



DIAGNÓSTICO DE HIPERMETIONINEMIA POR SCREENING DE AMONOÁCIDOS

DIAGNOSIS OF HYPERMETIONINEMIA BY SCREENING OF AMMONIAIDS

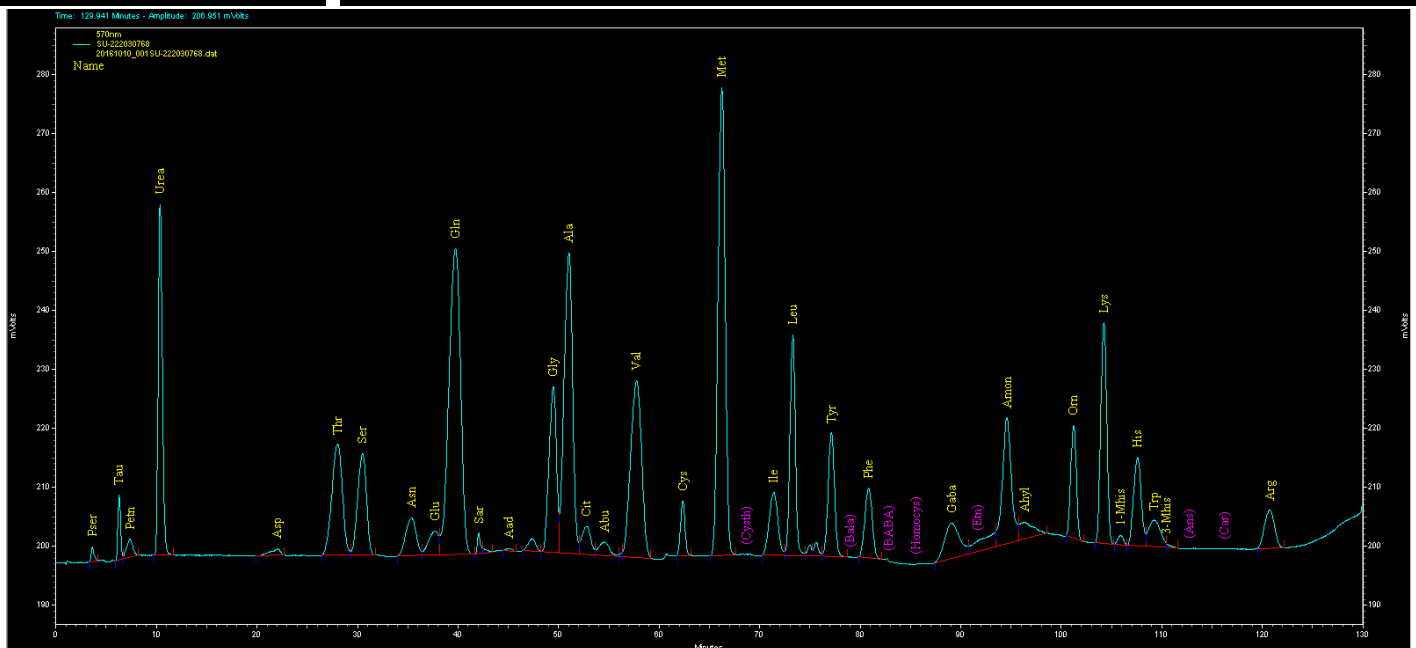


Figura 1. Espectro de aminoácidos.

Figure 1. Amino acid spectrum.

Autores

Irene Hidalgo Mayoral
Daniel Párraga García
Aitor Delmiro Magdalena

Filiación

Servicio de Bioquímica Clínica.
Hospital Universitario 12 de
Octubre, Madrid.

Fecha de publicación

28 diciembre 2017

Páginas

Páginas 3-7

En la actualidad están en marcha en todo el territorio nacional diferentes programas para la detección precoz de enfermedades congénitas endocrino-metabólicas (ECM). En la Comunidad de Madrid se realiza a todos los recién nacidos el siguiente cribado neonatal:

- Hipotiroidismo congénito
- Fenilcetonuria
- Hiperplasia suprarrenal congénita.
- Drepanocitosis.

Nowadays different programs of newborn screening for inherited metabolic and endocrine disorders (IMED) have been implemented in Spain. The screening performed in la Comunidad de Madrid is based on the following conditions:

- Congenital hypothyroidism
- Phenylketonuria
- Congenital suprarrenal
- Sickle cell disease
- Cystic fibrosis

- Fibrosis quística.
- ECM de aminoácidos (Jarabe de Arce, Tirosinemia tipo I).
- ECM de ácidos grasos (Deficiencia de: carnitina, acil-CoA deshidrogenasa de cadena media, 3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga, acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga).
- ECM de ácidos orgánicos (Deficiencia de β -cetotilasa, Aciduria 3-hidroxi-3-metil glutárica y acidemias glutárica tipo I, isovalérica, metilmalónicas y propiónica).
- Amino acid IMED (Maple syrup disease, Tyrosinemia I).
- Fatty acids IMED (Deficiency of: carnitine, long and medium chain fatty acil-CoA DHasa and long chain fatty acid 3-hidroxi-acil-CoA DHasa).
- Organic acids IMED (β -cetotilase deficiency, 3-hydroxy-3-methyl glutaric aciduria and isovaleric, methylmalonic and propionic acidemia).

Uno de estos errores del metabolismo de aminoácidos es la hipermetioninemia, que cursa con una elevación de los niveles en sangre y orina de este aminoácido azufrado. Nuestro estudio incluye 513 pacientes a los que se les solicitó un perfil de aminoácidos en el Hospital Universitario 12 de Octubre, que cubre el área sur y sureste de Madrid. Estableciendo como punto de corte 400 $\mu\text{mol/L}$ la frecuencia de hipermetioninemia fue de 3/513.

Presentamos el caso de un varón de 11 meses de edad en seguimiento por hipermetioninemia diagnosticada en el cribado neonatal.

El estudio metabólico se lleva a cabo mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con columna de intercambio catiónico y marcaje de aminoácidos con ninhidrina, utilizando como muestra el plasma de sangre venosa periférica en tubo con EDTA. El espectro de los aminoácidos analizados se muestra en la figura 1. La concentración en plasma de metionina fue de 421 $\mu\text{mol/L}$ (valores de referencia: [15-45]).

Se ha descrito que la causa genética más común de hipermetioninemia aislada en recién nacidos se debe a un déficit de la enzima MAT1A (metionin adenosil transferasa) implicada en el ciclo

One of these errors of the amino acid metabolism is hypermethioninemia, characterized by high levels of methionine in blood and in urine. Our study includes 513 patients whose amino acid analysis were performed at Hospital Universitario 12 de Octubre, which covers the south and southeast of Madrid. The frequency of the event is 3/513 (cutoff: 400 $\mu\text{mol/L}$).

An eleven-month-old boy diagnosed of hypermethioninemia by neonatal screening.

The metabolic study was performed by cation-exchange HPLC with ninhydrin post-column derivatisation, using plasma (EDTA) as sample. The list of amino acids is shown in Fig1. Plasma methionine concentration is 421 $\mu\text{mol/L}$ [15-45].

It is known that the most common genetic cause of persistently elevated methionine in newborns is the methionine adenosyltransferase (MAT1A) deficiency, involved in the methionine cycle¹. Its function is to catalyze the synthesis of S-adenosylmethionine (AdoMet or SAM), which is the major donor of methyl groups for cell processes (Fig2). Furthermore, it is essential to regulate sulfur amino acid, vitamin B12 and folate metabolism, and liver function².

de la metionina¹. Su función es catalizar la síntesis de S-adenosil metionina (AdoMet ó SAM), principal donante de grupos metilo en procesos celulares (figura 2), indispensable en la regulación del metabolismo de los aminoácidos azufrados, las vitaminas B12 y folato y en la función hepática².

Methionine and Folate Cycles in Human Liver

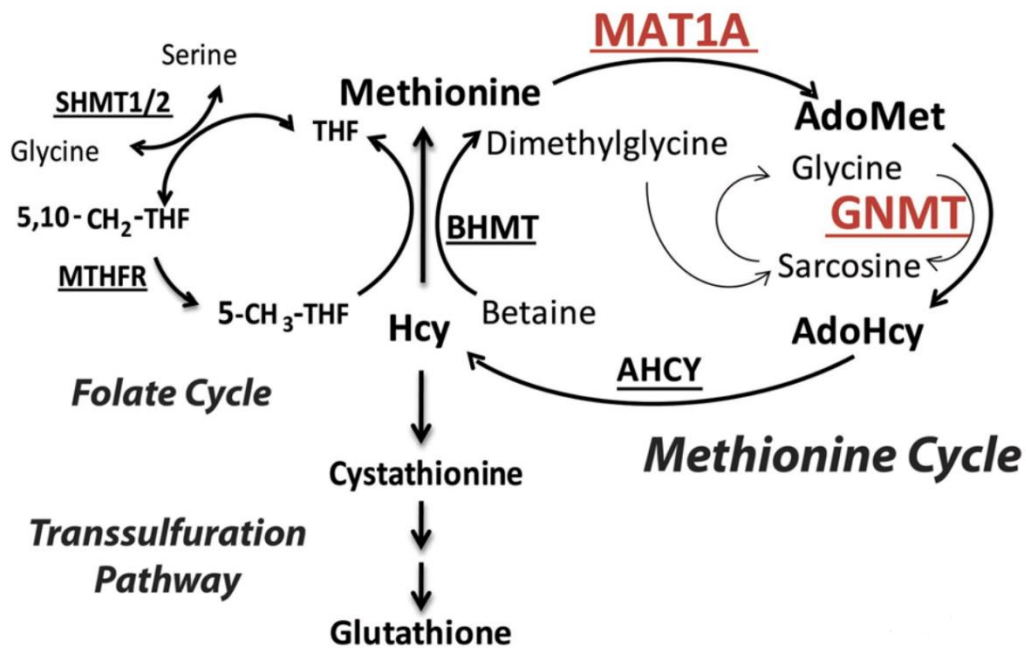


Figura 1. Ciclo de la metionina³. Figure 1. Methionine cycle³.

La estructura de la enzima MAT está altamente conservada a lo largo de la evolución. Se conocen 3 isoformas codificadas por los genes *MAT1A* (codifica MAT I y MAT III) y *MAT2A* (Codifica a MAT II). *MAT1A* (Chr 10:80,271,819-80, 290,002 GRch38 Assembly) se expresa fundamentalmente en el hígado humano, si bien se han descrito en páncreas y en pequeñas cantidades en otros tejidos como cerebro. MAT II sólo se expresa en hígado fetal⁴.

The structure of the enzyme has been highly conserved during evolution. There are three known isoforms, which are encoded by *MAT1A* gene (encoding MAT I and MAT III) and *MAT2A* gene (encoding MAT II). *MAT1A* (Chr 10:80,271,819-80, 290,002 GRch38 Assembly) is mainly expressed in human liver, although its expression has been reported in pancreas and in small amounts in other tissues such as brain. MATII is only expressed in fetal liver⁴.

Se realizó estudio genético al paciente mediante secuenciación masiva, y posterior confirmación por secuenciación capilar (Sanger). Se encontró una mutación en heterocigosis en el gen *MAT1A* (c.791G>A; p.Arg264His), sin descartarse posibles mutaciones en regiones no estudiadas del gen ni grandes deleciones. Se confirmó, con el estudio genético de los padres, la presencia de esta mutación en el alelo materno. Esta variante está asociada a un patrón de herencia dominante y es clínicamente benigna. El paciente se encuentra asintomático, con buen estado general, y un correcto grado de crecimiento y desarrollo. No precisa medidas farmacológicas ni restricciones dietéticas, y se alimenta vía lactancia materna.

La hipermetioninemia constituye una alteración del metabolismo de los aminoácidos, de escasa prevalencia. Su etiología es variada, incluyendo causas genéticas como Tirosinemia I por déficit de fumarilacetoacetato hidrolasa (FAH), homocistinuria por déficit de cistationina beta sintasa (CBS), deficiencia de glicina N-metiltransferasa (GMNT) y deficiencia de S-Adenosil-homocisteina hidrolasa (AHCY); y causas no genéticas como enfermedad hepática, prematuridad o elevada ingesta del propio aminoácido.

Existen dos patrones de herencia: autosómica dominante y autosómica recesiva¹. La forma mayoritaria es la primera, clínicamente benigna y caracterizada principalmente por la mutación p.Arg264His en el gen *MAT1A*. La forma recesiva es minoritaria y sintomática, en algunos casos se produce una desmielinización cerebral progresiva que induce retraso psicomotor, mental, distonías, cefaleas, nistagmos y dificultades para el aprendizaje y adquisición del lenguaje. Cuando la hipermetioninemia es mayor de 600 $\mu\text{mol/L}$, puede aparecer olor corporal y aliento desagradable debido a la presencia abundante de dimetilsulfuros.

Genetic analysis were performed using massive sequencing and afterwards they were confirmed by Sanger sequencing. *MAT1A* heterozygous mutation c.791G>A (p.Arg264His) was identified. However, neither the possibility of mutations in other regions of the gene nor the possibility of great rearrangements can be dismissed. The family study confirmed the mutation of the maternal allele. This variant is associated with dominant inheritance and is clinically benign. The patient remains asymptomatic and grows and develops appropriately. No treatment is required and he continues to be breastfed.

Hypermethionine is a low prevalence inborn disorder of amino acid metabolism. It has a wide range of etiologies, including: genetic conditions, such as fumarilacetoacetate hydrolase (FAH), Homocystinuria due to cystathionine β -synthase deficiency (CBS), Glycine N-methyltransferase deficiency (GNMT) and S-adenosylhomocysteinehydrolase deficiency (AHCY); and non-genetic conditions, such as liver disease, prematurity or high intake of the amino acid itself.

There are two inheritance patterns: an autosomal dominant manner and an autosomal recessive manner¹. The first one, more frequent and clinically benign, is characterized by mutation p.Arg264His in the *MAT1A* gene. The recessive form is less common and occasionally symptomatic: it is characterized by progressive brain demyelization leading to psychomotor and mental retardation, dystonia, cephalgia, nystagmus and learning and language acquisition difficulties. Methionine concentrations beyond 600 $\mu\text{mol/L}$ may cause bad body odor due to high levels of dimethyl sulfide.

Given most individuals are asymptomatics, the disorder requires no treatment⁴. Only severe cases with neurological features justify a dietary methionine

Dado que la mayoría de casos de deficiencia de MAT son asintomáticos, no se requiere tratamiento⁴. Únicamente ante hipermetioninemias importantes con clínica neurológica se lleva a cabo una restricción del aminoácido en la dieta. En el caso de problemas durante la restricción también se valora la suplementación con SAM, que podría ser útil para normalizar los valores de metionina.

El laboratorio desempeña un papel fundamental en el abordaje de las hipermetioninemias. Se puede detectar de forma precoz a los pacientes afectados gracias a los programas de cribado neonatal y es posible realizar un correcto seguimiento temprano de los mismos para evitar o minimizar posibles daños futuros.

La deficiencia de *MAT1A* es una alteración genética generalmente asintomática, en la que una correcta monitorización clínica y bioquímica de los casos detectados es importante para evaluar la conveniencia de una posible suplementación con SAM o algún grado de restricción proteica. También es de interés realizar un estudio de metioninemia en los padres, ya que podría ser de ayuda para orientar el diagnóstico y el tratamiento.

restriction. If adverse effects due to the restriction appear, supplementary treatment of SAM might be useful.

Laboratory plays a critical role in the medical approach to hypermethionine disorders. It allows their early detection by neonatal screening programs and a suitable monitoring of the affected, in order to reduce future symptoms.

Although *MAT1A* deficiency is a generally asymptomatic genetic disorder, clinical and biochemical monitoring of the affected cases seem important to evaluate the suitability of a potential SAM supplementation or some degree of protein restriction. Also, family studies can be of interest, orientating the diagnostic and treatment.

Bibliografía/References:

1. Fitzgerald SCK, Ficicioglu BWC. Thirteen Patients with *MAT1A* Mutations Detected Through Newborn Screening: 13 Years ' Experience. *JIMD Reports*. 2014;71-6.
2. Chien Y, Abdenur JE, Baronio F, Bannick AA, Corrales F, Couce M, et al. Mudd ' s disease (*MAT I / III* deficiency): a survey of data for *MAT1A* homozygotes and compound heterozygotes. *Orphanet Journal of Rare Diseases*; 2015;1-21.
3. Ji Y, Nordgren KKS, Chai Y, Hebring SJ, Jenkins GD, Abo RP, et al. Human Liver Methionine Cycle: *MAT1A* and *GNMT* Gene Resequencing, Functional Genomics, and Hepatic Genotype- Phenotype Correlation; 2012;40(10):1984-92.
4. Furujo M, Kinoshita M, Nagao M, Kubo T. Methionine adenosyltransferase I/III deficiency: Neurological manifestations and relevance of S-adenosylmethionine. *Mol Genet Metab*. Elsevier Inc.; 2012;107:253-6.