

DEFICIENCIA DE PIRUVATO QUINASA

¿QUÉ ES LA DEFICIENCIA DE PIRUVATO QUINASA?

Se trata de un error congénito del metabolismo de los hematíes (eritrocitos o glóbulos rojos), que causa una anemia hemolítica crónica.

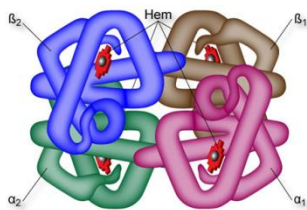
¿QUÉ SIGNIFICA ANEMIA HEMOLÍTICA?

Llamamos anemia a una alteración que da lugar a una baja cantidad de **hemoglobina** en sangre. La hemoglobina es la proteína principal del hematíe, contenida en él, y responsable del transporte de oxígeno. Cuando hay anemia, la capacidad de transporte de oxígeno por parte de la sangre se ve comprometida.

Hematíe



Hemoglobina



El oxígeno se fija al grupo Hem de la molécula de hemoglobina

Hemólisis es el término médico que se utiliza para describir un fenómeno de **destrucción masiva de hematíes** y que acaba ocasionando una anemia. Cuando la anemia es causada por un proceso de hemólisis se denomina anemia hemolítica y cuando la hemólisis es mantenida en el tiempo se habla de anemia hemolítica crónica. La degradación de hematíes da lugar a un **aumento en la cantidad de bilirrubina en sangre**, ya que es un producto de degradación de la hemoglobina.

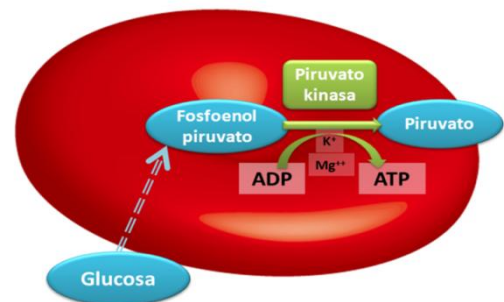
¿QUÉ SON LOS HEMATÍES Y CUÁLES SON SUS FUNCIONES?

Los **hematíes o glóbulos rojos** son células de la sangre anucleadas, que no tienen núcleo, y cuya función principal es el transporte de oxígeno a los tejidos. Este transporte de oxígeno se realiza gracias a una proteína llamada hemoglobina.

Los hematíes tienen una estructura peculiar de disco bicóncavo que les permite ser muy flexibles para atravesar capilares sanguíneos muy pequeños y llegar a todos los tejidos. Además de no tener núcleo, tampoco poseen organelas, como las mitocondrias. Las mitocondrias son unas organelas celulares cuya función principal es administrar energía a las células. En el caso de los hematíes, la energía no se obtiene como en otras células, si no que depende de la vía de catabolismo de la glucosa: **la glucólisis**.

¿QUÉ ES LA PIRUVATO QUINASA?

Se trata de una **enzima de la vía glucolítica** y su actividad enzimática proporciona la mitad de la energía (moléculas de ATP) producida en el total de la vía glucolítica en el interior del hematíe.



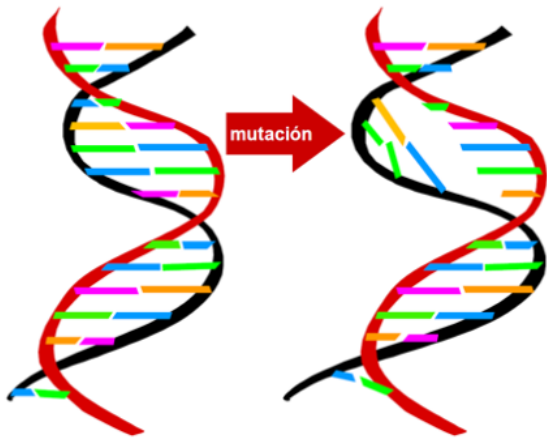
La falta de energía en forma de ATP hace que se altere el equilibrio dentro del hematíe y se pierda el agua y el potasio que hay en su interior. Esto resulta en una deshidratación del hematíe y su posterior ruptura celular, lo que ocurre sobre todo en el hematíe maduro o cuando está expuesto a hipoxia (baja cantidad de oxígeno), como parece que ocurre en el bazo.

Por esta deficiencia enzimática, la formación de nuevos hematíes también está alterada.

¿QUÉ SIGNIFICA UN ERROR METABÓLICO?

Cuando existe un error en el metabolismo, alguna de las reacciones implicadas en él no se produce con la debida eficacia y distintos procesos se ven afectados, en este caso, la glucólisis, es decir, la obtención de energía a partir de la vía metabólica de la glucosa.

¿POR QUÉ SE PRODUCE UN DÉFICIT DE LA PIRUVATO QUINASA DE CAUSA GENÉTICA?

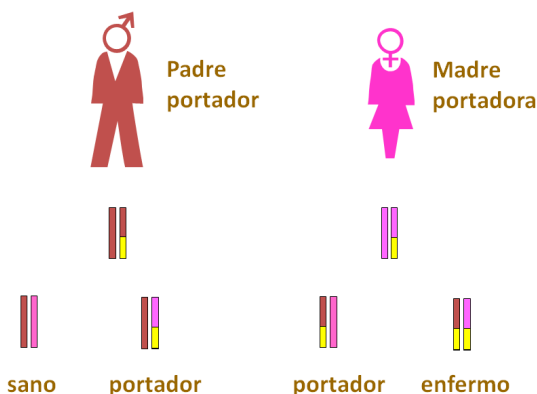


Cada una de las reacciones del metabolismo, enzimas, transportadores celulares de nuestro cuerpo está determinada genéticamente (codificada). Todos heredamos de nuestros padres la información correcta o alterada que determina que se realice cada una de ellas. La deficiencia de actividad de una proteína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

La piruvato quinasa está codificada por el gen **PK-LR**.

En el caso del déficit de piruvato quinasa, se trata de un trastorno genético de **herencia autosómica recesiva**. En este caso, habitualmente, los padres son portadores de mutaciones en el gen **PK-LR** aunque no sufren los efectos de la deficiencia. Si ambos padres transmiten una mutación al niño, éste sufrirá un déficit de la proteína codificada de causa genética. Las mutaciones en el gen **PK-LR** alterarán las funciones celulares relacionadas con la glucólisis, la maquinaria energética única de los hematíes.

Herencia autosómica recesiva



A pesar de que las mutaciones en **PK-LR** resultan en alteraciones en las enzimas de hematíes y células del hígado, parece que la deficiencia en la actividad enzimática es compensada en el caso del hígado y no de los hematíes.

Hay unas 180 mutaciones genéticas diferentes descritas en el gen **PK-LR** siendo las más comunes 1529A (EEUU, Europa del norte y central), 1456T (Europa del sur) y 1468T (Asia). Se sabe que las manifestaciones no sólo dependen de la mutación y las características de la proteína resultante, sino también de otros factores genéticos, modificaciones epigenéticas y postraslacionales, capacidad de regeneración de los hematíes, de la función del bazo...

¿QUÉ OCURRE EN EL CASO DE UN NIÑO/NIÑA QUE NACE CON UNA DEFICIENCIA DE PIRUVATO QUINASA?

La principal consecuencia del defecto de piruvato quinasa es una **anemia hemolítica crónica**. El grado de hemólisis que asocia la deficiencia de piruvato quinasa es variable entre pacientes, desde una hemólisis leve que puede incluso resultar compensada a procesos de hemólisis grave y anemia que puede comprometer la vida del paciente desde el periodo neonatal, precisando transfusiones frecuentes. En algunos casos excepcionales y muy severos, se ha presentado con manifestaciones ya en el momento del nacimiento en forma de *hydrops* fetal. Con frecuencia hay un empeoramiento de la anemia con procesos víricos.

Manifestaciones clínicas de la deficiencia de PK

Anemia hemolítica

Globulo rojo normal
Globulo rojo dañado

Fallo de medro

- Fracaso del crecimiento.
- Retraso del peso para la edad

Si el crecimiento disminuye en un periodo de tiempo determinado

Ictericia

Hydrops fetal

Se han descrito formas clínicas que asocian retraso en el crecimiento y fallo de medro, litiasis en la vesícula biliar, ictericia (color amarillento de la piel y esclerótica por aumento de la bilirrubina en sangre), esplenomegalia (aumento del tamaño del bazo), sobrecarga de hierro...

¿CÓMO SE REALIZA EL DIAGNÓSTICO DE LA DEFICIENCIA DE PIRUVATO QUINASA?

El diagnóstico de esta enfermedad se basa en la presentación clínica (anemia, cambios en el bazo como aumento de tamaño y congestión, ictericia...) y los estudios analíticos característicos incluyendo un **recuento de hematíes y de reticulocitos** (hematíes inmaduros), niveles de bilirrubina, frotis de sangre periférica, etc. Cuando un hemograma muestra una hemoglobina bajo con aumento de reticulocitos y elevación de la bilirrubina, es sugestivo de anemia hemolítica.

La **actividad enzimática de la piruvato quinasa** en la mayoría de pacientes es de un 5-25% respecto el valor normal.

Diagnóstico de deficiencia de PK



Finalmente el **diagnóstico definitivo se realiza mediante estudios genéticos** que evidencian la mutación en el gen *PK-LR*. Esto posibilita un consejo genético y diagnóstico prenatal, en caso necesario.

¿QUÉ HAY QUE HACER PARA EVITAR LAS CONSECUENCIAS DE UNA DEFICIENCIA DE PIRUVATO QUINASA?

En el momento actual no existe un tratamiento curativo para este error congénito del metabolismo de los hematíes. Se realizan tratamientos de soporte.

- Las **transfusiones de hematíes** puede ser necesarias en caso de anemias severas, particularmente en los primeros años de vida.
- Con frecuencia la **esplenectomía** (cirugía para extirpar el bazo) resulta en un incremento de 1-3 g/dL de la hemoglobina total en sangre, evitando a veces la necesidad de tantas transfusiones. Sin embargo, el médico debe

valorar los riesgos de una esplenectomía en cada caso concreto.

- Los **quelantes de hierro** pueden ser útiles ya que la sobrecarga de hierro es frecuente en estos pacientes, aunque no se hayan realizado transfusiones.
- Se recomienda **evitar el uso de salicilatos** y suplementar la dieta con ácido fólico y vitamina B.
- El **trasplante de médula ósea** se ha utilizado de forma exitosa pero en pocos pacientes hasta la fecha.
- Los estudios en **terapia génica** están en fase experimental pero podrían ofrecer resultados esperanzadores.

Tratamiento de la deficiencia de PK

Terapia de soporte

Esplenectomía



Transfusión



Quelantes de hierro



Vitamina B



Trasplante de médula ósea
Terapia génica

La deficiencia de piruvato quinasa es una enfermedad potencialmente grave si no se diagnostica y se trata adecuadamente. El diagnóstico y tratamiento temprano mejoran mucho la calidad de vida de los pacientes que la padecen.



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.