

Remethylierungsstörungen

Cobalamin-Defekte und schwerer MTHFR-Mangel

Ein Leitfaden für Patienten, Eltern und Familien



Inhalt

Einführung	3
Bedeutung des Stoffwechsels	3
Wie der Körper mit Eiweiß umgeht	4
Stoffwechselwege von Methionin, Homocystein und Methylmalonsäure (MMA)	5
Remethylierungsstörungen	6
Was sind die Symptome?	6
Behandlung	8
Arzneimittel, die vermieden werden sollten	9
Warum habe ich / hat mein Kind diese Krankheit?	9
Wie geschieht das?	10
Wie sieht meine / die Zukunft meines Kindes aus?	11
Schwangerschaft	11
Reisen	12
Glossary	12
Notizen	13

Einführung

Bei Ihnen oder bei Ihrem Kind wurde eine **Remethylierungsstörung** festgestellt. Mehrere unterschiedliche Störungen gehören zu dieser Gruppe, ihre Namensbezeichnungen sind im Folgenden gelistet:

Cobalamin C (cb1C) Defekt

Cobalamin D (cb1D) Defekt

Cobalamin E (cb1E) Defekt

Cobalamin F (cb1F) Defekt

Cobalamin G (cb1G) Defekt

Cobalamin J (cb1J) Defekt

Schwerer 5,10-Methylenetetrahydrofolate Reduktase (MTHFR) -Mangel

Remethylierungsdefekte entstehen in den Stoffwechselwegen **zweier Vitamine**, die für den Körper sehr bedeutsam sind. **Cobalamin** ist ein anderes Wort für **Vitamin B12** und **MTHFR** ist ein wichtiger Faktor im **Folatstoffwechsel**.

Am Anfang sind die Informationen zu diesen Erkrankungen schwer zu verstehen, besonders zu einem Zeitpunkt wie gerade jetzt, an dem Sie natürlicherweise sehr besorgt sind und auf einmal sehr viele medizinische Informationen erhalten.

Wir empfehlen Ihnen, diese Broschüre in aller Ruhe zu lesen und dann alle wichtigen Fragen, die sich für Sie ergeben, aufzuschreiben und sie Ihrem klinischen Behandlungsteam (Ihrer/m behandelnden Arzt/Ärztin, der Krankenschwester, der Diätspezialistin oder anderen Mitarbeitern des Stoffwechselteams) zu stellen.

Bedeutung des Stoffwechsels

Wenn wir gesund und in guter Verfassung sein wollen, müssen wir unseren Körper regelmäßig mit Nahrung versorgen, um ihm Energie zuzuführen. Die Nahrung, die wir zu uns nehmen, wird anschließend in kleine Bausteine zerlegt. Sie wird einerseits für Wachstum und Regenerationprozesse verwendet, zudem im Körper gespeichert, um bei Hungerperioden zur Verfügung zu stehen oder als Abfall entsorgt und ausgeschieden. Diese Beschreibung ist allerdings nur das Grundprinzip; in Wirklichkeit ist es noch sehr viel komplexer.

Wie der Körper mit Eiweiß umgeht

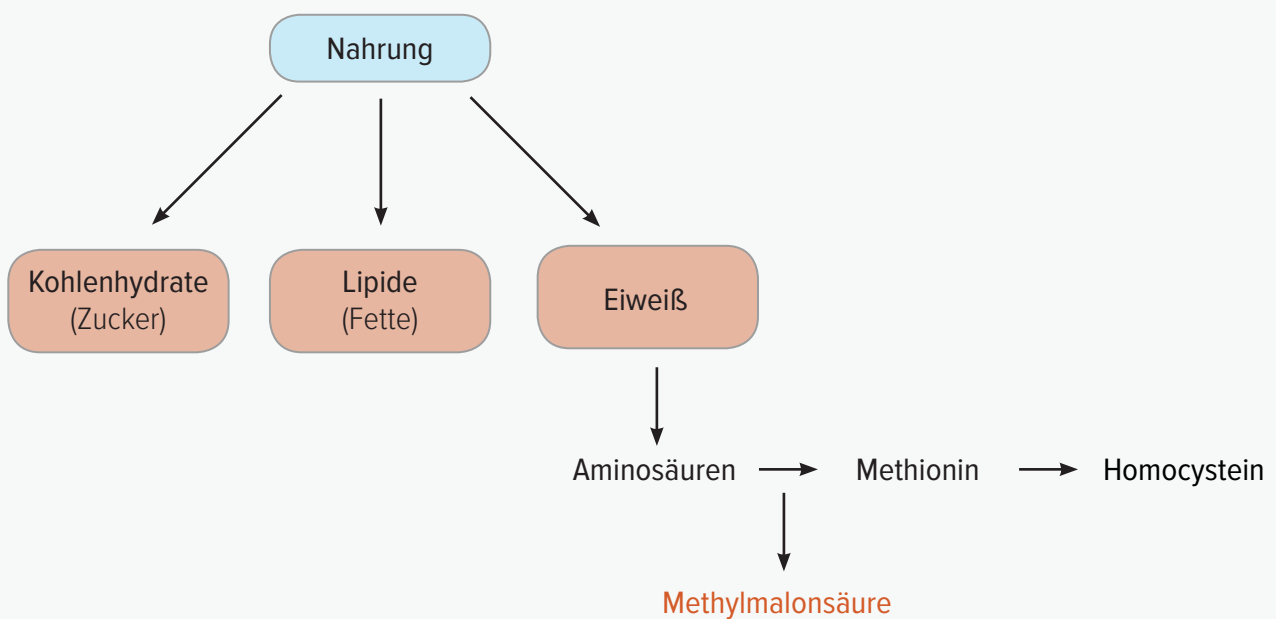
Eiweißreiche Nahrungsmittel sind **Eier, Milch, Fisch, Fleisch, Käse, Brot** usw. Durch Verdauung wird das zugeführte Eiweiß in kleinere „**Bausteine**“ zerlegt, damit diese im Blut transportiert und vom Körper aufgenommen und verwendet werden können, z.B. für das körperliche Wachstum oder organischspezifische Regenerationsprozesse.

Die Nahrung, die anfangs einmal ein Stück Fleisch oder ein Glas Milch war, wird nun in die kleineren Bestandteile („Bausteine“) zerlegt, die man **Aminosäuren** nennt und von denen es insgesamt 20 verschiedene gibt. Diese Aminosäuren zirkulieren im Blutkreislauf und werden so zu den Zellen befördert, wo sie gebraucht werden. Eine dieser Aminosäuren heißt **Methionin**.

Die meisten Aminosäuren kann der Körper selbst herstellen. Allerdings werden manche nicht vom Körper hergestellt und sind daher ein sehr wichtiger (=essentieller) Bestandteil der Nahrung. Methionin ist eine dieser „**essentiellen Aminosäuren**“ (d.h. lebenswichtig).

Wenn Nahrung zugeführt und Eiweiß in Aminosäuren zerlegt wird, steht Methionin anschließend für den Stoffwechsel zur Verfügung. In diesem sogenannten „**Methionin-Stoffwechsel**“ wird auch **Homocystein** gebildet. Zusätzlich entsteht im Stoffwechsel von Methionin sowie weiteren essentiellen Aminosäuren (Isoleucin, Valin oder Threonin) noch eine weitere Substanz, die Methylmalonsäure („MMA“).

Abbildung 1: Zugeführte Nahrung wird in verschiedene Bausteine zerlegt

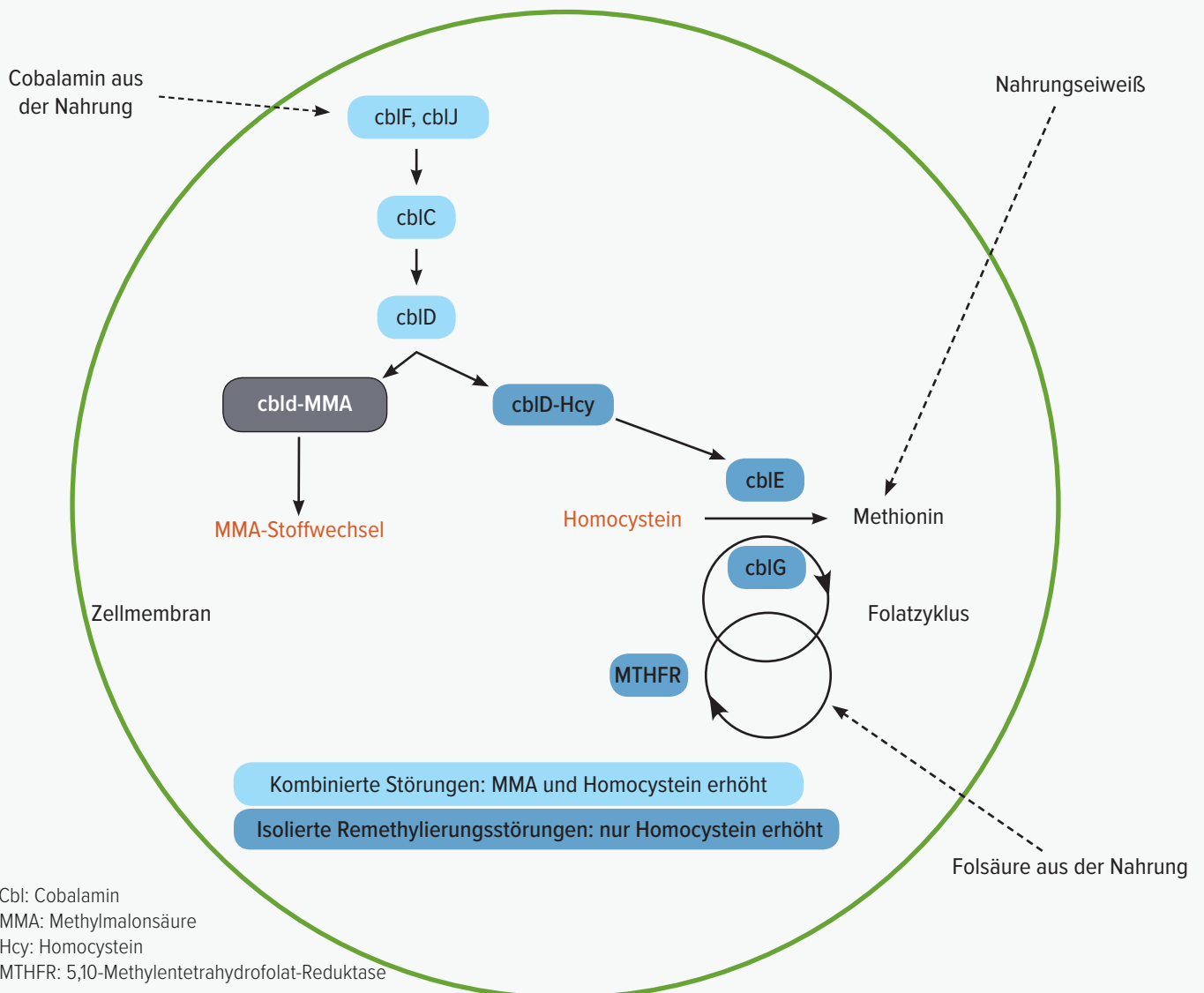


Stoffwechselwege von Methionin, Homocystein und Methylmalonsäure (MMA)

Der Stoffwechselweg von Methionin ist komplex, besteht aus vielen Teilschritten und produziert unterschiedliche Zwischenprodukte. Eines dieser Zwischenprodukte heißt Homocystein. Homocystein wird anschließend entweder zu einer ungefährlichen Substanz, Cystathionin, weiterverarbeitet oder es wird wieder zu Methionin recycelt. Für diesen Prozess werden verschiedene Enzyme benötigt. Enzyme sind körpereigene Proteine, die den Ablauf von verschiedenen Reaktionen im Körper ermöglichen. Einige Enzyme benötigen hierzu als zusätzliche Hilfe ein Vitamin (sog. „Co-Faktor“).

Die Verstoffwechslung des anderen Zwischenprodukts, MMA, findet in den Mitochondrien statt, den Kraftwerken der Zelle.

Abbildung 2: Störungen im zellulären Cobalamin- und Folatstoffwechsel, die zu einer Remethylierungsstörung führen



Remethylierungsstörungen

Remethylierungsstörungen haben gemeinsam, dass Homocystein nicht zu Methionin recycelt werden kann. Aus diesem Grund ist die **Homocysteinkonzentration** im Blut **erhöht**, während der **Methioninspiegel niedrig** ist.

Das Hauptproblem bei allen Remethylierungsstörungen ist, dass die **Umsetzung von Methionin** (über die Nahrung aufgenommen) **zu Homocystein** und das anschließende Recycling zurück zu Methionin nicht funktioniert. Dieser sogenannte **Homocystein-Methionin-Kreislauf** bildet wichtige Substanzen (sog. „Methylgruppen“), die im Körper für viele andere Stoffwechselwege benötigt werden. Wenn dieser Homocystein-Methionin-Kreislauf unterbrochen wird, stehen diese Methylgruppen nicht zur Verfügung. Daher werden wichtige Körperfunktionen beeinträchtigt. Hinzu kommt, dass das erhöhte Homocystein im Körper gesundheitliche Probleme verursachen kann.

Manche der Remethylierungsstörungen führen noch zu einem weiteren Problem: Sie beeinträchtigen das Ausscheiden der **Methylmalonsäure (MMA)** aus den Körperzellen. Bei diesen Erkrankungen ist die MMA sowohl im Blut als auch im Urin erhöht und kann dadurch zusätzliche gesundheitliche Probleme verursachen.

Der **cbIC**-Defekt sowie die **cbIF**- und die **cbIJ**-Defekte beeinträchtigen sowohl den Homocystein–Methionin-Kreislauf, als auch den MMA-Stoffwechsel. Patienten, die von einem **cbID**-Defekt betroffen sind, können entweder eine kombinierte oder eine isolierte Störung des Homocystein–Methionin- oder MMA-Stoffwechsels haben. Welcher Variante der Erkrankung zur Ausprägung kommt, hängt von der **genetischen Mutation** ab.

Ein schwerer **MTHFR**-Mangel, ebenso wie der **cbIE**- und der **cbIG**-Defekt beeinträchtigen ausschließlich den Homocystein–Methionin-Stoffwechsel; aus diesem Grund ist die Konzentration der MMA bei den betroffenen Patienten normal.

Was sind die Symptome?

Die Symptome sind individuell verschieden und können in jeder Altersgruppe auftreten, auch in der Jugend oder im Erwachsenenalter. Neugeborene Kinder mit Homocystinurie wirken bei Geburt in der Regel völlig normal, aber einige Kinder können bereits sehr früh gesundheitliche Probleme entwickeln.

Remethylierungsstörungen verursachen eine Vielzahl von Symptomen, die bereits ab einem frühen Alter in Erscheinung treten und sich im weiteren Verlauf zunehmend verschlechtern können.

Die häufigsten Symptome betreffen hauptsächlich folgende vier Organsysteme des Körpers: **Das Auge, das Gehirn, das (Blut-)Gefäßsystem und die Nieren**. Die häufigsten Augen-Symptome sind Veränderungen der Netzhaut und des Sehnervs, die zur Beeinträchtigung oder sogar zum Verlust der Sehfähigkeit führen können. Zudem kann es zu einer **Entwicklungsverzögerung, Lernschwierigkeiten, Verhaltensauffälligkeiten** und bei älteren, nicht behandelten Patienten auch zu psychiatrischen Problemen sowie einer Störung der peripheren Nerven (Neuropathie) kommen. Bildgebende Verfahren können verschiedene Veränderungen des Gehirns aufzeigen. Eine stark erhöhte Konzentration von Homocystein erhöht die Tendenz des Blutes zu verdicken und zu gerinnen. Aus diesem Grund können betroffene Personen venöse Thrombosen oder einen Lungenhochdruck entwickeln. Akute oder chronische Nierenfunktionsstörungen treten meist bei nicht behandelten Patienten auf und können das erste Anzeichen der Erkrankung sein.

Nicht behandelte Patienten weisen häufig eine **makrozytäre Anämie** auf, d.h. im Blut zirkulieren zu wenige und vergrößerte rote Blutkörperchen. Eine Ausnahme ist der schwere MTHFR-Mangel, bei dem eine makrozytäre Anämie selten vorkommt.

Diese Auflistung von Symptomen ist sicherlich nicht vollständig. Patienten mit Remethylierungsstörungen können ein **breites Spektrum von Symptomen entwickeln** und auch nicht alle Patienten entwickeln dieselben Symptome.

Der Großteil unseres Wissens über die effektive Therapie von Remethylierungsstörungen resultiert aus der Erfahrung der Behandlung des cblC-Defektes, der häufigsten Remethylierungsstörung. Es ist wichtig hervorzuheben, dass eine frühe Behandlung das Auftreten vieler der oben genannten Symptome verhindern oder ein weiteres Voranschreiten von Symptomen, die zum Diagnosezeitpunkt bereits vorhanden sind, verhindern kann. Allerdings sprechen beim cblC-Defekt die Schädigung des Gehirns, die geistige Beeinträchtigung und die Augensymptome nicht so gut auf die Behandlung an wie andere Symptome und können sich sogar verschlechtern. Beim schweren MTHFR-Mangel scheint das Gehirn besser auf frühe Behandlung anzusprechen als beim cblC-Defekt.



Behandlung

Behandlungsziele

Das Alter bei Diagnose der Remethylierungsstörung und die Schwere der Erkrankung bestimmen die unterschiedlichen Behandlungsziele:

- Bei Neugeborenen, bei denen eine Remethylierungsstörung diagnostiziert wird, ist das Ziel, die Entstehung von Symptomen zu verhindern.
- Wenn die Diagnose später im Leben gestellt wird und bereits Symptome bestehen, ist das Ziel, weitere Komplikationen sowie das Voranschreiten von Symptomen zu verhindern.

Um diese Behandlungsziele zu erreichen, richten sich sämtliche Behandlungsansätze darauf, die Konzentration von Homocystein im Blut zu senken und die Konzentrationen von Methionin sowie der MMA möglichst zu normalisieren.

Patienten erhalten daher entweder mehrere oder alle der folgenden Behandlungsoptionen:

A) Hydroxycobalamin-Injektionen. Bei Remethylierungsstörungen, die durch eine Störung des Cobalamin-Stoffwechsels entstehen, werden hohe Dosen von Hydroxycobalamin durch eine Spritze verabreicht, meist intramuskulär. Leider wirkt das oral einzunehmende Cobalamin nicht bei diesen Störungen, kann aber beim schweren MTHFR-Mangel ausreichend sein.

B) Betain ist ein natürlich vorkommender Nahrungsbestandteil, der einen weiteren Stoffwechselweg enzymatisch aktiviert und so die Homocysteinkonzentration senkt, indem Homocystein wieder zu Methionin recycelt wird. Betain wird für alle Remethylierungsstörungen verwendet.

C) Fol- oder Folinsäure wird beim schweren MTHFR-Mangel eingesetzt, um den Mangel an Folsäure in den Zellen und im Gehirn zu beheben. Bei allen anderen Remethylierungsstörungen zielt die Gabe von Folinsäure auf eine Optimierung der verschiedenen Enzymaktivitäten des Methioninstoffwechsels, da die betreffenden Enzyme dieses Vitamin als unterstützenden Co-Faktor benötigen (siehe Abbildung „Methionin-Stoffwechsel“ auf Seite 5 für die Lokalisation der unterschiedlichen Enzyme).

D) Carnitin kann bei den Störungen mit erhöhter Konzentration der MMA zusätzlich verabreicht werden, um einen Carnitin-Mangel zu verhindern.

Es ist sehr wichtig, dass Sie die Medikamente genauso einnehmen, wie Sie Ihnen von Ihrem behandelnden Arzt verschrieben worden sind. Sollten Sie Unterstützung dabei benötigen, Ihre Behandlung oder die Ihres Kindes durchzuführen, sollten Sie Ihren Arzt um Hilfe bitten.

Arzneimittel, die vermieden werden sollten

Bei allen Patienten mit einer Remethylierungsstörung sollte kein Stickstoffoxid (N₂O) im Rahmen von Narkosen verwendet werden, da es die Enzyme, die am Remethylierungsstoffwechsel beteiligt sind, hemmt.

Warum habe ich / hat mein Kind diese Krankheit?

Remethylierungsstörungen sind genetisch bedingte Erbkrankheiten. Das bedeutet, dass das Entstehen der Erkrankung durch die Weitergabe von Genen verursacht wird und nicht durch Ereignisse während der Schwangerschaft. Genetische Störungen sind immer angeboren. Es gibt verschiedene Vererbungsmuster für genetische Erkrankungen. Das Vererbungsmuster der Remethylierungsstörungen wird autosomal rezessiv genannt. Dies bedeutet, dass beide Elternteile das defekte Gen an das Kind weitergeben und so beim Kind die Erkrankung durch das Zusammenkommen der zwei defekten Gene entsteht. Bei den Eltern selbst wiederum wird das vererbte defekte Gen jeweils von einem gesunden Gen ausgeglichen, wodurch bei Ihnen das Entstehen der Erkrankung verhindert wird. Daher bezeichnet man Vater und Mutter auch als Träger des defekten Gens.

„Träger“ (oder engl. „carrier“) sind also Personen, die sowohl ein normales Gen, als auch ein defektes Gen in sich tragen. Träger sind gesund und zeigen normalerweise keine Symptome der Krankheit. Wenn beide Elternteile Träger sind, besteht bei jeder Schwangerschaft die 25%ige Wahrscheinlichkeit, dass das Kind eine Remethylierungsstörung haben wird. Es besteht außerdem die 50%ige Wahrscheinlichkeit, dass das Kind ein Träger wird, genau wie die Eltern und zudem auch eine 25%ige Wahrscheinlichkeit, dass das Kind zwei gesunde Gene erbt.

Wie geschieht das?

Diese Darstellung erklärt die Vererbung.

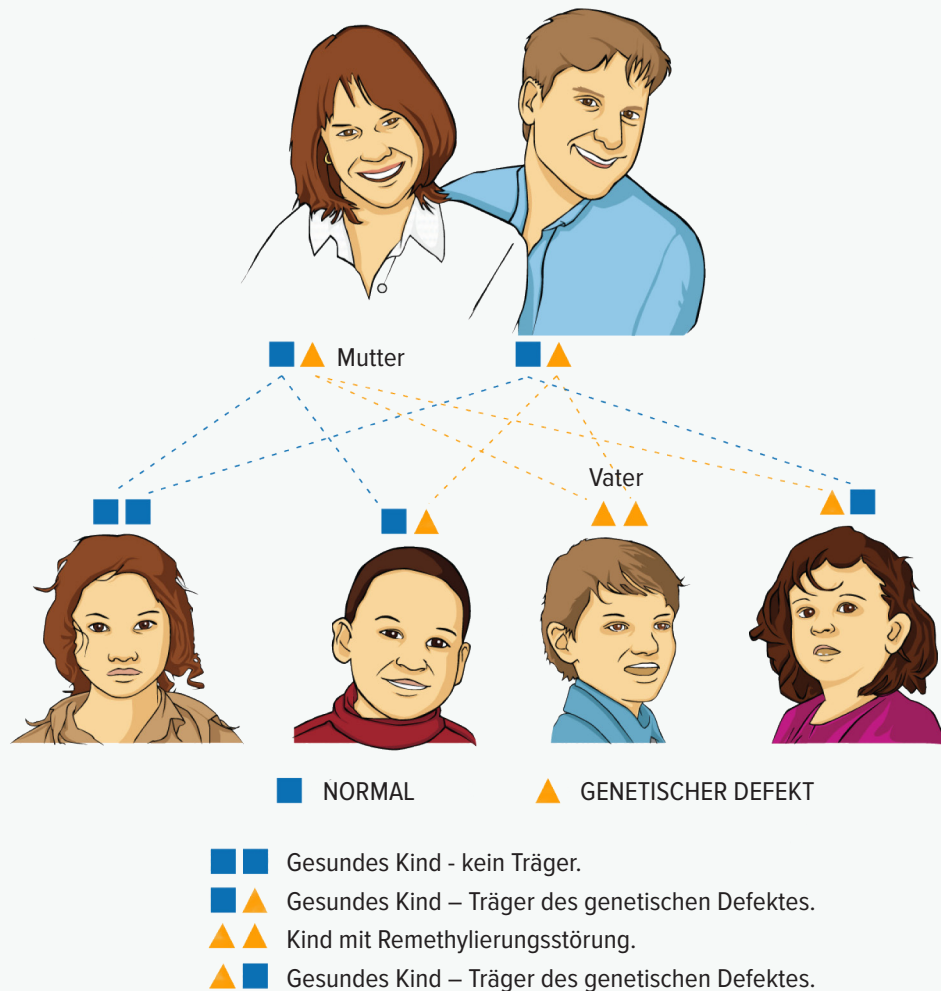


Figure 4. Mode of inheritance of inherited methylation disorders

Bei der Empfängnis kann man nicht vorhersagen, welche Eizelle und welches Spermium sich vereinen werden. Eizelle und Spermium tragen jeweils die Hälfte aller Gene des Kindes. Das bedeutet, jede Eizelle trägt eine Kopie eines Gens und jedes Spermium trägt ebenso eine Kopie eines Gens in sich. Es geschieht rein zufällig, ob die vererbte Genkopie diejenige mit dem Defekt ist oder die gesunde Kopie. Wenn sowohl Eizelle als auch das Spermium die defekte Kopie des Gens tragen, wird das Kind erkranken.

Wie sieht meine / die Zukunft meines Kindes aus?

Wie zuvor beschrieben, ist die Art und Weise, wie sich Remethylierungsstörungen präsentieren sehr unterschiedlich. Es ist jedoch immer eine lebenslange Erkrankung, die entsprechend eine lebenslange Behandlung und deren Kontrolle sowie regelmäßige Vorstellungen in spezialisierten Behandlungszentren erfordert.

Bei Neugeborenen, bei denen gleich nach der Geburt die Diagnose gestellt wird und die früh behandelt werden, ist das langfristige Behandlungsergebnis generell besser. Eine dauerhaft gute Stoffwechseleinstellung ist der beste Weg, um Komplikationen zu vermeiden. Dennoch kann es vorkommen, dass sich bei schweren Störungen auch unter einer guten Stoffwechseleinstellung Krankheitssymptome nicht verbessern oder sogar verschlechtern.

Bei manchen Patienten wird die Krankheit erst spät in der Kindheit oder im Erwachsenenleben entdeckt, nachdem es bereits zum Auftreten von Symptomen gekommen ist. Aber auch für diese Patienten ist die Behandlung sehr wichtig, um das Voranschreiten der bereits vorhandenen Symptome zu verhindern, weiteren Komplikationen vorzubeugen und die Lebensqualität zu verbessern.

Ihr Arzt kann eventuell den Kontakt mit anderen betroffenen Familien herstellen, wenn Sie dies wünschen.

Schwangerschaft

Alle Frauen mit einer Remethylierungsstörung, die sexuell aktiv sind, sollten sich mit einer angemessenen Empfängnisverhütung schützen. Wenn möglich, sollten alle Schwangerschaften geplant und vor der Empfängnis mit dem behandelnden Facharzt besprochen werden.

Frauen mit einer Remethylierungsstörung, die die Pille nehmen, sollten ihren Arzt darauf ansprechen, da das erhöhte Risiko, aufgrund der Krankheit eine Thrombose zu erleiden, durch die Einnahme von Kontrazeptiva weiter steigen kann.

Reisen

Bei Reisen gibt es für Patienten mit Homocystinurie normalerweise keine besonderen Einschränkungen. Es ist jedoch sinnvoll, entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu treffen, wenn man eine längere Reise oder einen Auslandsaufenthalt plant.

Sie sollten überprüfen, ob Ihr Reiseziel über geeignete medizinische Einrichtungen verfügt, falls Sie dort krank werden. Es ist absolut notwendig, dass Sie Ihre diätetische und medikamentöse Behandlung auf der Reise weiterführen und sicherstellen, dass Sie für die Dauer der Reise einen ausreichenden Vorrat der entsprechenden Medikamente und Nahrungsmittel bei sich haben.

Sollten Sie einen Langstreckenflug planen, besprechen Sie sich bitte vorher mit Ihrem Arzt für eventuell zusätzliche Vorkehrungen bezüglich Thrombose. So sollten Sie z.B. sicherstellen, dass Sie während des Fluges ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen, Kompressionsstrümpfe tragen (in der Apotheke erhältlich), sich ausreichend bewegen und jegliche sedierende Mittel (wie z.B. Schlaftabletten oder Alkohol) vermeiden.

Sie sollten allgemeine Informationen bezüglich Ihrer Erkrankung bei sich haben, da Homocystinurie eine seltene Erkrankung ist, der viele Ärzte noch nicht begegnet sind. Diese Informationen können Sie bei Ihrem Behandlungszentrum erhalten. Sollten längere Auslandsaufenthalte geplant sein, kann Ihr Behandlungsteam Ihnen einen Arzt vor Ort empfehlen, der sich bei Bedarf um Ihre Gesundheit kümmern kann.

Glossary

Aminosäuren: kleinste Bausteine der Eiweiße

Neugeborenencreening (NGS): Ein Bluttest, der in den ersten Lebenstagen des Kindes durchgeführt wird und verschiedene genetische/metabolische Störungen erkennt. In einigen Ländern wird im NGS auch auf Pyridoxin non-responsive Homocystinurie untersucht.

Enzym: körpereigene Eiweiße, die den Ablauf von chemischen Reaktionen im Körper begünstigen

Co-Faktor : eine natürlich vorkommende Substanz (Vitamin), die ein Enzym benötigt, um arbeiten zu können

Oral: über den Mund

Methionin: eine Aminosäure, die im Körper zu Homocystein umgewandelt wird

Homocystein: die Aminosäure, die bei der Homocystinurie im Körper erhöht ist

Cystathionin beta Synthase (CBS): das Enzym, das bei der Homocystinurie nicht richtig funktioniert.

'Gute metabolische Kontrolle': bedeutet, dass sich der Homocysteinspiegel im Blut im angestrebten Bereich befindet und somit das Auftreten von Komplikationen vermindert wird.



Weitere Informationen und Kontakte mit Patientenorganisationen finden Sie unter:

www.e-hod.org

www.climb.org.uk

www.rarediseases.org

Wenn Sie Fragen zu Ihrer Behandlung oder zu einem anderen Aspekt der Homocystinurie haben, wenden Sie sich bitte an Ihr klinisches Behandlungszentrum (Ärzte, Diätassistenten, Psychologen, Sozialarbeiter etc.).

Diese Broschüre geht aus dem Projekt E-HOD hervor, das von der Europäischen Union im Rahmen des Gesundheitsprogrammes subventioniert wird. Weitere Informationen dazu finden Sie unter http://ec.europa.eu/health/programme/policy/index_en.htm.

E-HOD möchte Dr. Sufin Yap seinen besonderen Dank aussprechen für ihren Beitrag zum Originaltext dieser Broschüre.