

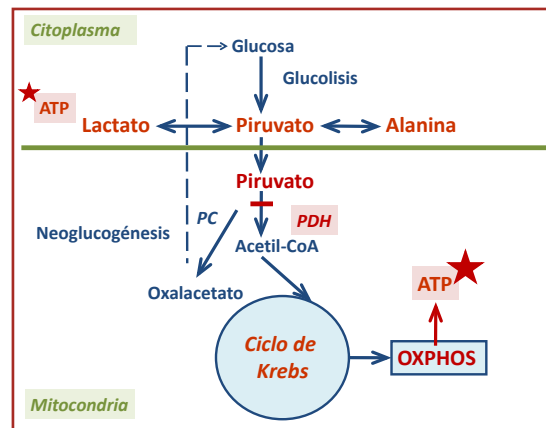
DEFICIENCIA DE PIRUVATO DESHIDROGENASA

¿QUÉ ES UNA DEFICIENCIA DE PIRUVATO DESHIDROGENASA?

Es una de las enfermedades más comunes del **metabolismo energético** causada por un defecto de la enzima **piruvato deshidrogenasa (PDH)**, que interfiere en un punto clave de la producción de energía, la entrada en el ciclo de Krebs.

¿QUÉ ES EL CICLO DE KREBS?

Es una serie cíclica de reacciones enzimáticas que tienen lugar dentro de la mitocondria, para producir energía en forma de ATP. Para ello funciona acoplado a la fosforilación oxidativa (OXPHOS) a través de la cadena respiratoria mitocondrial.



¿QUÉ ES EL PIRUVATO?

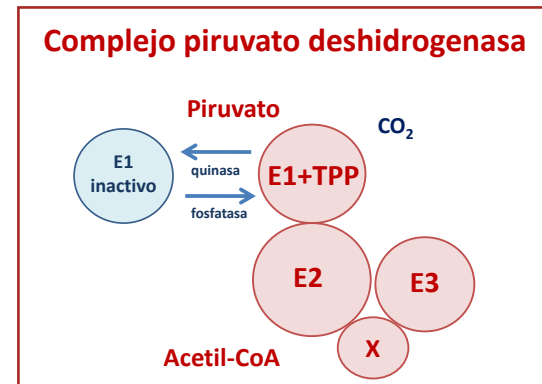
Es un compuesto muy importante para la célula ya que es un **sustrato clave** para la producción de energía. Antes de entrar en la mitocondria, puede convertirse en **lactato**, mediante una reacción anaeróbica (en ausencia o bajo aporte de oxígeno) de menor rendimiento de energía, cuando la vía principal está interferida. También puede convertirse en el aminoácido **alanina**.

Dentro de la mitocondria, puede transformarse, mediante la PDH, en **acetil-coenzima A (acetil-CoA)**, punto de entrada del **ciclo de Krebs** y de la produc-

DEFICIENCIA DE PIRUVATO DESHIDROGENASA

ción aerobia (con alto consumo de oxígeno) de energía dentro de la mitocondria a través de la fosforilación oxidativa, con elevado rendimiento en la producción de ATP. Además, mediante la **piruvato carboxilasa**, el piruvato puede transformarse en oxalacetato, lo que constituye el primer paso de la **neoglucogénesis** o formación de glucosa a partir del piruvato. El que se produzca una u otra de estas reacciones depende básicamente de las necesidades energéticas del organismo y del aporte de oxígeno para la producción de ATP.

¿QUÉ FUNCIÓN TIENE PDH?



PDH es un complejo multienzimático formado por múltiples copias de tres proteínas catalíticas y otras estructurales y reguladoras. Requiere, a su vez, diferentes coenzimas para su buen funcionamiento. Dada su enorme importancia en un punto clave de la producción de energía, está altamente regulada.

¿POR QUÉ SE PRODUCE UNA DEFICIENCIA DE PDH?

Se produce una deficiencia de PDH cuando alguna de las proteínas que constituyen el complejo PDH (E1 α , E1 β , E2 y E3) o de las proteínas reguladoras (fosfatasa) no se forman correctamente o bien cuando los componentes del complejo no se ensamblan bien entre ellos (proteína X) o se produce una deficiencia de alguno de los coenzimas impli-

DEFICIENCIA DE PIRUVATO DESHIDROGENASA

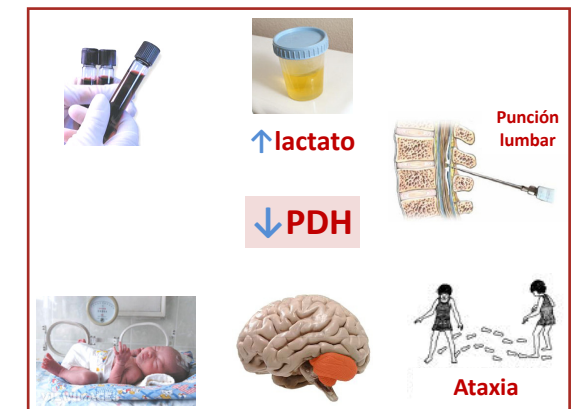
cados (tiamina, ácido lipoico, etc...). Todas estas proteínas están determinadas genéticamente (codificadas). Cuando se produce una mutación (cambio estable y hereditario) en el gen que codifica alguna de estas proteínas, ésta muestra alteraciones en su concentración o estructura que pueden alterar su función. Los defectos de las proteínas que constituyen el complejo PDH muestran una **herencia autosómica recesiva** a excepción del defecto de E1 α , cuyo gen codificante está localizado en el cromosoma X y por tanto muestra una **herencia ligada al cromosoma X**.

¿QUÉ CONSECUENCIAS TIENE LA DEFICIENCIA DE PDH?

La deficiencia de PDH provoca un bloqueo de la vía de oxidación aeróbica de piruvato que impide su transformación en acetil-CoA para iniciar el ciclo de Krebs. Por ello produce una **acumulación de lactato** en sangre, orina y sistema nervioso central. Se acumula también a veces la alanina en sangre y hay una disminución en la producción de energía.

¿CÓMO SE MANIFIESTA CLÍNICAMENTE UNA DEFICIENCIA DE PDH?

Las manifestaciones clínicas son muy heterogéneas debido, en parte, a la gran heterogeneidad genética. Una deficiencia de PDH puede causar al feto malfor-



DEFICIENCIA DE PIRUVATO DESHIDROGENASA

maciones del sistema nervioso (agenesia del cuerpo calloso) y retraso del crecimiento intrauterino. Un 35% de los pacientes presentan dismorfia.

Existen tres formas clínicas principales: la **forma neonatal grave**, con acidemia láctica severa y refractaria al tratamiento. La afectación neurológica es grave y el pronóstico es muy reservado. Presentan a veces síndrome de Leigh y/o atrofia cerebral.

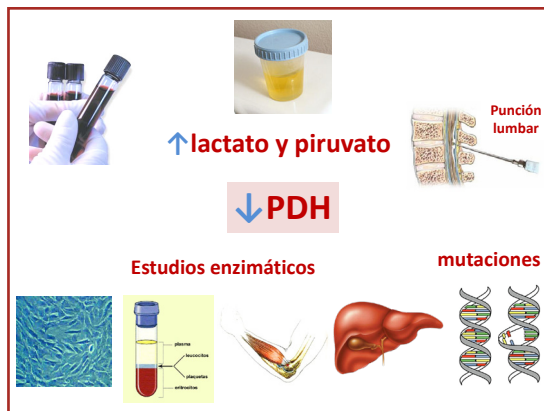
La forma moderada muestra un menor retraso psicomotor y una acidemia láctica más leve.

La forma tardía se caracteriza por ataxia o fatigabilidad y/o debilidad muscular. En ocasiones los pacientes pueden presentar hemiparesia y/o distonía.

CÓMO SE DIAGNOSTICA LA DEFICIENCIA DE PDH?

Debe considerarse este diagnóstico en pacientes con afectación neurológica precoz, de etiología desconocida, especialmente si se asocia a una elevación de lactato en plasma o líquido cefalorraquídeo (LCR) o a malformación congénita del sistema nervioso central. Así, es importante la determinación de lactato, **piruvato** y **aminoácidos (alanina)** en plasma y LCR. La relación lactato/piruvato acostumbra a ser normal, con ausencia de cuerpos cetónicos.

El diagnóstico requiere el **estudio enzimático** en fibroblastos u otros tejidos (músculo, hígado, leucocitos). Una vez confirmado el defecto del complejo se pueden determinar la actividad de las enzimas que lo forman (E1, E2, E3, X) o lo activan (fosfatasa).



DEFICIENCIA DE PIRUVATO DESHIDROGENASA

El diagnóstico definitivo requiere el **estudio genético**. Por todo ello, y debido a la enorme complejidad de PDH, el diagnóstico definitivo puede prolongarse bastante. El diagnóstico genético permite el consejo genético y el diagnóstico prenatal si se precisa.

¿TIENE TRATAMIENTO LA DEFICIENCIA DE PDH?

Existen algunos tratamientos que mejoran las alteraciones bioquímicas, pero no existe un tratamiento definitivo para la clínica de los pacientes con deficiencia de PDH.

Unos pocos pacientes han respondido al tratamiento con **tiamina**, por lo que es importante probarlo en todos los pacientes con esta deficiencia.

La **dieta cetogénica** basada en la ingesta aumentada de grasas, aumenta la producción de energía producida a partir de ellas. Ha mejorado las manifestaciones clínicas especialmente en algunos pacientes con actividad residual elevada y debut tardío.

La administración de **dicloroacetato** inhibe la actividad quinasa, inhibidora a su vez de PDH, activando así el complejo. Causa un descenso de la concentración de lactato, pero puede tener efectos secundarios indeseables (neuropatía periférica).

La administración de **arginina**, que actúa como chaperona alargando la vida media del complejo PDH mutado, ha obtenido mejoría clínica en algunos casos.

La deficiencia del complejo PDH causa una enfermedad grave. El diagnóstico y tratamiento precoces puede mejorar la calidad de vida de algunos pacientes.

Sant Joan de Déu
HOSPITAL MATERNOINFANTIL - UNIVERSITAT DE BARCELONA

Passeig Sant Joan de Déu, 2
08950 Èsplugues de Llobregat
Barcelona, Espanya
+34 93 253 21 00
Fax +34 93 203 39 59

www.hsjdbcn.org

© Hospital Sant Joan de Déu. Drets reservats.

Sant Joan de Déu

HOSPITAL MATERNOINFANTIL - UNIVERSITAT DE BARCELONA

DEFICIENCIA DE PIRUVATO DESHIDROGENASA

PDH

UNIDAD DE SEGUIMIENTO
DE LA PKU Y OTROS
TRASTORNOS METABÓLICOS
HOSPITAL SANT JOAN DE DÉU