

DEFICIÈNCIA DE PIRUVAT QUINASA

QUÈ ÉS LA DEFICIÈNCIA DE PIRUVAT QUINASA?

És un error congènit del metabolisme dels hematies (eritròcits o glòbuls rojos), que causa una anèmia hemolítica crònica.

QUÈ ÉS UNA ANÈMIA HEMOLÍTICA?

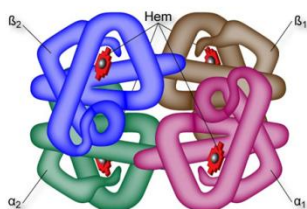
És una alteració que causa una baixa quantitat d'hemoglobina en sang. La hemoglobina és la proteïna principal de l'hematie, responsable del transport d'oxigen. Quan hi ha una anèmia, la capacitat de transport d'oxigen per part de la sang està limitada.

Hemòlisi és la paraula mèdica que s'utilitza per descriure un fenomen de destrucció massiva d'hematies i que acaba ocasionant una anèmia. Quan l'anèmia és causada per un procés d'hemòlisi s'anomena anèmia hemolítica i quan l'hemòlisi és mantinguda en el temps es parla d'anèmia hemolítica crònica.

Hematie



Hemoglobina



L'oxigen es fixa al grup Hem de la molècula d'hemoglobina

La degradació d'hematies dóna lloc a un augment en la quantitat de bilirubina en sang, ja que és un producte de degradació de l'hemoglobina.

QUÈ SÓN ELS HEMATIES I QUINES FUNCIONS TENEN?

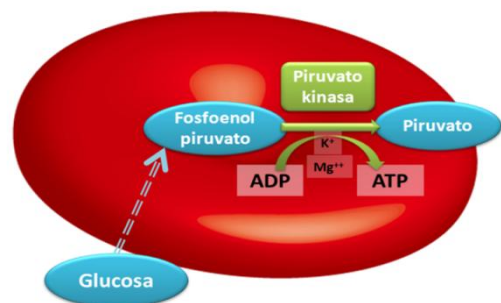
Els **hematies o glòbuls rojos** són cèl·lules de la sang anucleades (sense nucli). La seva funció principal és el transport d'oxigen als teixits. Aquest transport d'oxigen es realitza gràcies a una proteïna anomenada hemoglobina.

Els hematies tenen una estructura peculiar de disc bicòncav que els permet ser molt flexibles per travessar capil·lars sanguinis molt petits i arribar a tots els teixits. A més de no tenir nucli, tampoc tenen òrgànuls, com els mitocondris. Els mitocondris són uns òrgànuls cel·lulars que tenen la funció principal d'administrar energia a les cèl·lules. Els hematies no obtenen l'energia com les altres cèl·lules de l'organisme, sinó que depenen de la via de catabolisme de la glucosa: **la glucòlisi**.

QUÈ ÉS LA PIRUVAT QUINASA?

És un **enzim de la via glucolítica**, que, amb la seva activitat enzimàtica proporciona la meitat de l'energia (en forma de molècules d'ATP) produïda en el total de la via glucolítica en l'interior de l'hematie.

La manca d'energia en forma d'ATP fa que s'alteri l'equilibri dins de l'hematie i es perdi l'aigua i el potassi que hi ha al seu interior. Això dóna lloc a una deshidratació de l'hematie i la seva posterior ruptura cel·lular, sobretot quan això passa en l'hematie madur o quan està exposat a hipòxia (baixa quantitat d'oxigen), com sembla que té lloc en la melsa.

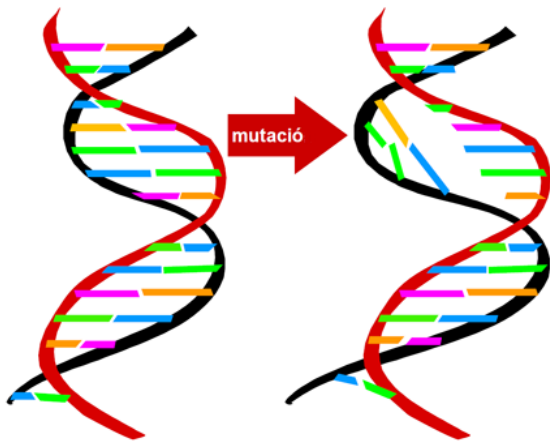


La formació de nous hematies també està alterada per aquesta deficiència enzimàtica.

QUÈ SIGNIFICA UN ERROR METABÒLIC?

Quan hi ha un error en el metabolisme, alguna de les reaccions implicades en ell no es produeixen amb l'eficàcia necessària i alguns processos es veuen afectats, com en aquest cas, la glucòlisi, és a dir, l'obtenció d'energia a partir de la via metabòlica de la glucosa.

PER QUÈ ES PRODUEIX UN DEFECTE DE PIRUVAT QUINASA DE CAUSA GENÈTICA?



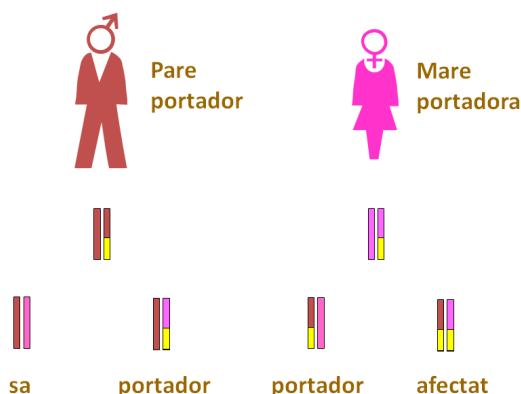
Cada un dels processos del metabolisme realitzat per enzims o transportadors cel·lulars del nostre cos està determinat genèticament (codificat). Tots heretem dels nostres pares la informació correcta o alterada que determina que es realitzi cadascuna d'elles.

La deficiència d'activitat d'una proteïna enzimàtica, transportadora o receptora relacionada amb el metabolisme es produeix degut a **mutacions** (canvis estables i hereditaris) en un gen determinat que codifica al transportador o receptor fent que no funcioni correctament.

La piruvat quinasa està codificada pel **gen PK-LR**.

El defecte de piruvat quinasa és un trastorn genètic d'**herència autosòmica recessiva**. Els pares són portadors de mutacions en el gen **PK-LR**, tot i que no pateixen els efectes de la deficiència enzimàtica. Si ambdós pares transmeten una mutació al nen, aquest tindrà un defecte de la proteïna PK, que alterarà les funcions cel·lulars relacionades amb la glucòlisi, l'única maquinària energètica dels hematies.

Herència autosòmica recessiva



Malgrat que les mutacions en **PK-LR** donen lloc a alteracions en els enzims dels hematies i cèl·lules del fetge, sembla que la deficiència en l'activitat enzimàtica és compensada en el cas del fetge però no en els hematies.

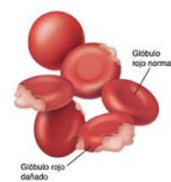
Hi ha unes 180 mutacions genètiques diferents descrites en el gen **PK-LR** i les més comuns són 1529A (EUA, Europa del nord i central), 1456T (Europa del sud) i 1468T (Àsia). Se sap que les manifestacions no sols depenen de la mutació i les característiques de la proteïna resultant, sinó també d'altres factors genètics, modificacions epigenètiques i post-traslacionals, capacitat de regeneració dels hematies, de la funció de la melsa, etc.

QUÈ LI PASSA A UN NEN/NENA QUE NEIX AMB UNA DEFICIÈNCIA DE PIRUVAT QUINASA?

La principal conseqüència del defecte de piruvat quinasa és una **anèmia hemolítica crònica**. El grau d'hemòlisi que associa la deficiència de piruvat quinasa és variable entre pacients, des d'una hemòlisi lleu que fins i tot pot resultar compensada, a processos d'hemòlisi greu i anèmia que pot comprometre la vida del pacient des del període neonatal i precisa transfusions freqüents. En alguns casos excepcionals i molt greus, s'ha presentat amb manifestacions ja en el moment del naixement en forma d'**hydrops fetal**. Freqüentment l'anèmia empitjora amb processos vírics.

Manifestacions clíniques de la deficiència de PK

Anèmia hemolítica



Hydrops fetal

Fallada de creixement



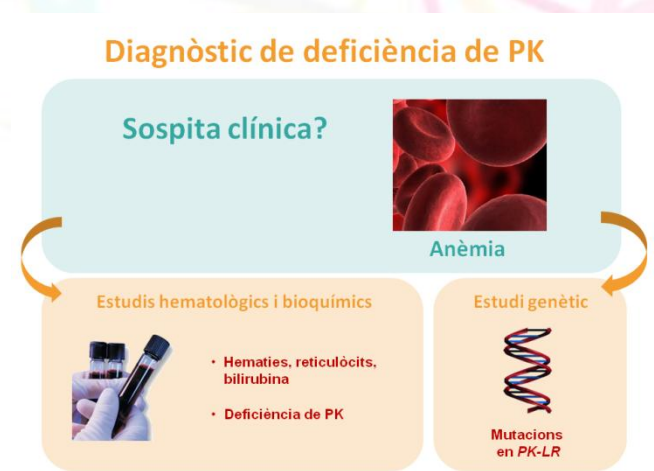
Ictericia

S'han descrit formes clíniques que associen retard i fallada en el creixement, litiasi en la vesícula biliar, icterícia (color grogós de la pell i escleròtica per augment de la bilirubina en sang), esplenomegàlia (augment de la mida de la melsa), sobrecàrrega de ferro...

COM ES REALITZA EL DIAGNÒSTIC DE LA DEFICIÈNCIA DE PIRUVAT QUINASA?

El diagnòstic d'aquesta malaltia es basa en la presentació clínica (anèmia, canvis en la melsa com un augment de grandària i congestió, icterícia ...) i els estudis analítics característics, incloent un **recompte d'hematies i de reticulòcits** (hematies immadurs), nivells de bilirubina, frotis de sang perifèrica, etc... Quan un hemograma mostra una hemoglobina baixa amb augment de reticulòcits i elevació de la bilirubina, és suggestiu d'anèmia hemolítica.

L'activitat enzimàtica de la piruvat quinasa en la majoria de pacients és d'un 5-25% del valor normal.



Finalment, el diagnòstic definitiu es realitza mitjançant estudis genètics que evidencien les mutacions en el *gen PK-LR*. Això possibilita un consell genètic i diagnòstic prenatal, si cal.

QUÈ CAL FER PER EVITAR LES CONSEQÜÈNCIES D'UNA DEFICIÈNCIA DE PIRUVAT QUINASA?

En el moment actual no hi ha un tractament curatiu per aquest error congènit del metabolisme dels hematies. Es realitzen tractaments de suport.

- Les **transfusions d'hematies** poden ser necessàries en cas d'anèmies severes, particularment en els primers anys de vida.
- Sovint l'**esplenectomia** (cirurgia per extirpar la melsa) dona lloc a un increment de 1-3 g/dl de l'hemoglobina total en sang, evitant de vegades la necessitat de tantes transfusions. No obstant això, el metge ha de valorar els riscos d'una esplenectomia en cada cas concret.

- Els **quelants de ferro** poden ser útils ja que la sobrecàrrega de ferro és freqüent en aquests pacients, encara que no s'hagin realitzat transfusions.
- Es recomana **evitar l'ús de salicilats** i suplementar la dieta amb àcid fòlic i vitamina B.
- El **trasplantament de moll d'os** s'ha utilitzat amb èxit però en pocs pacients fins a la data.
- Els estudis en **teràpia gènica** estan en fase experimental però podrien oferir resultats esperançadors.

Tractament de la deficiència de PK

Teràpia de suport

Esplenectomia



Transfussió



Quelants de ferro

Vitamina B

Trasplant de moll d'os
Teràpia gènica



La deficiència de piruvat quinasa és una malaltia potencialment greu si no es diagnostica i es tracta adequadament. El diagnòstic i tractament precoç milloren molt la qualitat de vida dels pacients que la pateixen.



Passeig Sant Joan de Déu, 2
08950 Esplugues de Llobregat
Barcelona

Tel: +34 93 203 39 59

www.hsjdbcn.org / www.guiametabolica.org

© Hospital Sant Joan de Déu. Tots els drets reservats.