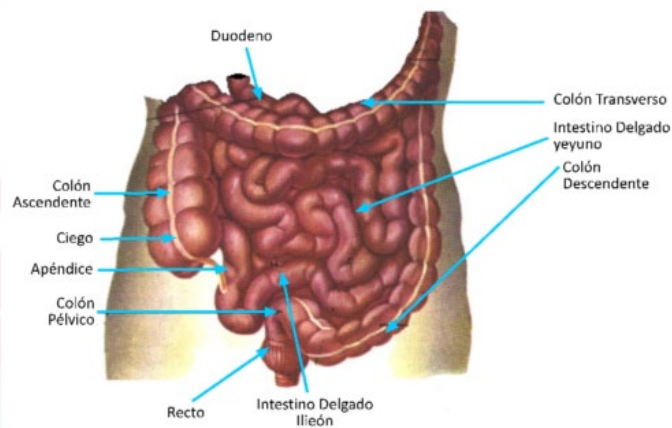


DEFICIENCIA CEREBRAL DE FOLATO (DCF)

¿QUÉ ES FOLATO?

El folato es una vitamina del grupo B y que incluye un grupo de diferentes formas de folato. El ácido fólico es una forma de folato que no se encuentra de forma natural en nuestro organismo, por lo que debe ser ingerido o administrado mediante preparaciones.

El folato es esencial para la síntesis de la mielina (de la sustancia blanca cerebral), la síntesis de purinas, neurotransmisores, el metabolismo de diversos aminoácidos, y otras importantes funciones. Su déficit es frecuente y puede asociarse a diferentes condiciones de enfermedad, a veces no hereditarias, como una dieta inadecuada.

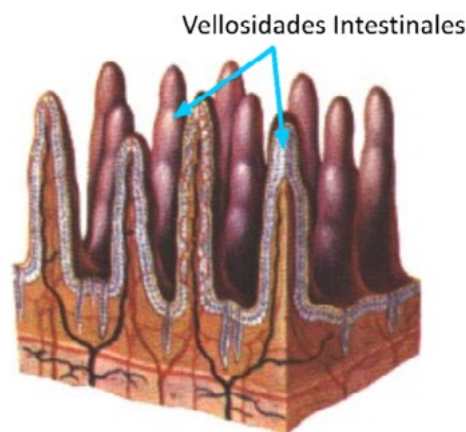


¿CÓMO SE ABSORBE EL FOLATO?

1. Absorción intestinal y distribución

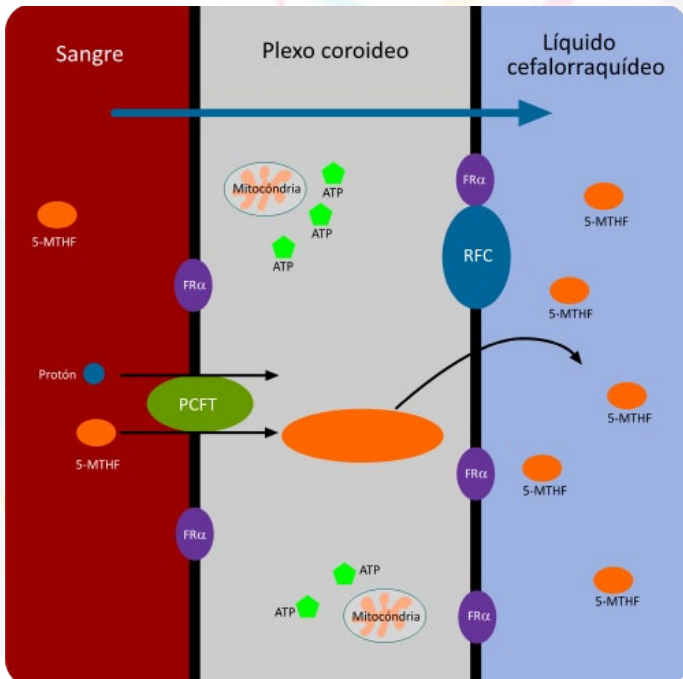
El folato se obtiene, fundamentalmente, de las frutas y las verduras. Inicialmente tiene que sufrir una transformación en las células intestinales para lo que necesita dos sistemas de transporte al interior celular: el transportador de folato reducido (RFC; gen SLC19A1) y el transportador de folato acoplado a protones (PCFT; gen SLC46A1). Ambos se expresan en la membrana de las células intestinales.

Una vez que el folato está en la sangre, se distribuye a órganos y células. En la sangre predomina el folato en forma de 5-Metiltetrahidrofolato (5-MTHF). Para entrar a las células desde la sangre requiere de varios transportadores en una organización compleja que no se conoce del todo.



Uno es el RFC que se expresa en muchos tejidos y es el transportador principal por el que el folato entra a las células desde la sangre. Es un transportador de baja afinidad lo cual quiere decir que transporta el folato cuando éste se encuentra en concentraciones elevadas en sangre. Existe otra proteína denominada receptor de folato alfa (FR α o FOLR1) que transporta folato al interior de las células y es un transportador de alta afinidad.

El receptor de alta afinidad trabaja cuando las concentraciones en sangre son muy bajas y por lo tanto protege a los órganos donde se expresa en situaciones de deficiencia de folato. El FR α se encuentra en las células del túbulo renal, la retina y el plexo coroideo. Cuando está dañado (por ejemplo, en los defectos de FOLR1 que es el gen que lo codifica) se produce un déficit de folato en el sistema nervioso central.



2. Transporte de folato al sistema nervioso a través del plexo coroideo

El plexo coroideo es un tejido vascular (vaso sanguíneo) localizado dentro de los ventrículos cerebrales. Constituye una barrera entre la sangre y el cerebro, de forma que lo protege de toxinas y agentes nocivos. Pero también tiene una importante función de transporte y manutención de equilibrios bioquímicos entre ambos lados, por un lado la sangre y por otro el líquido cefalorraquídeo (LCR, es el líquido que hay dentro de los ventrículos y rodeando al sistema nervioso central).

En este caso, es muy importante su función para el transporte de 5MTHF, que debe estar más concentrado en el LCR. Las proteínas que trabajan el plexo coroideo transportando folato son el FR α (o FOLR1) y el PCFT. Por lo tanto mutaciones en estos genes producirán una deficiencia profunda de 5MTHF en líquido cefalorraquídeo, mientras que las concentraciones en plasma se afectarán de una manera menos evidente. Si sospechamos estas enfermedades es necesario realizar una punción lumbar para diagnosticar a los niños.

¿QUÉ ES LA DEFICIENCIA CEREBRAL DE FOLATO DCF?

Se trata de un síndrome neurológico en el que hay baja concentración de folato en el líquido cefalorraquídeo.

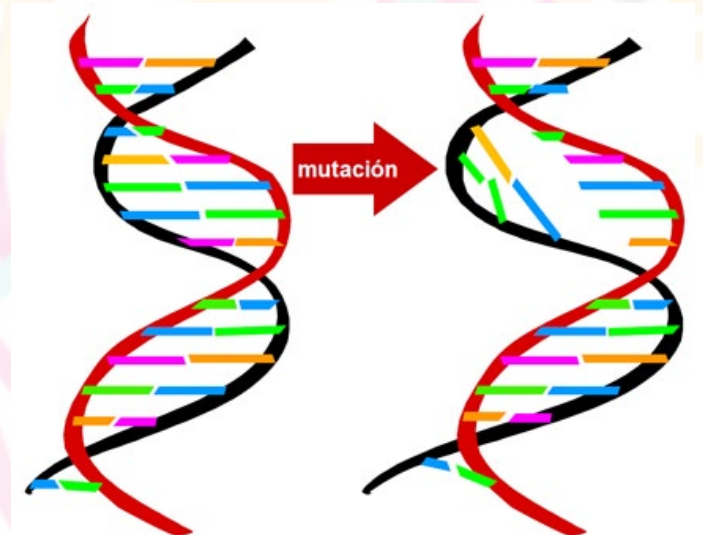
Se puede deber a varios errores congénitos del metabolismo porque algún paso metabólico o alguno de los transportadores descritos no funcionan de forma adecuada.

¿QUÉ SIGNIFICA UN ERROR METABÓLICO?

Cuando existe un error en el metabolismo, alguna de las reacciones o de los transportadores descritos no se produce con la debida eficacia y se ve alterado el nivel de folato necesario para el normal funcionamiento en la sangre o en el sistema nervioso.

¿POR QUÉ SE PRODUCE UN DÉFICIT CEREBRAL DE FOLATO DCF DE CAUSA GENÉTICA?

Cada una de las reacciones del metabolismo, enzimas, transportadores celulares de nuestro cuerpo está determinada genéticamente (codificada). Todos heredamos de nuestros padres la información correcta o alterada que determina que se realice cada una de ellas. La deficiencia de actividad de una proteína enzimática, transportadora o receptora relacionada con el metabolismo del folato se produce debido a mutaciones (cambios estables y hereditarios) en un gen determinado que codifica al transportador o receptor que no funciona correctamente.



Estas deficiencias son trastornos genéticos de herencia autosómica recesiva, es decir, los padres son portadores de mutaciones en el gen aunque no sufren los efectos de la deficiencia. Si ambos padres transmiten una mutación al niño, éste sufrirá un déficit cerebral de folato de causa genética.

¿CÓMO SE REALIZA EL DIAGNÓSTICO DE UN DCF?

El diagnóstico de estas enfermedades se realiza por el análisis de metabolitos del folato (MTHF) en el líquido cefalorraquídeo. Éste se obtiene por medio de una punción lumbar. En cualquier caso, para llegar al diagnóstico definitivo se necesita realizar estudios de genética molecular.

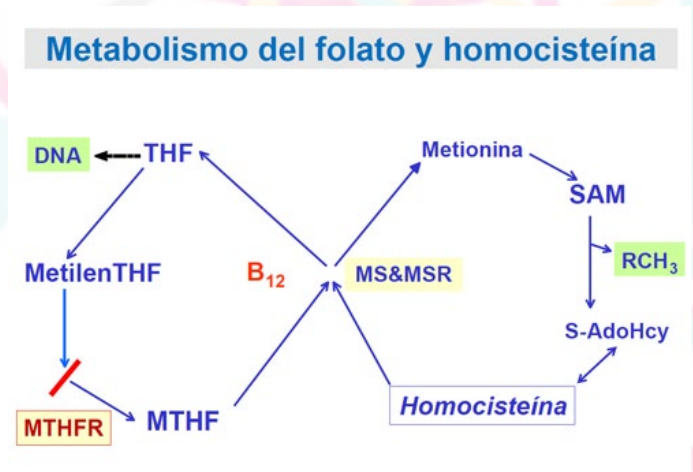
Líquido cefalorraquídeo o coletado



¿QUÉ OCURRE EN EL CASO DE UN NIÑO/A QUE NACE CON UN DEFECTO CEREBRAL DE FOLATO DCF?

La enfermedad puede debutar a cualquier edad, pero el defecto por causas genéticas suele presentarse durante la edad pediátrica. Hay varias causas genéticas que pueden dar lugar a este defecto:

1. Deficiencia de metilentetrahidrofolato reductasa



Es una enzima muy importante del metabolismo del folato, que cataliza el paso de metilentetrahidrofolato a metiltetrahidrofolato (MTHF). Cuando su actividad está alterada, repercute tanto en el metabolismo de la homocisteína como en el metabolismo de los neurotransmisores y otras muchas reacciones metabólicas.

2. Deficiencia de dihidrofolato reductasa

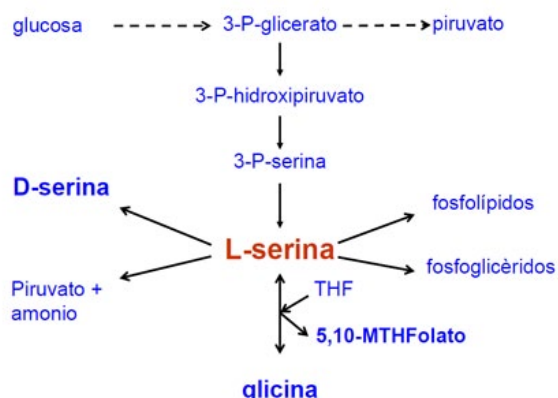
Es una enfermedad autosómica recesiva causada por el gen DHFR. Da lugar a anemia megaloblástica (con grandes células rojas) o pancitopenia (escasez de células rojas, blancas y plaquetas en la sangre), signos neurológicos muy variados (microcefalia, epilepsia refractaria, dificultades de aprendizaje, alteración en la sustancia blanca cerebral y atrofia cerebral/cerebelosa). En sangre el folato es normal y en LCR se observa un 5-MTHF muy bajo.

Los pacientes muestran una buena respuesta al tratamiento oral con ácido fólico, con mejorías tanto desde el punto de vista de las alteraciones de la sangre, como de las neurológicas.

3. Deficiencia de serina

El déficit de serina da lugar a concentraciones bajas de 5-MTHF. El tratamiento se basa en la suplementación con serina pero, en algunos casos pueden necesitar suplementos con ácido fólico.

Metabolismo de la serina



4. Deficiencia de PCFT1

Conocido también como malabsorción hereditaria de folato, se trata de una condición con herencia autosómica recesiva. Da lugar a un nivel de folato muy bajo en sangre y en LCR. Las manifestaciones son muy tempranas en la vida del paciente e incluyen anemia, anorexia, dificultad

respiratoria, epilepsia, retraso del habla, diarrea, úlceras bucales, fallo de medro, infecciones frecuentes. En esta enfermedad el tratamiento con ácido fólico puede mejorar la sintomatología.

5. Deficiencia de FOLR1

Es una enfermedad autosómica recesiva que suele aparecer en la infancia en pacientes previamente sanos. Se puede manifestar por regresión en el desarrollo neurológico (pierden capacidades ya adquiridas), trastornos del movimiento, epilepsia, alteraciones en la sustancia blanca cerebral. Aunque en sangre los valores de folato son normales, en LCR son muy bajos. Esta enfermedad está causada por un defecto genético en gen FOLR1 que codifica el receptor de folato FR α (ver apartado de absorción y distribución). El tratamiento con ácido fólico puede mejorar los síntomas y las alteraciones de la sustancia blanca cerebral.

6. Defectos de la cadena respiratoria mitocondrial

Se trata de un gran número de defectos causados por mutaciones en el DNA nuclear o bien en el DNA mitocondrial y que dan lugar a que no se produzca bien la energía en forma de ATP en la mitocondria.

Hay una enfermedad característica en la que se presenta DFC, el síndrome de Kearns-Sayre, una enfermedad mitocondrial que se presenta antes de los 20 años con síntomas neurológicos, oftalmológicos y cardiológicos. El tratamiento con ácido fólico ha demostrado mejorar su evolución.

Además del síndrome de Kearns-Sayre hay otras enfermedades de la cadena respiratoria en la que también se encuentra DFC aunque en ellas no se ha demostrado todavía que la suplementación de folato modifique el curso clínico, algo que sí que ocurre en el síndrome de Kearns-Sayre.

Las diferentes enfermedades que asocian DCF son enfermedades hereditarias que, no tratadas, pueden conllevar graves consecuencias. Sin embargo, en muchos casos, el diagnóstico y tratamiento tempranos pueden mejorar mucho el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes.



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