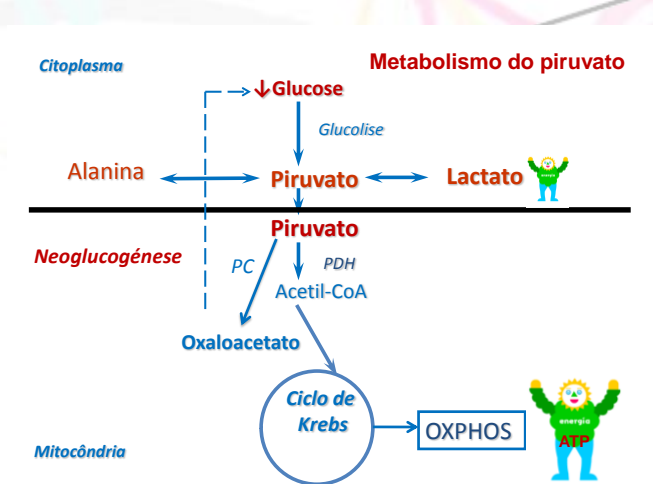


DÉFICE DE PIRUVATO-DESIDROGENASE

O QUE É O DÉFICE DE PIRUVATO DESIDROGENASE?

É uma das doenças mais comuns do metabolismo energético causada pelo défice da enzima **piruvato desidrogenase (PDH)**, que interfere num ponto chave da produção de energia, a entrada no ciclo de Krebs.

O QUE É O CICLO DE KREBS?



É uma série cíclica de **reações enzimáticas** que ocorrem dentro da mitocôndria, para **produzir energia** sob a forma de ATP. Para essa produção, funciona em conjunto com a fosforilação oxidativa (OXPHOS) através da cadeia respiratória mitocondrial.

O QUE É O PIRUVATO?

É um composto químico muito importante para a célula uma vez que é um substrato chave para a produção de energia. Antes de entrar na mitocôndria, pode converter-se em lactato, através de uma reação anaeróbica (sem oxigénio ou com reduzido aporte do mesmo) menos rentável do ponto de vista energético, quando a via principal está interrompida. Também pode converter-se no aminoácido alanina.

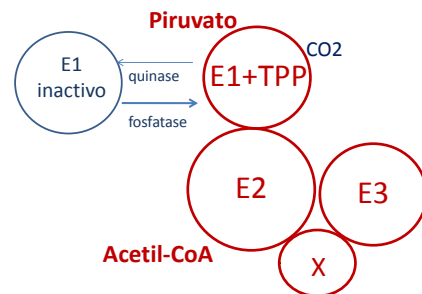
Dentro da mitocôndria, pode transformar-se, através da PDH, em acetil-coenzima A (acetil-coA), ponto de entrada do ciclo de Krebs e da produção aeróbica de energia dentro da mitocôndria através da fosforilação oxidativa, com elevado rendimento na produção de ATP. Para além disso, através da piruvato carboxilase, o

piruvato pode transformar-se em oxaloacetato, o que constitui o primeiro passo da neoglucogénese ou formação de glicose a partir do piruvato.

O tipo de reação depende fundamentalmente das necessidades energéticas do organismo e do aporte de oxigénio para a produção de ATP.

QUAL A FUNÇÃO DA PDH?

Complexo piruvato desidrogenase



A PDH é um **complexo multienzimático** formado por múltiplas cópias de três proteínas catalíticas e outras estruturais e reguladoras. Requer, por sua vez, diferentes coenzimas para o seu funcionamento adequado. Está sujeito a um processo rigoroso de regulação pela sua importância num ponto chave da produção energética.

QUAL A CAUSA DO DÉFICE DE PDH?

O défice de PDH surge quando uma das proteínas constituintes do complexo PDH (E1 α , E1 β , E2 e E3) ou das proteínas reguladoras (fosfatase) não se formam correctamente. Pode também surgir quando os componentes do complexo não se conjugam correctamente (proteína X) ou se existir um défice de alguma das coenzimas necessárias ao seu funcionamento (tiamina, ácido lipoico,...). Todas estas proteínas são codificadas geneticamente. Quando se verifica uma **mutação** (modificação estável e hereditária) no gene que codifica alguma destas proteínas, surgem alterações na concentração ou estrutura das mesmas que podem alterar a sua função. Os défices das proteínas que constituem o complexo PDH são transmitidos de forma **autossómica recessiva**, à excepção do défice de E1 α , cujo gene codificante está

localizado no cromossoma X, com **transmissão ligada ao cromossoma X**.

QUAIS AS CONSEQUENCIAS DO DÉFICE DE PDH?

O déficit de PDH provoca um **bloqueio na via de oxidação aeróbica do piruvato** que impede a sua transformação em acetil-CoA para iniciar o ciclo de Krebs. Por esta razão, causa uma **acumulação de lactato** no sangue, urina e sistema nervoso central. Por vezes também se verifica acumulação de alanina no sangue e **diminuição da produção de energia**.

COMO SE MANIFESTA CLÍNICAMENTE O DÉFICE DE PDH?



↑lactato



↓PDH



Ataxia

As manifestações clínicas são muito heterogêneas, em parte pela grande heterogeneidade genética. Um déficit de PDH pode causar no feto malformações do sistema nervoso (agenésia do corpo caloso) e atraso de crescimento intrauterino. 35% dos pacientes apresentam dismorfia. Existem três formas clínicas principais: a forma neonatal grave, com acidose láctica marcada e refractária ao tratamento. O envolvimento neurológico é grave e o prognóstico é muito reservado. Podem apresentar Síndrome de Leigh e/ou atrofia cerebral. A forma moderada apresenta-se com menor atraso de desenvolvimento psicomotor e acidose láctica mais leve. A forma tardia caracteriza-se por ataxia ou fadigabilidade e/ou redução da força muscular. Por vezes os pacientes podem apresentar hemiparésia e/ou distonia.

COMO SE DIAGNOSTICA O DÉFICE DE PDH?

O diagnóstico deve ser considerado em doentes com envolvimento neurológico precoce, especialmente se se associa a uma elevação do lactato no plasma ou no líquido cefalorraquidiano (LCR) ou a uma malformação



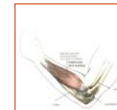
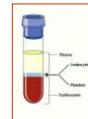
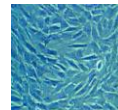
↑lactato e piruvato



↓PDH

mutações

Estudos enzimáticos



congénita do sistema nervoso central. Por esta razão é muito importante a determinação de lactato, piruvato e aminoácidos (alanina) no plasma e LCR. A relação lactato/piruvato costuma ser normal, com ausência de corpos cetónicos.

O diagnóstico requer o estudo enzimático em fibroblastos ou outros tecidos (músculo, fígado, leucócitos). Depois de confirmar o déficit do complexo pode determinar-se a actividade das enzimas que o formam (E1, E2, E3, X) ou activam (fosfatase). Para o diagnóstico definitivo é necessário o estudo genético. Pela enorme complexidade da PDH, o diagnóstico definitivo pode prolongar-se bastante. O diagnóstico genético permite o aconselhamento genético e o diagnóstico pré-natal se for necessário.

A DEFICIÊNCIA DE PDH TEM TRATAMENTO?

Existem alguns tratamentos que melhoram as alterações bioquímicas, mas não existe um tratamento definitivo para os sintomas dos doentes com déficit de PDH. Alguns doentes melhoraram com o tratamento com tiamina, pelo que é importante fazer uma tentativa terapêutica em todos os doentes com esta deficiência.

A dieta cetogénica, caracterizada pelo aumento da ingestão de gorduras, aumenta a produção de energia

produzida a partir das mesmas. Verificou-se melhoria clínica nalguns doentes, particularmente naqueles com actividade residual elevada e início tardio.

Tradução

Sofia T. Duarte, Hospital D. Estefânia, Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE

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