskih poremećaja znamo za trudnoće samo jedne pacijentice, koja je imala manjak MAT. Majka je ostala zdrava, rođena su tri zdrava djeteta, dok je četvrti plod umro između 10. i 11. tjedna trudnoće. S obzirom da su pobačaji česti u ovoj fazi trudnoće nije sigurno da se ovaj dogodio zbog manjka MAT. Nema izvještaja o trudnoćama u ostalim metilacijskim poremećajima.

U manjku MAT preporučuje se da se trudnoće planiraju unaprijed s konzultantom specijalistom. Ako je žena na niskoproteinskoj dijeti, dijeta treba biti prilagođena i pažljivo nadzirana prije začeća i cijelim tijekom trudnoće. Sličnu skrb treba osigurati ženama s manjkom SAHH. Štoviše, u toj bolesti treba provjeriti zgrušavanje krvi i, ako je potrebno, uvesti terapiju.

Putovanje

Načelno, metilacijski poremećaj ne bi trebao bolesnika sprječavati da putuje, ali je razborito brižljivo poduzeti mjere predostrožnosti u planiranju duljeg putovanja ili odlaska u inozemstvo.

Ako je pacijent na posebnoj dijeti, on ili ona trebat će ponijeti dovoljno namirnica za cijelo putovanje. Isto vrijedi za lijekove. Ostale mjere predostrožnosti mogu biti potrebne, ovisno o pacijentovim simptomima (primjerice, epilepsiji).

Preporučljivo je da pacijent ili njegova obitelj ponesu informacije o naravi njegove/njezine bolesti jer su metilacijski poremećaji rijetke bolesti i mnogi liječnici ih nikad prije nisu vidjeli. Te informacije možete dobiti od bolničkog osoblja koje brine o Vama/Vašem djetetu. Za duža putovanja u inozemstvo Vaš medicinski tim možda će Vas moći uputiti na liječnika koji će nadzirati liječenje u mjestu u koje putujete.

Objašnjenje pojmova

Aminokiseline: sastavne jedinice proteina

Enzim: tjelesni protein koji ubrzava kemijske reakcije

Metionin: aminokiselina koja se u tijelu pretvara u homocistein

Bilješke





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 metilacijskih poremećaja, 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