

DEFICIENCIA DE PIRUVATO CARBOXILASA

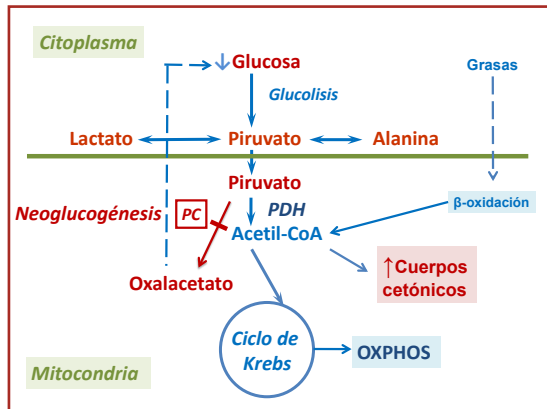
¿QUÉ ES UNA DEFICIENCIA DE PIRUVATO CARBOXILASA?

Es una enfermedad del metabolismo energético causada por un defecto de la enzima hepática **piruvato carboxilasa (PC)**, que interfiere en el primer paso de la **neoglucogénesis**.

¿QUÉ ES LA NEOGLUCOGÉNESIS?

Es una vía metabólica que permite la síntesis de glucosa a partir de sustratos que no son carbohidratos (azúcares), por ejemplo, piruvato, lactato y algunos aminoácidos. Su función es prevenir la hipoglucemia.

¿QUÉ ES EL PIRUVATO?



Es un compuesto muy importante para la célula ya que es un **sustrato clave** para la producción de energía y de la **síntesis de glucosa (neoglucogénesis)**.

Antes de entrar en la mitocondria, puede convertirse en **lactato**, mediante una reacción anaerobia (en ausencia o bajo aporte de oxígeno) de bajo rendimiento en la producción de energía,

DEFICIENCIA DE PIRUVATO CARBOXILASA

cuando la vía principal está interferida. También puede convertirse en el aminoácido **alanina**.

Dentro de la mitocondria, puede transformarse, mediante la **piruvato deshidrogenasa (PDH)**, en **acetil-coenzima A (acetil-CoA)**, punto de entrada del ciclo de Krebs. Además, mediante la **piruvato carboxilasa**, puede transformarse en oxalacetato, lo que constituye el primer paso de la **neoglucogénesis**.

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 LA PC?

La PC es una enzima hepática mitocondrial dependiente de **biotina**, que cataliza la formación de oxalacetato a partir de piruvato. Para ello requiere **energía** en forma de ATP y la activación por elevada concentración de **acetil-CoA**, que proviene de la oxidación de las grasas.

La **neoglucogénesis** se activa cuando se requieren elevadas concentraciones de glucosa, por ejemplo, durante el ayuno, situaciones catabólicas, fiebre, ejercicio intenso, etc...

¿POR QUÉ SE PRODUCE UNA DEFICIENCIA DE PC?

Se produce una deficiencia de PC cuando dicha enzima no se forma correctamente. La proteína PC está determinada genéticamente (codificada). Cuando se produce una mutación (cambio estable y hereditario) en el **gen PC** que codifica esta enzima, ésta muestra alteraciones en su concentración o estructura que pueden alterar su función. La deficiencia de PC muestra una **herencia autosómica recesiva**, es decir, los padres son portadores de

DEFICIENCIA DE PIRUVATO CARBOXILASA

mutaciones en el **gen PC** aunque no sufren los efectos de la deficiencia enzimática. Si ambos padres transmiten una mutación a niño, éste sufrirá una **deficiencia de PC**.

¿QUÉ CONSECUENCIAS TIENE LA DEFICIENCIA DE PC?

La deficiencia de PC provoca un bloqueo de la síntesis de oxalacetato, y con ello, de la **neoglucogénesis**. Por ello aumenta la **hipoglucemia** inicial que ha puesto en marcha el proceso de neoglucogénesis. Causa además un aumento de **cuerpos cetónicos** que se forman a partir del acetil-CoA que proviene de la oxidación de las grasas, que también se ha puesto en marcha debido a la hipoglucemia. En las formas más graves, existe una **inhibición secundaria del ciclo de la urea**, por lo que presentan también hiperamonemia y elevación de citrulina y lisina.

¿CÓMO SE MANIFIESTA CLÍNICAMENTE UNA DEFICIENCIA DE PC?

Existen tres formas clínicas con distinto grado de gravedad:



1. Tipo A o forma americana, de inicio entre los dos y 6 meses de vida, que presenta con acidemia láctica y retraso psicomotor.

DEFICIENCIA DE PIRUVATO CARBOXILASA

2. Tipo B o forma francesa, de presentación neonatal, grave, con hipotonía, llanto débil, ausencia de succión y alteraciones respiratorias.
3. Tipo C, más benigna, con retraso psicomotor leve y acidosis metabólica.

↑ **lactato**, ↓ **glucosa**, ↑ **amonió**
↓ **alanina**, ↑ **citulina**, ↑ **lisina**
↑ **cuerpos cetónicos**

Neonatal grave

↓ **PC tipo B**
Forma francesa

Este diagrama ilustra los hallazgos de laboratorio y la presentación clínica de la deficiencia de PC tipo B. Incluye una lista de alteraciones bioquímicas: lactato elevado, glucosa reducida, amonio elevado, alanina reducida, citulina elevada, lisina elevada y cuerpos cetónicos elevados. Se menciona la presentación 'Neonatal grave' y se muestra una imagen de un bebé en una cuna y un cerebro humano.

¿CÓMO SE DIAGNOSTICA LA DEFICIENCIA DE PC?

Debe considerarse este diagnóstico en pacientes con afectación neurológica precoz, de etiología desconocida, especialmente si se asocia a una elevación de lactato y cuerpos cetónicos. La existencia hiperamonemia y un

↑ **lactato y amonió**
↑ **Cuerpos cetónicos**
Alteración aminoácidos

↓ **PC**

Estudios enzimáticos

mutaciones

Este diagrama muestra los métodos de diagnóstico de la deficiencia de PC. Incluye una lista de alteraciones bioquímicas: lactato y amonió elevados, cuerpos cetónicos elevados y alteración de aminoácidos. Se menciona el estudio de 'PC' y se muestran imágenes de un tubo de ensayo con líquido amarillo, un hígado humano y un modelo de ADN.

DEFICIENCIA DE PIRUVATO CARBOXILASA

perfil alterado de aminoácidos en la forma francesa facilita el diagnóstico. Éste requiere el **estudio enzimático** en fibroblastos o hígado. Una vez confirmado el defecto es útil el **estudio genético**, ya que permite el consejo genético y el diagnóstico prenatal si se precisa.

¿TIENE TRATAMIENTO LA DEFICIENCIA DE PC?

La deficiencia de PC no tiene un tratamiento satisfactorio de momento. Se recomienda una dieta rica en carbohidratos, para prevenir la hipoglucemia. Recientemente se ha descrito la administración de **triheptanoato** como fuente de acetil-CoA, para normalizar el ciclo de Krebs y el ciclo de la urea, pero está aún en estudio.

La deficiencia de PC causa una enfermedad neurológica 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 Esplugues 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 CARBOXILASA



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