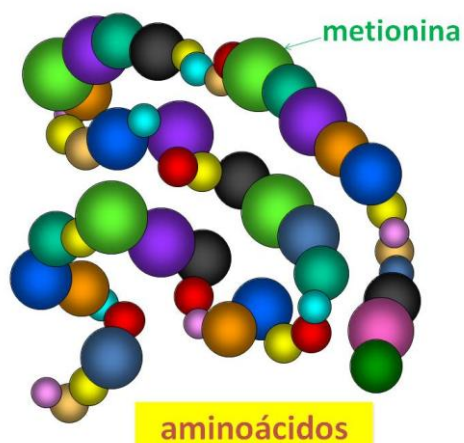


DEFICIENCIA DE METIONINA ADENOSIL-TRANSFERASA (MAT)

¿QUÉ ES LA DEFICIENCIA DE MAT?

Es un **error congénito del metabolismo de la metionina** debido a la deficiencia enzimática de **metionina adenosil-transferasa (MAT)**, que causa una acumulación de metionina en sangre (**hipermetioninemia**) y orina.

¿QUÉ ES LA METIONINA?



La metionina es un **aminoácido**, molécula simple que forma parte de las **proteínas** (cadenas muy largas de aminoácidos). Cuando las proteínas se degradan, se liberan los aminoácidos y estos pueden utilizarse para formar otras proteínas u otros compuestos de nuestro organismo.

La metionina es un **aminoácido azufrado** (que contiene azufre) y **esencial en la alimentación humana**. Tiene su propia vía metabólica, por la cual es capaz de formar otros compuestos de gran importancia biológica: **S-adenosil-metionina (SAM)**, otros aminoácidos (cisteína, cistationina y taurina) y antioxidantes (glutatión).

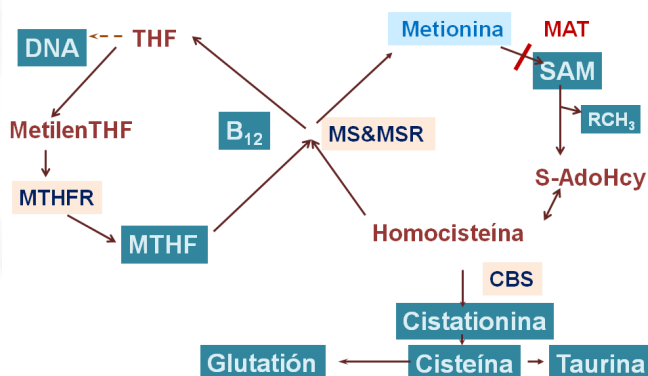
¿QUÉ ES LA S-ADENOSIL METIONINA (SAM)?

La SAM se forma en el **primer paso de la degradación de la metionina**, por la acción de la **enzima metionina adenosil-transferasa (MAT)**. La SAM es un importante dador de grupos metilo, necesarios para la formación de compuestos esenciales para el organismo, entre los que destacan los fosfolípidos, fosfatidilcolina y esfingomiélna. Además, la SAM es **indispensable para regular el metabolismo de los aminoácidos azufrados** y con ello, **el metabolismo de las vitaminas B12 y folato**.



La síntesis correcta de SAM es tan importante que la enzima MAT que la cataliza se halla en todos los organismos. Se conocen tres formas de MAT (**MAT I, II, y III**), que están codificadas por dos genes: **MAT1A** (codifica a MAT I y MAT III) y **MAT2A** (codifica a MAT II), aunque solo MAT I y especialmente MAT III se expresan en hígado en el hombre (MAT II solo se expresa en hígado fetal).

Metabolismo de la metionina



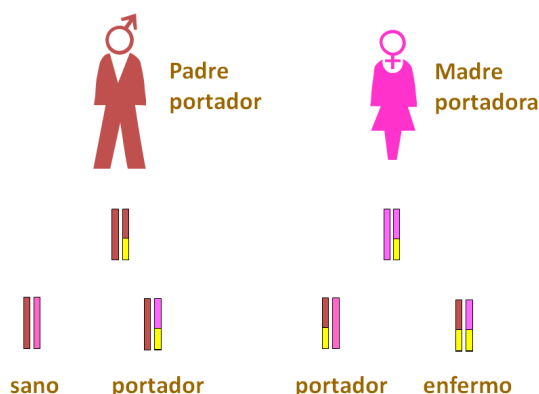
¿QUÉ OCURRE EN LA DEFICIENCIA DE MAT?

Cuando existe un **error en el metabolismo**, alguna de estas reacciones no se produce tan eficazmente como sería de esperar y los compuestos anteriores a la reacción se acumulan, mientras que los que debieran formarse están deficitarios. En la deficiencia de MAT, la metionina no puede transformarse en SAM eficazmente, porque falla la enzima MAT. Esto causa una **acumulación de la metionina en sangre** (hipermetioninemia) y sobre todo, un **defecto en la síntesis de SAM** y los demás compuestos derivados del mismo.

¿POR QUÉ SE PRODUCE UNA DEFICIENCIA DE ACTIVIDAD DE MAT?

Cada una de las reacciones del metabolismo que van a dar lugar a los compuestos que forman nuestro cuerpo está **determinada genéticamente** (codificada). Todos heredamos de nuestros padres la información correcta o alterada que determina que se realice cada una de las reacciones del metabolismo. Si heredamos de ambos padres una información errónea o parcialmente alterada, aquel punto concreto funcionará mal y se puede llegar a producir un **error congénito del metabolismo**, en este caso, **del metabolismo de la metionina**.

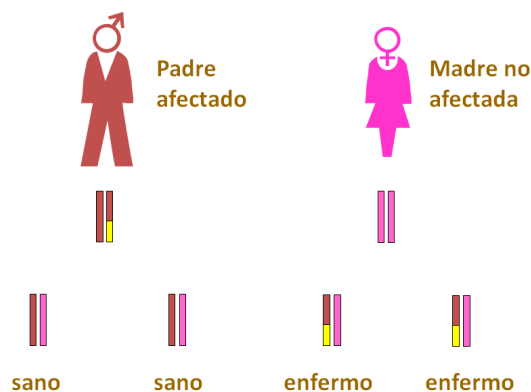
Herencia autosómica recesiva



La deficiencia de actividad de MAT I/III se produce debido a **mutaciones** (cambios estables y hereditarios) en el gen **MAT1A**. Es un trastorno genético de **herencia autosómica recesiva o dominante**. En el primer caso, los padres son portadores de mutaciones en este gen aunque no sufren los efectos de la deficiencia

enzimática. Si ambos padres transmiten la mutación al niño, éste sufrirá un defecto de actividad de MAT hereditario. En el segundo caso, un solo padre o madre es portador de una mutación, que si es transmitida al hijo/a, le causará una **hipermetioninemia**.

Herencia autosómica dominante



¿QUÉ OCURRE CUANDO UN NIÑO NACE CON UNA DEFICIENCIA DE MAT?

El niño presentará una hipermetioninemia, que será más o menos elevada dependiendo de la/s mutación/es causantes de la deficiencia de MAT.

Si el bloqueo enzimático es importante debido a dos mutaciones severas que alteran mucho la estructura de la proteína MAT, la hipermetioninemia será importante (600-2000 $\mu\text{mol/L}$) y el niño puede mostrar un **olor corporal y aliento desagradables** (olor a col debido a la presencia de dimetilsulfuro).

Cuando la hipermetioninemia es debida a una sola mutación en el gen **MAT1A**, la metionina en plasma muestra valores muy inferiores (45-400 $\mu\text{mol/L}$) y no se percibe olor corporal.

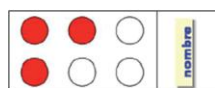
Aunque la **mayoría de casos no muestran ninguna clínica (asintomáticos)**, se han descrito algunos pacientes con deficiencia grave de MAT asociada a **clínica neurológica** [temblor, trastornos del movimiento (disonía, dismetría), del lenguaje, de la mielinización (formación de la sustancia blanca cerebral, es decir, la vaina de mielina que cubre las fibras nerviosas) y cierta discapacidad intelectual].

¿CÓMO SE DIAGNOSTICA LA DEFICIENCIA DE MAT?

La hipermetioninemia por deficiencia de MAT se comenzó a diagnosticar al ampliar el cribado neonatal para la detección de homocistinuria clásica (otra enfermedad metabólica mucho más grave que también cursa con hipermetioninemia, además de hiperhomocisteinemia). Anteriormente solo se habían descrito pocos casos en la literatura científica, debido a su carácter generalmente asintomático. El hallazgo de un recién nacido con hipermetioninemia **requiere un diagnóstico diferencial** con la homocistinuria clásica, tirosinemia tipo I y otras condiciones genéticas muy poco comunes. Como la actividad de MAT sólo se expresa en hígado, no es aceptable la realización de una biopsia hepática para estudiar una condición, generalmente asintomática, por lo que se realiza en general el estudio genético del gen *MAT1A*, que codifica a MAT I/III.

Diagnóstico de hipermetioninemia

Cribado neonatal



Estudio bioquímico



↑ metionina
↓ homocisteína
↓ tirosina



↑ metionina
↓ homocisteína
↓ succinilacetona

Estudio genético



¿DEBE TRATARSE UN NIÑO CON DEFICIENCIA DE MAT?

Dado que la mayoría de casos de deficiencia de MAT son asintomáticos, **no requieren tratamiento**. Sólo algunos casos concretos con dos mutaciones severas e hipermetioninemia importante han mostrado clínica neurológica que justifique una restricción de metionina de la dieta (es decir, una dieta baja en proteínas). Por otra parte, los efectos adversos de la deficiencia de MAT parecen radicar más en la deficiencia de SAM que en la hipermetioninemia, por lo que la restricción de metionina de la dieta podría agravar más el defecto de SAM. Por ello se ha sugerido la posibilidad de la suplementación con SAM, que se ha realizado en algún paciente, aunque aún no se ha comprobado la eficacia de dicho tratamiento.

La deficiencia de MAT es una alteración genética generalmente asintomática, pero la monitorización clínica y bioquímica de los casos detectados parece importante para evaluar la conveniencia de una posible suplementación con SAM o algún grado de restricción proteica.



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

www.hsjdbcn.org / www.guiametabolica.org

© Hospital Sant Joan de Déu. Todos los derechos reservados.