





Deficiencia del piruvato deshidrogenasa: con más fenotipos de los que creemos: Reporte de caso.

Pyruvate dehydrogenase deficiency: with more phenotypes than we think: A case report.

Divahia García Martín¹, Natalia Martínez Córdova^{*1} , Eugenia Espinosa García¹ 

<https://orcid.org/0000-0003-1904-1702>

<https://orcid.org/0000-0003-0890-6475>

1. Departamento de Neurología Pediátrica, Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá-Colombia.

Resumen

Introducción: El complejo piruvato deshidrogenasa (PDC) es un complejo multienzimático encargado de catalizar la descarboxilación oxidativa de piruvato a acetil CoA. Un defecto en cualquiera de sus componentes puede interferir con la producción de energía a nivel celular; dentro de estos trastornos se encuentra el déficit de piruvato deshidrogenasa (PDH) caracterizado por signos clínicos neurológicos y sistémicos de gravedad variable destacándose la acidosis láctica, deterioro neurológico y neuromuscular progresivo.

Objetivo: Describir el caso de una paciente escolar con dismorfología craneofacial característica, retraso del neurodesarrollo y episodios de descompensación metabólica por infecciones, con mutación en el gen PDHX, manejada con dieta cetogénica, tiamina, ácido lipóico y carnitina.

Resultados: Los hallazgos que permitieron enfocar el diagnóstico se encuentra elevación de lactato en plasma y LCR asociado a acidosis metabólica persistente con acentuación de surcos corticales hiperintensidades en región gangliobasal bilateral y en núcleos lenticulares en resonancia cerebral, con espectroscopía por resonancia magnética que muestra pico negativo de lactato. Confirmando el diagnóstico con exoma de 6000 genes donde se encuentra variante patogénica en homocigosis en el gen PDHX posición c.1426C>T.

Conclusiones: La deficiencia de PDH debe ser considerada en casos de retraso del neurodesarrollo asociado a episodios intermitentes de deterioro neurológico y elevación de lactato sanguíneo y en la espectroscopía por resonancia magnética cerebral. A diferencia de los afectados por otros subtipos, los pacientes con déficit de la proteína de unión E3 a menudo sobreviven la infancia e incluso la edad adulta debido a la existencia de cierto ensamblaje del complejo piruvato deshidrogenasa. El diagnóstico precoz abre la posibilidad de iniciar manejo de soporte, brindar asesoría genética a los padres además de pronóstico y medidas de soporte temprano.


Palabras claves:

DeCS: Acidosis láctica, Piruvato Deshidrogenasa (Lipoamida), Enfermedades mitocondriales, Ácido láctico, Dieta Cetogénica.

Recibido: 2 Diciembre 2021
Aceptado: 19 Marzo de 2022
Publicado: 26 de Abril de 2022
Editor: Dr. Paúl Astudillo Silva.

Membrete bibliográfico:

García D, Martínez N, Espinosa E. Deficiencia del piruvato deshidrogenasa: con más fenotipos de los que creemos: Reporte de caso. Revista Ecuatoriana de Pediatría 2022;23 (1):71-79 doi: <https://doi.org/10.52011/101>

 Copyright García D, et al. Este artículo es distribuido bajo los términos de [Licencia de atribución Creative Commons CC BY-NC-SA 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/), el cual permite el uso y redistribución citando la fuente y al autor original sin fines comerciales.

* Autor para correspondencia.

Abstract

Introduction: The pyruvate dehydrogenase complex (PDC) is a multienzyme complex responsible for catalyzing the oxidative decarboxylation of pyruvate to acetyl CoA. A defect in any of its components can interfere with energy production at the cellular level; within these disorders is pyruvate dehydrogenase (PDH) deficiency characterized by clinical neurological and systemic signs of variable severity, highlighting lactic acidosis, neurological and progressive neuromuscular deterioration.

Objective: To describe the case of a school patient with characteristic craniofacial dysmorphology, neurodevelopmental delay, and episodes of metabolic decompensation due to infections, with a mutation in the PDHX gene, managed with a ketogenic diet, thiamine, lipoic acid, and carnitine.

Results: The findings that made it possible to focus the diagnosis are elevated plasma and CSF lactate associated with persistent metabolic acidosis with accentuation of hyperintensity cortical sulci in the bilateral basal ganglion region and lenticular nuclei in brain resonance imaging, with magnetic resonance spectroscopy showing a negative peak of lactate. Confirming the diagnosis with an exome of 6000 genes where a homozygous pathogenic variant is found in the PDHX gene position c.1426C>T.

Conclusion: PDH deficiency should be considered in cases of neurodevelopmental delay associated with intermittent episodes of neurological deterioration and elevated blood lactate and in brain magnetic resonance spectroscopy. Unlike those affected by other subtypes, patients with E3-binding protein deficiency often survive childhood and even adulthood due to the presence of some assembly of the pyruvate dehydrogenase complex. Early diagnosis opens the possibility of starting supportive management, providing genetic counseling to parents, and prognosis and early support measures.

Keywords:

MESH: Acidosis, Lactic; Pyruvate Dehydrogenase (Lipoamide); Mitochondrial Diseases, Lactic Acid; Diet, ketogenic.

Introducción

El complejo piruvato deshidrogenasa (PDC) es un conjunto multienzimático fundamental en la producción de energía y metabolización de carbohidratos, encargado del paso del piruvato a Acetil CoA; su deficiencia (PDHD) afecta el metabolismo energético celular, especialmente del sistema nervioso central (SNC) y periférico (SNP) [1].

Es una enfermedad hereditaria poco frecuente con una prevalencia de <1 / 1 000 000 recién nacidos vivos, su principal etiología la mutación en el gen PDHA1 en el cromosoma X (Xp22.12), que codifica la subunidad E1-alfa, con patrón de herencia ligado a X. Siendo más frecuente en hombres, no obstante por inactivación del X puede presentarse en mujeres con fenotipo más severo [2]; Se han descrito de manera menos frecuente, mutaciones en la fracción E2 (gen PDHA2), subunidad E1-beta (gen PDHB), en piruvato

deshidrogenasa fosfatasa (PDP1) y en la proteína E3BP (PDHX); esta última con prevalencia desconocida, a la fecha se han reportado aproximadamente 20 casos [3].

Las manifestaciones clínicas presentan un amplio espectro dependiente de la edad y género. Entre los fenotipos neurológicos se reconoce las disgenesias cerebrales, encefalopatía, coma, epilepsia, déficit motor, distonía, neuropatía y ataxia [4].

El diagnóstico se basaba previamente en la medición de piruvato en linfocitos, fibroblastos o células del músculo esquelético con sensibilidad del 91% con una especificidad mucho menor [5]; sin embargo, en la actualidad el diagnóstico definitivo se realiza bajo pruebas genéticas, las cuales deben considerarse en casos de elevación de lactato y piruvato en plasma y LCR asociado a un cuadro de acidosis láctica de etiología no clara [1].

En el presente artículo nos referimos al caso de una paciente escolar con dismorfologías craneofaciales, retraso en el neurodesarrollo y episodios de deterioro neurológico y falla multisistémica asociado a acidosis metabólica, hiperlactatemia, hiperglicemia con hiperintensidades en T2 y FLAIR en región gangliobasal bilateral y núcleos lenticulares, elevación de lactato con posterior confirmación de mutación en el gen PDHX.

Se registró el caso de una escolar femenina valorada en un hospital pediátrico de IV nivel, ubicado en la ciudad de Bogotá, Colombia. Siguiendo los protocolos establecidos por el hospital se solicitó a los responsables de la paciente la autorización para la publicación de datos clínicos, lo cuales aceptaron firmando un consentimiento informado.

Reporte de caso

Escolar femenina de 9 de años de edad, padres sanos, no consanguíneos, nacida a término de embarazo y parto normal con llanto inmediato, peso 2620 gr y talla 47cm, presentó ictericia neonatal con bilirrubinas <14 mg/dl, manejada con fototerapia. Desde los 5 meses de vida se identificó no ganancia de hitos del neurodesarrollo, hipotonía generalizada y disfagia para sólidos y semisólidos. Ingresa a los 9 meses al hospital con diagnóstico inicial de infección respiratoria que evoluciona rápidamente a falla multisistémica; en el examen neurológico llamó la atención dismorfologías craneofaciales dadas por microcefalia, cresta metópica prominente, epicanto bilateral, narinas antevertidas e hipoplásicas, fisura palpebral oblicua, retrognatia, pigmentación de piel y cabello claro; patrones motores ausentes para la edad, hiporreflexia e hipotonía generalizada.

Durante su hospitalización presenta evolución clínica tórpida con acidosis metabólica hiperlactatémica persistente, hiperglicemia e hiperamonemia, requiriendo soporte ventilatorio invasivo prolongado, se sospecha acidosis orgánica, se solicitan estudios complementarios que evidencian leve aumento de alanina en plasma, sin otros hallazgos (tabla 1) y resonancia magnética cerebral (RMC) con leve adelgazamiento del cuerpo calloso. El estado general mejoró progresivamente, se da manejo ambulatorio.

Taller diagnóstico

Los principales estudios se presentan en la tabla 1.

Tabla 1. Principales exámenes realizados.

Paraclínico	Resultado
Potenciales Evocados Auditivos	Normales
Ecocardiograma	Válvula aórtica trivalva asimétrica normofuncionante - insuficiencia tricúspide leve, buena función biventricular.
Videotelemetría 6 horas	Normal, no alteración de ritmos de fondo.
Amonio	59 mmol/L
Aminoácidos en plasma por HPLC	Alanina 714 umol/l (Vr hasta 535) Sin algún otro hallazgo relevante
Ácido láctico en plasma	3.01 mmol/L
Ácido Pirúvico en plasma	0.25 mmol/L
Ácido láctico en LCR	2.9 mmol/L
Relación Lactato/Piruvato	12.04
Cariotipo	46 XX

A los 12 meses reingresa a hospitalización con enfermedad diarreica aguda que conlleva a falla multiorgánica rápidamente, presenta nuevamente acidosis metabólica hiperlactatémica persistente, hiperglicemia e hiperamonemia, se sospecha enfermedad por falla energética, exámenes complementarios evidenciaron hiperlactatemia en LCR (tabla 1), se solicita nueva RMC encontrando acentuación de surcos corticales, hiperintensidades en T2 y FLAIR en región gangliobasal bilateral y núcleos lenticulares (Figura 1), espectroscopia por resonancia magnética (MRS) confirma doble pico negativo de lactato con pico prominente de colina a nivel lesional (Figura 2).

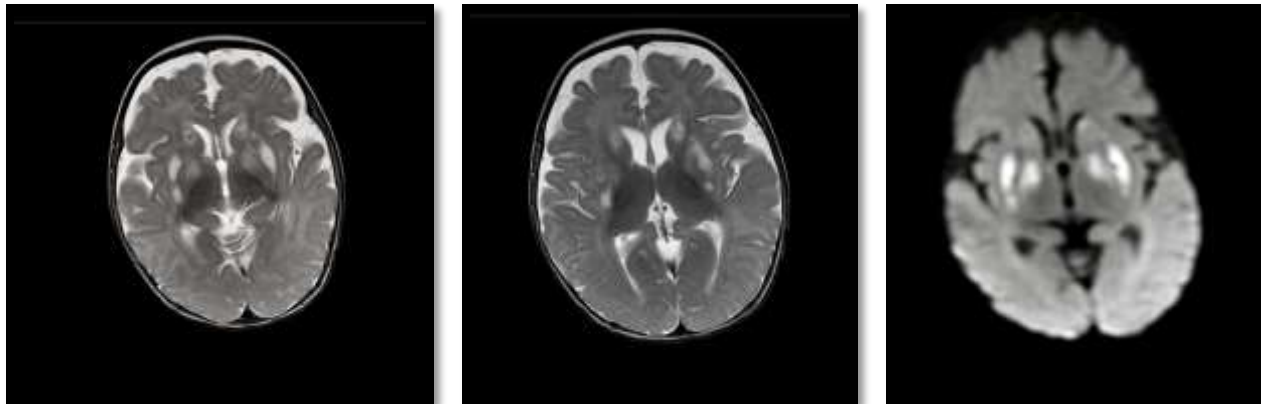


Figura 1. Hiperintensidad en núcleos caudados y putamen bilateral en secuencia T2 de corte axial de RMC. b. Hiperintensidad en núcleos caudados, putamen y globo pálido bilateral en secuencia T2 de corte axial de RMC. c. Restricción de la difusión en región ganglio basal bilateral en secuencia DWI.

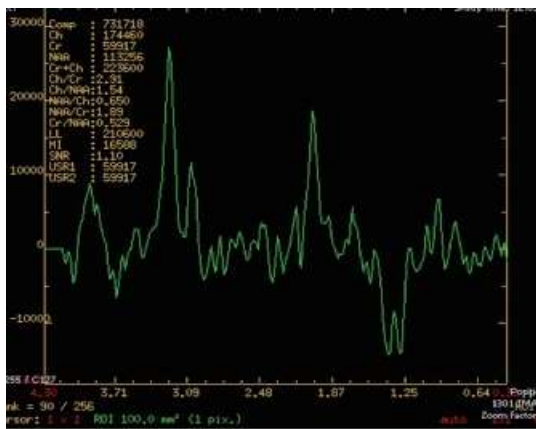


Figura 2 Espectroscopia por resonancia magnética (MRS) confirma doble pico negativo de lactato con pico prominente de colina a nivel lesional.

Dado hallazgos clínicos, paraclínicos e imagenológicos, se considera como primera posibilidad enfermedad neurodegenerativa de compromisos multisistémico, error innato del metabolismo del grupo de déficit, energético por lo cual se solicita exoma completo de 6000 genes, confirmando mutación del gen PDHX c.1426C>T en homocigosis patológica compatible con

deficiencia de piruvato deshidrogenasa. Se inicia manejo agudo con bicarbonato para el manejo de acidosis, dieta cetogénica y suplencia de tiamina.

A los 18 meses inicia sostén cefálico, sedente a los 2 años, gateo 3 años, bípedo a los 5 años, lenguaje por señas y llanto, presentó tres episodios de descompensación metabólica, posterior a la ingesta de alimentos ricos en carbohidratos, que requirieron manejo en cuidado intensivo, último evento a los 7 años.

Al momento del reporte paciente estable realizando marcha independiente de pasos cortos, discapacidad cognitiva severa, sin adquisición de lenguaje, en manejo por neurología, pediatría, nutrición y genética.

Discusión

El complejo de piruvato deshidrogenasa (PDC) es un complejo mitocondrial multienzimático, compuesto por tres subunidades enzimáticas: piruvato deshidrogenasa (E1) el cual es un heterotetrámero de 2 subunidades (alfa y 2 beta), dihidrolipoamida transacetilasa (E2) y dihidrolipoamida deshidrogenasa (E3); involucrado en la oxidación aeróbica de la glucosa, cataliza la descarboxilación irreversible del piruvato en acetil-CoA para dar inicio al ciclo de los ácidos tricarbóxicos (TCA); siendo fundamental para la producción de energía y metabolización de los carbohidratos [4].

La disminución en la disponibilidad de acetil CoA reduce la producción de cofactores nicotinamida adenina dinucleótido y flavina adenina dinucleótido, cuya función principal es proporcionar a la cadena respiratoria electrones para la fosforilación oxidativa, promoviendo la reducción citoplasmática de piruvato a lactato [4].

La PDHD fue descrita por primera vez en 1970 por John P. Blass y colaboradores [6] en un niño de 8 años con trastornos del equilibrio y movimientos involuntarios asociados a infecciones [6]. En la actualidad se ha descrito una prevalencia de <1 / 1 000 000 recién nacidos vivos, con un patrón de herencia variable, de tipo autosómica recesiva, como en el caso reportado, o ligada a X; en esta última, los varones afectados son sintomáticos. Contrariamente, las mujeres heterocigotas presentan un patrón variable de inactivación de X en diferentes tejidos, por lo que su sintomatología es variable [7].

Se han descrito más de 50 mutaciones en pacientes con PDHD (2). En este reporte evidenciamos

una variante molecular en el gen PDHX c.1426C>T en homocigosis patogénica compatible con deficiencia de piruvato deshidrogenasa de la proteína de unión E3. La causa más común (aproximadamente 90%) es la mutación en el gen PDHA1 en el cromosoma X (Xp22.12), que codifica la subunidad E1-alfa. Se han identificado alteraciones en las otras subunidades pero son mucho menos frecuentes: subunidades E1-beta y E2 (PDHB, DLAT); proteína de unión E3 (gen PDHX); subunidad E3 y PDH fosfatasa (DLD y PDP1). En la tabla 2 se exponen las principales mutaciones y características clínicas [8].

Los mecanismos en la génesis de los síntomas neurológicos incluyen [2]: La alteración en la embriogénesis, especialmente en la proliferación y migración neuronal, las cuales requieren gran cantidad de energía, causando agenesia del cuerpo calloso completa o parcial, heterotopías de la sustancia gris en área periventricular, displasia de circunvoluciones dentadas y heterotopías de células de Purkinje.

Tabla 2. Mutaciones más comunes en la deficiencia del piruvato deshidrogenasa, localización genética y características clínicas. Fuente: Elaboración propia.

Gen	Localización	Proteína	Herencia	Características
PDHA1	Xp22.12	E1- alfa	Ligado al cromosoma X	Presentan variedad de signos y síntomas clásicos del PDHD: acidosis láctica, mala alimentación, letargo, taquipnea, retraso en el desarrollo y en el crecimiento, adquisición pobre o pérdida de los hitos motores, hipotonía, convulsiones, ataxia y distonía. Con frecuencia se observan lesiones estructurales en el cerebro que incluyen atrofia cortical, ventrículos dilatados, cuerpo calloso incompleto, ausencia de pirámides medulares, y ectopía del núcleo olivar
PDHB	3p14.3	E1- beta	Autosómica recesiva	Presentan acidosis láctica e hipotonía al nacimiento y precedían con frecuencia de familias consanguíneas. No existen rasgos clínicos específicos que diferencien esta enfermedad del déficit de subunidad E1-alfa
DLAT	11q23.1	E2	Autosómica recesiva	Presentan trastornos del movimiento y lesiones en globo pálido similares a las encontradas en pacientes con neurodegeneración asociada pantotematina quinasa.
DLD	7q31.1	E3	Autosómica recesiva	Caracterizado por acidosis láctica de inicio precoz y retraso en el desarrollo, una disfunción neurológica de inicio tardío o una enfermedad hepática.
PDP1	8q22.1	Piruvato deshidrogenasa fosfatasa	Autosómica recesiva	Extremadamente raro. Menos de 5 casos documentados
PDHX	11p13	Proteína de unión a E3	Autosómica Recesiva	Acidosis láctica variable, retraso en el desarrollo e hipotonía durante la infancia. Así como en la paciente reportada, existe buena supervivencia en la infancia, pues concurre cierto ensamblaje del complejo piruvato deshidrogenasa. Más frecuente que DLAT, pero menos que PDHA1

Por otro lado, la insuficiencia energética aguda causa lesiones posnatales, principalmente en áreas de alto consumo de energía durante el desarrollo como el tegmento, los núcleos dentados y ganglios de la base, especialmente el putamen.

Desde el punto de vista clínico existen diferentes grados de severidad, desde formas severas conduciendo a la muerte en el periodo neonatal, hasta formas leves con presentación de síntomas en la edad adulta. En casos graves la sintomatología puede iniciar durante el periodo fetal y afectar el desarrollo del SNC, apareciendo alteraciones como agenesia del cuerpo calloso, microcefalia, dismorfologías y leucomalacia periventricular [9]. La mayoría de los pacientes con PDHD manifiestan disfunción neurológica, como en el caso de nuestra paciente donde se identificó retraso global del neurodesarrollo asociado a descompensaciones metabólicas secundarias a infecciones y dismorfologías craneofaciales. Los síntomas adicionales pueden incluir hipotonía, epilepsia de inicio temprano, ataxia, neuropatía crónica y encefalopatía [10]. Las alteraciones dismorfológicas son un hallazgo poco común en la PDHD, afectando solo al 11% de los pacientes, causando mayor interés en el caso reportado [11].

Clínicamente nuestra paciente ha presentado estabilización durante su curso, a diferencia de otras formas de déficit de piruvato deshidrogenasa, a menudo en este subtipo los pacientes sobreviven bien en la infancia en edad adulta, ya que existe cierto ensamblaje del complejo piruvato deshidrogenasa, incluso con un déficit total de esta proteína [12]. En el estudio de Barneiras et al [13], se identificaron cuatro fenotipos neurológicos importantes.

La epilepsia en la PDHD, se ha descrito como crisis epilépticas generalizadas de inicio tardío, farmacosensibles y respondiendo de forma adecuada a dieta cetogénica. Característicamente se han relacionado las ausencias atípicas y las crisis mioclónicas de inicio en la infancia, asociadas a movimientos distónicos [14].

Fisiopatológicamente se ha sugerido que la PDHD podría desestabilizar el equilibrio de neurotransmisores en la unidad glioneuronal y en las redes neuronales, ya que el glutamato y el GABA se obtienen del ciclo de TCA a través del alfa cetoglutarato [11].

Tabla 3 Fenotipos en la PDHD; Basados de Barneiras et al (13).

Fenotipo	Características
Encefalopatía neonatal y acidosis láctica	Desarrollo cerebral anormal con microcefalia, agenesia del cuerpo calloso y atrofia cortical severa, causante de encefalopatía con acidosis láctica grave, hipotonía y coma. Además, se describieron dismorfologías claras con surco nasolabial largo y labio superior delgado.
Encefalopatía infantil no progresiva	Cuadro de retraso psicomotor combinado con neuropatía, distonía paroxística o epilepsia precoz. Grupo al que pertenece nuestra paciente.
Síndrome de Leigh	Disfunción aguda del tronco encefálico en la infancia (apnea central, bradicardia y anomalías oculomotoras agudas, con anomalías típicas de los ganglios basales).
Ataxia recurrente	Déficit propioceptivo y neuropatía axonal en niños previamente normales, asociado a pie cavo y déficit motor recidivante sin afectación cerebelosa Ataxia posiblemente sea el resultado de una deficiencia motora y sensorial aguda combinada.

Adicionalmente se ha postulado la posible afectación de diferentes redes regionales y otros neurotransmisores (dopamina), pudiendo causar los fenotipos neurológicos variables (distonía paroxística, lesión de los ganglios y ataxia cerebelosa [15]; sin embargo, no es característico ni patognomónico y hasta el momento no ha sido reportado en nuestra paciente.

En relación a los paraclínicos que permitieron orientar el diagnóstico de PDHD en el presente, se destaca la presencia de hiperlactatemia en plasma y LCR, con un índice lactato L/P en sangre ≤ 20 , asociado a un cuadro de acidosis metabólica, convirtiéndose así en diagnóstico diferencial en acidosis metabólica hiperlactatémica de causa no clara. En recién nacidos y lactantes, existen varias causas de acidosis metabólica entre las que se encuentran: asfixia perinatal, hipovolemia, sepsis, cardiopatía congénita, enfermedad renal, síndrome de dificultad respiratoria y EIM [13].

Cuando la acidosis metabólica es inexplicable, persistente y severa, se debe considerar evaluación adicional que incluya lactato sanguíneo y en LCR, piruvato, amonio, glucosa, aminoácidos plasmáticos y ácidos orgánicos en orina [13]. Deben descartarse

otras etiologías, sobre todo en aquellos pacientes con deterioro neurológico asociado a infecciones, como acidemias orgánicas, síndrome de Leigh, déficit de Complejo I, déficit de citocromo oxidasa por mutación en el gen SURF1 y una serie de mutaciones en el ADN mitocondrial [16]. En este punto adquiere gran importancia las neuroimágenes, dado que permiten un enfoque imagenológico en la aproximación inicial.

La resonancia magnética cerebral evidencia acentuación de surcos corticales, hiperintensidades en T2 y FLAIR en región gangliobasal bilateral y núcleos lenticulares; pese a que no son patognomónicos, se encontraron en regiones anatómicas características de esta enfermedad. En la literatura se han reportado diferentes anomalías cerebrales, entre las que se incluyen atrofia cortical, ventriculomegalia, disgenesia del cuerpo calloso y encefalomiopatía necrotizante subaguda [17]. La RMC normal no es un hallazgo usual; sin embargo, en un estudio de 371 pacientes informó una RMC normal en sólo 7 (2%) pacientes, todos los cuales tenían deficiencia de E1 α [4].

La espectroscopia por resonancia magnética (MRS) permite valoración bioquímica y funcional de los tejidos, en este caso nos permite evaluar el lactato, un metabolito fundamental de glicólisis anaeróbica, generalmente se encuentra en baja concentración a nivel cerebral en condiciones normales, al encontrarse elevado es indicativo de alteración en la fosforilación oxidativa y disfunción energética, como en este caso de características mitocondriales. [18].

El rápido avance en las pruebas genéticas ha permitido un diagnóstico más acertado y temprano; la secuenciación de nueva generación (NGS) ha revelado un gran número de mutaciones genéticas y ha sido fundamental para el diagnóstico de DPHD, como en este caso [19].

Respecto al tratamiento, no existe un tratamiento curativo o preventivo para la enfermedad. Se han implementado varias estrategias, con éxito variable, como el uso de vitaminas, coenzimas y oligoelementos que favorecen las reacciones químicas en las mitocondrias, entre las que se destacan la tiamina, carnitina y ácido lipóico [20], utilizados en nuestra paciente, con posterior estabilización en sus descompensaciones agudas. Un número limitado de pacientes con mutaciones en el gen PDHA1 responden a la tiamina y suelen tener mejores resultados clínicos [21].

Uno de los avances en el tratamiento lo constituye la dieta cetogénica, se ha utilizado para proporcionar una fuente de energía alternativa al SNC, mediante la formación de cetonas; al igual que ayuda al control de epilepsia y episodios recurrentes de distonía paroxística o ataxia [13]; el tratamiento dietario implica riesgos de dislipidemia, urolitiasis, pancreatitis, alteraciones cardíacas o trombocitopenia. La administración de dicloroacetato se encarga de inhibir la quinasa de la piruvato deshidrogenasa, activando el complejo

Conclusiones

La deficiencia de PDH debe ser considerada en casos de retraso del neurodesarrollo asociado a episodios intermitentes de deterioro neurológico y elevación de lactato sanguíneo y por espectroscopia. A diferencia de los afectados por otros subtipos, los pacientes con déficit de la proteína de unión E3 a menudo sobreviven la infancia e incluso la edad adulta ya que existe cierto ensamblaje del complejo piruvato deshidrogenasa. La hiperlactatemia es un hallazgo frecuente, pero no universal, la cual se asocia con una proporción de lactato: piruvato en sangre ≤ 20 y a alteraciones morfológicas en las Neuroimágenes, siendo parte de las claves diagnósticas. Si bien aún no hay manejo médico curativo, las intervenciones deben adaptarse a signos y síntomas de forma individual, realizando un asesoramiento a los padres sobre cuidados y ayudas, así como sobre el apoyo psicológico y social del grupo familiar.

Abreviaturas

DPHD:

NGS: Secuenciación de nueva generación.

PDH: Piruvato deshidrogenasa.

PDHD: Deficiencia de Piruvato deshidrogenasa

Información suplementaria

No se declara materiales suplementarios.

Agradecimientos

Se reconoce y agradece a los participantes del estudio.

Contribuciones de los autores

Divahia García Martín: Conceptualización, Conservación de datos, Adquisición de fondos, Investigación, Recursos, Software, Redacción - borrador original.

Natalia Martínez Córdova: Curación de datos, investigación, adquisición de fondos, Supervisión, Metodología.

Eugenia Espinosa García: Curación de datos, investigación, adquisición de fondos, Supervisión, Metodología.

Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del manuscrito.

Financiamiento

Los autores financiaron los gastos incurridos en la producción de esta investigación.

Disponibilidad de datos y materiales

Los conjuntos de datos generados y / o analizados durante el estudio actual no están disponibles públicamente debido a la confidencialidad de los participantes, pero están disponibles a través del autor de correspondencia bajo una solicitud académica razonable.

Declaraciones**Aprobación de comité de ética y consentimiento para participar**

No fue requerido.

Consentimiento de publicación

Se cuenta con el permiso escrito del tutor de la paciente para publicación del presente caso.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Información de los autores

Divahia García Martín: Neuróloga pediatra. Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá. Colombia

Natalia Martínez Córdova: Médica general, Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá. Colombia.

Eugenia Espinosa García: Neuróloga pediatra Hospital Militar Central, profesor titular de la Universidad Militar Nueva Granada y de la Universidad del Rosario. Bogotá. Colombia..

Referencias

- Quintana E, Pineda M, Font A, Vilaseca MA, Tort F, Ribes A, Briones P. Dihydrolipoamide dehydrogenase (DLD) deficiency in a Spanish patient with myopathic presentation due to a new mutation in the interface domain. *J Inher Metab Dis*. 2010 Dec;33 Suppl 3:S315-9. doi: 10.1007/s10545-010-9169-4. Epub 2010 Jul 21. PMID: [20652410](#).
- Imbard A, Boutron A, Vequaud C, Zater M, de Lonlay P, de Baulny HO, et al. Molecular characterization of 82 patients with pyruvate dehydrogenase complex deficiency. Structural implications of novel amino acid substitutions in E1 protein. *Mol Genet Metab*. 2011 Dec;104(4):507-16. doi: 10.1016/j.ymgme.2011.08.008. Epub 2011 Aug 18. PMID: [21914562](#).
- Quinonez SC, Thoene JG. Dihydrolipoamide Dehydrogenase Deficiency. 2014 Jul 17 [updated 2021 Sep 30]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022. PMID: [25032271](#).
- Patel KP, O'Brien TW, Subramony SH, Shuster J, Stacpoole PW. The spectrum of pyruvate dehydrogenase complex deficiency: clinical, biochemical and genetic features in 371 patients. *Mol Genet Metab*. 2012 Jan;105(1):34-43. doi: 10.1016/j.ymgme.2011.09.032. Epub 2011 Oct 7. Erratum in: *Mol Genet Metab*. 2012 Jul;106(3):384. Corrected and republished in: *Mol Genet Metab*. 2012 Jul;106(3):385-94. PMID: [22079328](#); PMID: PMC3754811.
- Shin HK, Grahame G, McCandless SE, Kerr DS, Bedoyan JK. Enzymatic testing sensitivity, variability and practical diagnostic algorithm for pyruvate dehydrogenase complex (PDC) deficiency. *Mol Genet Metab*. 2017 Nov;122(3):61-66. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.09.001. Epub 2017 Sep 8. PMID: [28918066](#); PMID: PMC5722699.
- Blass JP, Avigan J, Uhlendorf BW. A defect in pyruvate decarboxylase in a child with an intermittent movement disorder. *J Clin Invest*. 1970 Mar;49(3):423-32. doi: 10.1172/JCI106251. PMID: [4313434](#); PMID: PMC322489.
- Brown RM, Head RA, Brown GK. Pyruvate dehydrogenase E3 binding protein deficiency. *Hum Genet*. 2002 Feb;110(2):187-91. doi: 10.1007/s00439-001-0665-3. Epub 2002 Jan 22. PMID: [11935326](#).
- Ciara E, Rokicki D, Halat P, Karkucińska-Więckowska A, Piekutowska-Abramczuk D, Mayr J, et al. Difficulties in recognition of pyruvate dehydrogenase complex deficiency on the basis of clinical and biochemical features. The role of next-generation sequencing. *Mol Genet Metab Rep*. 2016 Apr 18;7:70-6. doi: 10.1016/j.ymgmr.2016.03.004. PMID: [27144126](#); PMID: PMC4840431.
- Prasad C, Rupal T, Prasad AN. Pyruvate dehydrogenase deficiency and epilepsy. *Brain Dev*. 2011 Nov;33(10):856-65. doi: 10.1016/j.braindev.2011.08.003. Epub 2011 Sep 9. PMID: [21908116](#).
- Waldbaum S, Patel M. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress: a contributing link to acquired epilepsy? *J Bioenerg Biomembr*. 2010 Dec;42(6):449-55. doi: 10.1007/s10863-010-9320-9. PMID: [21132357](#); PMID: PMC3102435.
- Finsterer J. Central nervous system manifestations of mitochondrial disorders. *Acta Neurol Scand*. 2006 Oct;114(4):217-38. doi: 10.1111/j.1600-0404.2006.00671x. PMID: [16942541](#).
- Dey R, Mine M, Desguerre I, Slama A, Van Den Berghe L, Brivet M, et al. A new case of pyruvate dehydrogenase deficiency due to a novel mutation in the PDX1 gene. *Ann Neurol*. 2003 Feb;53(2):273-7. doi: 10.1002/ana.10478. PMID: [12557299](#).
- Barnerias C, Saudubray JM, Touati G, De Lonlay P, Dulac O, Ponsot G, et al. Pyruvate dehydrogenase complex deficiency: four neurological phenotypes with differing pathogenesis. *Dev Med Child Neurol*. 2010 Feb;52(2):e1-9. doi: 10.1111/j.1469-8749.2009.03541x. Epub 2009 Dec 1. PMID: [20002125](#).

- 14) Mayr JA, Zimmermann FA, Fauth C, Bergheim C, Meierhofer D, Radmayr D, Zschocke J, Koch J, Sperl W. Lipoic acid synthetase deficiency causes neonatal-onset epilepsy, defective mitochondrial energy metabolism, and glycine elevation. *Am J Hum Genet.* 2011 Dec 9;89(6):792-7. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.11.011. PMID: [22152680](#); PMCID: PMC3234378.
- 15) Lee S, Na JH, Lee YM. Epilepsy in Leigh Syndrome with Mitochondrial DNA Mutations. *Front Neurol.* 2019 May 8; 10:496. doi: 10.3389/fneur.2019.00496. PMID: [31139141](#); PMCID: PMC6518976.
- 16) Kang HC, Kwon JW, Lee YM, Kim HD, Lee HJ, Hahn SH. Nonspecific mitochondrial disease with epilepsy in children: diagnostic approaches and epileptic phenotypes. *Childs Nerv Syst.* 2007 Nov;23(11):1301-7. doi: 10.1007/s00381-007-0369-7. Epub 2007 Jun 19. PMID: [17576572](#).
- 17) Prasad AN, Bunzeluk K, Prasad C, Chodirker BN, Magnus KG, Greenberg CR. Agenesis of the corpus callosum and cerebral anomalies in inborn errors of metabolism. *Congenit Anom (Kyoto).* 2007 Dec;47(4):125-35. doi: 10.1111/j.1741-4520.2007.00160x. PMID: [17988254](#).
- 18) De Meirleir L, Lissens W, Denis R, Wayenberg JL, Michotte A, Brucher JM, et al. Pyruvate dehydrogenase deficiency: clinical and biochemical diagnosis. *Pediatr Neurol.* 1993 May-Jun;9(3):216-20. doi: 10.1016/0887-8994(93)90088-t. PMID: [8352855](#).
- 19) Kim JH, Kim HR, Jang JH, Jo HS, Lee KH. A case of early diagnosis of pyruvate dehydrogenase complex deficiency: The use of next-generation sequencing. *Iran J Pediatr.* 2019;29(2):0-4. SU: [brieflands.com](#)
- 20) Choi C, Sunwoo IN, Sook KH. Transient improvement of pyruvate metabolism after coenzyme Q therapy in.pdf. *Yonsei Med J.* 2000;4(1):676-9. SU: [diabetes.or.kr](#)
- 21) Castiglioni C, Verrigni D, Okuma C, Diaz A, Alvarez K, Rizza T, Carrozzo R, Bertini E, Miranda M. Pyruvate dehydrogenase deficiency presenting as isolated paroxysmal exercise induced dystonia successfully reversed with thiamine supplementation. Case report and mini-review. *Eur J Paediatr Neurol.* 2015 Sep;19(5):497-503. doi: 10.1016/j.ejpn.2015.04.008. Epub 2015 May 14. PMID: [26008863](#).
- 22) Stacpoole PW, Kerr DS, Barnes C, Bunch ST, Carney PR, Fennell EM, et al. Controlled clinical trial of dichloroacetate for treatment of congenital lactic acidosis in children. *Pediatrics.* 2006 May;117(5):1519-31. doi: 10.1542/peds.2005-1226. PMID: [16651305](#).

DOI: Digital Object Identifier PMID: PubMed Identifier SU: Short URL

Nota del Editor

La Revista Ecuatoriana de Pediatría permanece neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.
