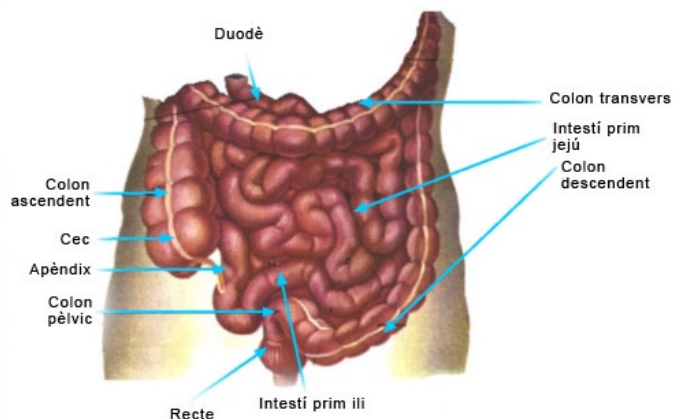


DEFICIÈNCIA CEREBRAL DE FOLAT (DCF)

QUÈ ÉS FOLAT?

El folat és una vitamina del grup B, que inclou un grup de diferents formes de folat. L'àcid fòlic és una forma de folat que no es troba de forma natural en el nostre organisme, per la qual cosa ha de ser ingerit o administrat mitjançant preparacions.

El folat és essencial per a la síntesi de la mielina (de la substància blanca cerebral), la síntesi de purines, neurotransmissors, el metabolisme de diversos aminoàcids, i altres importants funcions. El seu dèficit és freqüent i pot associar-se a diferents condicions de malaltia, de vegades no hereditàries, com una dieta inadequada.



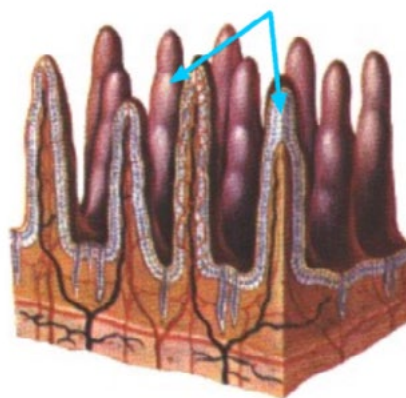
COM S'ABSORBEIX EL FOLAT?

1. Absorció intestinal i distribució

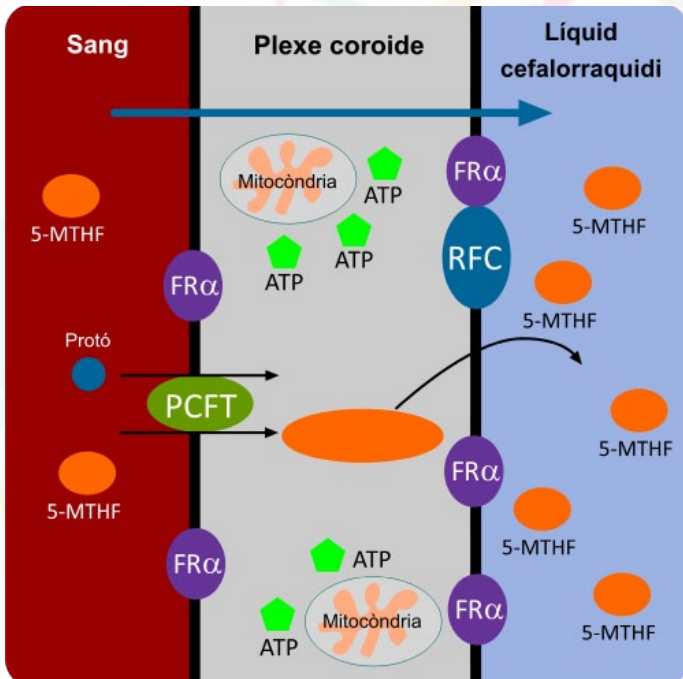
El folat s'obté, fonamentalment, de les fruites i les verdures. Inicialment s'ha de transformar en les cèl·lules intestinals per la qual cosa necessita dos sistemes de transport a l'interior cel·lular: el transportador de folat reduït (RFC, gen *SLC19A1*) i el transportador de folat acoblat a protons (PCFT; gen *SLC46A1*). Tots dos s'expressen a la membrana de les cèl·lules intestinals.

Quan el folat és a la sang, es distribueix a òrgans i cèl·lules. A la sang predomina el folat en forma de 5-metiltetrahidrofolat (5-MTHF). Per entrar a les cèl·lules des de la sang requereix de diversos transportadors en una organització complexa que no es coneix del tot.

Vel·lositats intestinals



Un transportador és el RFC que s'expressa en molts teixits i és el principal, pel qual el folat entra a les cèl·lules des de la sang. És un transportador de baixa afinitat, el que vol dir que transporta el folat quan aquest es troba en concentracions elevades en sang. Hi ha una altra proteïna anomenada receptor de folat alfa (FR α o FOLR1) que transporta folat a l'interior de les cèl·lules i és un transportador d'alta afinitat. El receptor d'alta afinitat treballa quan les concentracions en sang són molt baixes i, per tant, protegeix els òrgans on s'expressa en situacions de deficiència de folat. El FR α es troba en les cèl·lules del túbul renal, la retina i el plexe coroides. Quan està danyat (per exemple, en els defectes de *FOLR1* que és el gen que el codifica) es produeix un dèficit de folat en el sistema nerviós central.



2. Transport de folat al sistema nerviós a través del plexe coroide

El plexe coroide és un teixit vascular (vas sanguini) localitzat dins els ventricles cerebrals. Constitueix una barrera entre la sang i el cervell, de manera que el protegeix de toxines i agents nocius. Però també té una important funció de transport i mantenció d'equilibris bioquímics entre ambdós costats, d'una banda la sang i de l'altra el líquid cefalorraquídi (LCR, és el líquid que hi ha dins dels ventricles i envoltant al sistema nerviós central).

En aquest cas, és molt important la seva funció per al transport de 5MTHF, que ha d'estar més concentrat en el LCR. Les proteïnes que treballen en el plexe coroide transportant folat són el FRα (o FOLR1) i el PCFT. Per tant, mutacions en aquests gens produiran una deficiència profunda de 5MTHF en líquid cefalorraquídi, mentre que les concentracions en plasma s'afectaran d'una manera menys evident. Si sospitem aquestes malalties és necessari realitzar una punció lumbar per diagnosticar els nens.

QUÈ ÉS LA DEFICIÈNCIA CEREBRAL DE FOLAT (DCF)?

Es tracta d'una síndrome neurològica en la qual hi ha baixa concentració de folat en el líquid cefalorraquídi.

Es pot deure a diversos errors congènits del metabolisme perquè algun pas metabòlic o algun dels transportadors descrits no funcionen de forma adequada.

QUÈ SIGNIFICA UN ERROR METABÒLIC?

Quan hi ha un error en el metabolisme, alguna de les reaccions o dels transportadors descrits no es produeix amb la deguda eficàcia i es veu alterat el nivell de folat necessari per al funcionament normal en la sang o al sistema nerviós.

PER QUÈ ES PRODUUEIX UN DÈFICIT CEREBRAL DE FOLAT DCF DE CAUSA GENÈTICA?

Cadascuna de les reaccions del metabolisme, enzims, transportadors cel·lulars del nostre cos està determinada genèticament (codificada). Tots heretem dels nostres pares la informació correcta o alterada que determina que es faci cada una d'elles. La deficiència d'activitat d'una proteïna enzimàtica, transportadora o receptora relacionada amb el metabolisme del folat es produeix a causa de mutacions (canvis estables i hereditaris) en un gen determinat que codifica el transportador o receptor que no funciona correctament.

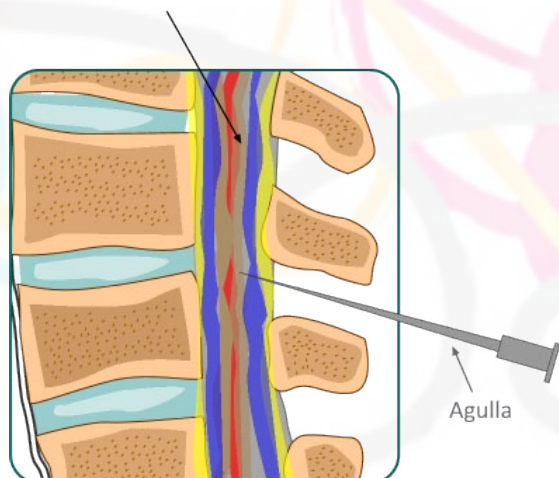


Aquestes deficiències són trastorns genètics d'herència autosòmica recessiva, és a dir, els pares són portadors de mutacions en el gen encara que no pateixen els efectes de la deficiència. Si ambdós pares transmeten una mutació al nen, aquest patirà un dèficit cerebral de folat de causa genètica.

COM ES REALITZA EL DIAGNÒSTIC D'UNA DCF?

El diagnòstic d'aquestes malalties es realitza per l'anàlisi de metabòlits del folat (MTHF) en el líquid cefalorraquidi. Aquest s'obté mitjançant una punció lumbar. En qualsevol cas, per arribar al diagnòstic definitiu cal realitzar estudis de genètica molecular.

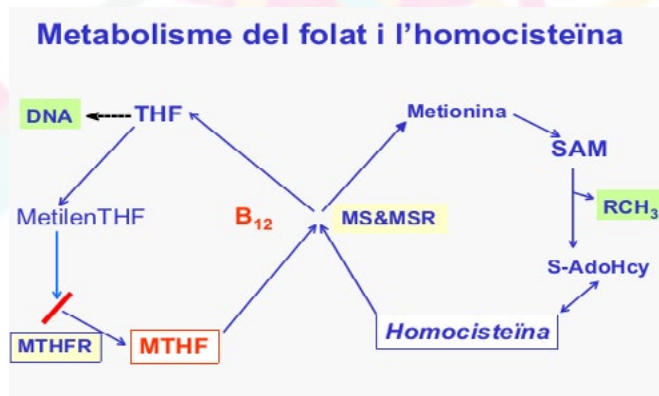
Líquid cefalorraquidi



QUÈ PASSA EN EL CAS D'UN NEN/A QUE NEIX AMB UN DEFECTE CEREBRAL DE FOLAT (DCF)?

La malaltia pot debutar a qualsevol edat, però el defecte per causes genètiques sol presentar-se durant l'edat pediàtrica. Hi ha diverses causes genètiques que poden donar lloc a aquest defecte:

1. Deficiència de metilentetrahidrofolat reductasa



És un enzim molt important del metabolisme del folat, que catalitza el pas de metilentetrahidrofolat a metiltetrahidrofolat (MTHF). Quan la seva activitat està alterada, repercuteix tant en el metabolisme de l'homocisteïna com en el metabolisme dels neurotransmissors i altres moltes reaccions metabòliques.

2. Deficiència de dihidrofolat reductasa

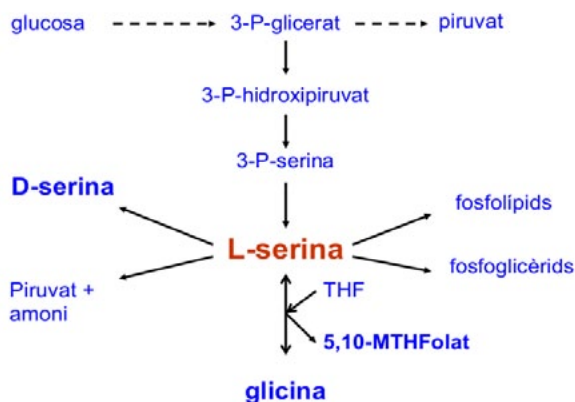
És una malaltia autosòmica recessiva causada pel gen DHFR. Dóna lloc a anèmia megaloblàstica (amb grans cèl·lules vermelles) o pancitopènia (escassetat de cèl·lules vermelles, blanques i plaquetes a la sang), signes neurològics molt variats (microcefàlia, epilèpsia refractària, dificultats d'aprenentatge, alteració en la substància blanca cerebral i atròfia cerebral / cerebel·losa). En sang el folat és normal i en LCR s'observa un 5-MTHF molt baix.

Els pacients mostren una bona resposta al tractament oral amb àcid folínic, amb millores tant des del punt de vista de les alteracions de la sang, com de les neurològiques.

3. Deficiència de serina

El dèficit de serina dóna lloc a concentracions baixes de 5-MTHF. El tractament es basa en la suplementació amb serina però, alguns pacients poden necessitar suplementes amb àcid folínic.

Metabolisme de la serina



4. Deficiència de PCFT1

Conegut també com malabsorció hereditària de folat, es tracta d'una condició amb herència autosòmica recessiva. Dóna lloc a un nivell de folat molt baix en sang i en LCR. Les manifestacions són molt primerenques en la vida del

pacient i inclouen anèmia, anorèxia, dificultat respiratòria, epilèpsia, retard de la parla, diarrea, úlceres bucal, fallada de creixement, infeccions freqüents. En aquesta malaltia el tractament amb àcid folínic pot millorar la simptomatologia.

5. Deficiència de FOLR1

És una malaltia autosòmica recessiva que sol aparèixer en la infància en pacients prèviament sans. Es pot manifestar per regressió en el desenvolupament neurològic (perden capacitats ja adquirides), trastorns del moviment, epilèpsia, alteracions en la substància blanca cerebral. Encara que en sang els valors de folat són normals, en LCR són molt baixos. Aquesta malaltia està causada per un defecte genètic en el gen *FOLR1* que codifica el receptor de folat FR α (veure apartat d'absorció i distribució). El tractament amb àcid folínic pot millorar els símptomes i les alteracions de la substància blanca cerebral.

6. Defectes de la cadena respiratòria mitocondrial

Es tracta d'un gran nombre de defectes causats per mutacions en el DNA nuclear o bé en el DNA mitocondrial i que fan que no es produeixi bé l'energia en forma d'ATP en la mitocondria.

Hi ha una malaltia característica en la qual es presenta DCF, la síndrome de Kearns-Sayre, una malaltia mitocondrial que es presenta abans dels 20 anys amb símptomes neurològics, oftalmològics i cardiològics. El tractament amb àcid folínic ha demostrat millorar la seva evolució.

A més de la síndrome de Kearns-Sayre, hi ha altres malalties de la cadena respiratòria en què també es troba DCF encara que en elles no s'ha demostrat encara que el suplement de folat modifiqui el curs clínic, cosa que sí que passa en la síndrome de Kearns-Sayre.

Les diferents malalties hereditàries que s'associen DCF, no tractades, poden comportar greus conseqüències. No obstant això, en molts casos, el diagnòstic i tractament primerencs poden millorar molt el pronòstic i la qualitat de vida dels pacients.



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.
Tots els drets reservats.