

# Trastornos de la remetilación

**Defectos de cobalamina y deficiencia severa de MTHFR**

Una guía para pacientes, padres y familias



# Contenidos

Introducción	3
Función Metabólica	3
¿Cómo el cuerpo se ocupa de la proteína?	4
Rutas metabólicas de la metionina, homocisteína y ácido metilmalónico (MMA)	5
Trastornos de la remetilación	6
¿Cuáles son los síntomas?	6
Tratamiento	8
Drogas que deben ser evitadas	9
¿Por qué yo o mi hijo/a tenemos esta enfermedad?	9
¿Cómo ocurre esto?	10
¿Qué nos espera el futuro a mi / mi hijo/a?	11
Embarazo	11
Viajar	12
Glosario	12
Notas	13

# Introducción

Tú o tú hijo/a fu fuisteis diagnosticados de un trastorno de la **remetilación**. Varios trastornos pertenecen a este grupo de enfermedades y enumeramos a continuación sus nombres:

**Deficiencia de Cobalamina C (CbIC)**

**Deficiencia de Cobalamina D (CbID)**

**Deficiencia de Cobalamina E (CbIE)**

**Deficiencia de Cobalamina F (CbIF)**

**Deficiencia de Cobalamina G (CbIG)**

**Deficiencia de Cobalamina J (CbIJ)**

**Deficiencia severa de 5,10-metilen-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR)**

Los defectos subyacentes a los trastornos de la remetilación se localizan en el **metabolismo de dos vitaminas esenciales** para el cuerpo. La cobalamina, que es otro nombre que se da a la **vitamina B12** y el MTHFR que juega un papel muy importante en el metabolismo del **folato**.

Inicialmente cualquier información relacionada con condiciones como ésta es difícil de entender, sobre todo en un momento en que estás naturalmente preocupado y que de repente recibes una gran cantidad de información médica.

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

## Función Metabólica

Para ser una persona sana y en forma, tenemos que alimentar nuestro cuerpo con regularidad para proporcionarle energía y también para la reparación de los tejidos.

Los alimentos que comemos se descomponen en pequeños paquetes que son utilizados para el crecimiento y reparación, son almacenados para estar disponibles en periodos de ayuno, o son eliminados como residuos. Aunque esta explicación describa un proceso básico, los mecanismos implicados son por supuesto mucho más complejos.

# ¿Cómo el cuerpo se ocupa de la proteína?

Los alimentos que contienen proteínas son los **huevos, leche, pescado, carne, queso, pan**, etc. Durante la digestión, las proteínas se descomponen en moléculas más pequeñas o “**bloques de construcción**” para que sean transportadas por la sangre y sean utilizadas en el crecimiento y reparación de tejidos.

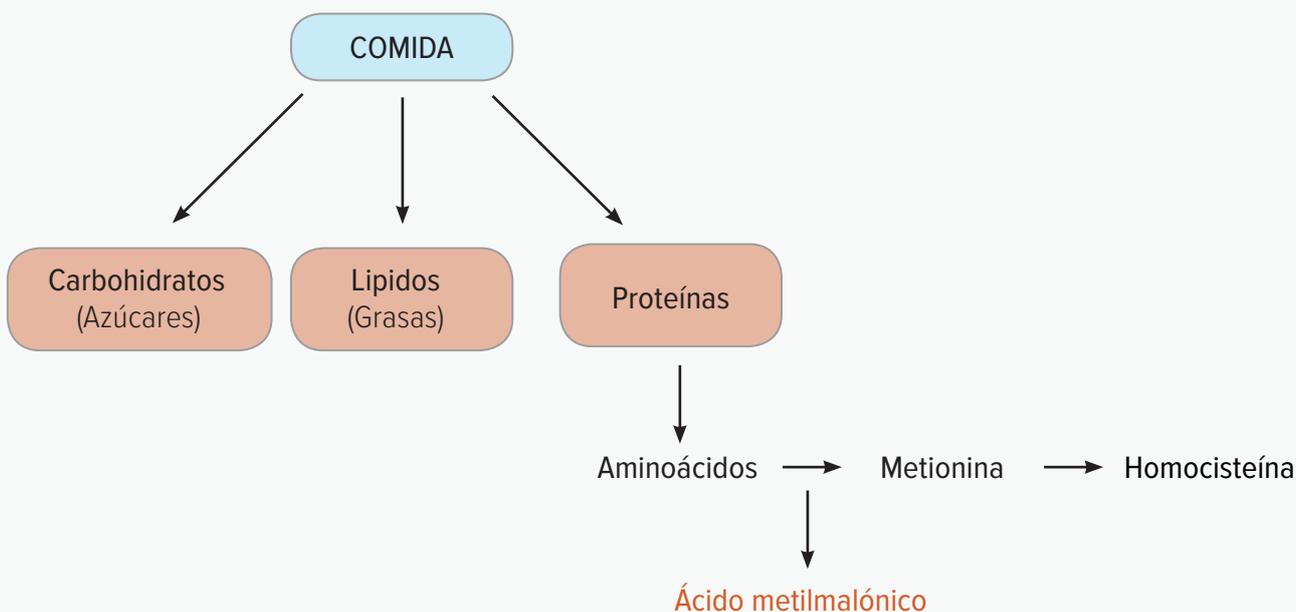
Lo que empezó como un filete o un vaso de leche ahora se han degradado en **20 “bloques de construcción” individuales** conocidos como **aminoácidos**. Estos aminoácidos viajan en el torrente sanguíneo y se suministran a las células donde se necesitan. Uno de estos aminoácidos se llama metionina.

Aunque la mayoría de los aminoácidos se pueden generar en el propio cuerpo, hay otros aminoácidos esenciales que se ingieren con la dieta y no se pueden generar en el organismo. La metionina es uno de estos “**aminoácidos esenciales**”.

Cuando la comida es ingerida y las proteínas se descomponen en sus aminoácidos, la metionina se hace disponible para el metabolismo. En este llamado “metabolismo de la metionina” se forma la homocisteína.

Además, una sustancia llamada ácido metilmalónico (“MMA”) se deriva de la metionina y de otros aminoácidos esenciales tales como la isoleucina, valina y treonina.

Figura 1: La comida ingerida es degradada en varios componentes

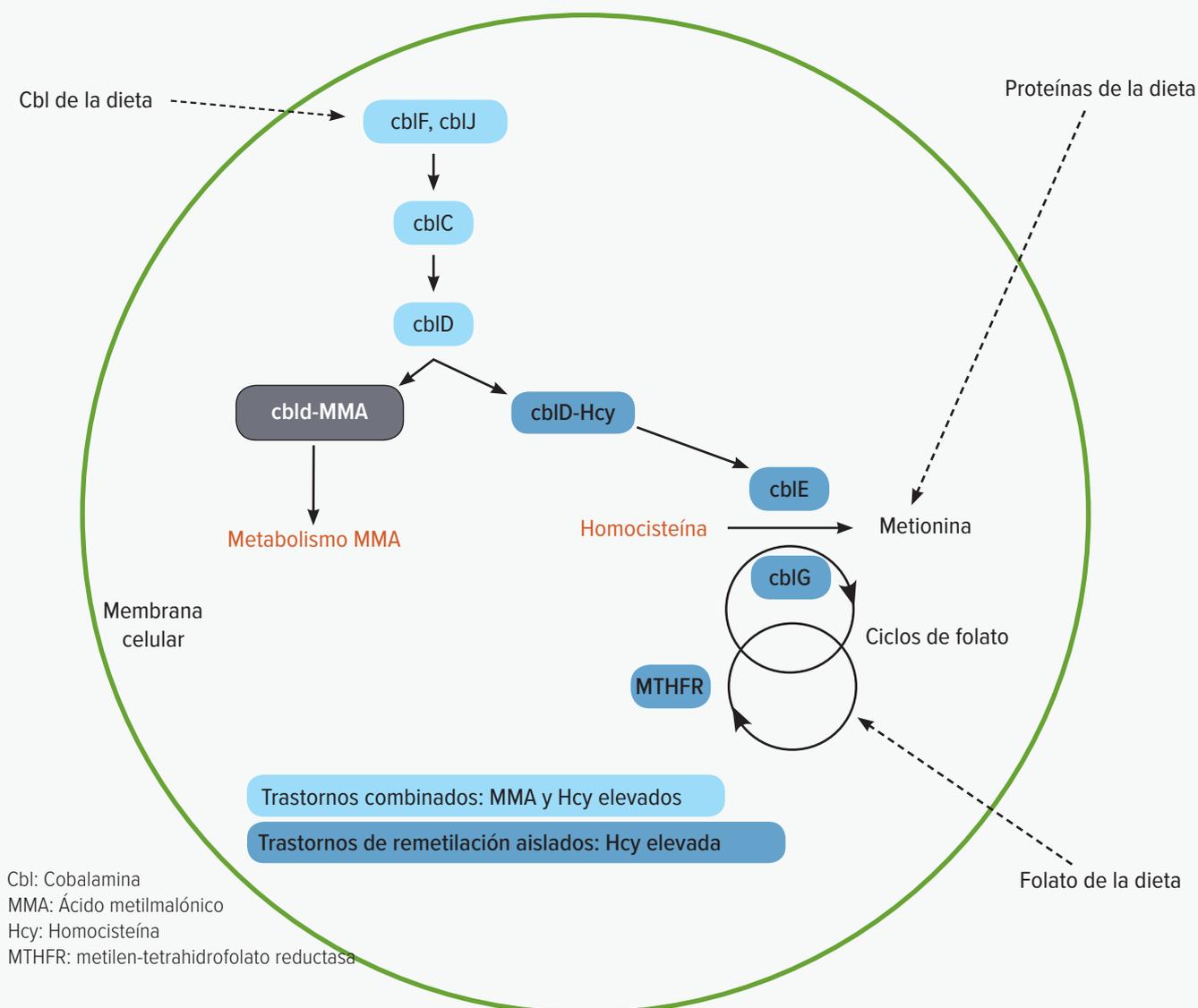


# Rutas metabólicas de la metionina, homocisteína y ácido metilmalónico (MMA)

El metabolismo de la metionina es complejo, depende de muchos pasos y produce muchos productos intermedios, uno de los cuales es la homocisteína. La homocisteína será entonces degradada en una sustancia inofensiva llamada cistationina o será reciclada otra vez a metionina. Hay diferentes enzimas necesarias para que este proceso funcione. Algunas enzimas requieren una vitamina (o “cofactor”).

El metabolismo de otro producto intermedio importante, el MMA, está localizado en la mitocondria, la central energética celular.

**Figura 2: Defectos en el metabolismo celular de la cobalamina y del folato, causando trastornos de la remetilación**



# Trastornos de la remetilación

Los trastornos de la remetilación comparten el problema de que la homocisteína no puede ser reciclada adecuadamente a metionina. Debido a esto, la homocisteína se mantiene elevada y la metionina se mantiene baja en la sangre.

El principal problema compartido por todos los trastornos de la remetilación es que el ciclo de la metionina, que a partir de la dieta se convierte en homocisteína y luego se convierte en metionina otra vez, es interrumpido. Esta ruta homocisteína-metionina produce sustancias muy importantes (grupos metilo) que son necesarios en otras rutas metabólicas del cuerpo. Si se interrumpe la ruta homocisteína-metionina, estos grupos metilo no van a estar disponibles en cantidades suficientes. Consecutivamente, otras funciones importantes del cuerpo son afectadas. Además, la homocisteína elevada en sí puede causar problemas de salud.

Algunos trastornos de remetilación resultan en un problema adicional: perjudican la disposición del ácido metilmalónico (MMA) en las células del cuerpo. En estas enfermedades el MMA está también elevado en la sangre y en la orina y puede causar problemas de salud adicionales.

La deficiencia de CbIC, CbIF y CbIJ afectan tanto a la ruta homocisteína-metionina como a la ruta del MMA. Los individuos afectados por la deficiencia de CbID tanto pueden tener un trastorno combinado o problemas aislados de las rutas homocisteína-metionina o MMA. Cuál variante va a presentar la enfermedad va a depender de la localización de la mutación en el gen responsable por el trastorno de CbID.

En la deficiencia severa de MTHFR así como en los trastornos de CbIE y CbIG se afectan la ruta homocisteína-metionina; el MMA es normal en los individuos afectados.

## ¿Cuáles son los síntomas?

Los síntomas varían de persona para persona y pueden ocurrir en diferentes edades, tanto en la adolescencia como en el adulto. La mayoría de los bebés que nacen con un trastorno de remetilación parecen normales en el nacimiento pero algunos niños pueden presentar problemas de salud muy precozmente.

Los trastornos de la remetilación producen una amplia gama de síntomas, que pueden empezar a evolucionar con ya pocos días de vida.

Los síntomas más comunes afectan principalmente a cuatro sistemas del cuerpo: los ojos, el cerebro, el sistema vascular (vasos sanguíneos) y los riñones. Los síntomas oculares más comunes son derivados de alteraciones en la retina y en el nervio óptico que puede resultar en el deterioro o incluso la pérdida de la visión. Se han reportado a menudo retraso en el desarrollo, problemas de aprendizaje, problemas de conducta y, en pacientes de edad avanzada no tratados, se detectaron problemas psiquiátricos y disfunción de los nervios periféricos (neuropatías). Las imágenes cerebrales pueden reflejar alteraciones de la sustancia blanca y/o el cerebro puede ser más pequeño que lo normal. Altos niveles de homocisteína aumentan la tendencia a coagularse de la sangre. Por lo tanto, los individuos afectados pueden desarrollar trombosis venosa o hipertensión arterial pulmonar. Problemas renales agudos o insuficiencia renal crónica se producen sobretodo en pacientes no tratados y pueden ser el primer signo de la enfermedad.

La anemia macrocítica, que significa un bajo número de glóbulos rojos de gran tamaño, se ve a menudo en los pacientes no tratados. Una excepción es la deficiencia severa de MTHFR, en que muy raramente se produce anemia macrocítica.

Este listado descrito no es en absoluto exhaustiva. Los pacientes con trastornos de remetilación pueden desarrollar una amplia gama de síntomas y no todos los pacientes desarrollan los mismos síntomas.

La mayor parte de nuestro conocimiento sobre la respuesta de los trastornos de remetilación al tratamiento es derivado de la experiencia con los defectos de CbIC, el más frecuente de estos trastornos. Es importante tener en cuenta que el tratamiento temprano puede evitar que ocurran muchos de los síntomas enumerados anteriormente o prevenir el empeoramiento de los síntomas que pueden estar presentes en el momento del diagnóstico. Sin embargo, los defectos de CbIC que afectan al cerebro, el deterioro cognitivo y enfermedades ópticas, no responden tan bien al tratamiento como otros síntomas y pueden incluso ser progresivos. En la deficiencia severa de MTHFR el cerebro parece responder mejor al tratamiento temprano que en el defecto de CbIC.



# Tratamiento

## Objetivos del tratamiento

La edad de diagnóstico inicial de los trastornos de remetilación y la severidad de la condición determinarán los diferentes objetivos del tratamiento.

- En recién nacidos diagnosticados de un trastorno de la remetilación el objetivo es prevenir el desarrollo de síntomas.
- Cuando se hace un diagnóstico tardío, en general cuando algunos de los síntomas ya se han desarrollado, el objetivo es evitar más complicaciones y el empeoramiento de los síntomas que ya están presentes.

Para lograr estos objetivos clínicos, todas las opciones de tratamiento están dirigidas a reducir la homocisteína, normalizar la metionina y, finalmente, los niveles de MMA

Un paciente puede así recibir parte o la totalidad de los tratamientos que se describen a continuación.

- A) Inyecciones de hidroxicobalamina.** En los trastornos de la remetilación basados en las disfunciones de la ruta de cobalamina, son administradas dosis altas de hidroxicobalamina, sobre todo por vía intramuscular. Desafortunadamente las formas disponibles por vía oral de cobalamina no son eficaces en estos trastornos, pero pueden ser suficientes en la deficiencia severa de MTHFR.
- B) La Betaína** es una sustancia alimenticia natural que activa una vía enzimática diferente y reduce los niveles de homocisteína al convertirla otra vez a metionina. La betaína se utiliza en todos los trastornos de remetilación.
- C) El ácido fólico o folínico** se utilizan como terapia adjunta para restaurar la deficiencia de folato celular y cerebral en la deficiencia severa de MTHFR. En todos los demás trastornos de remetilación, el objetivo de complementar con ácido fólico es optimizar las actividades enzimáticas del metabolismo de la metionina, una vez que las enzimas implicadas requieren esta vitamina para trabajar de manera eficiente. Véase la figura del metabolismo de la metionina en página 5 para ver dónde actúa).
- D) Carnitina** se puede administrar para evitar la deficiencia de carnitina en los trastornos con MMA elevado

Es muy importante que tomes toda la medicación prescrita por tu médico. En caso de que necesites asistencia adicional con el cumplimiento de tu tratamiento, debes consultar a tu médico.

## Drogas que deben ser evitadas

En todas las personas afectadas por un trastorno de remetilación el uso de óxido nitroso ( $N_2O$ ) en los procedimientos anestésicos debe ser evitado debido a su acción inhibitoria de las enzimas involucradas en la remetilación.

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

Los trastornos de la remetilación son condiciones genéticas. Esto significa que son transmitidos a través de los genes y no provocados por cualquier otra cosa que pueda haber ocurrido durante el embarazo. Los trastornos genéticos se heredan y hay diferentes patrones de herencia. El patrón de herencia para los trastornos de remetilación se denomina **autosómica recesiva** que significa que un defecto genético se hereda de cada padre. En otras palabras, ambos padres son portadores de la enfermedad de remetilación.

Las personas que son portadoras de un gen normal y de un mutado o gen “causante de la enfermedad” se llaman de “**portadores**”. Los portadores están bien y, normalmente, no presentan ningún síntoma de la enfermedad. Cuando ambos padres son portadores, tienen una probabilidad de 1 en 4 (25%) **en cada embarazo** de que el niño nazca con la enfermedad. También hay una probabilidad de 1 en 2 (50%) de que el bebé sea un portador, como los padres, y 1 en 4 (25%) de probabilidad de que el bebé haya heredado dos genes normales.

# ¿Cómo ocurre esto?

Este diagrama explica cómo puede ocurrir esto.

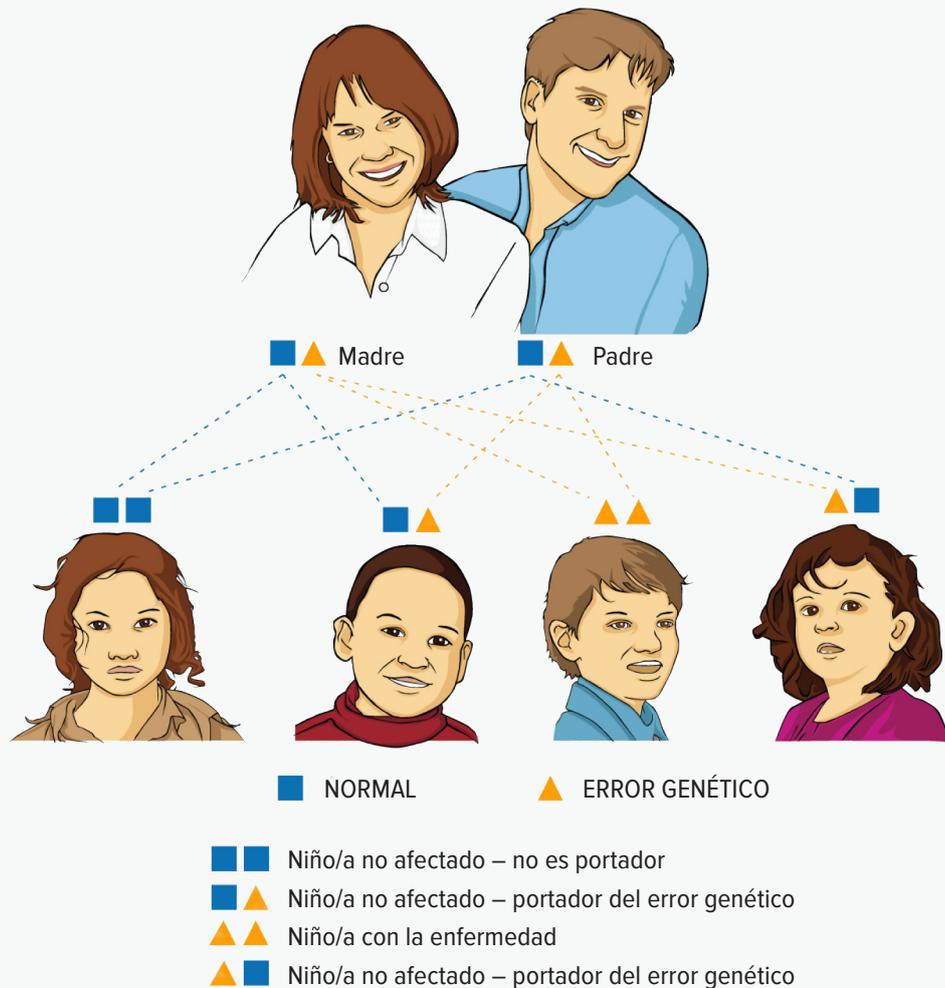


Figura 4. Modo de hereditad de las deficiencias de remetilación.

En la concepción no se puede predecir que óvulo y espermatozoide se unen para formar el bebé. Cada óvulo y espermatozoide llevan la mitad de todos los genes del bebé, es decir, cada óvulo llevará una copia de un gen y cada espermatozoide llevará, de forma similar, la otra copia del gen. Es aleatorio si la copia de un gen será la copia con el defecto o si será la copia normal. Cuando tanto el óvulo como el espermatozoide tienen copias defectuosas, el bebé va a estar afectado por la enfermedad.

## ¿Qué nos espera el futuro a mi / mi hijo/a?

Como se describió anteriormente, la presentación de los trastornos de la remetilación es muy variable. Sin embargo, se tratan de condiciones crónicas que requieren tratamiento de por vida, su supervisión y visitas clínicas periódicas y especializadas.

Para los recién nacidos diagnosticados y tratados desde poco después del nacimiento, el resultado a largo plazo es generalmente mucho mejor. Un buen control metabólico asegura mejores posibilidades de evitar complicaciones. Sin embargo, en las formas severas de estos trastornos, incluso con un buen control metabólico, la enfermedad puede no mejorar o incluso puede evolucionar.

En algunas personas, la enfermedad no es diagnosticada hasta más tarde en la infancia o en la adolescencia, por lo que en ese momento puede ya haber varios problemas establecidos. El tratamiento sin embargo es de igual importancia para estas personas para prevenir el empeoramiento de los síntomas que ya están presentes, prevenir que aparezcan otras complicaciones y mejorar la calidad de vida.

Tu médico puede ser capaz de ponerte en contacto con otras familias afectadas si así lo deseas.

## Embarazo

Se aconseja que todas las mujeres afectadas por trastornos de la remetilación involucradas en relaciones sexuales estén protegidas con el adecuado método contraceptivo. Siempre que sea posible todos los embarazos se deben planificar y se deben establecer cuidados pre-conceptuales con el médico especialista.

Las mujeres que toman píldoras anticonceptivas deben pedir consejo a su médico si se les diagnostica un trastorno de remetilación una vez que el alto riesgo de trombosis debido a la enfermedad puede ser más elevado por la toma de anticonceptivos.

# Viajar

Es aconsejable tomar precauciones si se está planeando un viaje prolongado nacional o al extranjero. Es conveniente comprobar que tu destino tiene las instalaciones médicas adecuadas a nivel local en caso de que enfermes mientras estés lejos.

Es absolutamente necesario continuar con tu tratamiento mientras estés lejos y asegurarse de que tienes un suministro adecuado para todo el viaje.

Si has planeado un vuelo de larga distancia por favor, habla con tu médico, ya que pueden ser necesarias precauciones adicionales para prevenir la trombosis – tales como tomar muchos líquidos durante el viaje, utilizando medias de vuelo (disponibles en farmacias), permaneciendo móvil y evitando cualquier agente sedante (tales como comprimidos para dormir o alcohol).

Deberías llevar un poco de información sobre la naturaleza de tu enfermedad ya que los trastornos de la remetilación son un grupo de enfermedades raras y que no han sido diagnosticados por muchos médicos. Esta información puede ser proporcionada por el equipo clínico. Para periodos más largos en el extranjero, tu equipo médico puede ser capaz de sugerir un médico local que pudiera supervisar tu cuidado.

# Glosario

**Aminoácidos:** “bloques de construcción” de las proteínas

**Enzima:** proteína que se encuentra en el cuerpo que hace que las reacciones químicas sean más rápidas

**Cofactor:** compuesto de origen natural (vitaminas) que necesita una enzima para que funcione correctamente

**Intramuscular:** en el músculo

**Vía oral:** por la boca

**Pediatra:** médico especialista en el cuidado de niños

**Metionina:** aminoácido que se convierte en el cuerpo a homocisteína

**Homocisteína:** aminoácido que se encuentra elevado en los trastornos de remetilación

**Ácido metilmalónico:** es un producto de la mitocondria que requiere su eliminación y se encuentra elevado en los trastornos de remetilación combinados tales como el defecto de CblC

**‘Buen control metabólico’:** donde los niveles de homocisteína, metionina y eventualmente de MMA se mantienen dentro del intervalo deseado a fin de minimizar las complicaciones.





Para más información y contactos con organizaciones de pacientes:

[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)

Si tienes cualquier pregunta relacionada con tu tratamiento, o cualquier otro aspecto sobre tu enfermedad, 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](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 manual [www.eurowilson.org](http://www.eurowilson.org); y gracias a Jane Gick y Dr. Sufin Yap por sus contribuciones al texto original.