

# Pyruvaat Dehydrogenase Complex Deficiëntie (PDHD)

## Auteurs:

A.M.J. (Annemiek) van Wegberg en dr. H. (Heidi) Zweers-van Essen, diëtisten Radboudumc  
Prof. dr. S.B. (Saskia) Wortmann, kinderarts Salzburger Landeskliniken

Met dank aan C. (Lisa) Fokkema-Mulder, diëtist UMCU, voor kritische beschouwing van dit hoofdstuk.

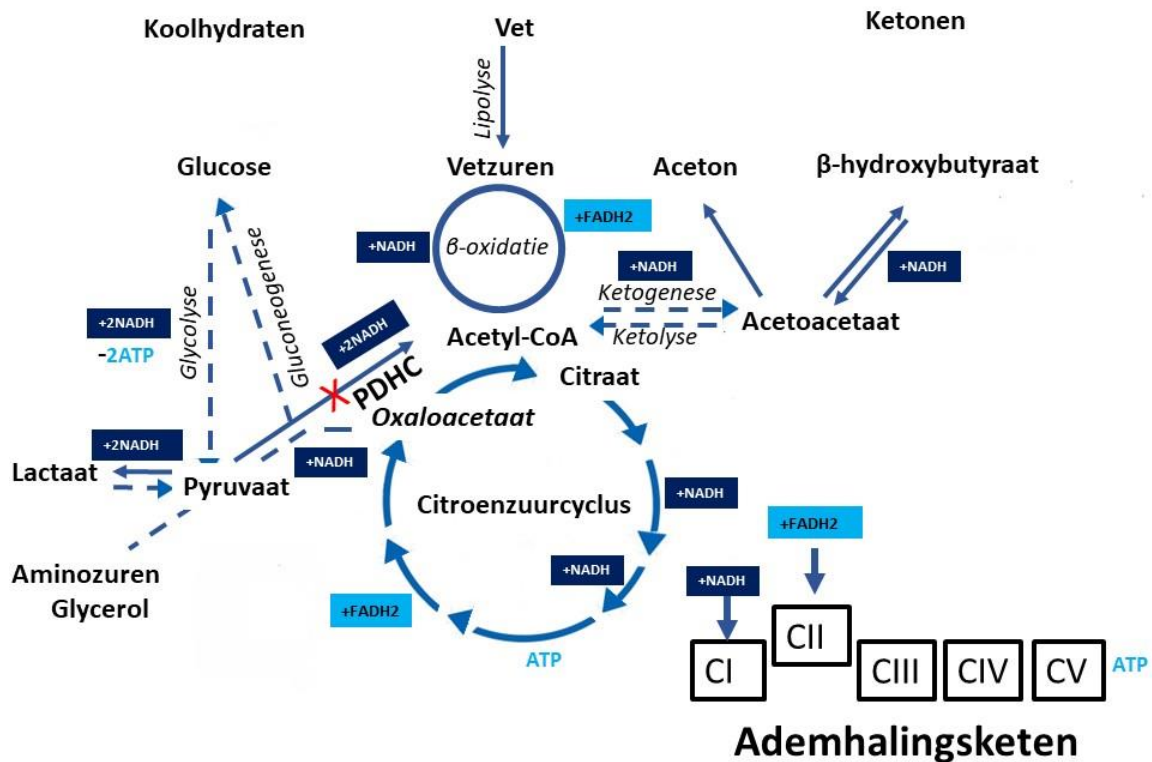
Dit hoofdstuk is gebaseerd op het hoofdstuk over Pyruvaat Dehydrogenase Complex Deficiëntie in de eerste editie van Dieet bij metabole ziekten (2011). Dank gaat uit naar de schrijvers die de basis hebben gelegd voor dit hoofdstuk: T.A.M. (Dorine) van den Hurk, diëtist UMCU, en drs. D.A.J.E. (Danielle) Lambrechts, neuroloog epilepsiecentrum Kempenhaeghe.

Datum: juni 2022

**Disclaimer:** de hoofdstukken van dit handboek zijn met grote zorgvuldigheid opgesteld. Deze zijn echter niet bedoeld om in de plaats te treden van of voor te gaan op de begeleiding, aanwijzingen of adviezen van een medisch specialist of diëtist gespecialiseerd in erfelijke stofwisselingsziekten. Door de keuze van een online handboek kan de inhoud geregeld herzien en aangepast worden. We doen onze uiterste best deze dan ook te blijven vernieuwen. Toch kunnen we geen garantie geven ten aanzien van, maar niet beperkt tot, de nauwkeurigheid, volledigheid, tijdigheid en betrouwbaarheid van de inhoud.

Tenzij anders aangegeven rust op alle informatie in dit handboek, zoals tekst, afbeeldingen, en logo's auteursrecht ten behoeve van de samenstellers van de hoofdstukken. De inhoud mag niet worden verveelvoudigd, aangepast, opgeslagen, gebruikt in publicaties, verkocht of anderszins worden gebruikt zonder de uitdrukkelijke toestemming daarvoor van de samenstellers. Verwijzen of een link plaatsen naar deze hoofdstukken is wel toegestaan.

## Pyruvaat Dehydrogenase Complex Deficiëntie (PDHD)



**Figuur 1.** Metabole routes van koolhydraten en vetten (1)

Uitleg: Als gevolg van defecten in het PDHC wordt pyruvaat niet omgezet naar acetyl-CoA maar naar lactaat. De glycolyse en de omzetting naar lactaat vindt anaeroob plaats. De omzetting van glucose naar lactaat levert minder dan 1/10 van de hoeveelheid ATP (energie) op in vergelijking met omzetting van glucose naar ATP via aerobe oxidatie (citroenzuurcyclus). Lage enzymactiviteit resulteert in depletie van ATP en lactaatacidose. Van vet en ketonen kan nog wel acetyl-CoA gemaakt worden. Zij vormen dus een alternatieve energiebron.

## Samenvatting

Ziekte	Pyruvaat Dehydrogenase Complex Deficiëntie (PDHD)
Andere benamingen	Deficiëntie van het pyruvaatdehydrogenasecomplex, PDH.
Enzym	De voorkomende deficiënties betreffen PDH E1-alfa-deficiëntie, PDH E1-béta-deficiëntie, PDH E2-deficiëntie, PDH E3-deficientie, PDH E3 bindend eiwit-deficiëntie, PDH fosfatase-deficiëntie.
Werking	Omzetting van pyruvaat naar acetyl-CoA
Prevalentie	<1:1.000.000 ( <a href="#">Orphanet</a> )
Neonatale screening	Nee
Kliniek	Een of meer van de volgende kenmerken: aanlegstoornis hersenen, acute metabole acidose, spierhypotonie, spasticiteit met secundaire contracturen, lethargie, epileptische insulten, microcefalie, blindheid, groeiachterstand, bewegingsstoornis
Complicaties	Beperkte levensverwachting
Dieet	Ketogeen dieet (voor vorming van ketonen als alternatieve energiebron) Dieetduur: afhankelijk van effect van het dieet; voor onbepaalde tijd bij goed effect
Medicatie	Thiamine

## Ziektebeeld

Pyruvaatdehydrogenasecomplex (PDHC) is een multi-enzymcomplex. Als gevolg van defecten in het PDHC wordt pyruvaat niet omgezet naar acetyl-CoA maar naar lactaat (Figuur 1). Lage enzymactiviteit resulteert in depletie van ATP en lactaatacidose.

Alle componenten van het PDHC zijn gecodeerd op het kern-DNA. PDHC erft autosomaal recessief of X-gebonden over. Ondanks de X-gebonden overerving worden er evenveel mannelijke als vrouwelijke patiënten gezien. De meeste mutaties ontstaan *de novo* (nieuw). Bij PDHD zijn de concentraties van lactaat, pyruvaat en alanine in bloed en liquor meestal verhoogd, maar soms intermitterend normaal. Thiamine is een cofactor van PDHC.

De diagnose PDHD wordt meestal gesteld op basis van genetisch onderzoek in bloed (*next generation sequencing*; NGS). Bij onduidelijke veranderingen in het DNA (*variants of unknown significance*) kan een verlaagde enzymactiviteit in huidfibroblasten of spierweefsel de diagnose bevestigen. Een defect in het gen dat codeert voor de E1 $\alpha$ -subunit (*PDHA1*) komt het meest voor (>80%), gevolgd door E3BP-deficiëntie (*PDHX*) (2).

Pyruvaatdehydrogenasedeficiëntie is een zeer heterogene aandoening. PHDC speelt namelijk een belangrijke rol in alle metabool actieve weefsels, maar het meest in de hersenen die voor bijna alle energie aangewezen zijn op de aerobe oxidatie van glucose (citroenzuurcyclus). PDHD leidt tot een spectrum van symptomen die in ernst en combinatie van optreden verschillen. Dit geldt voor alle genetische subtypes. Het spectrum van symptomen omvat spierhypotonie, spasticiteit met secundaire contracturen, lethargie, epileptische insulten, microcefalie en blindheid. De geboorte verloopt vaak gecompliceerd met lage apgarscores en een laag geboortegewicht.

Voedingsproblemen en groeiachterstand komen vaak voor. Dysmorfe kenmerken zoals *frontal bossing*, een smal hoofd, brede neusrug en lang filtrum worden vaak beschreven maar zijn niet specifiek. Terwijl vroeger vaak alleen de klassieke en meest ernstige vorm beginnend met neonatale lactaatacidose werd gezien, worden door het gebruik van geavanceerde DNA-technieken (NGS) nu ook vaak kinderen met een milder beloop op latere leeftijd ontdekt.

Beeldvorming van de hersenen kan enerzijds aanlegstoornissen en anderzijds degeneratieve afwijkingen aantonen. Aanlegstoornissen betreffen meestal gedeeltelijke of volledige agenesie van het corpus callosum. De degeneratieve vorm (vaak Leigh syndroom genoemd) wordt vaak pas op peuter- of kleuterleeftijd duidelijk. Kinderen met ernstige lactaatacidose hebben vaak een vertraagde myelinisatie. MRI-spectroscopie kan stapeling van lactaat in de hersenen aantonen. Bij Leigh's encefalopathie doen initiële symptomen zich normaliter in de eerste vijf levensjaren voor. Deze bestaan uit respiratoire problemen/apnoe, episodische zwakte en ataxie met ontbreken van peesreflexen. Respiratoire problemen kunnen leiden tot apnoe, noodzaak tot ademhalingsondersteuning of plotselinge dood. (Intermitterende) bewegingsstoornissen zoals ataxie en dystonie komen frequent voor. Matig ernstige tot ernstige motorische en cognitieve ontwikkelingsachterstand wordt in de loop van de jaren duidelijk (3, 4).

### **Complicaties**

PDHD is een ernstige aandoening die de levensverwachting beperkt. Ernstige neonatale lactaatacidose kan vroeg dodelijk zijn. Vaak bereiken deze patiënten de volwassen leeftijd niet.

### **Behandeling**

Op basis van het ziektemechanisme zijn er twee behandelopties: het ketogeen dieet en thiaminesuppletie. Beide zijn slechts beperkt effectief.

PDHD is een progressieve neurologische ziekte, waarbij onbehandelde patiënten neurocognitieve vaardigheden verliezen. Het ketogeen dieet lijkt deze progressieve neurodegeneratie tegen te

werken, maar lost het probleem niet op. Het ketogeen dieet is een zeer streng koolhydraatbeperkt (5 – 19 energie%) en zeer vetrijk (minimaal 65 energie%) dieet met een adequate hoeveelheid eiwit maar zonder caloriereductie, zodat gewichtsbehoud en/of adequate groei gewaarborgd zijn (definitie volgens Ketodiëten Nederland 2021). Het ketogeen dieet realiseert de vorming van ketonen die een alternatieve bron voor de vorming van acetyl-CoA en dus van energie zijn. Behandeling kan leiden tot daling van lactaat in bloed en liquor. Een goed effect is beschreven op epilepsie, ataxie, spraak-/taalontwikkeling, sociaal functioneren, gedrag en de frequentie van ziekenhuisopnames (5, 6). De behandeling dient zo snel mogelijk na de diagnose te worden gestart en duurt in principe levenslang.

### **Farmacotherapie**

Sommige patiënten hebben baat bij suppletie van thiamine, met name patiënten met PDHA1-gerelateerde PDHD (500 – 2000 mg/dag) (7, 8).

### **Dieet**

De doelen, algemene kenmerken en specifieke aandachtspunten van het ketogeen dieet bij Pyruvaat Dehydrogenase Complex Deficiëntie komen vrijwel geheel overeen met die van therapieresistente epilepsie. Sofou et al. concludeerde op basis van gegevens van 19 patiënten dat de effectiviteit van het ketogeen dieet bepaald wordt door 2 variabelen: het PDHC-fenotype en het bereiken en behouden van ketose. Twee patiënten die moeite hadden met het behouden van ketose stonden stil in hun ontwikkeling of lieten zelfs een lichte achteruitgang zien (6).

Er worden verschillende samenstellingen van het ketogeen dieet beschreven in de literatuur. Er zijn PDHC-patiënten beschreven met een nagenoeg koolhydraatvrij dieet (9), maar ook met mildere varianten (bijvoorbeeld ratio 2:1 of ratio 1:1) (6) of zelfs met 55 energie% vet (10). Er is onvoldoende literatuur beschikbaar om een betrouwbare uitspraak te doen over hoe streng het dieet moet zijn. Bij kinderen die een sonde hebben is het advies om met het klassieke ketogeen dieet te starten. In geval van bijwerkingen, bij onvoldoende effect of te grote impact op de kwaliteit van leven, en bij (deels) oraal etende kinderen kan worden overwogen om het dieet te versoepelen, mede afhankelijk van het fenotype. De behandeling duurt in principe levenslang en dient zo snel mogelijk na de diagnose te worden gestart. Er zijn recent twee casussen beschreven waar zelfs intraveneus, op de eerste levensdag, is gestart met het ketogeen dieet. De lactatacidose verbeterde onmiddellijk en beide kinderen lieten een betere ontwikkeling zien dan eerder beschreven casussen, zonder epilepsie (5).

Bij veel patiënten met een PDHD is er sprake van psychomotore retardatie waardoor voeding met een aangepaste consistentie nodig is of de voeding geheel of gedeeltelijk via een sonde of PEG wordt aangeboden.

### **Behandeldoelen**

- Stimuleren van het PDH-complex of het verstrekken van een alternatieve energiebron voor de hersenen.
- Optimaliseren ontwikkeling, zowel motorisch als intellectueel
- Optimaliseren groei
- Verminderen epilepsie en/of dystonie
- Goede kwaliteit van leven

### **Algemene dieetkenmerken en specifieke aandachtspunten**

Voor details over het ketogeen dieet zie het hoofdstuk Glut-1-Deficiëntie op DIES.nu.

### **Dieetrichtlijnen en informatiebronnen**

- [Informatie over PDHD](#)
- [Patiëntenvereniging Nederland \(VKS\)](#)
- [Patiëntenvereniging België \(BOKS\)](#)
- OMIM: [245348](#), [245349](#), [246900](#), [300905](#), [312170](#), [608782](#), [614111](#)

## Referenties

1. Zweers H, van Wegberg AMJ, Janssen MCH, Wortmann SB. Ketogenic diet for mitochondrial disease: a systematic review on efficacy and safety. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):295.
2. Ganetzky R, McCormick EM, Falk MJ. Primary Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency Overview. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, et al., editors. *GeneReviews((R))*. Seattle (WA)2021.
3. Schiff M, Mine M, Brivet M, Marsac C, Elmaleh-Berges M, Evrard P, et al. Leigh's disease due to a new mutation in the PDHX gene. *Ann Neurol.* 2006;59(4):709-14.
4. Wijburg FA, Barth PG, Bindoff LA, Birch-Machin MA, van der Blij JF, Ruitenbeek W, et al. Leigh syndrome associated with a deficiency of the pyruvate dehydrogenase complex: results of treatment with a ketogenic diet. *Neuropediatrics.* 1992;23(3):147-52.
5. Inui T, Wada Y, Shibuya M, Arai-Ichinoi N, Okubo Y, Endo W, et al. Intravenous ketogenic diet therapy for neonatal-onset pyruvate dehydrogenase complex deficiency. *Brain Dev.* 2022;44(3):244-8.
6. Sofou K, Dahlin M, Hallbook T, Lindefeldt M, Viggedal G, Darin N. Ketogenic diet in pyruvate dehydrogenase complex deficiency: short- and long-term outcomes. *J Inherit Metab Dis.* 2017;40(2):237-45.
7. Castiglioni C, Verrigni D, Okuma C, Diaz A, Alvarez K, Rizza T, et al. 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;19(5):497-503.
8. Sedel F, Challe G, Mayer JM, Boutron A, Fontaine B, Saudubray JM, et al. Thiamine responsive pyruvate dehydrogenase deficiency in an adult with peripheral neuropathy and optic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(7):846-7.
9. Wexler ID, Hemalatha SG, McConnell J, Buist NR, Dahl HH, Berry SA, et al. Outcome of pyruvate dehydrogenase deficiency treated with ketogenic diets. Studies in patients with identical mutations. *Neurology.* 1997;49(6):1655-61.
10. Falk RE, Cederbaum SD, Blass JP, Gibson GE, Kark RA, Carrel RE. Ketonic diet in the management of pyruvate dehydrogenase deficiency. *Pediatrics.* 1976;58(5):713-21.