

DÉFICE DA PIRUVATO CARBOXILASE

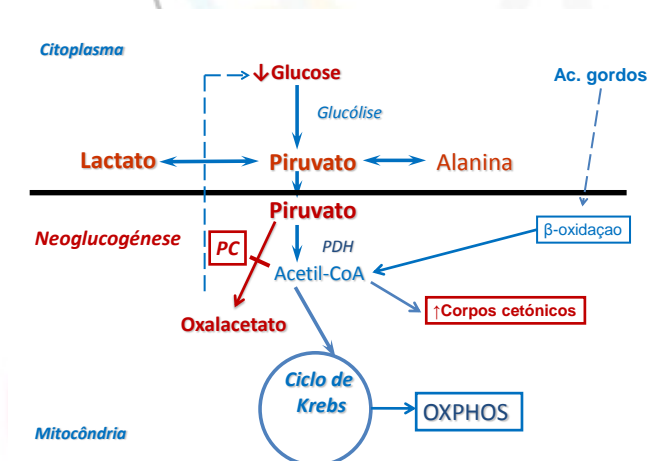
O QUE É UM DÉFICE DE PIRUVATO CARBOXILASE?

É uma **doença do metabolismo energético** causada por um defeito da enzima hepática **piruvato carboxilase (PC)**, que actua no primeiro passo da **neoglucogénese**.

O QUE É A NEOGLUCOGÉNESE?

É uma via metabólica que permite a **síntese de glucose** a partir de substratos que não são hidratos de carbono (açúcares), por exemplo, piruvato, lactato e alguns aminoácidos. A sua função é **prevenir a hipoglicémia**.

O QUE É O PIRUVATO?



É um componente muito importante para a célula já que é um substrato chave para a **produção de energia** e para a **síntese de glucose** (neoglucogénese)

Antes de entrar na mitocôndria, pode converter-se em lactato, mediante uma reacção anaeróbica (na ausência ou baixo aporte de oxigénio) de baixo rendimento em termos de produção de energia, quando a via principal está interrompida. Também se pode converter no aminoácido alanina.

Dentro da mitocôndria, pode ser transformado pela piruvato desidrogenase (PDH) em acetil-coenzima A (acetil-CoA), ponto de entrada do ciclo de Krebs. Também pode ser transformado pela piruvato

carboxilase em oxaloacetato, que constitui o primeiro passo da neoglucogénese.

Ocorre uma ou outra destas reacções em função das necessidades energéticas do organismo e do aporte em oxigénio para a produção de ATP.

QUAL É A FUNÇÃO DA PC?

A **PC** é uma **enzima hepática mitocondrial** dependente da biotina, que catalisa a formação de oxaloacetato a partir do piruvato. Para isso requer energia sob forma de ATP e a activação por elevada concentração de acetil-CoA, que provém da oxidação das gorduras.

A neoglucogénese activa-se quando são precisas concentrações elevadas de glucose, por exemplo, durante o jejum, situações catabólicas, febre, exercício intenso, etc...

PORQUE É QUE OCORRE UM DÉFICE DE PC?

Há um défice de PC quando esta não se forma correctamente. A proteína PC está determinada geneticamente (codificada). Quando ocorre uma **mutação** (mudança estável e hereditária) no **gene PC** que codifica esta enzima, esta mostra alterações na sua concentração ou estrutura que podem alterar a sua função. O défice de PC é hereditário e de transmissão **autossómica recessiva**, isto é, os pais são portadores de mutações no gene **PC** apesar de não sofrerem os efeitos do défice da enzima. Se ambos os pais transmitem uma mutação a criança, esta sofrerá o **défice de PC**.

QUE CONSEQUÊNCIAS TEM O DÉFICE DE PC?

O défice de PC causa um bloqueio da síntese de oxaloacetato, e com ele, da **neoglucogénese**. Por isso, a **hipoglicémia**, que inicia o processo de neoglucogénese, aumenta. Para além disso, causa um aumento de **corpos cetónicos** que se formam a partir do acetil-CoA que provém da oxidação das gorduras, que é activada devido

a hipoglicémia. Nas formas mais graves, existe uma inibição secundária do ciclo da ureia, pelo que apresentam também hiperamonémia e elevação da citrulina e da lisina.

COMO SE MANIFESTA CLINICAMENTE UM DÉFICE DE PC?

Existem três formas clínicas com graus distintos de gravidade:

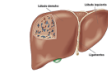


↑ lactato e alanina
↑ corpos cetônicos



Início 2-6 meses

↓ PC tipo A
Forma americana



Hepatomegália



Hipotonia



Sinais piramidais



Epilepsia



Ataxia

COMO SE DIAGNOSTICA O DÉFICE DE PC?

Deve considerar-se este diagnóstico em doentes com alterações neurológicas precoces, de etiologia desconhecida, especialmente se se associam a uma elevação de lactato e corpos cetônicos. A existência de hiperamonémia e um perfil alterado de aminoácidos na forma francesa facilitam o diagnóstico.

Este requer o estudo enzimático em fibroblastos ou no fígado. Uma vez confirmado o déficit, o estudo genético é útil, já que permite o aconselhamento genético e diagnóstico pré-natal quando necessários.

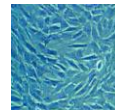


↑ lactato e amónio
↑ Corpos cetônicos
Alteração aminoácidos



↓ PC

Estudos enzimáticos



mutações



1. **Tipo A ou forma americana**, com início entre os 2 e os 6 meses de vida, que apresenta acidémia láctica e atraso psicomotor.
2. **Tipo B ou forma francesa**, de apresentação neonatal, grave, com hipotonia, choro fraco, ausência de sucção e alterações respiratórias.
3. **Tipo C**, mais **benigna**, com atraso psicomotor leve e acidose metabólica.

EXISTE TRATAMENTO PARA O DÉFICE DE PC?

Não existe tratamento satisfatório para o déficit de PC de momento.

Recomenda-se uma **dieta rica em hidratos de carbono** para evitar a hipoglicémia.

Recentemente, foi descrita a administração de triheptanoato como fonte de acetil-CoA, para normalizar o ciclo de Krebs e o ciclo da ureia, no entanto ainda está em estudo.

O déficit de PC causa uma doença neurológica grave. O diagnóstico e tratamento precoces podem melhorar a qualidade de vida de alguns doentes.

Tradução

Sandrina G. Rodrigues, Interna Complementar Medicina Geral e Familiar, USF Maresia, Leça da Palmeira



↓ glucose, ↑ amónio
↑ lactato, ↓ alanina, ↑ citrulina, ↑ lisina
↑ corpos cetônicos

Neonatal grave

↓ PC tipo B
Forma francesa



Coordenação do projeto “A Guia Metabólica em Português”

Associação Portuguesa CDG e outras Doenças Metabólicas Raras (APCDG-DMR)



Passeig Sant Joan de Déu, 2
08950 Esplugues de Llobregat
Barcelona, Espanha
Tel: +34 93 203 39 59

www.hsjdbcn.org / www.guiametabolica.org
© Hospital Sant Joan de Déu. Os direitos reservados.

Documento provisório

Documento provisório