Hiperlactacidèmia

M.PONS

Servei de Pediatria

Hospital Universitari Son Espases

LA ***HIPERLACTACIDÈMIA*** és la causa més freqüent ACIDOSIS METABÒLICA en els pacients hospitalitzats

El LACTAT és el marcador més sensible per detectar MALALTIA MITOCONDRIAL

Lactat

Producte final inútil

Produït només en s. anaerobia

o

combustible essencial?

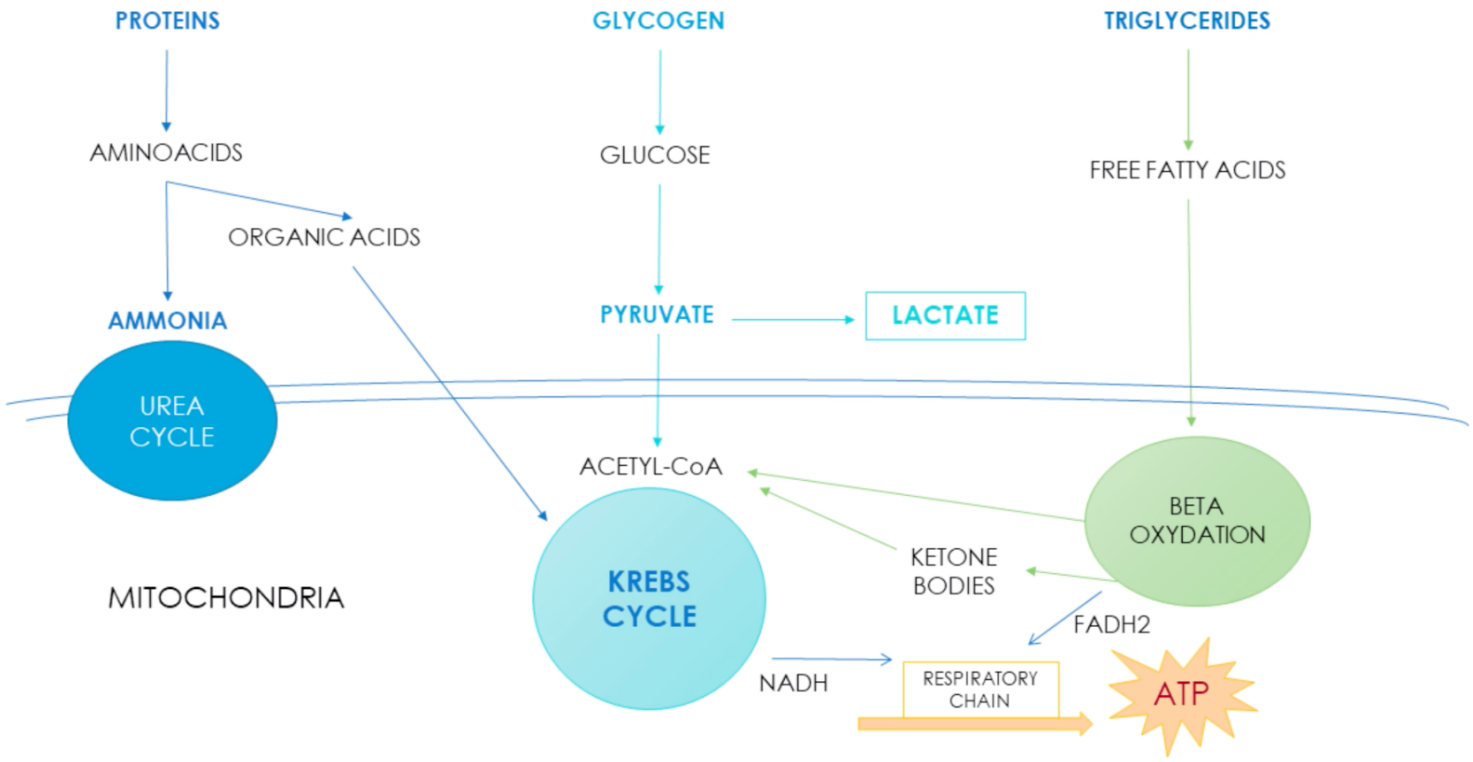
Lactat

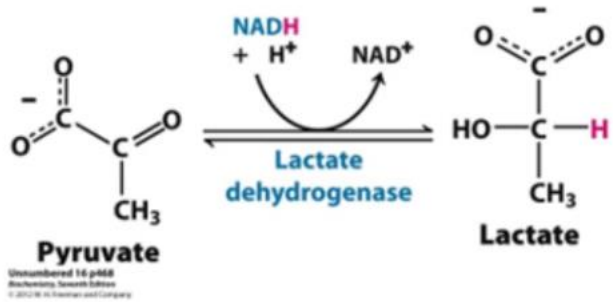
- Només es produeix en situacions anaeròbies
- Hiperlactacidèmia = acidosis
- Producte de rebuig metabòlic

Energia cel·lular: ATP

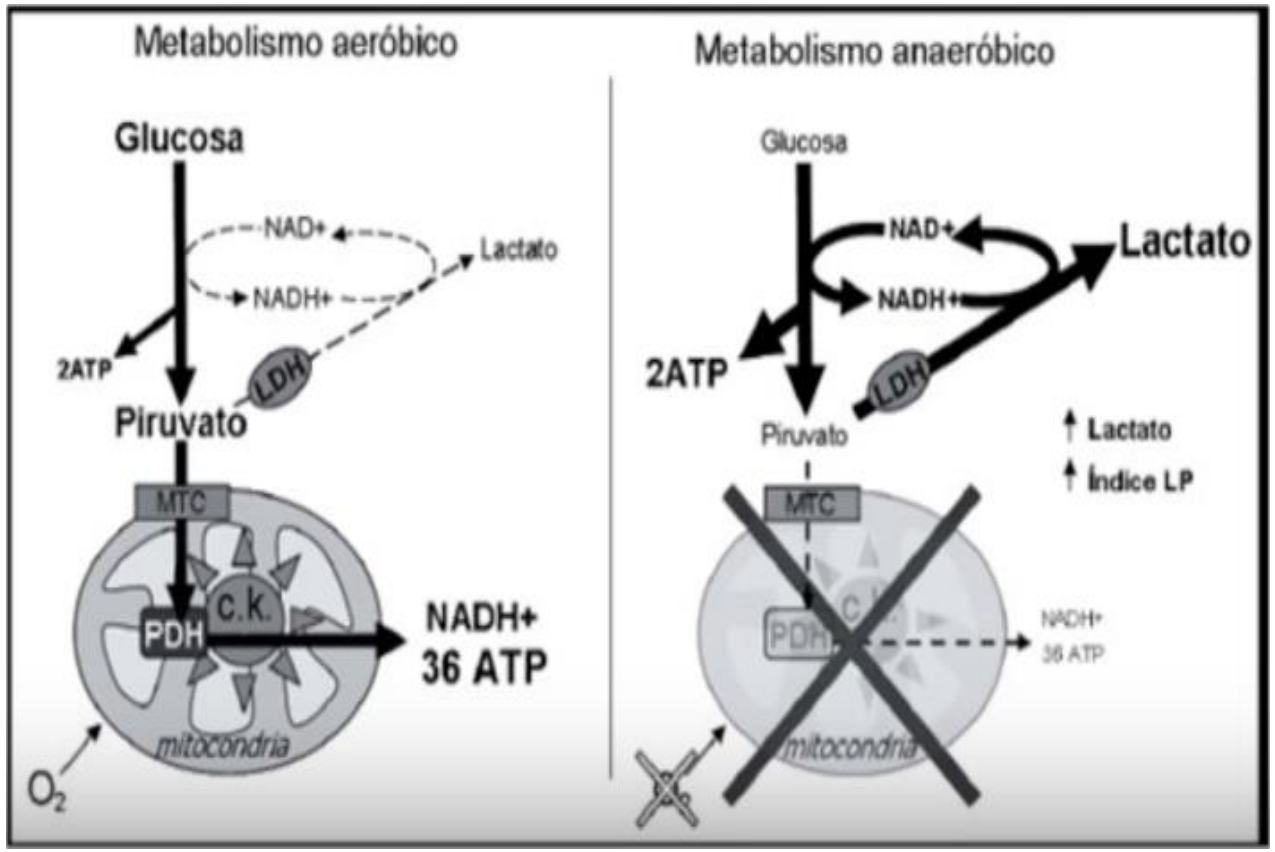
Piruvat deshidrogenasa (PDH) → Acetil CoA

Piruvat carboxilasa (PC) → Oxolacetat





Visió tradicional: *lactat = S. anaerobia*



Hipoxia

Met. Anaerobi

Hiperlactacidèmia

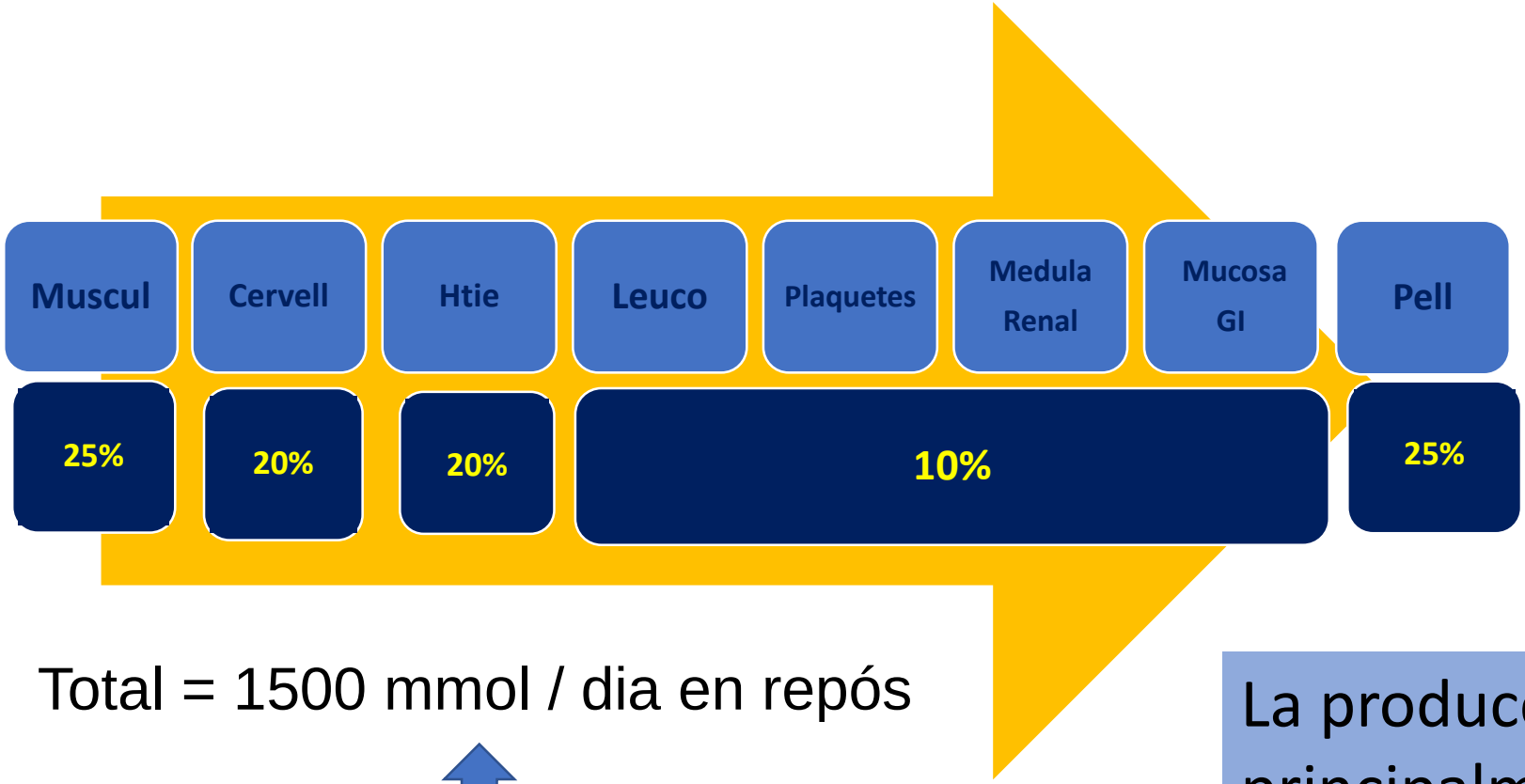
Segons visió tradicional

- Hipoperfusió /Hipòxia → metabolisme anaeròbic
- Metabolisme anaeròbic → Hiperlactacidèmia
- HIPERLATACIDEMIA = Hipoperfusió /Hipòxia

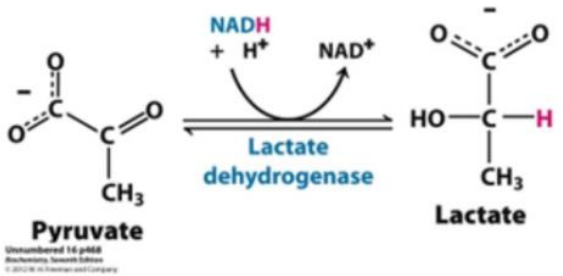
“ Current thinking continues to interpret hyperlactacidemia as hypoxia and to support stimulation of cardiac output and enhancement of oxygen delivery as therapy”

James JH, Luchette FA, McCarter F, Fischer JE. Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. Lancet 1999; 354: 505-508

Producció de lactat en cond. aerobi



Relació L/P 10/1



Total = 1500 mmol / dia en repós

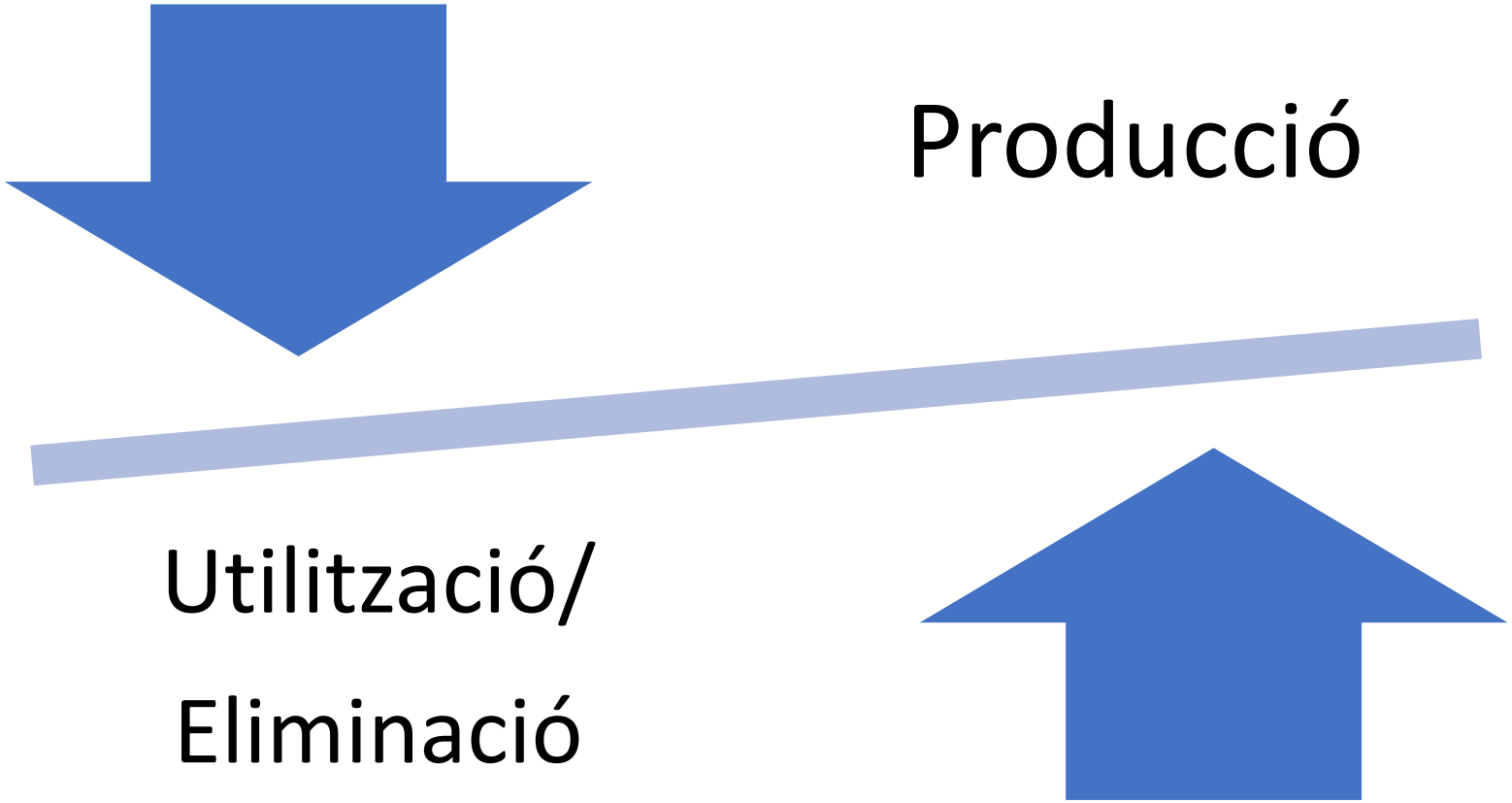
Exercici intens: ↑ producció Ms

La producció de lactat depèn principalment:

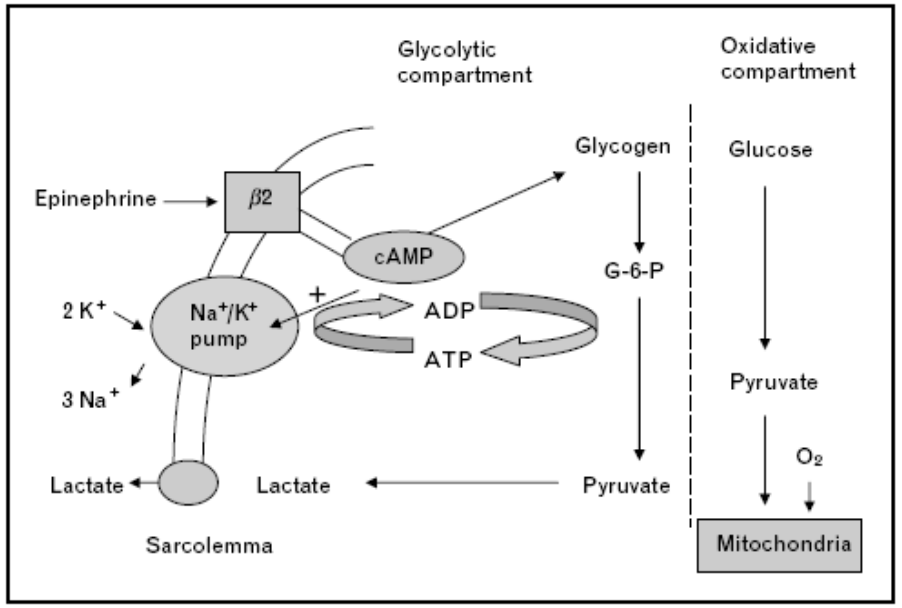
Flux glucolític

Estat Redox (NADH/NAD)

Hiperlactacidèmia (> 2mmol/L)



PRODUCCIÓ LACTAT



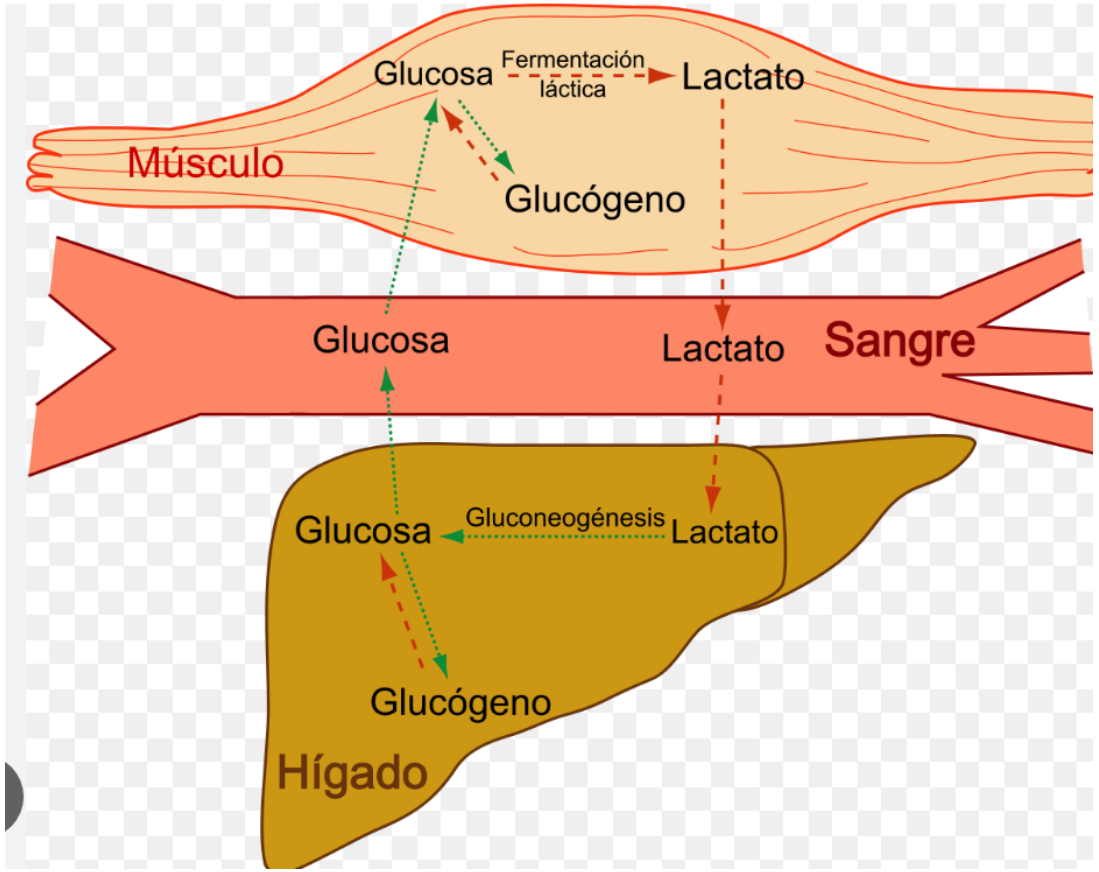
The ATP furnished by the glycolysis under epinephrine stimulation is used to fuel Na^+/K^+-ATPase activity. $\beta 2$, β_2-adrenoceptor; G-6-P, glucose 6-phosphate. From [17].

- **Augment producció Piruvat > Us**
- Est. glucòlisis **(epinefrina..)**
- Efecte Warburg
- Alt potencial REDOX cel·lular (OH)

- **Disminució utilització piruvat**
- Hipòxia/hipoperfusió
- Disfunció PDH
- Disfunció mitocondrial

Cetosis absent en la majoria d'hiperlactacidèmies secundàries hipòxia

Utilització/eliminació lactat



- Fetge 70%, ronyó 20%
- Cirrosis severa aïllada, lleus increments de lactat
- Insuf. hepática fulminant

lactat no sempre ≠ Hipoperfusió

Table 1. Classification of hyperlactatemia.

increased pyruvate production	**non-specific glycolysis stimulation**	respiratory alkalosis, catecholamines (mainly epinephrine), inhaled beta-agonists, pheochromocytoma	
	malignancy-associated metabolic disturbances (*Warburg effect*)	leukemia, lymphoma, or, less often, solid malignancies	
	other causes influencing the redox potential of the cell	alcoholism, diabetic ketoacidosis	
decreased pyruvate utilization	**hypoxia-related hyperlactatemia (type A hyperlactatemia)**	crossing of an anaerobic threshold in skeletal muscle	intensive muscle activity, generalized convulsions, hypothermic shivering
		insufficient load of oxygen in blood	hypoxemic hypoxia, profound anemia, CO intoxication
		insufficient perfusion	shock, regional ischemia (i.e., mesenteric ischemia), cardiac arrest, microvascular shunting
	pyruvate-dehydrogenase dysfunction	thiamine deficiency (beriberi), inherited enzymatic dysfunction	
	mitochondrial dysfunction	drugs (propofol, linezolid, metformin, etc.), inherited disorders, cyanide intoxication, sepsis	
altered clearance of lactate	liver failure, renal failure		

Review

Lactate: The Fallacy of Oversimplification

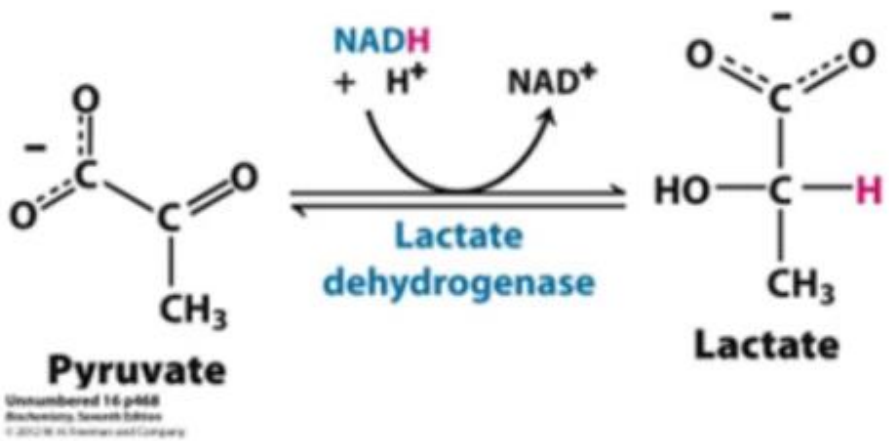
Jiri Müller *, Jaroslav Radej, Jan Horak, Thomas Karvunidis, Lenka Valesova, Miroslav Kriz and Martin Matejovic

IMPLICACIONS SITUACIONS AGUDES

- HIPERLACTACIDÈMIA → Marcador de gravetat (gran mostre)
- Canvis nivell LACTAT ≠ MILLORIA (no associació millora HD)
- La patogénesis de la Hiperlactacidèmia → TTo

Visió tradicional:
Hiperlactacidèmia = *acidosis metabòlica*

La glucòlisis allibera 2 protons H



PROTONS H

CADENA RESP
CONSUMEIX H

COND
ANAEROBIES
NO CONSUM H

CAS CLÍNIC

Lactant 18 mesos:

Quadre de 3 d. febre + CVA + tos. OD: Virasis tto Ibuprofé

A les 24 h. : Resolució febre

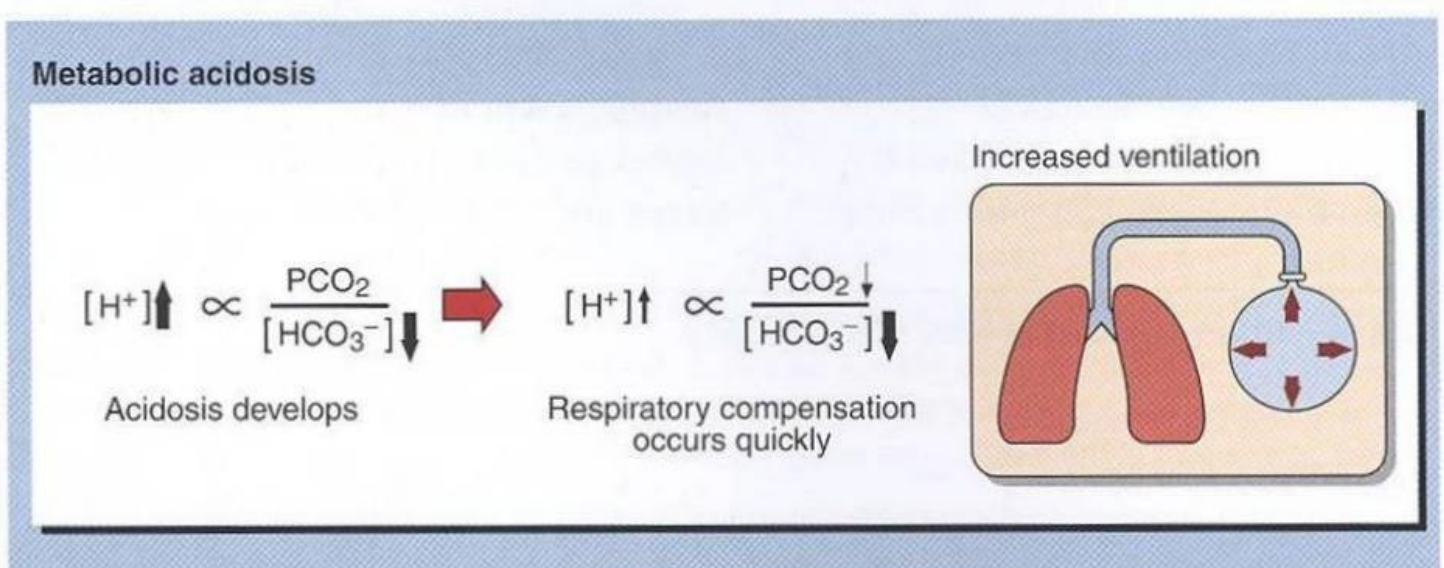
Persistència taquipnea (70-51rep/min) amb Sat Hb 100%

EAB: pH7,40, pCO2 18mmHg, **HCO3 15,9mEq/L, EB: -11mmol/L.**

AnGAP 22mEq/L, Làctat 7,1 mmol/L

$$pH = \log \frac{1}{[H^+]} = -\log [H^+]$$

El pH del plasma normal es:
- log 0.00000004 = 7.3979 (aprox. 7.40)



CAS CLÍNIC

ANTECEDENTS FAMILIARS I PERSONALS

NNAT (39SG) + PAEG (3,470Kg p 77, DE 0,76)

Període neonatal: per taquipnea es detecta **Hiperlactacidèmica (5) sense acidosis**

Es realitza ECO cranial i abdominal NORMAL

Als 6-8 mesos de vida : estancament de pes i episodis **d'hipoactivitat i decaïment** coincidint amb processos febrils intercurrents

Seguiment per estancament de pes 7.7Kg (p < 1; DE -2,76)

DESENVOLUPAMENT PSICOMOTOR:

- Límit normalitat inicialment. **Als 5 mesos inicia alentiment**

- 18 mesos bipedestació però es cansa, entén frases amb signes i diu mama

EF: BEG, NC i NH. HD Estable, excepte taquipnea. Destaca hipotonia axial i perifèrica.

DD HIperlactacidèmia

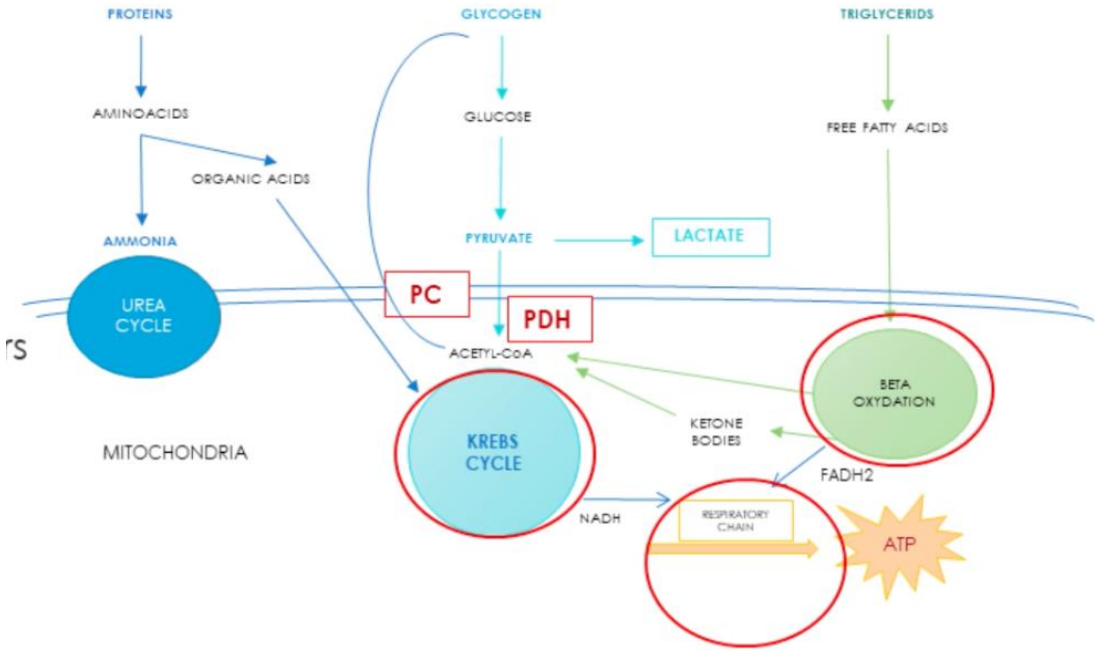
Clínica: Taquipnea, hipotonia, estancament pondoestatural i PM

ANALÍTICA BASAL
Glucosa
Gasos (EAB)
Amoni
Ionograma
Cossos cetònics
Funció hepàtica i renal
Hemograma i PCR
Tòxics en orina

DD HIperlactacidèmia

ANALÍTICA BASAL

Hiperlactacidèmia (3,68mmol/L)
Glucosa 93mg/dl
Cetonèmia (3-0H –But 3-2)
Reste normal



Trastorns congènits del metabolisme (TCM)

DD HIperlactacidèmia

LABORATORI METABÒLIQUES

Pirúvic i relació L/P

3-OH butirat/Acetoacetat en plasma

Cossos cetònics en orina

Aminoàcids (especialment alanina)

Acilcarnitines en plasma

Àcids orgànics en orina

IMPORTANT : RELACIÓ ENTRE LACTAT, GLUCOSA, COSOS CETÒNICS I INGESTA

Table 3.4 Main metabolic abnormalities in lactic acidosis due to inborn errors of metabolism (From [7])

	Gluconeogenesis defects (G6Pase, FBPase, PEPCKC deficiencies)	GSD type III, VI	PDH deficiency	PC and MAS defects[1]	KGDH deficiency	Fumarase deficiency	E3 deficiency	Respiratory chain defects
Hyperlac-tatemia	Maximum during fasting and when hypoglycaemic	Only in fed state	Permanent, maximum in fed state; can be moderate	Perma-nent	Perma-nent	Moderate	Permanent	Permanent, maximum in fed state very variable
L/P ratio	<15	<15	<10	>30	15–30	<15	15–30	>20
Ketone bodies	↑ at fast or N Low in PEPCKC	Only at fast	Absent	+ (post-prandial)	+	N	N	↑ + or N
3OHB/ AcAc	N	N	N	↓↓	N or ↓	N	N	↑
Glucose	↓ at fast	↓ at fast	N	N or ↓	N	N	N	N or ↓
Ammonia	N	N	N	↑	N or ↑	N	N	N
Alanine	↑ at fast	N	↑ post- pran-dial	N or ↓	N	N	↑	↑
Glutamine	N	N	N	↓	↑	N	↑	↑
Proline	N	N	N or ↑	↑	N	N	↑	↑
BCAA	N	N	N	↓	N	N	↑	N
Citrulline	N	N	N	↑	N	N	N	N or ↓
Organic acids In urine	Lactate fumarate and succinate in PEPCKC	Lactate	Lactate, pyruvate	Lactate KB	αKG, lactate fumarate	Fumarate	Branched-chain keto acids	N or lactate ± Krebs intermedi-ates, methylgluta-conic acid

Jean-Marie Saudubray · Matthias R. Baumgartner Ángeles García-Cazorla · John H. Walter *Eds.*
Inborn Metabolic Diseases Diagnosis and Treatment
7th Edition 2022

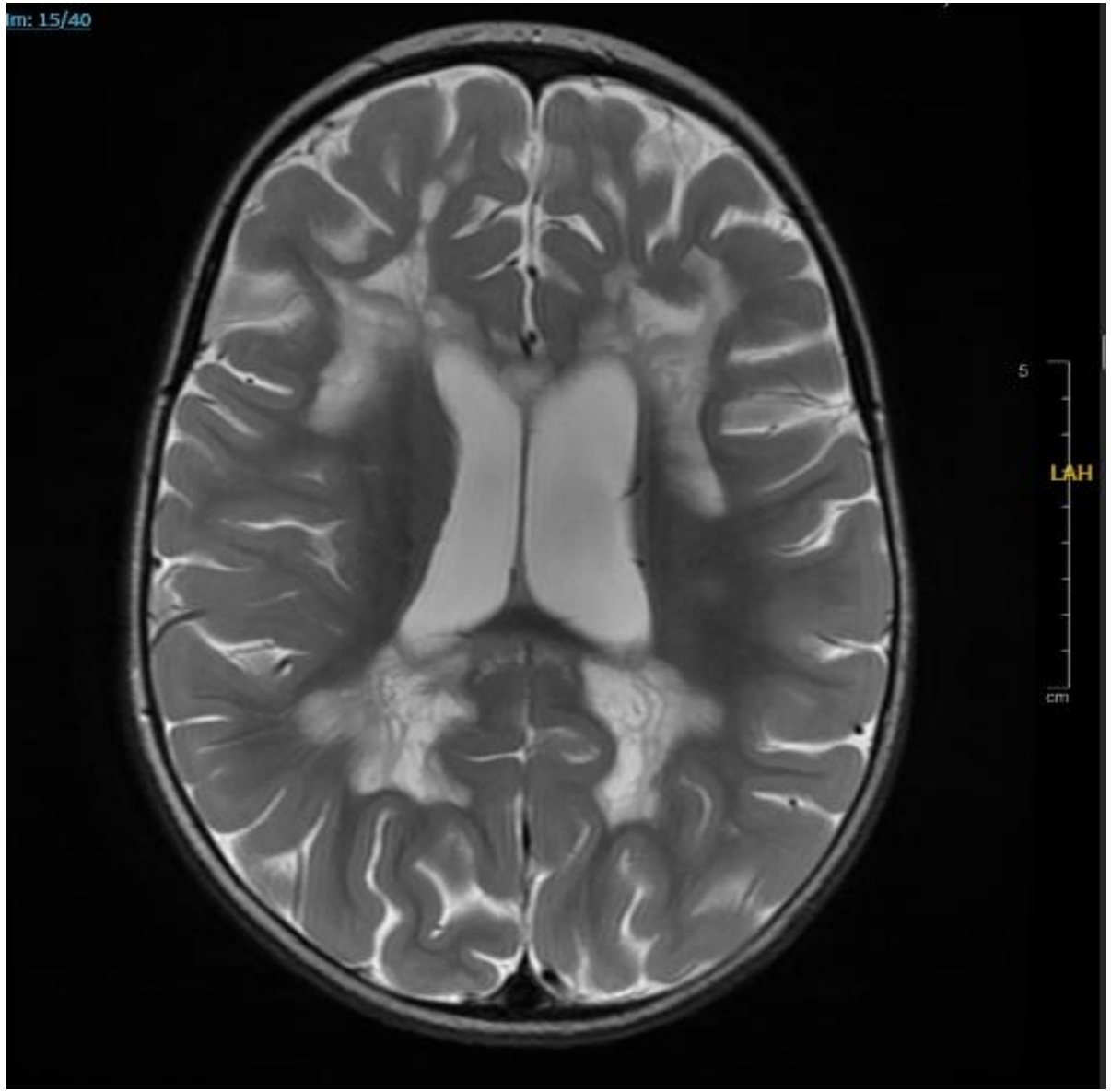
Relació L/P >20

Hiperlact independent Ingesta

Glucosa normal

Amoni normal

Cosso cetònics lleument elevats


Im: 15/40
5
LAH
cm

GENÈTICA: DUES VARIANTS EN HETEROCIGOSI EN EL GEN PET100. No descrites

Variant: c(23_27+4del)

Variantc.172_190del (p.Arg58SerfsTer18).

Gen PET100 codifica la xaperona de la Citocrom C oxidasa, proteïna involucrada en la biogènesis del comp. IV de la cadena respiratòria mitocondrial

BIOPSIA CUTÀNIA confirma **dèficit enzimàtic Complex IV**

Blood biomarkers for assessment of mitochondrial dysfunction: An expert review

W H G Hubens [1], A Vallbona-Garcia [2], I F M de Coo [3], F H J van Tienen [3], C A B Webers [4], H J M Smeets [3], T G M F Gorgels [5]

Mitochondrion 62(2022)187-204

El lactat és el marcador sèric més sensible per detectar malaltia mitocondrial

La seva sensibilitats augmenta si es realitzen diferents determinacions segons dejuni/exercici…

Visió tradicional:
lactat producte de rebuig metabolic

Redox Biology 35 (2020) 101454

Contents lists available at ScienceDirect

Redox Biology

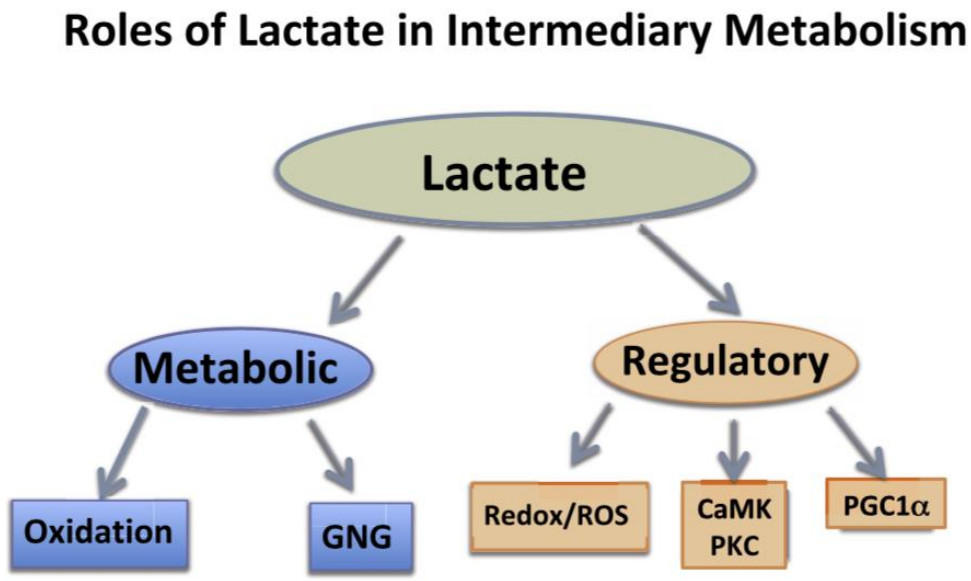
journal homepage: www.elsevier.com/locate/redox

Lactate as a fulcrum of metabolism

George A. Brooks

Exercise Physiology Laboratory, Department of Integrative Biology, University of California, Berkeley, CA, 94720-3140, USA

Lactat com a PUNTAL del metabolisme




NO MATEN AL
MENSAJERO