

Défice da piruvato-desidrogenase

XI Curso de Doenças Metabólicas

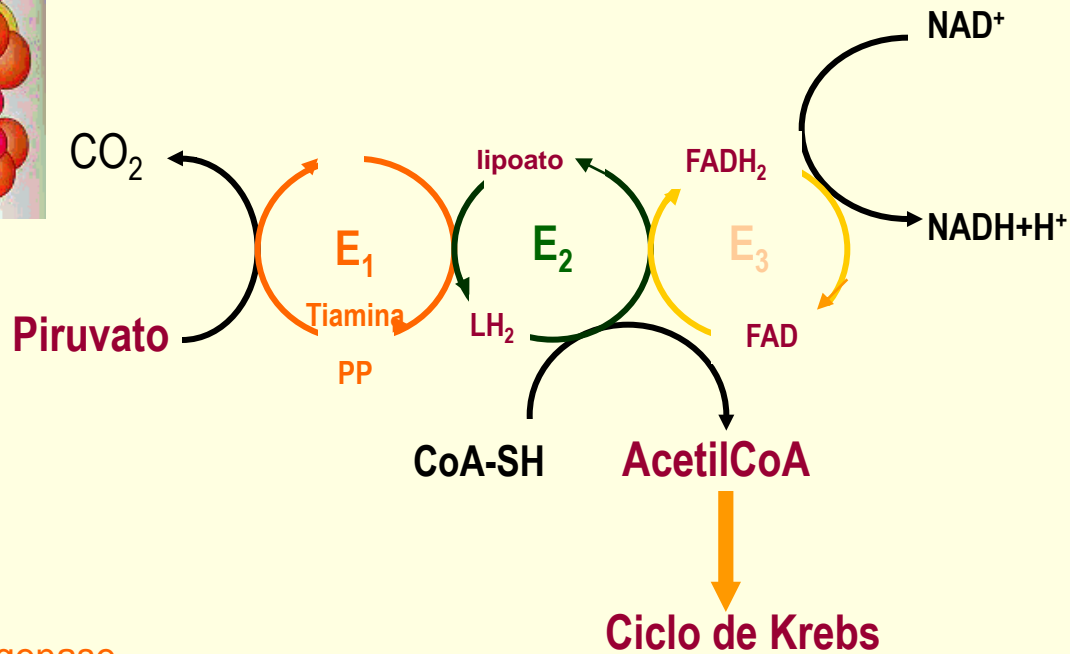
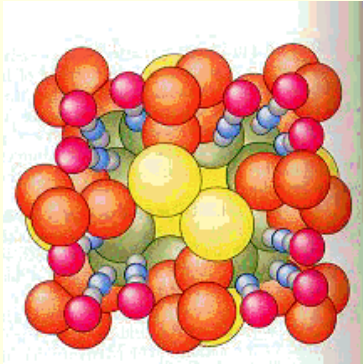
Coimbra, 24 Setembro 2013

Défice da piruvato-desidrogenase (PDH)

- PDH /PDC
- Cataliza um dos passos na oxidação aeróbica da glicose
- Uma das doenças neurodegenerativas mais comuns associadas com metabolismo mitocondrial
- Incidência e prevalência desconhecidas

Défice da PDH

Complexo enzimático



E1 – piruvato desidrogenase

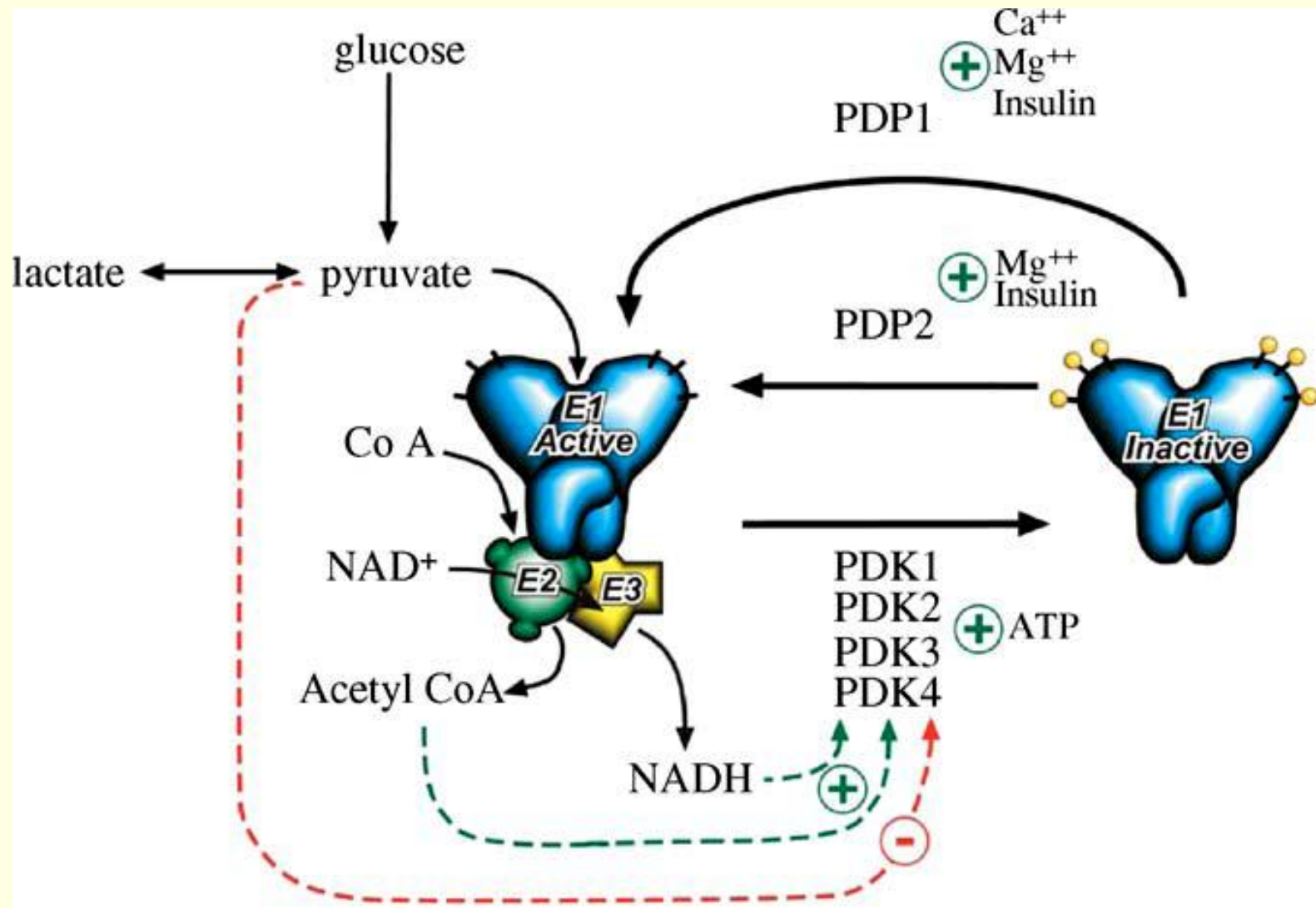
E2- dihidrolipoamida transacetilase

E3- dihidrolipoamida desidrogenase

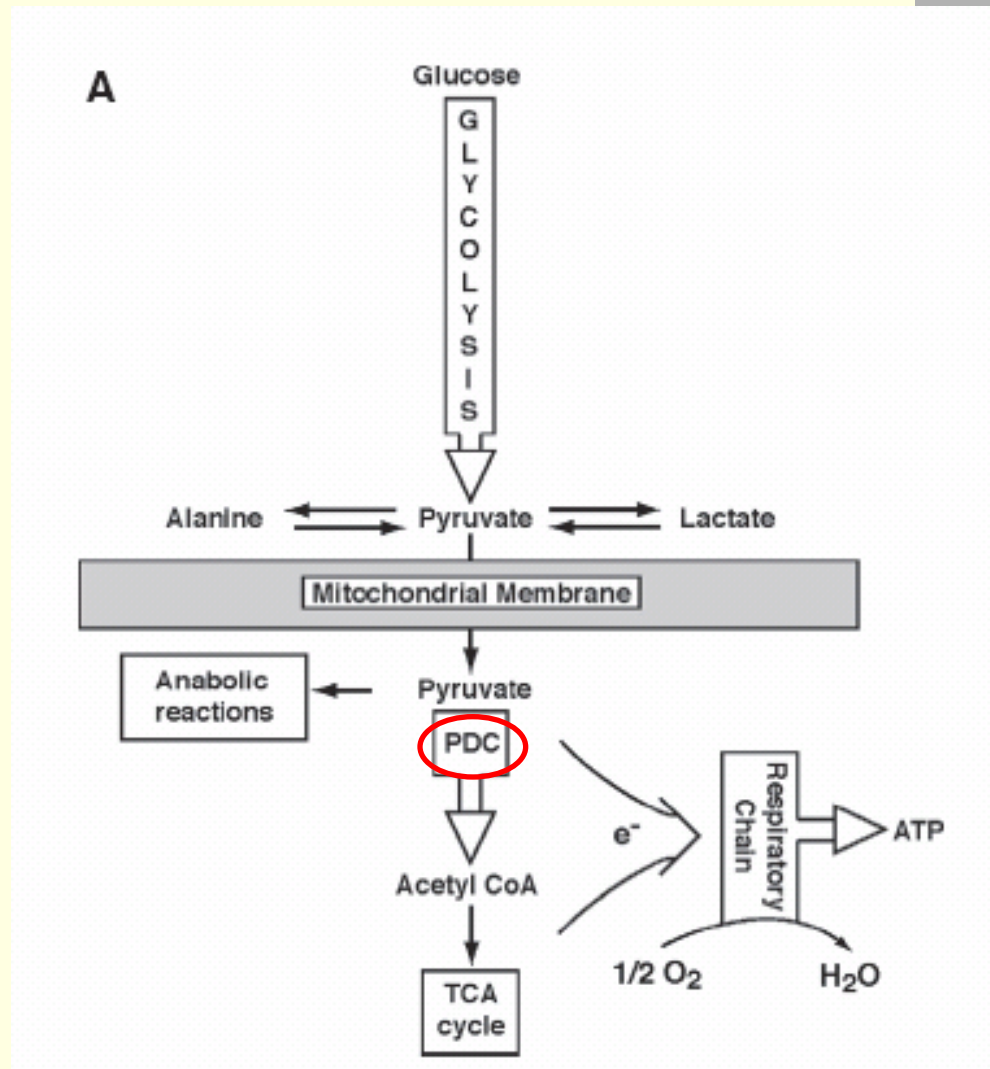
E3BP - Proteina de ligação ao E3

Défice da PDH

Complexo enzimático



Défice da PDH – via metabólica



Défi ce da PDH

Clínica

- **Sintomas neurológicos evidentes RN**
 - RCIU, alt. cerebrais pré-natais, †
 - Hipotonia, dificuldades alimentares, letargia
 - Oftalmoplegia, disfunção respiratória
 - **DD ≠ difícil: ♥, sépsis...**
- **Criança mais velha:**
 - ADPM
 - Hipotonia, epilepsia, ↓ PC
 - Má progressão de peso
 - Ataxia progressiva/ intermitente, distonia
 - Anomalias oculares várias
 - Pouca resposta aos estímulos
 - Apnéia, dispnéia, depressão respiratória
 - Dismorfismo facial ~ Sind. fetal alcoólico

Défice da PDH

Alterações SNC

- Síndr. Leigh- encefalomiopatia necrotizante subaguda (alt. simétricas dos gânglios da base, tálamo, tronco cerebral)- 27%
- Agenesia total/parcial corpo caloso-31%
- L. quísticas do córtex cerebral
- Ventriculomegália
- Atrofia cerebral
- Hipomielinização generalizada

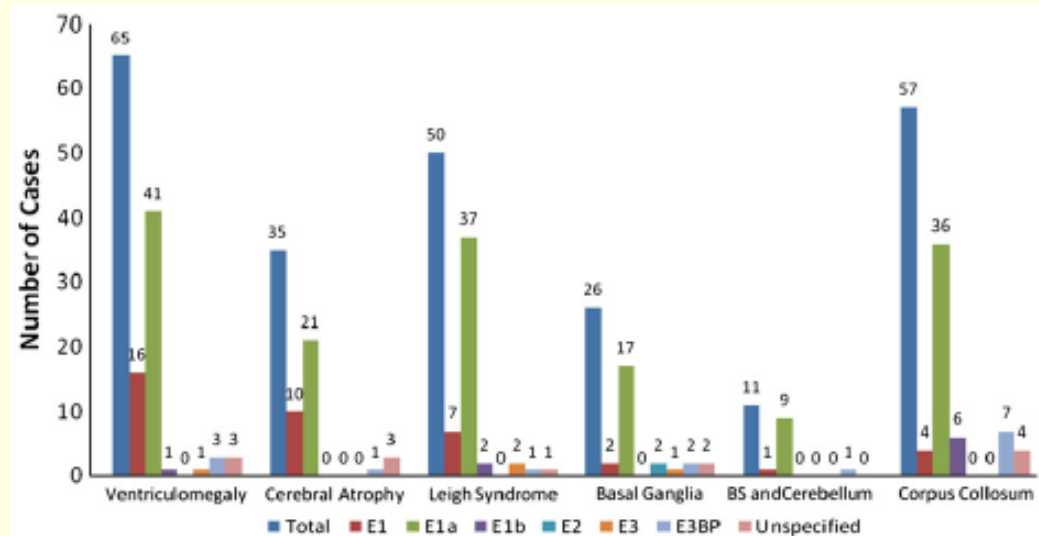


Fig. 2. Brain imaging findings in 186 patients with PDC deficiency. Abbreviation: BS, brain stem.

Défice da piruvato-desidrogenase (PDH)

The spectrum of pyruvate dehydrogenase complex deficiency: Clinical, biochemical and genetic features in 371 patients

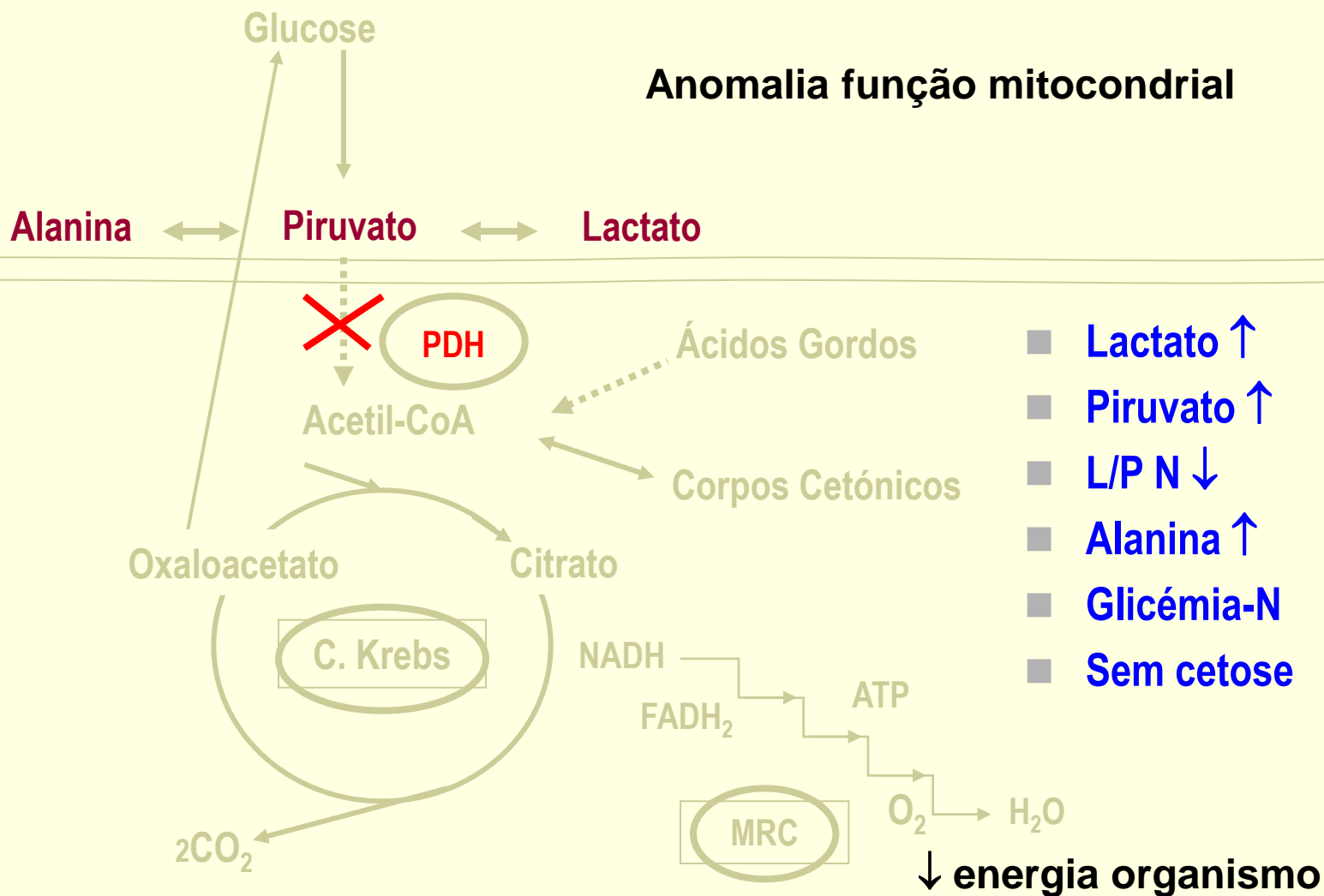
Kavi P. Patel ^a, Thomas W. O'Brien ^b, Sankarasubramon H. Subramony ^c, Jonathan Shuster ^d, Peter W. Stacpoole ^{a,b,*}

Clinical signs associated with PDC deficiency.

Sign	No. cases (% of total)
DD/MR/PMR	211 (57)
Hypotonia/hypertonia	169 (46)
Seizures	95 (26)
Microcephaly	83 (22)
Ataxia	72 (19)
Respiratory distress	51 (14)
Facial dysmorphism	44 (11)
Spasticity	38 (10)
Peripheral neuropathy	26 (7)
Optic atrophy	15 (4)
Nystagmus	11 (3)
Ptosis	9 (2.5)
Chorioathetoid movements	8 (2)
Strabismus	6 (1.6)

Défice da PDH -diagnóstico

Anomalia função mitocondrial



Défice da PDH - diagnóstico

- Acidémia láctica (>5mmol/L)
- Relação Lactato/Piruvato N/↓
- ↑ lactato e piruvato no LCR

- ↑ AA ramificados, ácido - cetoglutárico (E3)
- ↑ amónia ...AA (E2) fase aguda

- RM-CE
- - S. Leigh
 - elevação do lactato cerebral
 - alterações da colina e NAA (hipomielinização)

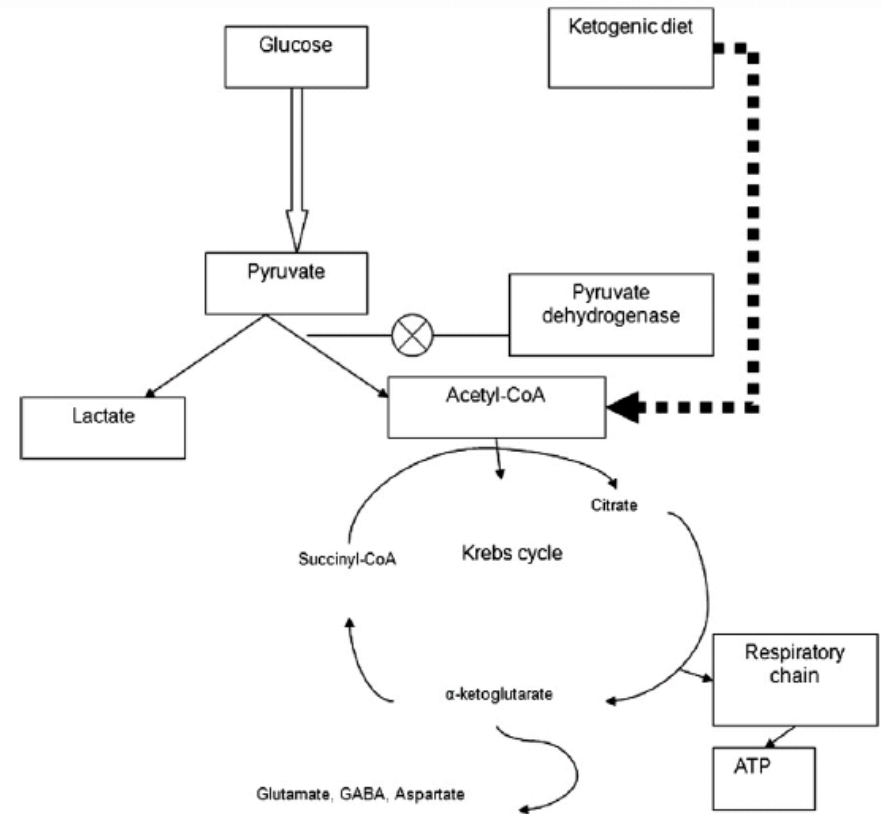
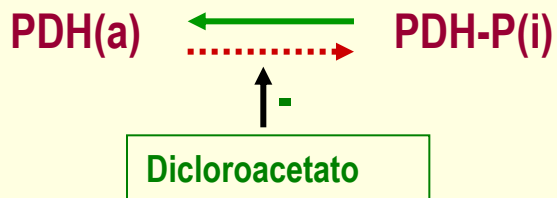
Défice da PDH - Diagnóstico

- **Actividade enzimática PDH (linfócitos, fibroblastos, outros tecidos)**
 - **actividade residual até 40% do N (15% - 30%)**
 - **sem correlação com o fenótipo**
- **Estudo molecular PDHc**
 - **E1 (E1 α) - 84% (mutações missense exões 1-9) –Xp22.1**
 - **E2**
 - **E3**
 - **E3BP**
 - **PDH fosfatase**
- **DPN possível se mutação conhecida**

Défice da PDH

Tratamento

- Dieta cetogénica (>65% L)
- Tiamina
- Dicloroacetato
- Carnitina, Ácido lipoico
- Citrato



Défice da PDH

Caso clínico

- o 1º trimestre: Ø sorriso social;
Ø controlo cefálico
- o > 6M: espasmos em flexão

6 A: falecido

Défice da PDH

Caso clínico

Lactato plasma **15,2 mM** (N<2,1)
pH **7,19** HCO_3^{2-} **11,1 mM** Hiato aniónico **30** (N=8-16)

Plasma: **Lactato 5,7** Piruvato 0,32 **L/P 17,8** (N)

LCR **Lactato 5** Piruvato 0,2 **L/P 25** (N)

Alanina: pl. **2587 mM** (N<302) ur. **247** (N<72) LCR **232** (N<33)

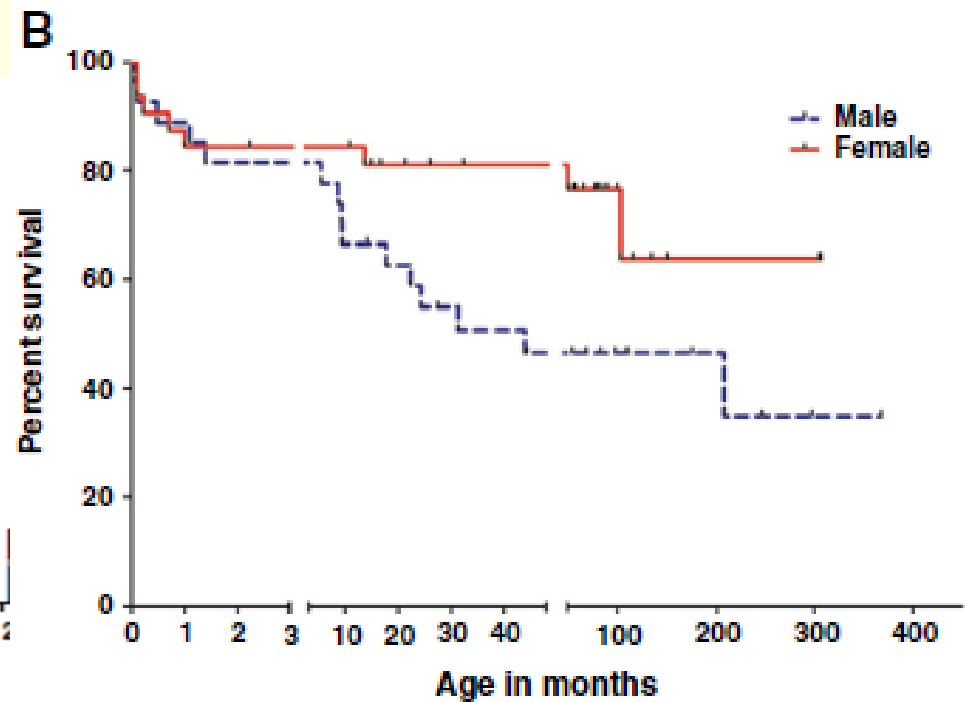
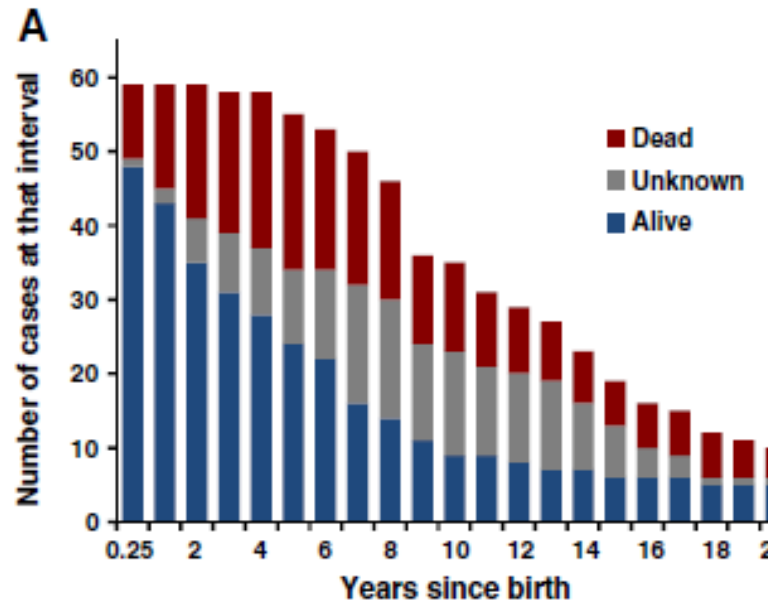
Ácidos Orgânicos na urina - >>> lactato & piruvato

Actividade PDH

Linfócitos - 25%

Fibroblastos - 12%

Molecular ...



Défice da PDH - Caso clínico 2/3

ANTECEDENTES PESSOAIS

Pais não consanguíneos, saudáveis. Mãe 38 anos

Gravidez

Gravidez vigiada trigemelar FIV
Transfusão feto-fetal entre dois fetos -Tto laser às 18s
Parto cesariana electiva às 32 semanas

Somatometria

PN 1280g C 37.5 PC 27,5 cm

PN-975g C-33.8 PC-26 cm

Índice de Apgar

8/5/8

5/8/8

Periodo neonatal

(Alta 56d)

DMH grau I/II- Ventilado 1-2 sem
Rectite hemorrágica/ Colite Sepsis
Hipotonia e sucção fraca-AP....
ETF: HIV bilateral→LPV

Outros problemas

φ

Infecções respiratorias
Otites-convulsão 5m
Varicela aos 7 meses

Défice da PDH - Caso clínico

EXAMES LABORATORIAIS:		
Lactato	110; 42,2; 82,3 mg /dl	35mg/dl
Relação L/P	Normal	Normal
Aminoácidos	↑alanina	-
Ác Orgânicos	presença significativa dos ácidos e láctico	-
EEGs (vários):	irregular, alt. paroxísticas nas regiões posteriores mais á esq.	traçado lento irregular; alterações paroxísticas
Act. da piruvato desidrogenase	443pmol/min/mg proteina 40% de actividade do controlo	28% de actividade do controlo
Estudo molecular	mutação c.1132C>T (p.R378C) no exão 11 do gene PDHA1 em hemizigotia	

Défice da PDH

Caso clínico

- 7 meses – (5.5m IC)
 - Edema MI - bronquiolite
 - Convulsões
 - Ausência aquisições DPM
 - Nistagmo brusco vertical e horizontal
 - Hipotonia axial marcada
 - Hipertonia membros

Défice da PDH - Caso clínico

IMAGIOLOGIA

- **1º Gémeo:**
 - Lesões bilaterais simétricas envolvendo os tálamos e gânglios cinzentos da base, hipointensas em T1 e hiperintensas em T2; alteração do sinal subtil nos globos pálidos e vertente anteroexterna dos tálamos (S. de Leigh)
- **Espectroscopia:** Pequenos picos de lactato ao nível destes núcleos cinzentos e em alguns locais com ligeira redução do NAA
- **2º Gémeo:**
 - Alargamento dos espaços de LCR ventriculo-sulco-cisternais
 - Lesões bilaterais dos globos pálidos (síndrome de Leigh), com restrição à difusão.
 - Aspectos compatíveis com sequela de hemorragia da matriz
- **Espectroscopia :** pico de lactato no LCR,

Défice da PDH - Caso clínico

- **Terapêutica:**
 - **Alimentação Gastrostomia**
 - **Dieta Cetogénica**
 - **Tiamina**
 - **Ventilação no domicilio**
 - **Antiepilépticos**
 - **Aspartato de Arginina**
 - **Fisioterapia....**

Défice da PDH - Resumo

- Défice PDH/PDC doença genética mitocondrial comum associada a acidose láctica, degeneração neurológica e neuromuscular progressiva
- Manifestações geralmente no 1º ano vida e † alta
- Hipotonia e atraso DPM sinais mais comuns
- Acidose láctica e relação L/P N
- RM: ventriculomegália, disgenesia corpo caloso, Síndrome de Leigh
- Várias subunidades E1, E2, E3 e Prot ligação E3 - +comum E1 α (ligado X)
- Não há correlação genotipo/fenotipo
- Terapêutica existente pouco eficaz