

Irmãos adolescentes com Doença Neurocognitiva Progressiva

David Haarbuerger^{1,*}, Rudi Renison², Surita Meldau¹, Roland Eastman² and George van der Watt¹

Afiliação dos Autores

¹ *Division of Chemical Pathology, Grootte Schuur and Red Cross War Memorial Children's Hospitals, National Health Laboratories Service, University of Cape Town;*

² *Division of Neurology, Grootte Schuur Hospital, University of Cape Town.*

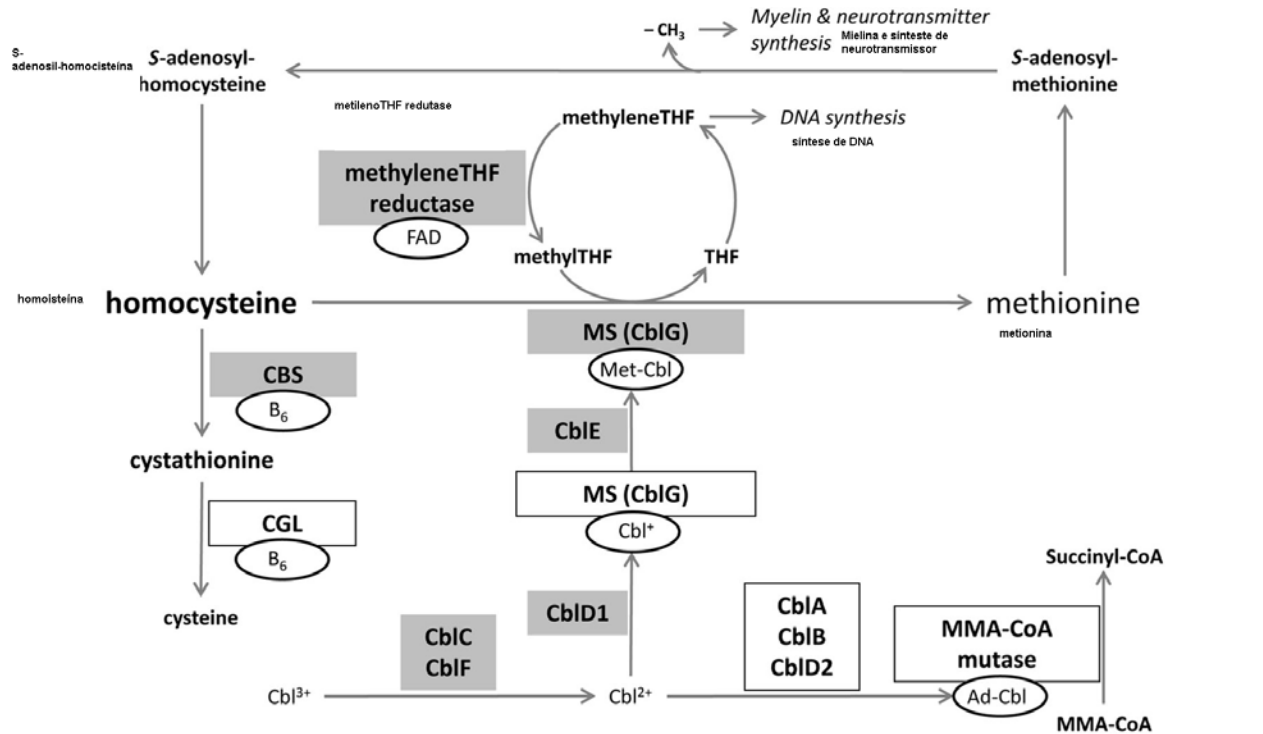
* Endereço para correspondência do Autor: C17 NHLS Laboratory, Grootte Schuur Hospital, Private Bag, Observatory, 7937, South Africa. Fax +27-21-404-4105; e-mail david.haarburger@uct.ac.za.

DESCRIÇÃO DO CASO

Dois irmãos foram encaminhados para propedêutica por deterioração neurológica progressiva. O irmão mais velho era um menino de 16 anos que tinha sido assintomático até 9 anos de idade, quando ele desenvolveu dificuldade ao caminhar que evoluiu para um estado ligado a cama, seguido de regressão da função cognitiva e convulsões tônico-clônicas. O irmão mais novo era uma menina de 14 anos de idade, com o início dos sintomas semelhantes com a idade de 6 anos. Os irmãos eram os mais velhos dos seis filhos de uma família sem história de consangüinidade. Ambas as crianças tinham alimentação com alta quantidade de carboidratos (milho) com acesso esporádico a produtos frescos e de proteína animal. Tinham chegado ao desenvolvimento normal até o início dos sintomas. Ambas as crianças tinham sido tratados sem sucesso

com valproato de sódio. No exame, eles demonstraram habilidades de comunicação mínimas e comprometimento cognitivo grave. Eles tiveram paralisia espástica de todas as extremidades.

Eletroencefalografia no irmão mais velho revelou focos altamente potencialmente epileptogênico, e uma tomografia computadorizada de cérebro demonstrou marcada atrofia cerebral com substância branca mínima. Investigações laboratoriais iniciais, incluindo uma contagem completa do sangue, medição de eletrólitos e uréia, e testes de tireóide e função hepática, estavam todos dentro de intervalos de referência. Sorologia para sífilis foi negativa. Rastreamento de doenças metabólicas hereditárias incluiu medidas de aminoácidos no plasma e de ácidos orgânicos na urina. Resultados laboratoriais selecionadas do menino mais velho são fornecidos na Tabela 1.



	Vitamin B12 deficiency	Folate deficiency	CBS deficiency	MTHFR deficiency	CblC, CblF	MS deficiency, CblE, CblD1
Homocysteine	Increased <small> aumentado</small>	Increased	Highly increased <small> altamente aumentado</small>	Highly increased	Increased	Increased
Methionine <small> metionina</small>	Normal <small> normal</small>	Normal	Increased <small> aumentado</small>	Low-normal <small> normal-baixo</small>	Normal	Low-normal
Methylmalonic acid	Increased <small> aumentado</small>	Normal	Normal	Normal	Increased	Normal
Macrocytosis	Present <small> presente</small>	Present	Absent <small> ausente</small>	Absent	Present	Present

Fig. 1. Visão Geral do metabolismo da homocisteína com pontos de potenciais defeitos em destaque em cinza.

Os achados laboratoriais também são mostrados. Ad-CBL, adenosilcobalamina; B6, fosfato de piridoxal; CBL, cobalamina; CBS, cistationina-β-sintase; CGL, cistationina γ-liase; FAD, flavina adenina; Hcy, homocisteína; MC, macrocitose; Met, metionina; Met-CBL, metilcobalamina; MMA, ácido metilmalônico; MS, metionina sintase; THF, tetra-hidrofolato; normal, dentro do intervalo de referência; abaixo do normal, próximo do limite inferior do intervalo de referência.

QUESTÕES A CONSIDERAR

1. Qual a causa mais comum de homocisteína altamente elevada (>50 μmol/l) ?
2. Quais deficiências nutricionais estão associadas com concentrações altas de Homoisteína?
3. Quais os efeitos deletérios de concentrações de homoisteína elevadas no plasma?

DISCUSSÃO

HOMOCISTEÍNA

A homocisteína é um aminoácido não essencial, não formador de proteína, contendo tiol que é facilmente oxidado no sangue a homocistina e outros dissulfídeos. Apenas 1% é encontrado em sua forma reduzida livre. A única fonte de homocisteína em seres humanos é a desmetilação do aminoácido essencial, metionina, através de compostos intermediários 2, S-adenosilmetionina (SAM) 3 e S-adenosilhomocisteína (HAS). A homocisteína pode ser regenerada em metionina pela via remetilação ou irreversivelmente degradado a cisteína via transulfuração.

As concentrações plasmáticas aumentadas de homocisteína produzem efeitos deletérios através de vários mecanismos (1). A homocisteína

pode reagir com o oxigênio molecular, gerando homocistina e espécies reativas de oxigênio. Também pode formar dissulfídeos com proteínas produzindo proteínas tioladas. Extensa tiolação afeta a função de proteínas e enzimas. Além disso, a homocisteína, em altas concentrações pode condensar para formar uma tiolactona que pode pós-translacionalmente modificar resíduos de lisina, formando proteínas homocisteiniladas que são propensas a multimerização, modificações estruturais, e a desnaturação (2). Homocisteinilação de enzimas também pode resultar na perda completa da atividade.

HIPERHOMOCISTEINEMIA

A hiperhomocisteinemia é bastante comum, ocorrendo em cerca de 5% da população. A maioria dos casos são adquiridos, e deficiências nutricionais de vitamina B12, vitamina B6 ou folato conta para quase dois terços de todos os casos (3). O ácido fólico é necessário para a remetilização de homocisteína (Fig. 1), e a sua insuficiência é a causa predominante de hiper-homocisteinemia. A vitamina B12 e, em menor extensão, insuficiência vitamina B6 resulta num aumento das concentrações de homocisteína, porque eles são co-factores para metionina sintase e cistationina sintase, respectivamente. A riboflavina é necessária para a enzima metilenotetrahydrofolato redutase flavina-dependente (MTHFR), embora o seu papel na regulação da concentração de homocisteína parece menos importante. Outras causas de hiperhomocisteinemia adquirida incluem doença renal e drogas tais como o metotrexato, o óxido nítrico, e certos agentes antiepilépticos.

Hiperhomocisteinemia herdada ocorre em formas leves (<50 mmol / L) ou graves (> / L 50 nmol) , com base em concentrações totais plasmáticas de homocisteína. Causas da forma leve incluem 677C> T (Ala222Val) e 1298A> C (Glu429Ala) mutações do gene da 4 metilenotetrahydrofolato redutase (NAD () H P) (MTHFR) , causando deficiência de MTHFR parcial. A mutação 677C> T produz uma proteína termolábil, com uma redução de 70% na atividade da enzima em homocigotos. A causa mais comum de hiperhomocisteinemia grave é herdada e deficiência de cistationina β-sintase (homocistinúria clássica, do tipo I), que tem uma prevalência de entre 1 em 200 000 e 1 em 335 000 (4). As causas menos comuns são a deficiência da

MTHFR, defeitos de metionina sintase [que envolvem mutações em metiltransferase 5-metiltetrahydrofolato-homocisteína (MTR, também conhecido como CblG)], e os defeitos no metabolismo da vitamina B12, tal como as mutações em metionina sintase redutase [5-methyltetrahydrofolate- redutase homocisteína metiltransferase (MTRR, também conhecido como CBLR)] e o CblD-1-variante defeito do acidúria metilmalónica (deficiência de cobalamina) cblD tipo, com homocistinúria gene (MMADHC).

ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE

A apresentação clínica da doença neurocognitiva progressiva juvenil-início em 2 irmãos adolescentes sugeriu uma alta probabilidade de uma desordem metabólica hereditária. O achado de hiperhomocisteinemia grave sugeriu um distúrbio do metabolismo da homocisteína. Deficiência de cistationina β-sintase foi considerada improvável, porque as anormalidades típicas osteomusculares (de ossos longos de crescimento excessivo, palato alto, dentição lotada) e subluxação de lente estavam ausentes (4). A deficiência de vitamina foi excluído pelos resultados de concentrações dentro de intervalos de referência para folato de células vermelhas, vitamina B12 no soro, cistationina no plasma , juntamente com a ausência de macrocitose. Além disso, as concentrações de ácido metilmalónico na urina e 2-metilcitrate dentro de intervalos de referência fazem com que a deficiência de vitamina B12, juntamente com um número de distúrbios do metabolismo da vitamina B12, sejam improváveis. Das restantes causas hereditárias raras de hiperhomocisteinemia grave, apenas a deficiência da MTHFR foi consistente com o laboratório e os resultados clínicos.

Atividade de MTHFR foi determinada em cultura de pele nos fibroblastos. Em ambos os casos, a atividade da enzima MTHFR foi <5% que nos controles. Sequenciamento genético revelou homocigose para c760C> T (Pro254Ser) mutação no gene MTHFR. Rastreamento familiar confirmou ambos os pais como portadores da mesma mutação, e um irmão adicional ainda assintomático, homocigoto de 6 anos de idade, também foi identificado.

O achado de uma mutação homocigota para uma desordem recessiva rara em uma família de não consanguíneos foi surpreendente. Apesar de 182 amostras de DNA não relacionadas adicionais de

indivíduos da mesma ascendência terem resultados negativos para a mutação, um efeito fundador recentemente introduzido permanece uma possibilidade. Ambos os irmãos afectados foram iniciadas com alta dose (20 mg diários) de folato, e até 3 meses após convulsões tinham resolvido até ao ponto em que o valproato de sódio pode ser retirado. A função cognitiva melhorou ligeiramente em ambos os casos, mas infelizmente espasticidade permaneceu.

DEFICIÊNCIA DE MTHFR

MTHFR é uma enzima citoplasmática que catalisa a redução de metilenotetrahidrofolato para metiltetraidrofolato (metilTHF). Deficiência de MTHFR (MIM 236250), uma doença autossômica recessiva, é o erro inato de metabolismo do folato mais comum, apresentando-se com uma série de complicações neurológicas e vasculares. Mais de 150 pacientes e mais de 50 mutações causadoras de doenças têm sido relatados (5, 6). A gravidade do curso clínico correlaciona-se bem com a idade de início e da atividade enzimática residual, e três formas foram descritas (7). A forma infantil precoce é rapidamente progressiva e apresenta, no primeiro ano de vida com hipotonia, letargia, falta de apetite, apnéia, convulsões e microcefalia. A forma infantil de início precoce afeta crianças de 1-10 anos de idade, e normalmente se apresenta com atraso no desenvolvimento, distúrbio da marcha, ataxia e convulsões. Fraqueza, paralisia espástica, sinais piramidais, combinados com resultados de coluna dorsal, alterações sensoriais e defeitos da fala são mais variáveis de estarem presentes e eventos trombóticos e deslocamento da lente são raros. A forma adulta tem uma apresentação semelhante à forma infantil, mas a neuropatia periférica e sintomas psiquiátricos também são evidentes.

PATOFISIOLOGIA

Hiperhomocisteinemia grave está associada com a aterosclerose precoce e trombose arterial e venosa. As principais causas de morbidade e mortalidade são tromboembolismo, acidente vascular cerebral, trombose arterial periférica e infarto do miocárdio. Baixas concentrações de metionina e de homocisteína também resultam numa proporção elevada HAS-a-SAM, que inibe mais de 115 diferentes reacções de metilação, incluindo a síntese

de neurotransmissores, metilação pós-tradução da proteína básica da mielina, e a metilação do DNA, o que é essencial para a regulação da epigenética e expressão do gene (8). Atrofia cerebral e mudanças na substância branca ocorrem secundariamente à desmielinização e patologia vascular. Todos estes fatores são propostos para contribuir para a neuropatologia desta doença. Além disso, entre os folatos naturais, apenas metilTHF atravessa a barreira hemato-encefálica em quantidades significativas, resultando em concentrações de folato cérebro funcionalmente baixas (9).

TRATAMENTO

O diagnóstico precoce e a intervenção pode modificar a evolução neurológica associada à deficiência de MTHFR grave (5). O objetivo do tratamento é para ignorar o defeito remetilação, corrigindo assim os parâmetros bioquímicos e assegurar o desenvolvimento neurológico normal. Isto é conseguido através da substituição de metilTHF e metionina, resultando na correcção da deficiência de metionina e uma redução da homocisteína no plasma. Cobalamina e piridoxina são complementados para melhorar apuramento homocisteína, e riboflavina é administrada para impulsionar qualquer atividade MTHFR residual. Carnitina tem sido defendida por SAM é necessário para a sua síntese de novo. A homocisteína pode também ser metilada para metionina via alternativa doador de metilo, betaína. Isto ocorre através da enzima metiltransferase betaína-homocisteína, que está presente apenas no fígado e nos rins.

O tratamento precoce pode ter um desfecho favorável em termos de recuperação e prevenção de uma maior deterioração neurológica do desenvolvimento, mas os benefícios são consideravelmente mais modestos quando o tratamento é iniciado mais tarde, como neste caso.

SCREENING DE RECÉM-NASCIDO

Embora a evidência apoia claramente os benefícios do diagnóstico precoce e tratamento da deficiência completa MTHFR, triagem neonatal (NBS) para esta doença raramente é realizada. Triagem para homocistinúria baseia-se na identificação de metionina aumentada no plasma e não irá detectar homocistinúria não clássica. Tempo incorreto de coleta de amostras e baixas concentrações de

metionina no leite materno reduzem a sensibilidade diagnóstica deste teste. Casos de homocistinúria clássicos com concentrações de metionina dentro de intervalos de referência também têm sido descritos por NBS. Para resolver esse problema, a medição da homocisteína em protocolos NBS foi recentemente testado (10). Embora geralmente bem sucedido, as incertezas permanecem sobre a estabilidade da homocisteína e variações em sua concentração durante o período de recém-nascido. Até este tipo de triagem tornar-se um procedimento de avaliação, os médicos devem estar cientes de que a deficiência de MTHFR é um dos distúrbios metabólicos tratáveis não identificados pela atual NBS e, portanto, a homocisteína plasmática total deve ser considerada na avaliação laboratorial de um bebê ou criança com disfunção neurológica progressiva.

PONTOS PARA RELEMBRAR

- A causa mais comum da hiperhomocisteinemia grave é a deficiência herdada β -sintase cistationina (tipo homocistinúria I), mas outras causas hereditárias devem ser considerados, tais como deficiência de MTHFR e mutações MTR (CblG) e MTRR (CblE).
- As causas da hiper homocistenemia pode ser avaliada por medição da homocisteína, metionina, ácido metilmalônico e volume corpuscular médio das células vermelhas. Diagnóstico precoce e tratamento da deficiência completa MTHFR pode deter a progressão da doença e melhorar o prognóstico neurológico.
- Deficiência de MTHFR pode causar hiperhomocistenemia severa que não é identificado pela NBS atual e, portanto, devem ser incluídos no diagnóstico diferencial de um bebê ou criança com doença neurocognitiva progressiva.

Agradecimentos

Agradecemos ao professor Brian Fowler do Hospital Basel Crianças da universidade para realizar os estudos de enzimas.

Este manuscrito foi apresentado anteriormente como um poster no Congresso Anual da Associação Neurológica da África do Sul em 16 de março de 2012.

³ Abreviaturas não padronizadas:

SAM,
S-adenosilmetionina;
SAH,
S-adenosilhomocisteína;
MTHFR,
metileno tetrahidrofolato redutase;
metilTHF,
metiltetraidrofolato;
NBS,
screening de recém nascido.

⁴ Genes Humanos:

MTHFR,
metileno tetraidrofolato redutase (NAD(P)H);
MTR,
5-metiltetrahidrofolato- homocisteína metiltransferase;
MTRR,
5-metiltetrahidrofolato-homocisteína metiltransferase reductase;
MMADHC,
5-metiltetrahidrofolato-homocisteína metiltransferase reductase.

Contribuições Autor: Todos os autores confirmaram que têm contribuído para o conteúdo intelectual deste trabalho e que tenham cumprido os três requisitos seguintes: (a) contribuições significativas para a concepção e design, aquisição de dados, ou análise e interpretação dos dados; (b) elaboração ou revisão do artigo para o conteúdo intelectual; e (c) a aprovação final do artigo publicado.

Divulgação dos autores ou potenciais conflitos de interesse: os autores não declararam quaisquer potenciais conflitos de interesse.

Recebido para publicação 01 de junho de 2012.

Aceito para publicação em 04 de janeiro de 2013.

© 2013 A Associação Americana de Química Clínica

Referencias

1. Ramakrishnan S, Sulochana KN, Lakshmi S, Selvi R, Angayarkanni N. *Biochemistry of homocysteine in health and diseases. Indian J Biochem Biophys* 2006;43:275–83.
2. Jakubowski H. *The pathophysiological hypothesis of homocysteine thiolactone-mediated vascular disease. J Physiol Pharmacol* 2008;59:155–67.
3. Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, Rogers G, Bowman BA, Gunter EW, et al. *Serum total homocysteine concentrations in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1991–1994): population reference ranges and contribution of vitamin status to high serum concentrations. Ann Intern Med* 1999;131:331–9.
4. Oladipo O, Spreitsma L, Dietzen DJ, Shinawi M. *Increased homocysteine in a patient diagnosed with Marfan syndrome. Clin Chem* 2010;56:1665–8.
5. Schiff M, Benoist JF, Tilea B, Royer N, Giraudier S, Ogier de Baulny H. *Isolated remethylation disorders: do our treatments benefit patients? J Inher Metab Dis* 2011;34:137–45.
6. *The Human Gene Mutation Database.* <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/all.php> (Accessed June 2013).

7. Tsuji M, Takagi A, Sameshima K, Iai M, Yamashita S, Shinbo H, et al. *5,10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency with progressive polyneuropathy in an infant. Brain Dev* 2011;33:521–4
8. Lee CC, Surtees R, Duchon LW. *Distal motor axonopathy and central nervous system myelin vacuolation caused by cycloleucine, an inhibitor of methionine adenosyltransferase. Brain* 1992;115:935–55.
9. Levitt M, Nixon PF, Pincus JH, Bertino JR. *Transport characteristics of folates in cerebrospinal fluid; a study utilizing doubly labeled 5-methyltetrahydrofolate and 5-formyltetrahydrofolate. J Clin Invest* 1971;50:1301–8.
10. Gan-Schreier H, Kebbewar M, Fang-Hoffmann J, Wilrich J, Abdoh G, Ben-Omran T, et al. *Newborn population screening for classic homocystinuria by determination of total homocysteine from Guthrie cards. J Pediatr* 2010;156:427–32.

Comentários

Ivo Barić^{1, 2, *}

Afiliação dos Autores

¹ Department of Pediatrics, University Hospital Center Zagreb and

² University of Zagreb, School of Medicine, Zagreb, Croatia.

*Endereço para correspondência do Autor:

Department of Pediatrics, University Hospital Center Zagreb, Kišpatičeva 12, Rebro, 10000 Zagreb, Croatia. Fax +385-1-2376023; e-mail

ibaric@kbc-zagreb.hr.

Este relato de caso descreve um dos inúmeros exemplos de um desfecho trágico para uma desordem metabólica hereditária por causa de diagnóstico tardio. Este fato é adicionalmente doloroso porque a co-ocorrência de dois irmãos com sintomas semelhantes com a duração de anos não levou ao diagnóstico correto no tempo.

A história sublinha a necessidade de incluir a medição de homocisteína total em todos os pacientes com sintomas neurológicos inexplicáveis, particularmente por causa de distúrbios metabólicos associados à hiper serem tratáveis. Devido à baixa incidência de doenças metabólicas hereditárias e à experiência limitada relacionada com eles pela maioria dos médicos, os médicos muitas vezes consideram doenças metabólicas no final da lista de diagnósticos diferenciais. Há outras razões clássicas para o diagnóstico tardio de doenças associadas com hiperhomocisteinemia. Existe um conhecimento limitado que a homocisteína, como um marcador de várias doenças, deva ser incluída no rastreio

metabólico (como foi feito com aminoácidos e ácidos orgânicos), e ignorância que a homocisteína total não é medida por análise padrão de aminoácidos, mas tem de ser solicitado separadamente. Estas razões e o fato de que apenas homocisteína total representa adequadamente o depósito corporal de homocisteína poderia ser melhor destacado no artigo.

Ao discutir o diagnóstico diferencial de hiperhomocisteinemia, os autores mencionaram que a deficiência de cistationina β-sintase foi considerada improvável devido à ausência de sinais clínicos clássicos da doença (de ossos longos o crescimento excessivo, deslocamento da lente). No entanto, os leitores devem ser advertidos de que esta doença pode apresentar-se com apenas problemas vasculares. Vários outros pontos pode ser feitos relacionado com a Fig. 1. Em primeiro lugar, macrocitose não é confiável para distinguir as causas de hiper-homocisteinemia, porque o volume corpuscular médio depende de muitos fatores. Em segundo lugar, em pacientes com doenças hereditárias do metabolismo da cobalamina CbL e CbIF, metionina pode ser baixa. Em terceiro lugar, o defeito CbIJ foi descoberto recentemente, com resultados similares aos observados em CbIF.

Notas de Rodapé

Contribuições Autor: Todos os autores confirmaram que têm contribuído para o conteúdo intelectual deste trabalho e que tenham cumprido os três requisitos seguintes: (a) contribuições significativas para a concepção e design, aquisição de dados, ou análise e interpretação dos dados; (b) elaboração ou revisão do artigo para o conteúdo intelectual; e (c) a aprovação final do artigo publicado.

Divulgação dos autores ou potenciais conflitos de interesse: Após o envio do manuscrito, todos os autores preencheram o formulário de divulgação autor. Divulgações e / ou potenciais conflitos de interesse:

Emprego ou Liderança: Nenhum declarado.

Consultor ou papel consultivo: Nenhum declarado.

Da propriedade: Nenhum declarado.

Honorários: Nenhum declarado.

Financiamento de Pesquisa: I. Barić, conceder nenhuma. 108-1081870-1885 Ministério da Ciência, Educação e Desporto, República da Croácia.

Prova Pericial: Nenhum declarado.

Patentes: Nenhum declarado.

Recebido para publicação 04 de maio de 2013.

Aceito para publicação em 20 de maio de 2013.

© 2013 A Associação Americana de Química Clínica

Comentário

Dennis Dietzen*

Afiliação dos Autores

Department of Pediatrics, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO.

* Endereço para correspondência do Autor:
Washington University School of Medicine, Box 8116, One Childrens Place, Rm. 2N68, St. Louis, MO 63110. Fax 314-454-2274; e-mail dietzen_d@kids.wustl.edu.

Os casos de atraso ou regressão do desenvolvimento estão entre os mais comuns e desafiadores em pediatria. Características fenotípicas são inespecíficas e incluem distúrbios da marcha, déficit cognitivo, convulsões, derrames e sintomas psiquiátricos. Falha na detecção de distúrbios metabólicos tratáveis podem deixar os pacientes com insuficiência ao longo da vida. Programas de triagem neonatal não conseguem identificar de forma abrangente estas condições, por isso os médicos devem estar cientes da base bioquímica dessas condições e as ferramentas disponíveis para a detecção.

Grupos carbonil (= C = O) são metabolizados nas reações dependentes de biotina. O metabolismo de menos oxidação das unidades de carbono simples, tais como metilo (-CH₃), metileno (-CH₂-), e grupos methyldine (-CH =) são facilitados por folato. Espécies moleculares dependentes de folato incluem purinas, pirimidinas, creatina e mielina, que servem uma diversificada gama de funções celulares de síntese de DNA para o fornecimento de energia. O acúmulo de homocisteína é um indicador de diagnóstico sensível, mas não específico de metabolismo do folato interrompido. Homocisteinemia (Uria) pode resultar de deficiência nutricional, mutações na cistationina-β-sintase, ou erros no metabolismo do folato e cobalamina. Não há nenhuma panacéia para detectar e definir esses distúrbios metabólicos. Enquanto imunensaios direcionados para a homocisteína plasmática total são comumente disponíveis, as investigações metabólicas normalmente começam com perfis

abrangentes de aminoácidos, ésteres de carnitina e ácidos orgânicos. A homocisteína é detectado nos perfis de aminoácidos como seu homodímero oxidado, homocistina. Aumentos ligeiros da homocisteína, por conseguinte, não pode ser facilmente apreciado nos perfis metabólicos abrangentes. Concentrações de homocisteína nestes distúrbios são semelhantes, assim metabólitos adjuntos devem ser avaliados para determinar o mecanismo. Aumento de metionina está associado com defeitos cistationina-β-sintase, ao passo que uma concentração de metionina no plasma que está dentro ou abaixo do intervalo de referência sugere um mecanismo folato- ou cobalamina dependente. Ácido metilmalônico serve como um indicador do estado de cobalamina porque sua conversão em succinato requer adenosilcobalamina. Apesar da capacidade de definir o metaboloma com o aumento de resolução, abordagens de diagnóstico e tratamento ainda podem necessitar de análises genéticas. Em todos os casos, uma estreita colaboração entre o laboratório e clínico é essencial para um diagnóstico e tratamento a tempo.

Notas de Rodapé

Contribuições Autor: *Todos os autores confirmaram que têm contribuído para o conteúdo intelectual deste trabalho e que tenham cumprido os três requisitos seguintes: (a) contribuições significativas para a concepção e design, aquisição de dados, ou análise e interpretação dos dados; (b) elaboração ou revisão do artigo para o conteúdo intelectual; e (c) a aprovação final do artigo publicado.*

Divulgação dos autores ou potenciais conflitos de interesse: *Após o envio do manuscrito, todos os autores preenchido o formulário de divulgação autor.*

Divulgações e / ou potenciais conflitos de interesse:
Emprego ou Liderança: *D. Dietzen, AACC Conselho de Administração.*

Consultor ou papel consultivo: *Nenhum declarado.*

Da propriedade: *Nenhum declarado.*

Honorários: *Nenhum declarado.*

Financiamento de Pesquisa: *Nenhum declarado.*

Prova Pericial: *Nenhum declarado.*

Patentes: *Nenhum declarado.*

Recebido para publicação 22 de abril de 2013.

Aceito para publicação em 29 de abril de 2013.

© 2013 A Associação Americana de Química Clínica