

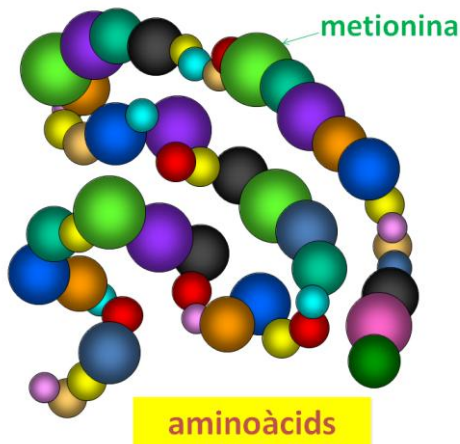
DEFICIÈNCIA DE METIONINA ADENOSIL-TRANSFERASA (MAT)

QUÈ ÉS LA DEFICIÈNCIA DE MAT?

És un **error congènit del metabolisme de la metionina** degut a la deficiència enzimàtica de **metionina adenosil transferasa (MAT)**, que causa una acumulació de metionina en sang (**hipermetioninèmia**) i orina.

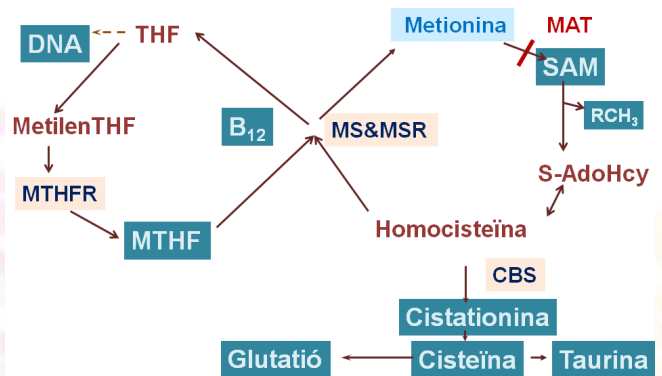
QUÈ ÉS LA METIONINA?

La metionina és un **aminoàcid**, molècula simple que **forma part de les proteïnes** (cadena molt llargues d'aminoàcids). Quan les proteïnes es degraden, s'alliberen els aminoàcids i aquests es poden utilitzar per formar altres proteïnes o altres compostos del nostre organisme.



La metionina és un **aminoàcid sulfurat** (que conté sofre) i **essencial en l'alimentació humana**. Té la seva pròpia via metabòlica, per la qual és capaç de formar altres compostos de gran importància biològica: **S-adenosil-metionina (SAM)**, altres aminoàcids (cisteïna, cistationina i taurina), antioxidants (glutatió).

Metabolisme de la metionina



QUÈ ÉS LA S-ADENOSIL METIONINA (SAM)?

La SAM es forma en el **primer pas de la degradació de la metionina**, per l'acció de l'enzim **metionina adenosil-transferasa (MAT)**.

La SAM és un important **donador de grups metil**, necessaris per a la formació de compostos essencials per a l'organisme, entre els quals destaquen els fosfolípids, fosfatidilcolina i esfingomièlina. A més, la SAM és indispensable per **regular el metabolisme dels aminoàcids sulfurats** i, per tant, el **metabolisme de les vitamines B12 i folat**.



La síntesi correcta de SAM és tan important que l'enzim MAT que la catalitza es troba en tots els organismes. Es coneixen tres formes de MAT (**MAT I, II, i III**), que estan codificades per dos gens: **MAT1A** (codifica a MAT I i MAT III) i **MAT2A** (codifica a MAT II), encara que només MAT I i especialment MAT III s'expressen en fetge en l'home (MAT II només s'expressa en fetge fetal).

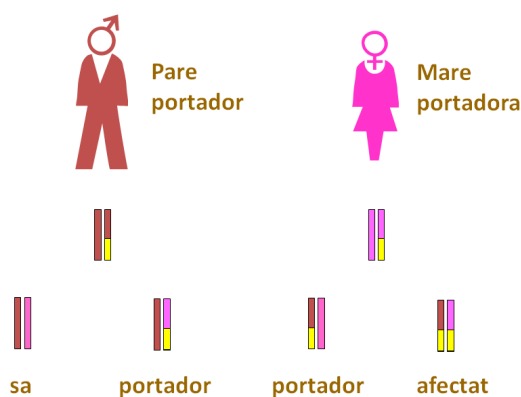
QUÈ PASSA A LA DEFICIÈNCIA DE MAT?

Quan hi ha un error en el metabolisme, alguna d'aquestes reaccions no es produeix tan eficaçment com seria d'esperar, els compostos anteriors a la reacció s'acumulen, però els que s'haurien de formar estan deficients. A la deficiència de MAT, la metionina no pot transformar-se en SAM eficaçment, perquè falla l'enzim MAT. Això causa una **acumulació de metionina en sang** (hipermetioninèmia) i sobretot, un **defecte en la síntesi de SAM** i els altres compostos derivats de SAM.

PER QUÈ ES PRODUEIX UNA DEFICIÈNCIA D'ACTIVITAT DE MAT?

Cadascuna de les reaccions del metabolisme que donaran lloc als compostos que formen el nostre cos està **determinada genèticament** (codificada). Tots heretem dels nostres pares la informació correcta o alterada que determina que es faci cadascuna de les reaccions del metabolisme. Si heretem de tots dos pares una informació errònia o parcialment alterada, aquell punt concret funcionarà malament i es pot arribar a produir un **error congènit del metabolisme, en aquest cas, del metabolisme de la metionina**.

Herència autosòmica recessiva

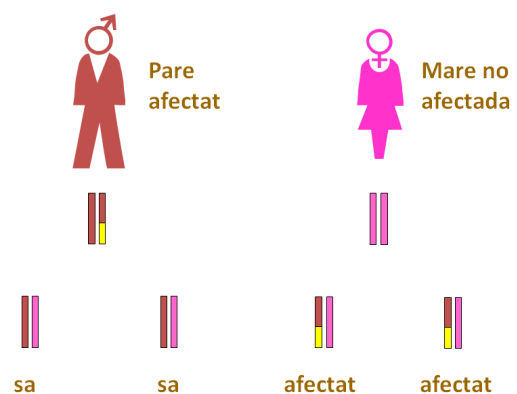


La deficiència d'activitat de MAT I / III es produeix a **causa de mutacions** (canvis estables i hereditaris) en el

gen **MAT1A**. És un trastorn genètic **d'herència autosòmica recessiva o dominant**. En el primer cas, els pares són portadors de mutacions en aquest gen encara no pateixen els efectes de la deficiència enzimàtica. Si ambdós pares transmeten una mutació al nen, aquest patirà un defecte d'activitat de MAT hereditari.

En el segon cas, un sol pare o mare és portador d'una mutació, que si és transmesa al fill/a, li causarà una **hipermetioninèmia**.

Herència autosòmica dominant



QUÈ PASSA QUAN UN NEN NEIX AMB UNA DEFICIÈNCIA DE MAT?

El nen presentarà una hipermetioninèmia, que serà més o menys elevada depenent de la mutació o mutacions causants de la deficiència de MAT.

Si el bloqueig enzimàtic és important a causa de dues mutacions severes que alteren molt l'estructura de la proteïna MAT, la hipermetioninèmia serà important (600-2000 $\mu\text{mol/L}$) i el nen pot mostrar una olor corporal i alè desagradables (olor de col, degut a la presència de dimetilsulfur).

Quan la hipermetioninèmia és deguda a una sola mutació en el gen **MAT1A**, la metionina en plasma mostra valors molt inferiors (45-400 $\mu\text{mol/L}$) i no es percep olor corporal.

Tot i que la **majoria de casos no mostren cap clínica (asintomàtics)**, s'han descrit alguns pacients amb deficiència greu de MAT associada a **clínica neurològica** [tremolor, trastorns del moviment (dystonia, dismetria), del llenguatge, de la mielinització (formació de la

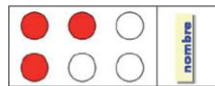
substància blanca cerebral, és a dir, la beina de mielina que cobreix les fibres nervioses) i certa discapacitat intel·lectual].

COM ES DIAGNOSTICA LA DEFICIÈNCIA DE MAT?

La hipermetioninèmia per deficiència de MAT es va començar a diagnosticar en ampliar el cribratge neonatal per a la detecció de homocistinúria clàssica (una altra malaltia metabòlica molt més greu que també cursa amb hipermetioninèmia, a més de hiperhomocisteïnèmia). Anteriorment només s'havien descrit pocs casos en la literatura científica, a causa del seu caràcter generalment asimptomàtic. La troballa d'un nadó amb hipermetioninèmia **necessita un diagnòstic diferencial** amb la homocistinúria clàssica, tirosinèmia tipus I i altres condicions genètiques molt poc comuns.

Diagnòstic de hipermetioninèmia

Cribratge neonatal



Estudi bioquímic



↑ metionina
↓ homocisteïna
↓ tirosina

↑ metionina
↓ homocisteïna
↓ succinilacetona

Estudi genètic



Mutacions
MAT1A

Com que l'activitat de MAT només s'expressa en fetge, no és acceptable la realització d'una biòpsia hepàtica per estudiar una condició, generalment asimptomàtica, per la qual cosa es realitza, en general, l'estudi genètic del gen *MAT1A*, que codifica a MAT I/III.

CAL TRACTAR UN NEN AMB DEFICIÈNCIA DE MAT?

Atès que la majoria de casos de deficiència de MAT són asimptomàtics, no els cal tractament. Només alguns casos concrets amb dues mutacions severes i hipermetioninèmia important han mostrat clínica neurològica que justifiqui una restricció de metionina de la dieta (és a dir, una dieta baixa en proteïnes). D'altra banda, els efectes adversos de la deficiència de MAT semblen radicar més en la deficiència de SAM que en la hipermetioninèmia, de manera que la restricció de metionina de la dieta podria fins i tot agreujar més el defecte de SAM. Per això s'ha suggerit la possibilitat de la suplementació amb SAM, que s'ha realitzat en algun pacient, tot i que encara no s'ha comprovat l'eficàcia del tractament.

La deficiència de MAT és una alteració genètica generalment asimptomàtica, però la monitorització clínica i bioquímica dels casos detectats sembla important per avaluar la conveniència d'una possible suplementació amb SAM o algun grau de restricció proteica.



Passeig Sant Joan de Déu, 2
08950 Esplugues de Llobregat
Barcelona

Tel: +34 93 203 39 59

www.hsjdbcn.org / www.guiametabolica.org

© Hospital Sant Joan de Déu. Tots els drets reservats.