

# DEFICIÊNCIA CEREBRAL DE FOLATO (DCF)

## O QUE É O FOLATO?

O folato é uma vitamina do complexo B (hidrossolúvel) e que inclui um grupo de diferentes formas de folato. O ácido fólico é uma forma de folato que não existe naturalmente no nosso organismo, pelo que deve ser ingerido ou administrado mediante preparações. O folato é essencial para a síntese de mielina (da substância branca cerebral), purinas, neurotransmissores, para o metabolismo de diversos aminoácidos e outras importantes funções. A sua deficiência é frequente e pode associar-se a diferentes condições patológicas, às vezes não hereditárias, como as devidas a uma dieta inadequada.



completamente. Um, é o RFC, que se expressa em muitos tecidos e é o transportador principal do folato desde o sangue até ao interior das células. É um transportador de baixa afinidade, o que significa que transporta o folato quando este se encontra em concentrações elevadas no sangue. Existe outra proteína denominada recetor do folato alfa (FR $\alpha$  ou FOLR1) que transporta folato para o interior das células e é um transportador de alta afinidade. O recetor de alta afinidade trabalha quando as concentrações no sangue são muito baixas e, portanto, protege os órgãos onde se expressa em situações de deficiência de folato. O FR $\alpha$  encontra-se em células do tubo renal, retina e plexo coroideu. Quando não funciona (por exemplo, nos defeitos de FOLR1, o gene que o codifica) produz-se uma deficiência de folato no sistema nervoso central.

## 2. Transporte de folato ao sistema nervoso através do plexo coróide

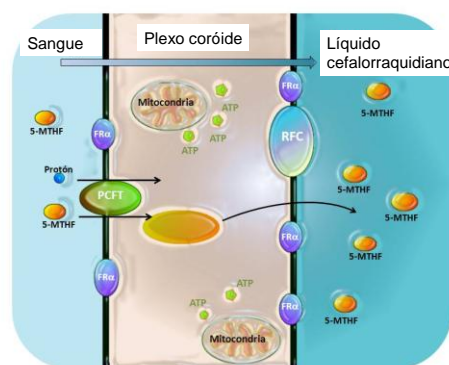
## COMO SE ABSORVE O FOLATO?

### 1. Absorção intestinal e distribuição

O folato é obtido, fundamentalmente, das frutas e verduras. Inicialmente tem que sofrer uma transformação nas células intestinais, para a qual necessita de sistemas de transporte para o interior da célula: o transportador de folato reduzido (RFC; gene SLC19A1) e o transportador de folato acoplado a protões (PCFT; gene SLC46A1). Ambos se expressam na membrana das células intestinais.

Uma vez no sangue, o folato distribui-se aos órgãos e células. No sangue predomina o folato na forma de 5-Metiltetrahydrofolato (5-MTHF). Para entrar nas células, a partir do sangue, requer vários transportadores, numa organização complexa que não se conhece

### Transporte de folato ao sistema nervoso



O plexo coroideu é um tecido vascular (vaso sanguíneo) localizado dentro dos ventrículos cerebrais. Constitui uma barreira entre o sangue e o cérebro, de forma a protegê-lo de toxinas e agentes nocivos. Também tem uma importante função de transporte e manutenção de equilíbrios bioquímicos entre ambos os lados, o sangue por um lado e por outro, o líquido cefalorraquidiano (o líquido que existe dentro dos ventrículos e a rodear o sistema nervoso central) (LCR).

Neste caso, é muito importante a sua função para o transporte de 5-MTHF, que deve estar mais concentrado no LCR. As proteínas que trabalham no plexo coróide no transporte de folato são a FR $\alpha$  (FOLR1) e a PCFT (ver figura). Assim, mutações nestes genes produzirão uma deficiência profunda de 5MTHF no líquido cefalorraquidiano, apesar de, no plasma, as concentrações serem afetadas de uma maneira menos evidente. Em caso de suspeita destas doenças nas crianças, é necessária a realização de uma punção lombar para diagnóstico.

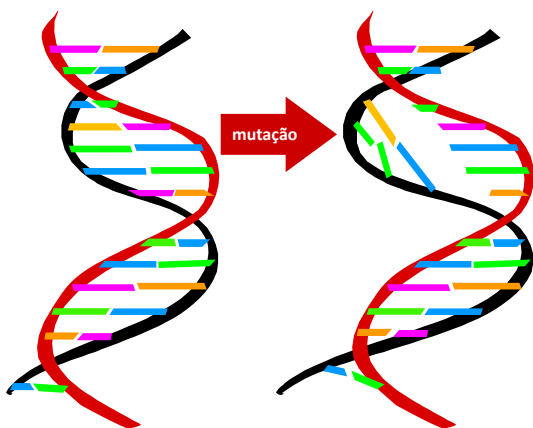
## O QUE É A DEFICIÊNCIA CEREBRAL DE FOLATO (DCF)?

Trata-se de um síndrome neurológico no qual existe baixa concentração de folato no líquido cefalorraquidiano. Pode ser causada por vários erros inatos do metabolismo quando alguma reação metabólica ou algum dos transportadores descritos não funcionam de forma adequada.

## O QUE SIGNIFICA UM ERRO METABÓLICO?

Quando existe um erro no metabolismo, alguma das reações ou dos transportadores descritos não se produz com a devida eficácia, ficando alterado o nível de folato necessário para o normal funcionamento no sangue ou no sistema nervoso.

## PORQUE SE PRODUZ UMA DEFICIÊNCIA CEREBRAL DE FOLATO DCF DE CAUSA GENÉTICA?



Cada uma das reações do metabolismo, enzimas e transportadores celulares no nosso organismo, está determinada geneticamente (codificada). Todos

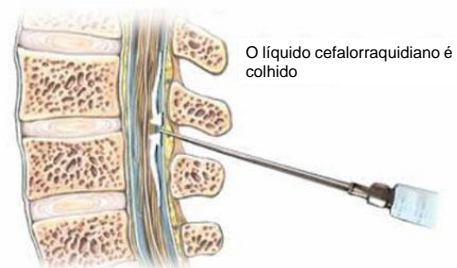
herdamos dos nossos pais a informação correta ou alterada que determina que se realize cada uma delas. A deficiência de atividade de uma proteína enzimática, transportadora ou recetora relacionada com o metabolismo do folato, produz-se devido a mutações (alterações estáveis e hereditárias) num gene determinado que codifica o transportador ou recetor que não funciona corretamente.

Estes defeitos são alterações genéticas de hereditariedade autossómica recessiva, ou seja, os pais são portadores de mutações no gene apesar de não sofrerem os efeitos da deficiência. Se ambos os pais transmitirem uma mutação à criança, esta será vítima de uma deficiência cerebral de folato de causa genética.

## COMO SE REALIZA O DIAGNÓSTICO DE UM DCF?

O diagnóstico destas doenças realiza-se pela análise de metabolitos do folato (MTHF) no líquido cefalorraquidiano. Este é obtido através de uma punção lombar. Em todo o caso, para chegar ao diagnóstico definitivo é necessário realizar estudos de genética molecular.

### Extração de LCR



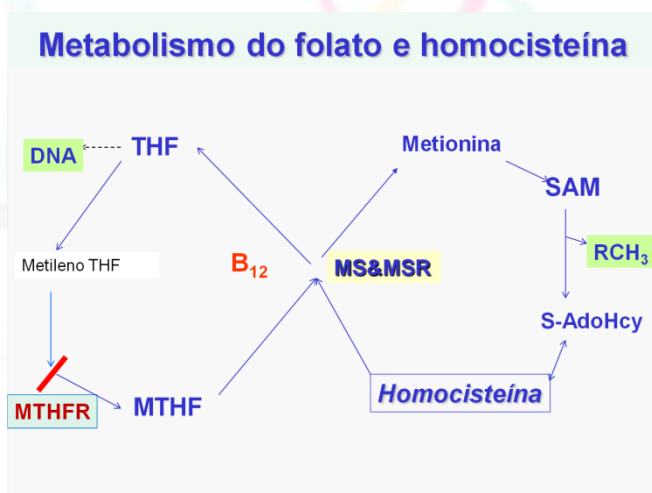
## O QUE OCORRE NO CASO DE UMA CRIANÇA NASCER COM UM DEFEITO CEREBRAL DE FOLATO DCF?

A doença pode ter início em qualquer idade, mas o defeito devido a causas genéticas habitualmente manifesta-se durante a idade pediátrica.

Existem várias causas genéticas que podem dar lugar a este defeito:

## 1. Deficiência de metilentetrahidrofolato redutase

(ver informação em <http://www.guiametabolica.org/subhome-enfermedad/deficiencia-metilen-tetrahidrofolato-reductasa>)



## 2. Deficiência de dihidrofolato redutase

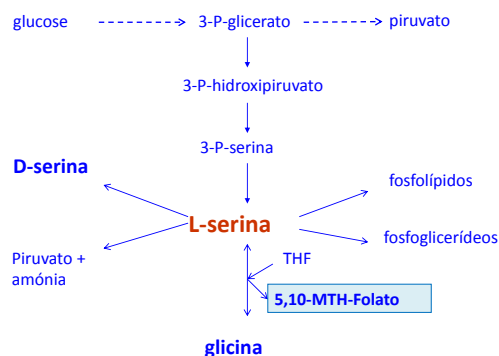
É uma doença autossômica recessiva causada pelo gene DHFR. Cursa com anemia megaloblástica (com grandes glóbulos vermelhos) ou pancitopenia (escassez de glóbulos vermelhos, brancos e plaquetas no sangue), sinais neurológicos muito variados (microcefalia, epilepsia refratária, dificuldades de aprendizagem, alteração na substância branca cerebral e atrofia cerebral/cerebelosa).

No sangue, o folato é normal e no LCR observa-se um 5-MTHF muito baixo. Os pacientes mostram uma boa resposta ao tratamento oral com ácido fólico, com melhorias desde o ponto de vista das alterações do sangue às neurológicas.

**3. Deficiência de serina** (ver informação em <http://www.guiametabolica.org/subhome-enfermedad/deficiencia-de-serina>)

A deficiência de serina dá lugar a concentrações baixas de 5-MTHF. O tratamento baseia-se na suplementação com serina, mas alguns casos podem necessitar de suplementos com ácido fólico.

## Metabolismo da serina e do folato



## 4. Deficiência de PCFT1

Conhecido também como malabsorção hereditária de folato, trata-se de uma doença com herança autossômica recessiva. Dá lugar a um nível de folato muito baixo no sangue e no LCR. As manifestações são muito precoces na vida do paciente e incluem anemia, anorexia, dificuldade respiratória, epilepsia, atraso da linguagem, diarreia, úlceras orais, má progressão estatura-ponderal, infeções frequentes. Nesta doença o tratamento com ácido fólico pode melhorar a sintomatologia.

## 5. Deficiência de FOLR1

É uma doença autossômica recessiva que costuma manifestar-se na infância em pacientes previamente saudáveis. Pode-se manifestar por regressão no desenvolvimento neurológico (perda de capacidades já adquiridas), transtornos do movimento, epilepsia, alterações na substância branca cerebral. Apesar dos valores do folato no sangue serem normais, no LCR são muito baixos. Esta doença é causada por um defeito genético no gene FOLR1 que codifica o recetor de folato FR $\alpha$  (ver parte referente à absorção e distribuição). O tratamento com ácido fólico pode melhorar os sintomas e as alterações da substância branca cerebral.

## 6. Defeitos da cadeia respiratória mitocondrial

Trata-se de um grande número de defeitos causados por mutações no DNA nuclear ou no DNA mitocondrial e originam uma deficiente produção de energia sob a forma de ATP na mitocôndria.

Existe uma doença característica que cursa com DFC: o síndrome de Kearns-Sayre, uma doença mitocondrial que se apresenta antes dos 20 anos com sintomas neurológicos, oftalmológicos e cardíacos. O tratamento com ácido fólico demonstrou melhorar a sua evolução. Além do síndrome de Kearns-Sayre existem outras doenças da cadeia respiratória em que existe DFC, apesar de nestas, não se ter demonstrado todavia que a suplementação de folato modifique o curso clínico, algo que ocorre no síndrome de Kearns-Sayre.

As diferentes doenças que associam DFC são doenças hereditárias que, se não tratadas, podem ter graves consequências. No entanto, em muitos casos, o diagnóstico e tratamento precoces podem melhorar muito o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes.

#### Tradução

Joana Grenha, Elisa Leão Teles. Unidade Doenças Metabólicas Centro Hospitalar S. João, Porto

#### Coordenação do projeto “A Guia Metabólica em Português”

Associação Portuguesa CDG e outras Doenças Metabólicas Raras (APCDG-DMR)



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

[www.hsjdbcn.org](http://www.hsjdbcn.org) / [www.guiametabolica.org](http://www.guiametabolica.org)

© Hospital Sant Joan de Déu. Os direitos reservados.