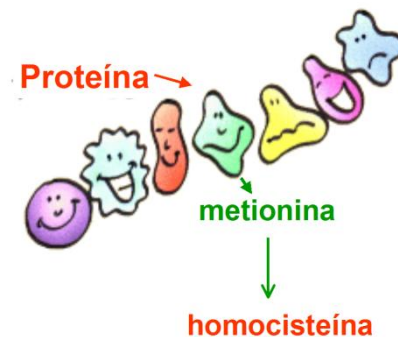


DEFICIÊNCIA DA METILENOTETRAHIDROFOLATO REDUCTASE (MTHFR)

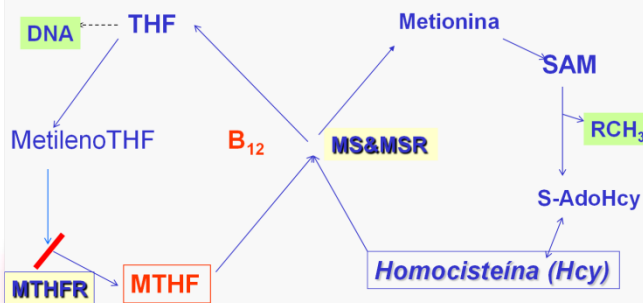
O QUE É A METILENO TETRAHIDROFOLATO REDUCTASE (MTHFR)?

É uma **enzima** muito importante do **metabolismo do folato**, responsável pela conversão do metileno tetrahidrofolato em metiltetrahidrofolato (MTHF). Quando a sua actividade está alterada, ocorrem modificações tanto no metabolismo da homocisteína como no metabolismo dos neurotransmissores e em muitas outras reacções metabólicas.

mediante uma série de reacções em cadeia, **vias metabólicas**, de maneira que cada um tem as suas próprias vias de formação e de degradação. Todas estas reacções se realizam graças à acção de umas proteínas, as **enzimas**. A MTHFR é uma **enzima do metabolismo do folato**.



Metabolismo do folato e da homocisteína



DE ONDE PROVÉM O FOLATO?

O **folato** forma parte do grupo das **vitaminas B** e encontra-se disponível nos alimentos que compõem a nossa dieta. Podemos encontrar folato nos cereais, nos **vegetais de folha verde** (espinafres, bróculos, alface), nos espargos, nas frutas (banana, melão, limão, laranja), nos legumes... A partir do folato que ingerimos produzem-se diversas formas de folato, que participam em muitas reacções metabólicas do organismo humano.

DE ONDE PROVÉM A HOMOCISTEÍNA?

A **homocisteína** é um aminoácido sulfurado (que contém enxofre), não proteínogénico, isto é, que não faz parte das proteínas. Deriva da **metionina**, que é outro aminoácido, por seu lado constituinte das **proteínas**.

As proteínas são compostas por uma cadeia muito longa de aminoácidos, que se libertam durante a sua degradação. Os aminoácidos livres podem ser utilizados para formar outras novas proteínas do nosso organismo ou serem utilizados no fornecimento de energia. Cada aminoácido é transformado



O QUE SIGNIFICA ERRO METABÓLICO?

Quando existe um erro no metabolismo, algumas destas reacções não se efectuam com a devida eficácia e os compostos prévios à reacção acumulam-se, enquanto que os compostos subsequentes não se sintetizam correctamente.

PORQUE É QUE A DEFICIÊNCIA DA MTHFR É UM ERRO CONGÉNITO DO METABOLISMO?

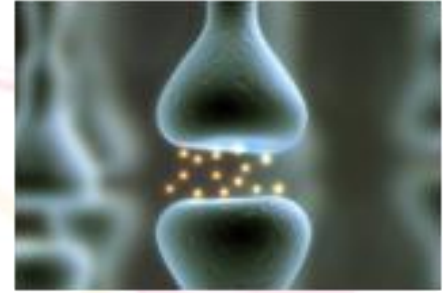
Este é um erro congénito porque é hereditário e se nasce com ele. Cada uma das reacções do metabolismo que forma compostos do nosso corpo está determinada geneticamente (codificada). Todos herdamos dos nossos pais a informação que determina que se realize cada uma dessas reacções. Se herdarmos uma informação errada ou parcialmente alterada, aquela reacção em concreto vai funcionar mal e pode ocorrer um erro congénito do metabolismo.

DE QUE RESULTA A DEFICIÊNCIA DE MTHFR?

A deficiência de MTHFR resulta de **mutações** (alterações estáveis e hereditárias) no **gene MTHFR** que codifica esta proteína enzimática. Como consequência das mutações, ocorre alteração da estrutura da proteína e, deste modo, da sua função. O defeito da actividade desta enzima causa uma acumulação de homocisteína no plasma (**hiperhomocisteinémia**), na urina (**homocistinúria**) e nos tecidos.

A hiperhomocisteinémia é tóxica, podendo provocar **complicações cardiovasculares** (enfartes, tromboembolismo), entre outras.

Por outro lado, a deficiência do produto da reacção, o MTHF, origina uma alteração no metabolismo dos **neurotransmissores**. Os neurotransmissores são mensageiros químicos que são libertados pelos neurónios e que são necessários para a comunicação entre estes.



Neurotransmissores.

COMO SE DIAGNOSTICA A DEFICIÊNCIA DE MTHFR?

Uma vez que se observam valores de homocisteína elevados no plasma, é necessário fazer o diagnóstico diferencial com outros tipos de hiperhomocisteinémia mais frequentes.

Para diagnosticar uma deficiência de MTHFR, pode-se realizar o estudo da actividade desta enzima em culturas celulares obtidas através de biópsia de pele e pode-se analisar as mutações do gene *MTHFR*.

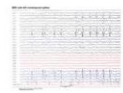
COMO SE MANIFESTA CLINICAMENTE A DEFICIÊNCIA DE MTHFR?

Manifestações clínicas de la ↓MTHFR



neonatal

Formas graves



convulsões



Ataxia

Formas tardias



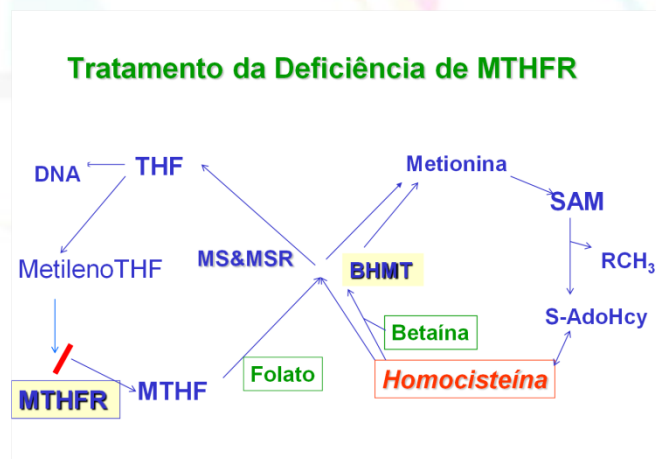
Nestes doentes verifica-se uma grande **variabilidade nas manifestações clínicas**, bem como na idade de início dos sintomas. Nos casos mais graves, a actividade da MTHFR pode estar reduzida até 20% da actividade normal ou até mesmo ser indetectável.

Os sintomas mais frequentes são **atraso psicomotor, alterações do comportamento, incluindo problemas psiquiátricos**. Podem também manifestar **problemas**

motores, como alteração na marcha, debilidade e hipotonia. É ainda frequente apresentarem **epilepsia**.

Devido ao aumento dos níveis de homocisteína, estes doentes podem ter problemas vasculares, como tromboembolismo e enfarte.

COMO SE PODEM EVITAR AS CONSEQUÊNCIAS DA DEFICIÊNCIA DE MTHFR?



É necessário efectuar um tratamento específico. Este baseia-se em:

- 1) suplementação com folato, incluindo ácido fólico e/ou ácido folínico e
- 2) betaína, necessária para induzir a actividade da enzima betaína:homocisteína metiltransferase (BHMT), que é uma via alternativa da conversão da homocisteína em metionina. Ao diminuir a concentração de homocisteína o risco cardiovascular é menor.

Podem também ser prescritos fármacos para controlo das crises epiléticas, bem como fisioterapia e terapia ocupacional.

A **deficiência de MTHFR** é uma doença hereditária, que, se não tratada, pode implicar graves consequências. O diagnóstico precoce e o tratamento adequado melhoram muito o prognóstico e a qualidade de vida dos doentes.

Tradução

Teresa Almeida Campos, 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 / www.guiametabolica.org

© Hospital Sant Joan de Déu. Os direitos reservados.