

Deficyt kompleksu dehydrogenazy pirogroonianu (PDHC)

Marzena Bozio

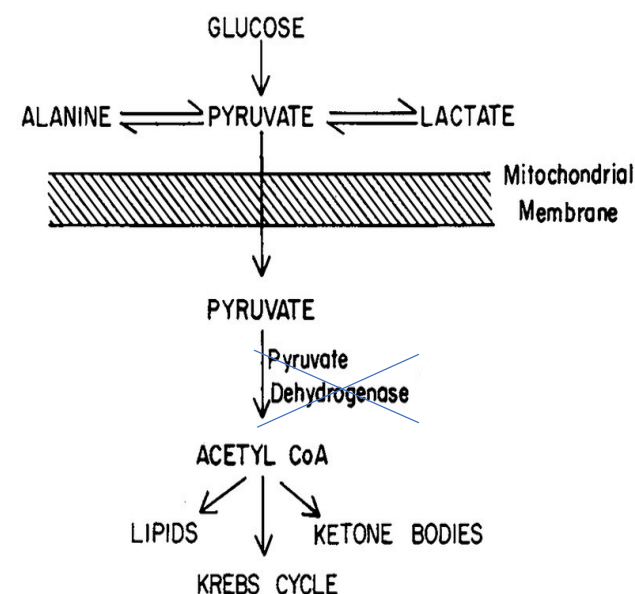
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. Jolanta Sykut-Cegielska

Klinika Wrodzonych Wad Metabolizmu i Pediatrii

Instytut Matki i Dziecka w Warszawie

Deficyt kompleksu dehydrogenazy pirogronianu - PDHC

- Rzadka, genetycznie uwarunkowana choroba neurodegeneracyjna spowodowana nieprawidłową funkcją mitochondriów
- Choroba metaboliczna związana z zaburzeniem metabolizmu węglowodanów
- Brak możliwości wykorzystania węglowodanów jako źródła energii, zwłaszcza w komórkach nerwowych (ważne w okresie rozwoju mózgu do 10 Hbd)



Treatment of Lactic Acidosis with Dichloroacetate, Stacpoole et al, modyf.

Kompleks dehydrogenazy pirogronianu

E1 – dehydrogenaza pirogronianu

Tetramer z 2 podjednostek alfa i beta

Kofaktor:

1. pirofosforan tiaminy

E2 – acetylotransferaza dihydrolipoilu

Kofaktor:

1. kwas liponowy
2. koenzym A

E3 – dehydrogenaza dihydrolipoamidowa

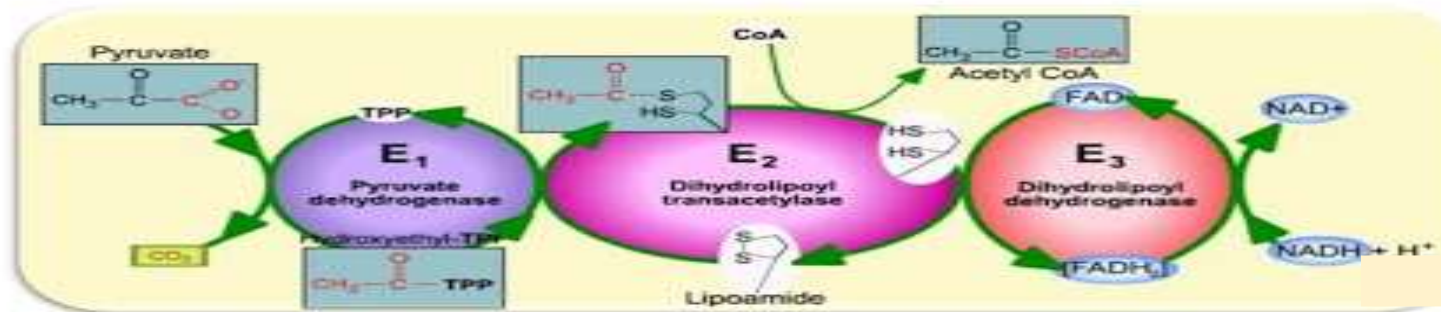
Białka wiążące podjednostkę E3-
E3BP- białko X

Enzymy regulatorowe:

Fosfataza dehydrogenazy pirogronianu

Kinaza dehydrogenazy pirogronianu

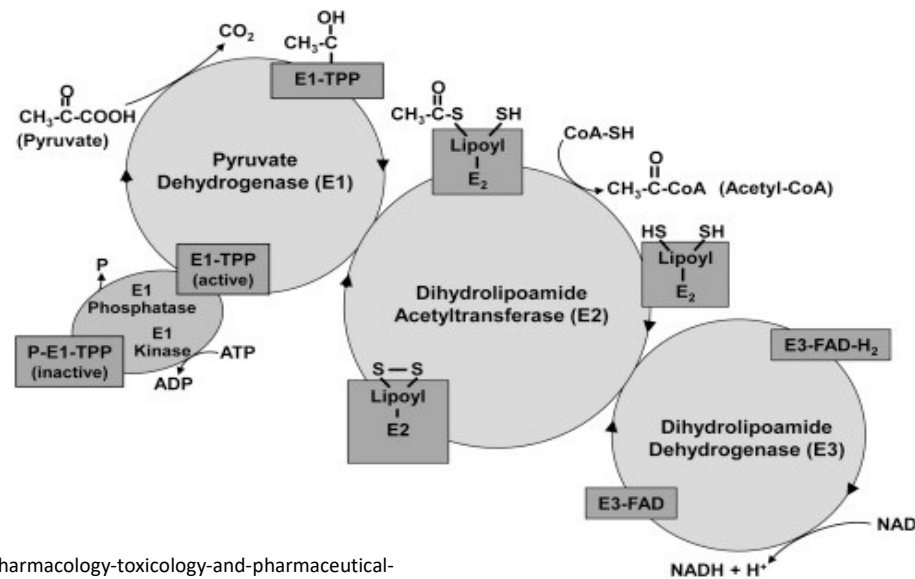
Pyruvate dehydrogenase complex mechanism



Pyruvate dehydrogenase complex mechanism Shomu's Biology

Deficyt kompleksu dehydrogenazy pirogronianu

- Chorobę może wywołać deficyt każdej z podjednostek
- Najczęściej deficyt podjednostki E1



<https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/pyruvate-dehydrogenase-complex>

Objawy u noworodka

Brak objawów

IUGR

Niska masa urodzeniowa

Brak odruchów fizjologicznych

Hipotonia

Problemy z karmieniem

Letarg

Potencjalnie śmiertelna kwasica mleczanowa



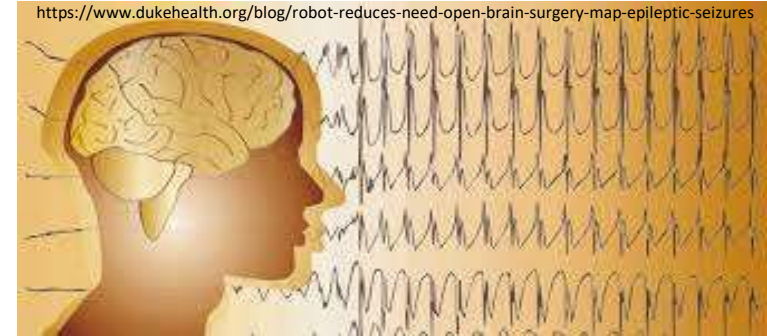
Objawy

❖ Drgawki

❖ Dysmorfia twarzy:

- wąska głowa
- wypukłe czoło
- szeroka nasada nosa
- nozdrza do przodu
- długie philtrum

❖ Oczy: ptoza, ograniczenie ruchomości gałek ocznych, oczopląs, zez, atrofia n. II, retinopatia barwnikowa



Objawy

Małogłowie

Opóźnienie rozwoju psychoruchowego

Napadowy bezdech

Hipotonia/hipertonía

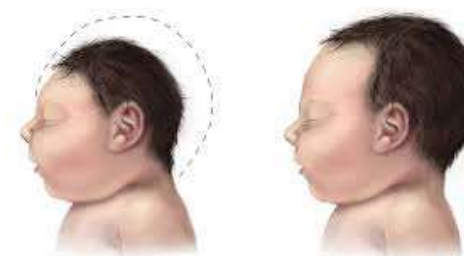
Ataksja, spastyczność, choreoatetozą, dystonia

Obwodowa neuropatia

Podostra postępująca encefalopatia Leigha

(kardio)miopatia

Opóźnienie wzrostu



<https://pl.wikipedia.org/wiki/Mikrocefalia>

Objawy u starszych dzieci i dorosłych

- **Okresowa ataksja**
- **Napadowe dyskinezy wywołane wysiłkiem (PED)**
 - epizody choreoatetozы lub dystonii
 - zwykle związane z podjednostką E2
- **Osłabienie mięśni**
- **Obwodowa neuropatia**

Objawy mogą być wywołane przez

- ✓ infekcję
- ✓ stres
- ✓ duże spożycie węglowodanów

Thiamine responsive pyruvate dehydrogenase deficiency in an adult with peripheral neuropathy and optic neuropathy
F Sedel, G Challe, J-M Mayer, A Boutron,
B Fontaine, J M Saudubray, M Brivet

DIAGNOSTYKA PDHC

Badania
laboratoryjne

Aktywność
enzymu

MRI

Badanie
molekularne

Diagnostyka - badania laboratoryjne

Kwasica metaboliczna

Podwyższone stężenie **kwasu mlekowego**

Podwyższone stężenie **kwasu pirogronowego**

Wzrost stężenia kwasu mlekowego i kwasu pirogronowego po spożyciu węglowodanów

W aminogramie podwyższone stężenie alaniny

W deficycie podjednostki E3 wzrost aminokwasów typowych dla choroby syropu klonowego w moczu i w surowicy krwi

Pomiar aktywności enzymu (limfocyty, fibroblasty, mięśnie)



Diagnostyka - MRI

- Agenezja/dysgeneza ciała modelowanego
 - Poszerzenie przestrzeni płynowych, wodogłowie
 - Atrofia kory mózgu
 - Hipomielinizacja
 - W przypadku zespołu Leigha- zajęcie jąder podstawy
-
- Prawidłowy MRI rzadko opisywany
(na 371 pacjentów tylko u 7 osób -2%) *(Patel et al, 2012)*

Diagnostyka - badanie molekularne

- Najczęściej warianty patogenne w genie *PDHA1*, powstałe *de novo*
- Deficyt **podjednostki E1-alfa** - dziedziczony w sposób sprzężony z chromosomem X
- Rzadziej występują warianty w genach takich jak:
 - *PDHB*
 - *DLAT*
 - *DLD*
 - *PDHX*
 - *PDP1*



https://pl.qwe.wiki/wiki/Pyruvate_dehydrogenase

Leczenie



DIETA KETOGENNA

Leczenie objawowe

Deficyt podjednostki E1

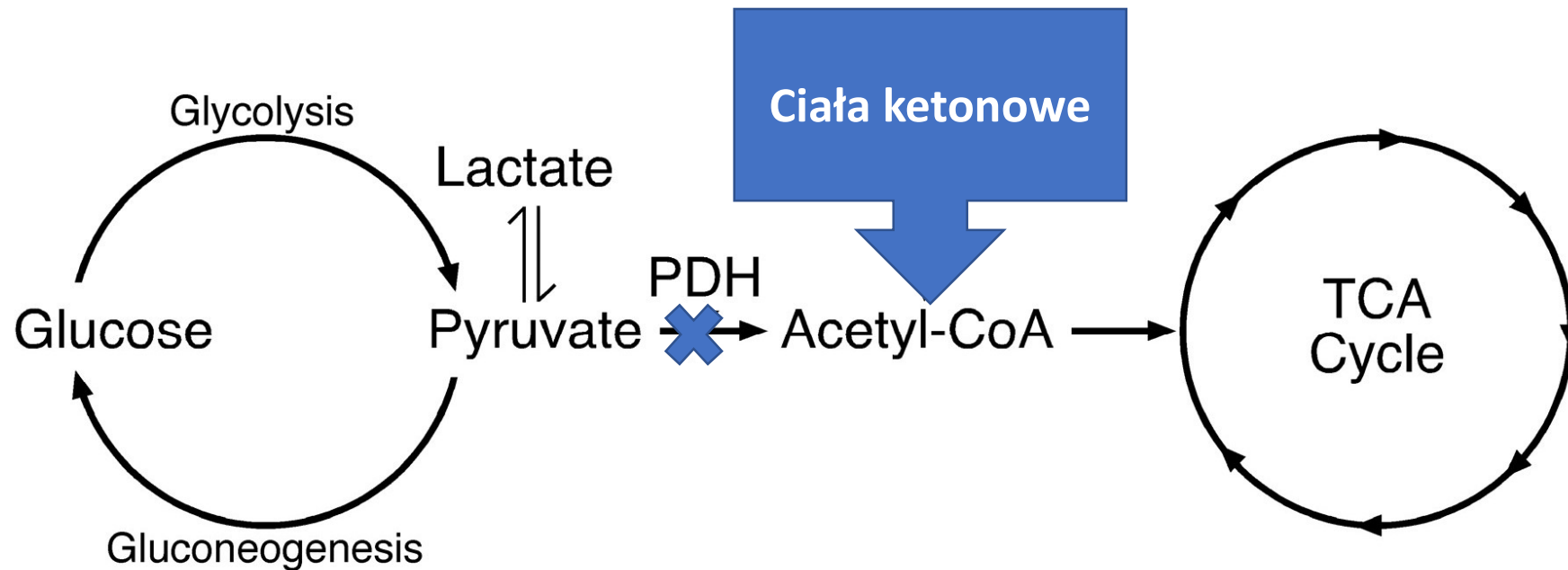
Leczenie z wyboru !

Tiamina (witamina B1)

150-400 mg/dobę



Deficyt kompleksu dehydrogenazy pirogronianu



Michael R. Taylor i wsp.: A zebrafish model for pyruvate dehydrogenase deficiency: Rescue of neurological dysfunction and embryonic lethality using a ketogenic diet. PNAS Mar 2004, 101 (13) 4584-4589

Prognoza

Zależy od szczątkowej aktywności enzymu:

- całkowity brak aktywności enzymu
→ niezdolny do życia
- < 15 % → objawy u noworodka
i zgon w okresie noworodkowym
- > 25 % → objawy łagodniejsze
opóźnienie rozwoju i ataksja

Zależy od wieku postawienia diagnozy:

- Jak objawy w okresie noworodkowym/niemowlęcym- ograniczona długość życia
- Późny początek objawów -możliwe przeżycie do okresu dorosłości

Enzymatic testing sensitivity, variability and practical diagnostic algorithm for pyruvate dehydrogenase complex (PDC) deficiency.

Shin HK¹, Grahame G², McCandless SE³, Kerr DS⁴, Bedoyan JK⁵.

2017 r.

- Najważniejszym czynnikiem rokowniczym jest wiek postawienia diagnozy
- Objawy już u noworodka często prowadzą do wczesnego zgonu
- Wystąpienie objawów > 4 r.ż. wiąże się z dłuższym przeżyciem

Materiały konferencyjne KetoCollage 2019 A.Desurkar

Pyruvatdehydrogenase-mangel

KLINISKE OVEERSIKT

Publisert: 14. oktober 2019

Sigrd Pedersen, Yngve Thomas Blakarud, Kaja Kristine Selmer, Anette Ramm-Petersen Om forfatterne

Podsumowanie

- **PDHD**

- to poważna choroba metaboliczna związana z zaburzeniem metabolizmu węglowodanów
- Zwykle objawia się zaburzeniami neurologicznymi i kwasicą mleczanową

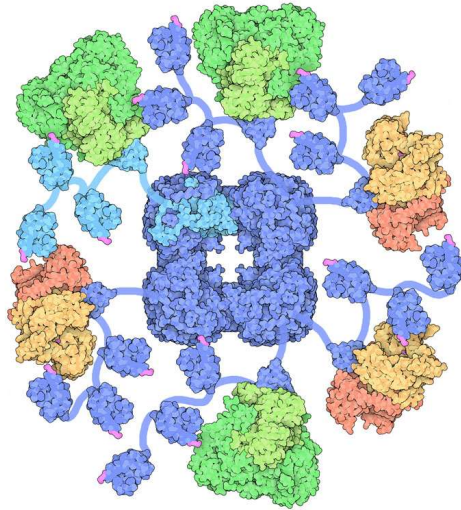
- **Leczenie dietą ketogenną:**

- Włączyć najszybciej jak to możliwe
- Wczesne włączenie diety ketogennej może zapobiec późniejszemu zniszczeniu mózgu
- Odległe skutki są zależne od odpowiedniego utrzymania stężenia ciał ketonowych



Ketogenic diet in PDHD Short and long-term outcomes Sofou et al, 2017; Phenotypic and Neurological Characterization of Fetal Pyruvate Dehydrogenase Deficiency N. Pirot et al 2016

<https://biotechnologia.pl/biotechnologia/mozg-woli-tluszcz-dieta-ketogeniczna-i-jej-wplyw-na-uklad-nerwowy,16519>



Dziękuję za uwagę!