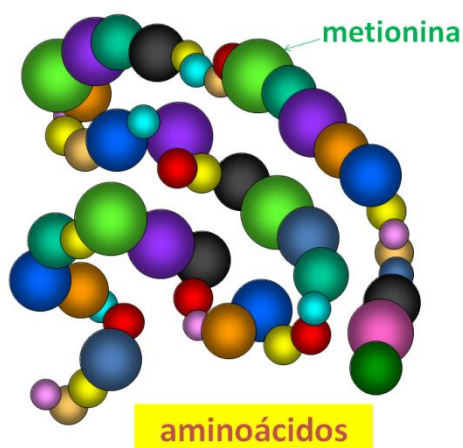


DEFICIÊNCIA DE METIONINA ADENOSIL-TRANSFERASE (MAT)

O QUE É A DEFICIÊNCIA DE MAT?

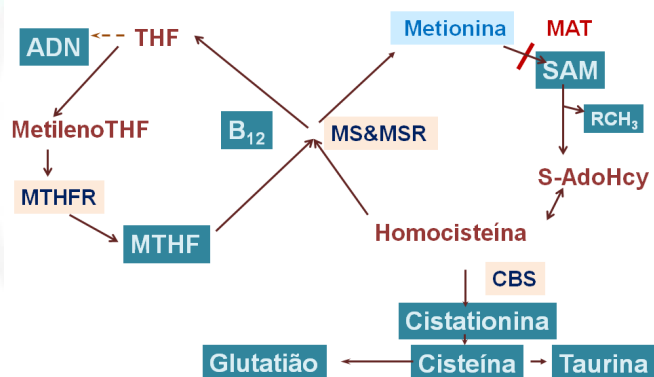
É um **erro inato do metabolismo da metionina** devido a deficiência da enzima **metionina adenosil transferase (MAT)**, que provoca uma acumulação de metionina no sangue (**hipermetioninemia**) e urina.

O QUE É METIONINA?



A metionina é um **aminoácido**, ou seja, uma molécula simples que faz parte do **grupo das proteínas** (complexo constituído por vários aminoácidos). Da degradação das proteínas resultam os aminoácidos, que podem ser utilizados na síntese de outras proteínas ou outros compostos orgânicos.

Metabolismo da metionina



A metionina é um **aminoácido sulfurado** (contém enxofre) **essencial na alimentação humana**. Tem uma via metabólica própria, pela qual se produzem outros compostos biologicamente importantes tais como: **S-adenosil-metionina (SAM)**, outros aminoácidos (cisteína, cistationina e taurina) e substâncias antioxidantes (glutatião).

O QUE É S-ADENOSIL METIONINA (SAM)?

A SAM é o **primeiro composto** que tem origem na degradação da metionina, **por ação da enzima metionina adenosil-transferase (MAT)**.

É um importante **dador de grupos metilo**, que por sua vez são necessários na formação de outros compostos orgânicos essenciais, entre os quais se destacam os fosfolípidos, fosfatidilcolina e esfingomiéline. E ainda **indispensável na regulação do metabolismo dos aminoácidos sulfurados, da vitamina B12 e folato**.



A síntese correta de SAM é tão importante, que a MAT (enzima que a catalisa) está presente em todos os organismos. Conhecem-se três formas de MAT (**MAT I, II, e III**), que são codificadas por dois genes: **MAT1A** (codifica MAT I e III) e **MAT2A** (codifica MAT II), ainda que só a MAT I e particularmente MAT III se

expressem no fígado do adulto (MAT II existe apenas no fígado fetal).

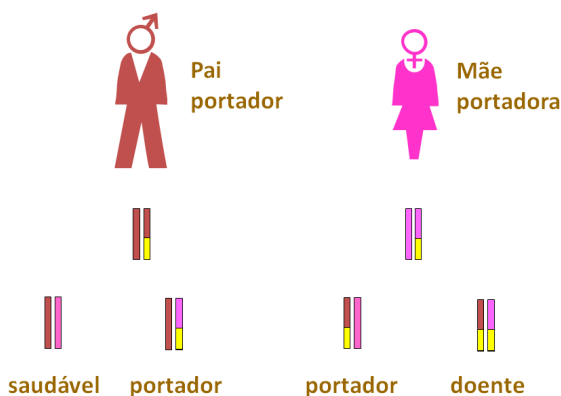
O QUE ACONTECE NA DEFICIÊNCIA DE MAT?

Quando existe um erro inato no metabolismo, algumas destas reacções não ocorrem como seria de esperar, e há acumulação de compostos a montante e ausência ou diminuição dos compostos a jusante. No caso de deficiência de MAT, a metionina não se transforma eficazmente em SAM. Daí resulta **acumulação e aumento de metionina no sangue** (hipermetioninemia), e sobretudo, **deficiência da síntese de SAM** e dos restantes compostos derivados.

PORQUE SE PRODUZ UMA DEFICIÊNCIA DE MAT?

Cada uma das reacções do metabolismo que no seu conjunto vão originar os compostos orgânicos que constituem o nosso corpo é **determinada geneticamente** (codificada). Todos herdamos dos nossos pais a informação necessária (correta ou alterada) que determina a ocorrência de reacções metabólicas. Se herdamos uma informação errada ou parcialmente alterada, poderá registar-se uma alteração funcional num ou mais pontos da via, e origina-se um **erro inato no metabolismo, neste caso, no metabolismo da metionina**.

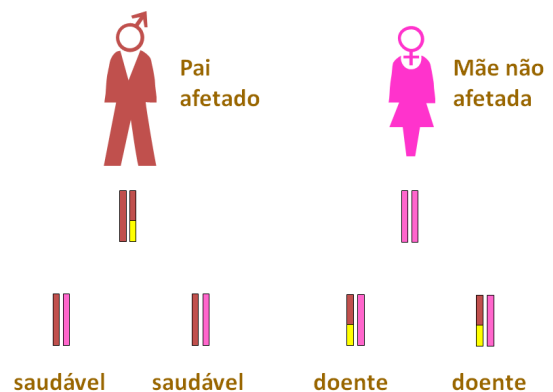
Herença autossómica recessiva



A deficiência na atividade de MAT I/III deve-se a **mutações** (alterações estáveis e hereditárias) no gene **MAT1A**. É um distúrbio genético com um padrão de **hereditariedade autossómico recessivo ou dominante**. No primeiro caso, cada um dos pais é

portador de uma mutação no gene em causa mas não tem manifestações da deficiência. Se ambos os progenitores transmitirem a mutação ao filho, este terá uma deficiência hereditária de MAT. No segundo caso, apenas um dos progenitores possui a mutação que a transmite ao filho, e este terá manifestações da deficiência de MAT que se traduz em **hipermetioninemia**.

Herença autossómica dominante



O QUE ACONTECE NUMA CRIANÇA COM DEFICIÊNCIA DE MAT?

A criança com deficiência de MAT tem hipermetioninemia, que é mais ou menos elevada dependendo do tipo de mutação em causa.

Se o bloqueio enzimático for devido a mutações severas que alterem significativamente a função da enzima MAT, registar-se-á hipermetioninemia importante (600-2000 $\mu\text{mol/L}$) e a criança poderá apresentar odor corporal e hálito desagradáveis (odor a couve devido a presença de dimetilsulfetos).

Quando a hipermetioninemia se deve a uma única mutação no gene MAT1A, os níveis de metionina no plasma não são tão elevados (45-400 $\mu\text{mol/L}$) e não se nota tal odor.

Apesar da **maioria dos casos não ter manifestações clínicas (assintomáticos)**, estão descritos doentes com deficiência grave de MAT associada a **alterações neurológicas** (tremor, distúrbios do movimento (distonia, dismetria), da linguagem, da mielinização (formação da substância branca cerebral, ou seja, da bainha de mielina que cobre as fibras nervosas) e alguma incapacidade intelectual).

COMO É FEITO O DIAGNÓSTICO DE DEFICIÊNCIA DE MAT?

A hipermetioninemia devida a deficiência de MAT começou a ser diagnosticada aquando do alargamento do rastreio neonatal para a deteção de homocistinúria clássica (outra doença metabólica, muito mais grave que também cursa com hipermetioninemia e hiperhomocisteinemia). Poucos casos estavam descritos na literatura, devido ao seu carácter geralmente assintomático. O constatação de hipermetioninemia num recém-nascido **requer um diagnóstico diferencial** com homocistinúria clássica, tirosinemia tipo I e outras doenças genéticas muito pouco comuns. Como a actividade de MAT só se expressa no fígado, não é aceitável a realização de biópsia hepática (exame invasivo) para o diagnóstico de uma patologia, geralmente assintomática. O diagnóstico é confirmado por estudo da mutação do gene *MAT1A* (que codifica a MAT I/III).

restrição de metionina da dieta poderia agravar ainda mais o defeito de SAM. Assim, foi sugerida a possibilidade de suplementação com SAM, que foi testada em alguns pacientes, mas a eficácia de tal tratamento ainda não está comprovada.

A deficiência de MAT é uma alteração genética geralmente assintomática, no entanto, a monitorização clínica e bioquímica dos casos detetados é importante para avaliar a possibilidade e conveniência da suplementação com SAM ou algum grau de restrição proteica.

Tradução

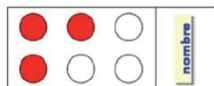
Paulo Éden Santos, Elisa Leão Teles. Unidade de Doenças Metabólicas, Centro Hospitalar de São João, EPE.

Coordenação de Tradução

Associação Portuguesa CDG e outras Doenças Metabólicas Raras

Diagnóstico de hipermetioninémia

Rastreio neonatal



Estudo bioquímico



↑ metionina
↓ homocisteína
↓ tirosina

↑ metionina
↓ homocisteína
↓ succinilacetona

Estudo genético



Mutações
MAT1A

A CRIANÇA COM DEFICIÊNCIA DE MAT DEVE SER TRATADA?

Dado que a maioria dos indivíduos com deficiência de MAT são assintomáticos, **não é necessário tratamento**. Apenas os casos com mutações graves e hipermetioninemia importante com tradução neurológica justificam uma restrição de metionina na dieta (ou seja, dieta com baixo teor em proteínas). Por outro lado, os efeitos adversos da deficiência de MAT parecem estar mais relacionados com a deficiência de SAM do que com a hipermetioninemia, pelo que a



Passeig Sant Joan de Déu, 2
08950 Esplugues de Llobregat
Barcelona, Espanha
Tel: +34 93 203 39 59

www.hsjdbcn.org / www.guiametabolica.org
© Hospital Sant Joan de Déu. Os direitos reservados.