



Pyruvatdehydrogenase-mangel

KLINISK OVERSIKT

SIGRID PEDERSEN

E-post: sigrpe@ous-hf.no

Spesialsykehuset for epilepsi (SSE)

Nevroklubnikken

Oslo universitetssykehus

og

Nasjonalt kompetansesenter for sjeldne epilepsirelaterte diagnoser

Barne- og ungdomsklubnikken

Oslo universitetssykehus

Sigrld Pedersen er klinisk ernæringsfysiolog, m.sc. og doktorgradsstipendiat.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

YNGVE THOMAS BLIKSRUD

Avdeling for medisinsk biokjemi

Klubnikk for laboratoriemedisin

Oslo universitetssykehus

Yngve Thomas Blikrud er ph.d. og spesialist i medisinsk biokjemi.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir å ha mottatt honorar for foredrag av Lundbeck Norge,

som har fokus på sykdommer i sentralnervesystemet, og Sanofi, som bl.a. har fokus på lysosomale

sykdommer.

KAJA KRISTINE SELMER

Spesialsykehuset for epilepsi (SSE)

Nevroklubnikken

Oslo universitetssykehus

og

Avdeling for forskning og utvikling

Nevroklubnikken

Oslo universitetssykehus

Kaja Kristine Selmer er ph.d., lege og forsker.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ANETTE RAMM-PETTERSEN

Barneavdeling for nevrofag

Barne- og ungdomsklubnikken

Oslo universitetssykehus

Anette Ramm-Pettersen er ph.d. og spesialist i pediatri.

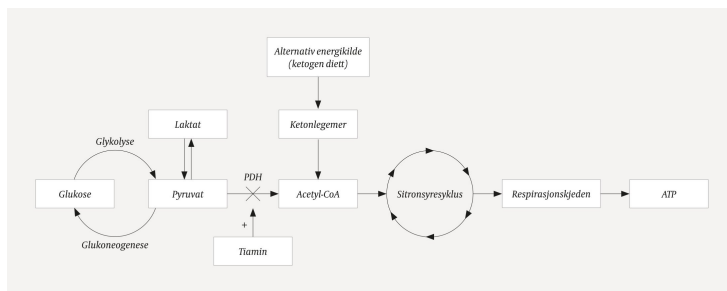
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Pyruvatdehydrogenase-mangel (PDH-mangel) er en sjelden mitokondriesykdom som fører til energisvikt i cellene. Særlig rammer dette sentralnervesystemet, noe som gir et bredt spekter av nevrologiske symptomer.

Mitokondriesykdommer affiserer energiproduksjonen i cellene, og symptomene debuterer

typisk i forbindelse med økt energibehov. Andre biokjemiske reaksjoner i mitokondriene kan imidlertid også være affisert. Noe forenklet er mitokondriesykdommer tilstander som skyldes defekter i respirasjonskjeden og defekter i enzymkomplekset pyruvatdehydrogenase (PDH).

Pyruvatdehydrogenase er et stort enzymkompleks som er essensielt for fullstendig nedbrytning av glukose. PDH-komplekset katalyserer omdanningen av pyruvat til acetylkoenzym A (acetyl-CoA), som er substrat for sitronsyresyklus. En defekt i PDH-komplekset fører til svikt i cellenes energiomsetning, og spesielt utsatt er celler i sentralnervesystemet, hvor forbrenning av glukose er den viktigste energikilden. Enzymsvikten gir opphopning av pyruvat som omdannes til laktat, som igjen kan føre til metabolsk acidose (figur 1) (1, 2).



Figur 1 Enzymkomplekset pyruvatdehydrogenase (PDH). PDH-komplekset katalyserer omdanning av pyruvat til acetylkoenzym A (acetyl-CoA). En defekt i PDH-komplekset fører til redusert produksjon av acetyl-CoA og forhøyede nivåer av laktat og pyruvat. Tiamin er en kofaktor for PDH-komplekset. Behandling med ketogen diett fører til produksjon av ketonlegemer som kan omdannes til acetyl-CoA uten å gå via PDH-komplekset. Ketonlegemene representerer således en alternativ energikilde som samtidig reduserer opphopning av pyruvat og laktat. Figuren er hentet fra Taylor og medarbeidere (2) og tilpasset av forfatterne og Tidsskriftet.

PDH-mangel ble første gang beskrevet i 1970 av Blass og medarbeidere (3). Den eksakte forekomsten av sykdommen er ikke kjent, men det er i litteraturen beskrevet omkring 450 pasienter på verdensbasis (4). I Norge kjenner vi til omkring ti personer med diagnosen.

I denne kliniske oversiktsartikkelen, som er basert på ikke-systematisk litteratursøk i PubMed og egne kliniske erfaringer, ønsker vi å gi en kortfattet oversikt over symptomer, diagnostikk og behandling for PDH-mangel.

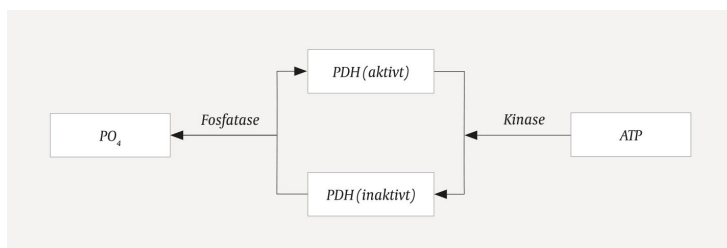
Klinisk presentasjon

Det er et bredt spenn i alvorlighetsgraden av sykdommen. Pasientene kan grovt deles inn i to hovedgrupper, hvorav den første kjennetegnes ved alvorlig sykdom i fosterlivet eller nyfødtp perioden med laktacidose, hypotoni og psykomotorisk utviklingshemming. Det er ikke uvanlig med uttalte intrakranielle anomalier som dysgenesi av corpus callosum og periventriculære cyster. Dessuten kan pasientene ha dysmørfe ansiktstrekk, og en stor andel av pasientene dør i tidlig barndom. Den andre gruppen kjennetegnes ved senere debut (småbarnsalderen) med ulike nevrologiske symptomer, inkludert forsinket psykomotorisk utvikling, bevegelsesforstyrrelser og epilepsi samt nedsatt fysisk utholdenhet. Pasienter med mildere form av PDH-mangel debuterer ofte med intermitterende symptomer i form av nedsatt koordinasjon og bevegelsesforstyrrelser i forbindelse med situasjoner hvor det er økt energibehov, som ved infeksjonssykdommer eller hard fysisk aktivitet (5, 6). Ubehandlet er PDH-mangel en progressiv neurodegenerativ sykdom, men tidlig og riktig behandling kan trolig bedre prognosen betraktelig (7).

Diagnosen må vurderes ved funn av høye laktatverdier i blod og cerebrospinalvæske sammen med kliniske funn som hypotoni, forsinket psykomotorisk utvikling og epilepsi samt ved symptomer beskrevet ovenfor som utløses av feber, sykdom eller fysisk aktivitet. PDH-mangel inngår ikke i nyfødtscreeningen.

Oppbygging og regulering av enzymkomplekset

PDH-komplekset katalyserer det hastighetsbegrensende trinnet i aerob glukoseoksidasjon og er helt essensielt for cellulær energistatus. Komplekset består av multiple kopier av tre enzymatiske subenheter: E1, E2 og E3 samt et E3-bindende protein. Aktiviteten til PDH-komplekset reguleres raskt gjennom reversibel fosforylering og defosforylering av E1-subenheten ved hjelp av henholdsvis pyruvatdehydrogenasekinaser (PDK) og -fosfataser (PDF) (figur 2) (5).



Figur 2 Regulering av enzymkomplekset pyruvatdehydrogenase (PDH). Aktiviteten til PDH-komplekset reguleres raskt gjennom reversibel fosforylering og defosforylering fasilisert av en familie av henholdsvis pyruvatdehydrogenasekinaser (PDK) og -fosfataser (PDF). PDH-komplekset er aktivt i sin defosforylerte tilstand.

Etiologi

Sykdommen skyldes mutasjon i ett av genene som koder for de ulike subenhetene i enzymkomplekset. Disse genene befinner seg alle i kjerne-DNA, og mutasjonen kan enten være nedarvet eller nyoppstått (*de novo*). Omkring 75 % av tilfellene skyldes en mutasjon i det X-bundne genet *PDHA1*, mens resten skyldes mutasjon i de øvrige genene. Disse ligger, i motsetning til *PDHA1*, på autosomale kromosomer, og sykdommen nedarves da autosomt recessivt (4).

Utredning

Biokjemiske analyser av plasma, urin og cerebrospinalvæske, klinisk undersøkelse og en grundig anamnese som inkluderer hvordan sykdommen debuterte, hører med i utredningen av PDH-mangel. Endelig diagnose stilles ved påvisning av redusert enzymaktivitet eller ved hjelp av genetisk undersøkelse (8).

BIOKJEMISKE ANALYSER

Funn av forhøyet laktat- og pyruvatkonsentrasjon i blod og cerebrospinalvæske vekker ofte den første mistanken om PDH-mangel. Laktat og pyruvat bestemmes samtidig i plasma, og aller helst i cerebrospinalvæske. Hyperlaktacemi (laktat > 5 mmol/l) med samtidig lav eller normal laktat-pyruvat-ratio er en meget sterk indikasjon på PDH-mangel.

Laktat-pyruvat-ratio kan skille PDH-mangel fra respirasjonskjedefekter, da ratioen vanligvis er økt ved sistnevnte (8). Ved mistanke om medfødt metabolsk sykdom sendes urin og plasma til selektiv metabolsk screening for bestemmelse av organiske syrer i urin samt aminosyrer og acylkarnitiner i plasma. Selektiv metabolsk screening vil kunne skille PDH-mangel fra andre medfødte metabolske sykdommer som rammer mitokondriene.

Laktat-, pyruvat- og alaninverdiene kan være intermitterende normale, men øker karakteristisk i etterkant av karbohydratinntak. Laktat-pyruvat-ratio kan være forhøyet i forbindelse med akutt sykdom eller dersom det er vanskeligheter med blodprøvetakingen. Både laktat og pyruvat er følsomme for riktig prøvetaking. Langvarig stase kan føre til økt laktatkonsentrasjon og må følges unngås. En praktisk tilnærming vil være å ta blodprøver under ulike forhold. Fastende hypoglykemi er ikke et vanlig kjennetegn ved PDH-mangel, i motsetning til hva man kan se ved relevante differensialdiagnoser som pyruvatkarboksylase-mangel eller fosfoenolpyruvatkarboksylase-mangel (1).

ENZYMAKTIVITETSMÅLINGER

Diagnosen kan stilles ved å måle PDH-kompleksets aktivitet i ulike typer vev, vanligvis i kultiverte fibroblaster (bindevevsceller som dyrkes *in vitro*), lymfocytter eller skjelettmuskelceller (8). Normal enzymaktivitetsmåling utelukker imidlertid ikke PDH-mangel, da det kan være variabel enzymaktivitet i ulike typer vev (9). Ved fortsatt mistanke om PDH-mangel bør man gå videre med genetisk undersøkelse.

GENETISKE UNDERSØKELSER

Identifisering av sykdomsforårsakende genetiske varianter kan gjøres ved sekvensering av genene for PDH-mangel. Undersøkelsen er i dag tilgjengelig gjennom rekvisisjon av genpanel som inneholder de aktuelle genene, som for eksempel genpanel med indikasjonen psykisk utviklingshemming. Siden panelene inneholder et stort antall gener, må man alltid opplyse om klinisk mistanke på rekvisisjonen. Identifikasjon av genetisk årsak vil, i tillegg til å gi støtte til diagnosen, gi pasienten og familien mulighet til å motta genetisk veiledning og testing.

Differensialdiagnoser

Differensialdiagnoser til PDH-mangel er andre årsaker til primær laktacidose, i første rekke respirasjonskjededefekter, men også defekter i glukoneogenesen, f.eks. pyruvatkarboksylase-mangel (10). Ketogen diett er kontraindisert ved pyruvatkarboksylase-mangel, som det derfor er svært viktig å utelukke før man starter diettbehandling (11). Andre forstyrrelser i pyruvatmetabolismen, for eksempel feil i gener som koder for transportproteinene for pyruvat (mitokondriell pyruvattransportør) eller de regulatoriske enzymene pyruvatdehydrogenasekinase og pyruvatdehydrogenasefosfatase, kan gi en lignende funksjonell forstyrrelse som ved PDH-mangel (4).

Behandling

Behandlingen av PDH-mangel kan deles inn i tre hovedgrupper: 1) intervensjoner som omgår energiproduksjon fra karbohydrater, 2) tilskudd av kofaktorer til PDH-komplekset, og 3) intervensjoner som retter seg mot reguleringen av PDH-komplekset (4).

KETOGEN DIETT

Ketogen diett er en samlebetegnelse på dietter med høyt innhold av fett, moderat innhold av protein og svært lavt innhold av karbohydrater. Diettene har til felles at de fører til en endring i kroppens energiomsetning og gir produksjon av ketonlegemer (11). Normalt er glukose hjernens viktigste energikilde, men når nivået av ketonlegemer i blodet er økt, transporteres disse over blod-hjerne-barrieren og kan da benyttes av hjernen til energi (12).

Behandling med ketogen diett vil kunne omgå den metabolske defekten og tilføre hjernen en alternativ energikilde i form av ketonlegemer (figur 1). I tillegg vil redusert nedbrytning av karbohydrater begrense opphopningen av pyruvat og laktat (4). Kunnskapen om effekten av karbohydratrestriksjon og hvor streng restriksjon som er nødvendig for best mulig effekt av ketogen diett, er begrenset. I en kassserie med gutter med sykdomsgivende variant i *PDHA1*-genet (p.R349H, n = 3, p.R234G, n = 4) med varierende grad av karbohydratrestriksjon, fant man at de som startet diettbehandling tidlig og hadde strengere karbohydratrestriksjon, hadde bedre kognitiv utvikling og lengre levetid (7). I en annen kassrapport er det beskrevet en pasient med sykdomsgivende variant i *PDHA1*-genet (p.R263G) med normal kognitiv utvikling ved 18 års alder. Pasienten var behandlet med en tilnærmet karbohydratfri ketogen diett og tilskudd av tiamin i høye doser (13).

I tråd med den begrensede litteraturen er vår kliniske erfaring at ketogen diett kan ha god effekt, og at det er viktig å starte behandlingen så tidlig som mulig. Hos pasienter med en mildere, men fortsatt svært alvorlig sykdom, har vi ved diettavbrudd observert akutt forverring i klinisk tilstand med påfølgende bedring når man går tilbake til

diettbehandlingen. Også ved alvorlige tilfeller av PDH-mangel er det i litteraturen rapportert positive effekter av behandling (14), og ubehandlet er dette en progredierende sykdom. Barn med PDH-mangel trenger regelmessige og relativt hyppige måltider for å opprettholde et stabilt høyt blodketosenivå. Dersom det går for lang tid mellom måltidene og ketosenivået reduseres, har vi sett at barna kan få symptomer som svelgevansker, ustødig motorikk og endret adferd. Enkelte foreldre rapporterer at barna også har behov for et fettrikt måltid på natten, særlig i forbindelse med infeksjoner.

Diettbehandlingen kan ha bivirkninger i form av treg mage, uønsket vektendring, redusert lengdevekst, tretthet, nyresten, forhøyede fettstoffer i blod, acidose og menstruasjonsforstyrrelser (11). Barn som er i vekst og som behandles med ketogen diett, bør følges opp tett i spesialisthelsetjenesten med tanke på justeringer av diettplanen og forebygging av bivirkninger.

TIAMIN I HØYE DOSER

Tiamin er en viktig kofaktor for PDH-komplekset, og høye doser av tiamin (over tusen ganger høyere enn vanlig anbefalt daglig inntak) er vist å kunne øke enzymkompleksets aktivitet gjennom å forhindre fosforylering. Enkelte mutasjoner er rapportert å være særlig tiaminresponsive (15). I og med at det ikke er påvist sikre bivirkninger av tiamin selv ved høye doser (16), at det er enkelt å administrere, og at det er usikkert ved hvilke mutasjoner tiamin har best effekt, anbefaler vi at alle pasienter med PDH-mangel får tilskudd av tiamin. Det er usikkert hva som er optimal dose, men enkelte studier tyder på at man bør gi minimum 400 mg tiamin per døgn (15).

DIKLORACETAT

Dikloracetat kan øke PDH-kompleksets aktivitet ved å hemme enzymet pyruvatdehydrogenasekinase og dermed blokkere fosforyleringen av komplekset, som ellers ville inaktivert det (figur 2). Kliniske studier har vist at dikloracetat kan redusere nivået av laktat i blodet, men man har ikke observert bedring i kliniske utfall (17). I tillegg kan dikloracetat gi bivirkninger i form av perifer nevropati, og det har av den grunn ikke fått feste som en del av standardbehandlingen av PDH-mangel (18).

Prognose

Prognosen ved PDH-mangel er svært varierende, fra alvorlig forsinket psykomotorisk utvikling med død i spedbarnsalder til normal kognitiv utvikling ved voksen alder. Vi har foreløpig ikke sikker kunnskap om hvilke genotyper som gir de forskjellige fenotypene, men alle pasientene har til felles at de i varierende grad har vansker med å nyttiggjøre seg glukose som energikilde i kroppen. Alder for symptomdebut er trolig den viktigste prognostiske faktoren, hvor tidlig debut er assosiert med dårlig utfall (6).

Konklusjon

PDH-mangel er en sjelden metabolsk sykdom som fører til energisvikt i cellene. Særlig utsatt er celler i sentralnervesystemet, noe som gir et bredt spekter av nevrologiske symptomer. Hos pasienter med PDH-mangel bør man forsøke behandling med ketogen diett og høye doser tiamin, men det er usikkert hvor streng diettbehandlingen bør være, og hva som er optimal dose av tiamin. Vår kliniske erfaring er at pasienter med mildere former for PDH-mangel har god effekt av å følge en streng ketogen diett, og at dette er nødvendig for å unngå akutte forverringer av symptomene. Tidlig diagnose og raskt iverksatt behandling synes å være viktig for å sikre best mulig psykomotorisk utvikling. Pasientene bør få tett oppfølging hos et tverrfaglig behandlingsteam med erfaring med metabolske sykdommer og diettbehandling.

LITTERATUR:

1. Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH. Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment. 5. utg. New York, NY: Springer, 2012: 192–5.
2. Taylor MR, Hurley JB, Van Epps HA et al. A zebrafish model for pyruvate dehydrogenase deficiency: rescue of neurological dysfunction and embryonic lethality using a ketogenic diet. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 4584–9. [PubMed][CrossRef]
3. Blass JP, Avigan J, Uhlendorf BW. A defect in pyruvate decarboxylase in a child with an intermittent movement disorder. *J Clin Invest* 1970; 49: 423–32. [PubMed][CrossRef]
4. Sperl W, Fleuren L, Freisinger P et al. The spectrum of pyruvate oxidation defects in the diagnosis of mitochondrial disorders. *J Inherit Metab Dis* 2015; 38: 391–403. [PubMed][CrossRef]
5. Patel KP, O'Brien TW, Subramony SH et al. The spectrum of pyruvate dehydrogenase complex deficiency: clinical, biochemical and genetic features in 371 patients. *Mol Genet Metab* 2012; 105: 34–43. [PubMed][CrossRef]
6. DeBrosse SD, Okajima K, Zhang S et al. Spectrum of neurological and survival outcomes in pyruvate dehydrogenase complex (PDC) deficiency: lack of correlation with genotype. *Mol Genet Metab* 2012; 107: 394–402. [PubMed][CrossRef]
7. Wexler ID, Hemalatha SG, McConnell J et al. Outcome of pyruvate dehydrogenase deficiency treated with ketogenic diets. Studies in patients with identical mutations. *Neurology* 1997; 49: 1655–61. [PubMed][CrossRef]
8. De Meirleir L. Disorders of pyruvate metabolism. *Handb Clin Neurol* 2013; 113: 1667–73. [PubMed][CrossRef]
9. Lissens W, De Meirleir L, Seneca S et al. Mutations in the X-linked pyruvate dehydrogenase (E1) alpha subunit gene (PDHA1) in patients with a pyruvate dehydrogenase complex deficiency. *Hum Mutat* 2000; 15: 209–19. [PubMed][CrossRef]
10. Valle D, Antonarakis S, Ballabio A. The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. <https://ommbid.mhmedical.com/content.aspx?bookid=971§ionid=62633368&jumpsectionID=62633384#1102885218> Lest 19.8.2019.
11. Neal E. Dietary Treatment of Epilepsy: Practical Implementation of Ketogenic Therapy. New York, NY: Wiley-Blackwell, 2015.
12. Owen OE, Morgan AP, Kemp HG et al. Brain metabolism during fasting. *J Clin Invest* 1967; 46: 1589–95. [PubMed][CrossRef]
13. Bachmann-Gagescu R, Merritt JL, Hahn SH. A cognitively normal PDH-deficient 18-year-old man carrying the R263G mutation in the PDHA1 gene. *J Inherit Metab Dis* 2009; 32: 123–6. [PubMed][CrossRef]
14. Sofou K, Dahlin M, Hallböök T et al. Ketogenic diet in pyruvate dehydrogenase complex deficiency: short- and long-term outcomes. *J Inherit Metab Dis* 2017; 40: 237–45. [PubMed][CrossRef]
15. van Dongen S, Brown RM, Brown GK et al. Thiamine-Responsive and Non-responsive Patients with PDHC-E1 Deficiency: A Retrospective Assessment. *JIMD Rep* 2015; 15: 13–27. [PubMed]
16. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin B1. Geneva: European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General, Scientific Committee on Food, 2001. https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/sci-com_scf_out93_en.pdf Lest 19.8.2019.
17. Stacpoole PW, Kerr DS, Barnes C et al. Controlled clinical trial of dichloroacetate for treatment of congenital lactic acidosis in children. *Pediatrics* 2006; 117: 1519–31. [PubMed][CrossRef]
18. Kaufmann P, Engelstad K, Wei Y et al. Dichloroacetate causes toxic neuropathy in MELAS: a randomized, controlled clinical trial. *Neurology* 2006; 66: 324–30. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 14. oktober 2019. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.18.0988
Mottatt 30.12.2018, første revisjon innsendt 21.6.2019, godkjent 19.8.2019.

