

# Disturbi della rimetilazione

**difetti della cobalamina e deficit grave di MTHFR**

Guida per i pazienti, i genitori 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
Trattamento	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

A Lei o a suo figlio è stato diagnosticato un **disturbo della rimetilazione**. A questo gruppo appartengono diverse malattie i cui nomi sono elencati qui di seguito:

**Difetto di cobalamina C (cb1C)**

**Difetto di cobalamina D (cb1D)**

**Difetto di cobalamina E (cb1E)**

**Difetto di cobalamina F (cb1F)**

**Difetto di cobalamina G (cb1G)**

**Difetto di cobalamina J (cb1J)**

**Deficit severo di metilene-tetraidrofolato reduttasi (MTHFR)**

I difetti genetici responsabili dei disturbi della rimetilazione coinvolgono il **metabolismo di due vitamine** che sono essenziali per il corpo umano. La **vitamina B12**, detta anche **cobalamina**, **l'acido folico**.

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.

Queste malattie sono descritte in questo opuscolo che Lei potrà leggere con comodo, annotando poi qualsiasi domanda importante che potrebbe voler fare allo specialista, all'infermiere o al dietologo.

## Funzione del metabolismo

Per essere in forma e in salute, dobbiamo nutrirci regolarmente per dare energia al nostro corpo e riparare i tessuti.

Gli alimenti che mangiamo sono scomposti in pezzi piccoli e usati per la crescita, le riparazioni dei tessuti, immagazzinati per essere disponibili nei periodi in cui non si mangia o eliminati come rifiuti. Questa breve spiegazione cerca di descrivere i processi alla base del metabolismo, ma il tutto è certamente molto più complesso.

# Il modo in cui il corpo tratta le proteine

Gli alimenti che contengono la maggiore quantità di proteine sono **le uova, il latte, il pesce, la carne, il formaggio, ma anche il pane e la pasta**. Durante la digestione, le proteine sono scomposte in molecole più piccole o **“elementi fondamentali”** che vengono trasportate nel sangue e utilizzate per la crescita e la riparazione dei tessuti.

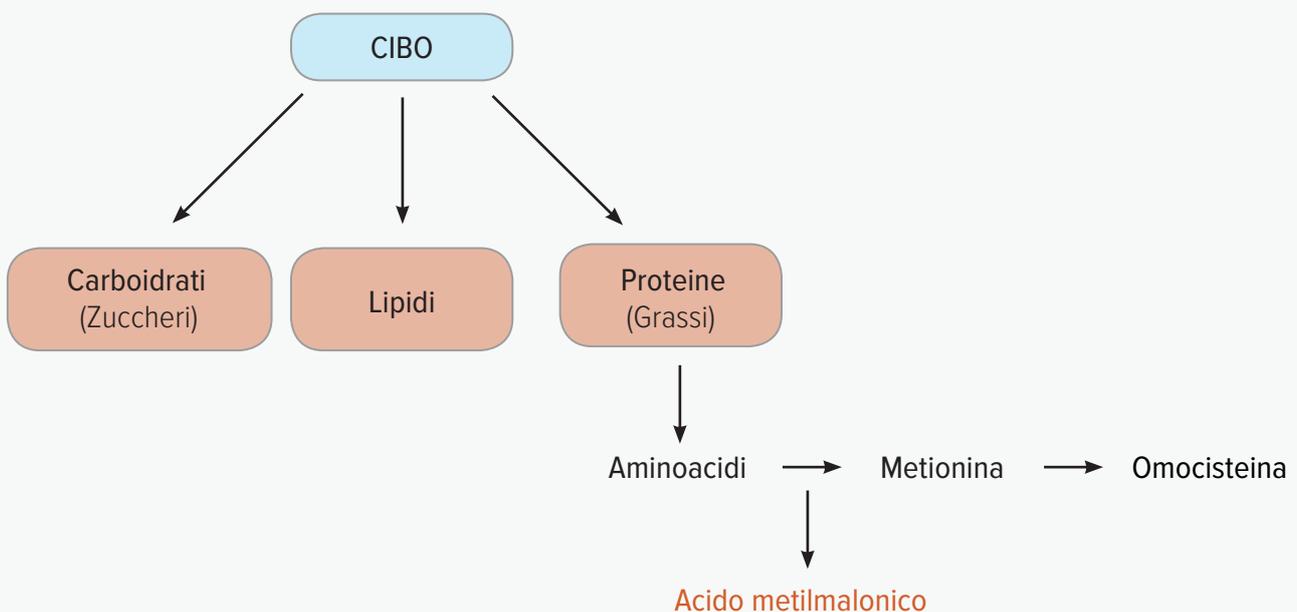
Ciò che all’inizio era una bistecca o un bicchiere di latte ora è stato scomposto in 20 singoli **“elementi fondamentali”** noti con il nome di **aminoacidi**. Questi aminoacidi attraverso il flusso sanguigno raggiungono le cellule in cui sono necessari. Uno di questi aminoacidi si chiama metionina.

La maggior parte degli aminoacidi può essere prodotta dal nostro corpo mentre alcuni non possono essere prodotti e quindi sono chiamati essenziali per l’alimentazione. La metionina è uno degli **“amminoacidi essenziali”**.

Quando si assume del cibo e le proteine vengono scomposte in aminoacidi, la metionina diventa metabolicamente disponibile. Durante questo cosiddetto “metabolismo della metionina” si forma l’omocisteina.

Inoltre, dalla metionina e da altri aminoacidi essenziali come isoleucina, valina e treonina si ricava una sostanza detta **acido metilmalonico** (“MMA”).

Figura 1: Il cibo ingerito viene scomposto nei suoi vari componenti

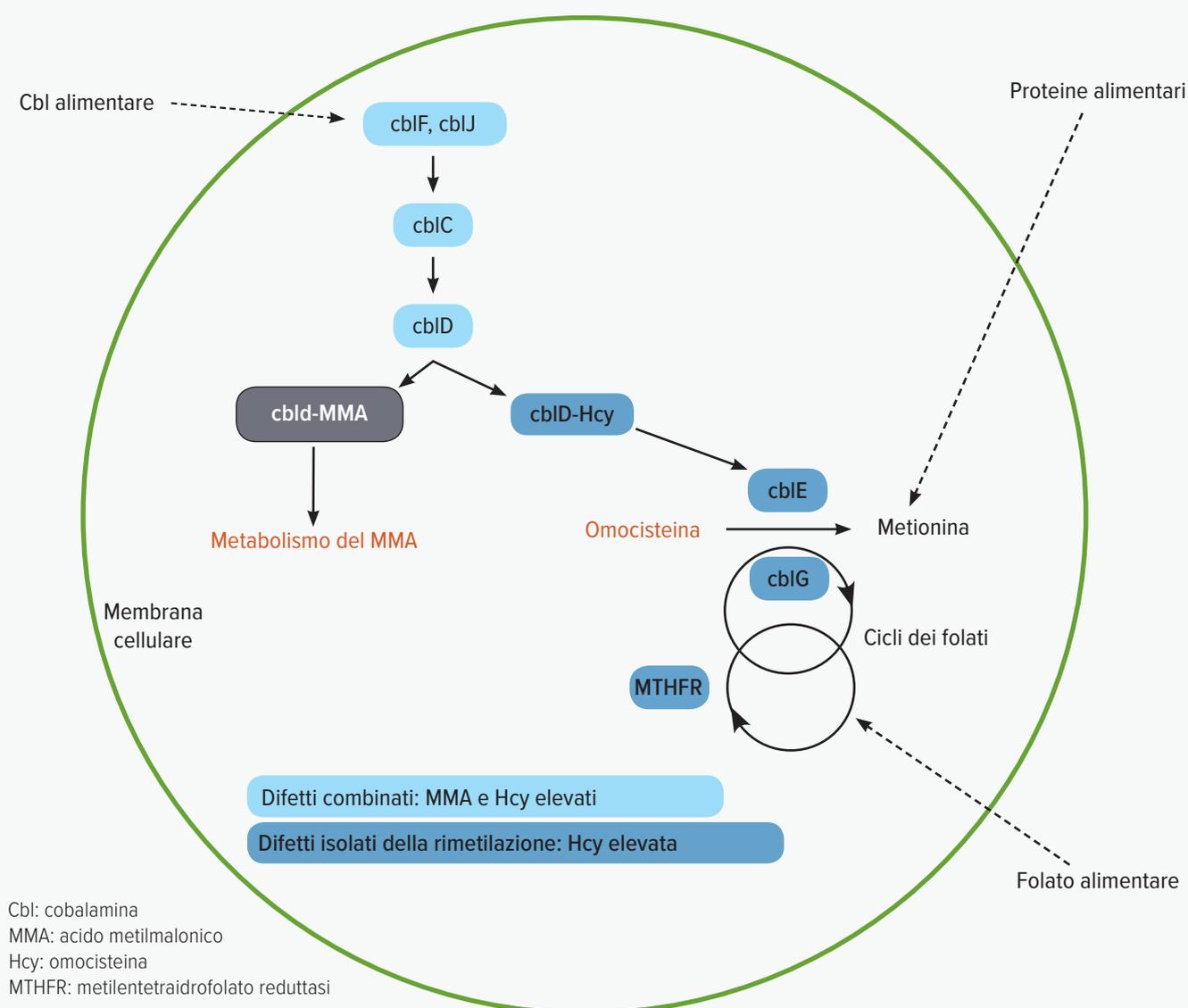


# Vie metaboliche di metionina, omocisteina e acido metilmalonico (MMA)

Il metabolismo della metionina è complesso, comprende numerosi passaggi responsabili della produzione di diversi composti prodotti intermedi, uno dei quali è l'omocisteina. L'omocisteina viene a sua volta o scomposta in una sostanza innocua chiamata cistationina o riconvertita in metionina. Affinché il processo funzioni correttamente sono necessari diversi enzimi, alcuni dei quali hanno bisogno per il loro funzionamento di **una vitamina** (o "cofattore").

Il metabolismo dell'altro importante prodotto intermedio, l'MMA, avviene nei mitocondri, le centrali energetiche della cellula.

**Figura 2: Difetti della cobalamina cellulare e del metabolismo dei folati, che provocano i disturbi della rimetilazione:**



# Disturbi della rimetilazione

I disturbi della rimetilazione hanno un problema comune: l'impossibilità di riconvertire correttamente l'omocisteina in metionina. A causa di ciò, nel sangue il livello dell'omocisteina è elevato mentre quello della metionina è ridotto.

Il problema principale comune a tutti i disturbi della rimetilazione è che il ciclo della metionina ricavata dagli alimenti, trasformata in omocisteina e quindi riconvertita in metionina è interrotto. Questa via dell'omocisteina-metionina produce normalmente sostanze importanti (i gruppi metilici) che sono necessari in molte altre vie metaboliche del nostro corpo. Se la via dell'omocisteina-metionina si interrompe, questi gruppi metilici non possono essere prodotti in quantità sufficiente e la conseguenza è che risultano disturbate numerose importanti funzioni del corpo. Inoltre, livelli elevati di omocisteina possono provocare di per sé problemi di salute.

Alcuni disturbi della rimetilazione determinano un altro problema in quanto compromettono l'eliminazione dell'acido metilmalonico (MMA) dalle cellule del corpo. In queste malattie oltre all'aumento di omocisteina sono anche presenti livelli elevati di MMA nel sangue e nelle urine, e ciò può provocare altri complessi problemi di salute.

Il difetto di *cb1C*, il difetto di *cb1F* e il difetto di *cb1J* colpiscono sia la via dell'omocisteina-metionina sia la via del MMA. Gli individui colpiti dal difetto di *cb1D* possono avere un difetto combinato o un difetto isolato a carico della via dell'omocisteina-metionina o della via del MMA. La variante con cui si presenta la malattia dipende dalla sede delle mutazioni sul gene responsabile del difetto di *cb1D*.

Il deficit severo di *MTHFR* e i difetti di *cb1E* e di *cb1G* coinvolgono solamente la via dell'omocisteina-metionina, quindi l'MMA è normale negli individui colpiti.

## Quali sono i sintomi?

I sintomi variano da persona a persona e possono manifestarsi in età diverse, persino nell'adolescenza o in età adulta. I bambini nati con un difetto della rimetilazione appaiono perlopiù normali alla nascita, ma alcuni possono avere problemi di salute fin dalla tenera età.

I difetti della rimetilazione provocano un'ampia gamma di sintomi, che possono iniziare a svilupparsi progressivamente già qualche giorno dopo la nascita.

I sintomi più comuni coinvolgono principalmente quattro apparati del corpo: gli occhi, il cervello,

il sistema vascolare (i vasi sanguigni) e i reni. I sintomi più comuni a carico dell'occhio sono alterazione retiniche e del nervo ottico che possono provocare indebolimento o persino la perdita della vista. Spesso inoltre sono stati segnalati ritardo dello sviluppo, difficoltà di apprendimento e, nei pazienti non trattati più anziani, problemi psichiatrici e disfunzione dei nervi periferici (neuropatia). L'esame del cervello mediante imaging diagnostico può mostrare alterazione della sostanza bianca e/o il cervello può essere di dimensioni inferiori a quelle normali. Livelli molto elevati di omocisteina aumentano la tendenza a coagularsi del sangue. I soggetti colpiti possono quindi sviluppare trombosi venose o danni alla microcircolazione con compromissione renale (sindrome uremica emolitica) o ipertensione arteriosa polmonare. Nei pazienti non trattati si manifestano il più delle volte problemi renali acuti o insufficienza renale cronica, che possono essere il primo segno della malattia.

L'anemia macrocitica, vale a dire una condizione che determina un numero esiguo di globuli rossi di dimensioni maggiori, viene spesso riscontrata nei pazienti non trattati. Il deficit severo di MTHFR rappresenta un'eccezione in quanto l'anemia macrocitica si manifesta molto raramente.

L'elenco qui sopra non è esaustivo. I pazienti con disturbi della rimetilazione possono presentare altri sintomi e non tutti i pazienti sviluppano gli stessi sintomi.

La maggior parte delle nostre conoscenze circa la risposta al trattamento dei disturbi della rimetilazione deriva dall'esperienza con il difetto di cblC, il più frequente fra questi disturbi. È importante notare che il trattamento precoce può prevenire la comparsa di molti dei sintomi elencati qui sopra o prevenire il peggioramento dei sintomi che possono essere già presenti al momento della diagnosi. Tuttavia, nelle affezioni a carico del cervello da difetto di cblC, i danni cognitivi e la malattia degli occhi non rispondono al trattamento altrettanto bene quanto gli altri sintomi, e possono persino essere progressivi. Nel deficit severo di MTHFR il cervello sembra rispondere meglio al trattamento precoce rispetto al difetto di cblC.



# Trattamento

## Obiettivi terapeutici

Gli obiettivi terapeutici sono determinati dall'età della diagnosi iniziale dei disturbi della rimetilazione e dalla gravità della condizione.

- Nei neonati cui viene diagnosticato un difetto della rimetilazione l'obiettivo è prevenire lo sviluppo di sintomi.
- Quando la diagnosi è formulata più tardi nel corso della vita quando alcuni sintomi si sono già manifestati, l'obiettivo della terapia è quello di prevenire ulteriori complicazioni e il peggioramento dei sintomi già presenti.

Al fine di raggiungere tutti questi obiettivi clinici, tutte le opzioni di trattamento mirano a ridurre l'omocisteina, a normalizzare la metionina e i livelli di MMA

Il paziente può quindi ricevere tutti i trattamenti elencati qui di seguito o solo alcuni di essi.

**A) Iniezioni di vitamina B12 (idrossicobalamina).** Nei disturbi della rimetilazione provocati da disfunzioni della via metabolica della cobalamina, si somministrano alti dosaggi di idrossicobalamina, principalmente per via intramuscolare. Purtroppo le forme orali disponibili di cobalamina non sono efficaci in molti di queste malattie ma possono essere sufficienti nel deficit grave di MTHFR.

**B) La betaina** è una sostanza contenuta naturalmente negli alimenti che attivando una via enzimatica diversa abbassa i livelli di omocisteina riconvertendola in metionina. La betaina si usa in tutti i disturbi della rimetilazione.

**C) L'acido folico o l'acido folinico** si usano come terapia aggiuntiva per ripristinare il deficit cellulare e cerebrale di folati nel deficit severo di MTHFR. In tutti gli altri disturbi della rimetilazione, l'acido folico o l'acido folinico vengono utilizzati per ottimizzare le attività enzimatiche del metabolismo della metionina, poiché gli enzimi coinvolti esigono che questa vitamina agisca in maniera efficiente. (Si veda la figura del metabolismo della metionina a pag. 5 per vedere dove agiscono).

**D)** È possibile somministrare **carnitina** per evitare la carenza di questa sostanza nei casi con MMA elevato.

È molto importante che Lei assuma tutti i medicinali seguendo la prescrizione del medico. Qualora le servisse maggiore assistenza per attenersi al trattamento, si rivolga comunque al suo medico.

## Farmaci da evitare

Nessun individuo che soffra di un disturbo della rimetilazione deve essere sottoposto a procedure anestesologiche con uso di ossido nitroso ( $N_2O$ ) per via dell'inibizione che questo composto esercita sugli enzimi coinvolti nella rimetilazione.

## Perché mio figlio soffre di questa condizione?

I disturbi della rimetilazione sono condizioni genetiche. Ciò significa che vengono trasmessi tramite i geni e non sono provocati da qualcosa che ha luogo durante la gravidanza. I disturbi genetici sono ereditari ed esistono diversi modelli di trasmissione ereditaria. Il modello di trasmissione ereditaria dei disturbi della rimetilazione è detto **“autosomico recessivo”**, e si eredita da entrambi i genitori che sono portatori sani. In altre parole, tutti e due i genitori sono portatori del disturbo della rimetilazione.

Le persone che hanno un gene normale e un gene mutato (che provoca la malattia) sono chiamate **“portatori”**. I portatori stanno bene, e normalmente non hanno alcun sintomo di malattia. Quando entrambi i genitori sono portatori, questi hanno 1 possibilità su 4 (il 25%) che **ogni gravidanza** porti alla nascita di un bambino malato. 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 abbia eredita due geni normali.

# In che modo avviene?

Lo schema mostra come ciò avviene.

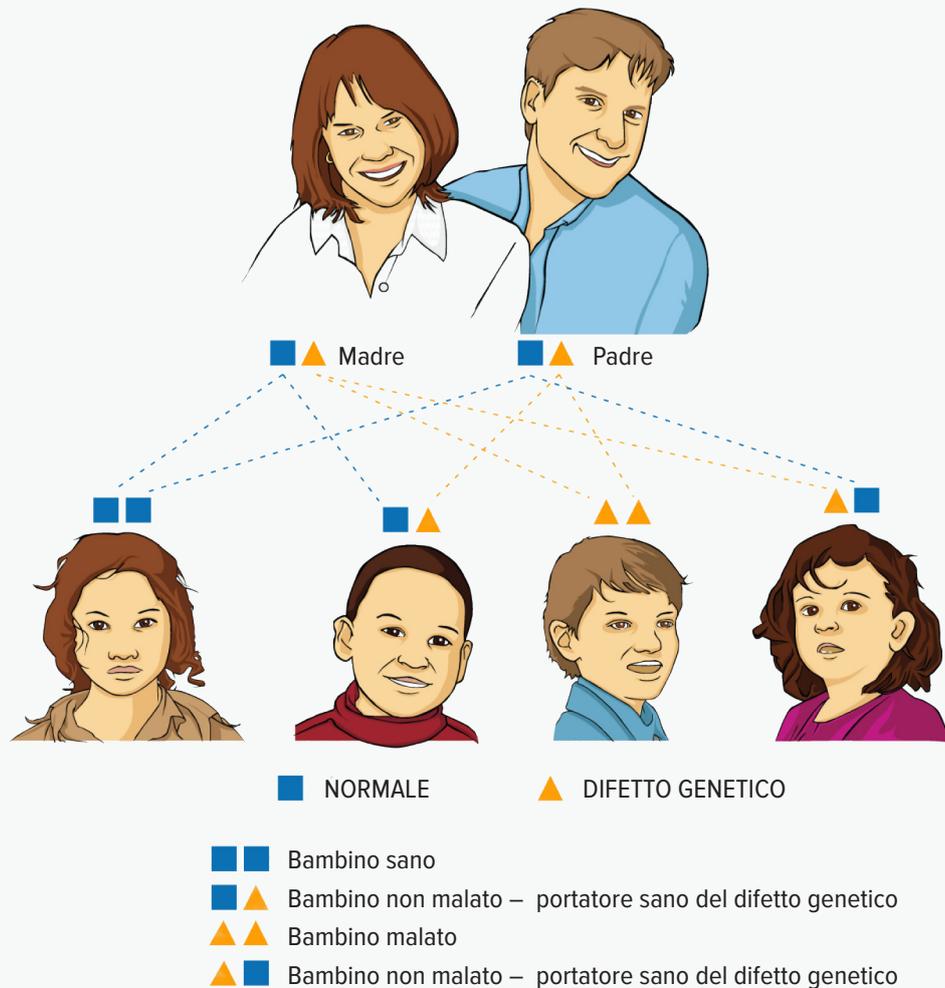


Figura 4. Modo de hereditariedade das deficiências de remetilização.

Al momento del concepimento, è impossibile prevedere quale ovulo e quale spermatozoo si congiungeranno per dare origine al bambino. Ciascun ovulo e ciascun spermatozoo contengono la metà dei geni del bambino, vale a dire che ogni ovulo contiene una copia del gene, così come ogni spermatozoo. Se la copia di un gene sarà la copia con il difetto o la copia normale è del tutto casuale. Nel caso in cui sia l'ovulo sia lo spermatozoo possiedano copie difettose, il bambino sarà affetto dalla malattia.

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

Come descritto in precedenza, il modo in cui i disturbi della rimetilazione si presentano è molto variabile. Si tratta comunque di malattie che durano tutta la vita e che rendono necessario, oltre alla terapia, un monitoraggio e visite specialistiche periodiche.

L'esito a lungo termine è generalmente migliore per i neonati diagnosticati e trattati da subito dopo la nascita. L'instaurazione di un buon controllo metabolico garantisce le migliori possibilità di evitare complicazioni. Tuttavia, nelle forme gravi dei disturbi, la malattia può non migliorare o persino progredire nonostante la cura e un buon controllo metabolico.

In alcune persone, la condizione non viene diagnosticata fino alla tarda infanzia o alla prima età adulta, quindi potrebbero già essersi mostrati dei problemi. Il trattamento è però altrettanto importante in questi individui per prevenire il peggioramento di eventuali sintomi già presenti, per evitare l'insorgenza di altre complicanze e migliorare la qualità della vita.

Se lo desidera, il suo medico potrebbe essere in grado di metterla in contatto con altre famiglie con lo stesso problema.

## Gravidanza

Si consiglia a tutte le donne che soffrono di disturbi della rimetilazione che hanno rapporti sessuali di proteggersi adeguatamente con mezzi contraccettivi adatti. Ove possibile, tutte le gravidanze devono essere pianificate e lo specialista deve fornire un'adeguata consulenza prima del concepimento.

Le donne che assumono la pillola anticoncezionale devono consultare il proprio medico se viene loro diagnosticato un disturbo della rimetilazione poiché il maggior rischio di trombosi dovuto alla malattia può peggiorare con l'assunzione di contraccettivi.

# Viaggi

È prudente prendere precauzioni ragionevoli se si pianifica un lungo viaggio o se si va all'estero. È ragionevole verificare che la destinazione abbia a livello locale strutture mediche adeguate qualora Lei si ammalasse mentre è via. È assolutamente necessario continuare ad assumere i farmaci mentre si è via e assicurarsi di avere con sé scorte sufficienti per tutto il viaggio.

Nel caso in cui sia previsto un lungo volo in aereo ne discuta con il suo medico visto che potrebbero essere necessarie ulteriori precauzioni per prevenire la trombosi, come assicurarsi di bere molti liquidi durante il viaggio, usare calze da viaggio a compressione graduata (disponibili nelle farmacie), muoversi ed evitare agenti sedativi (come pillole per dormire o alcol).

Lei deve portare con sé alcune informazioni riguardanti la natura della malattia di cui soffre: i disturbi della rimetilazione 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 del corpo che favorisce le reazioni chimiche

**Cofattore:** un composto presente in natura (una vitamina) che è necessario affinché un enzima agisca nel modo giusto

**Intramuscolare:** all'interno del muscolo

**Per via orale:** dalla bocca

**Pediatra:** un medico specializzato nella cura dei bambini

**Metionina:** un aminoacido che viene convertito in omocisteina nel corpo

**Omocisteina:** l'aminoacido presente in livelli elevati nei disturbi della rimetilazione

**Acido metilmalonico:** un prodotto dei mitocondri che deve essere eliminato, il cui livello è alto nei disturbi combinati della rimetilazione, come il difetto di cblC

**“Buon controllo metabolico”:** quando i livelli di omocisteina, metionina e infine MMA si mantengono entro il range desiderato in modo da minimizzare le complicanze





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 malattia di cui soffre, si rivolga al medico, all'infermiere, allo specialista o al 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; e grazie a Jane Gick e al Dott. Sufin Yap per i loro contributi al testo originale.