

## **79. Pyruvaat dehydrogenase complex (PDHC) deficiëntie**

### **Synoniemen:**

Pyruvaat dehydrogenase deficiëntie  
Pyruvaat dehydrogenase complex deficiëntie  
PDH deficiëntie  
PDHc deficiëntie

Meest gebruikte naam:

Pyruvaat dehydrogenase complex (PDHC)

### **Inleiding**

Pyruvaat dehydrogenase complex deficiëntie is een zeldzame erfelijke stofwisselingsziekte. Met 'stofwisseling' wordt het omzetten en verwerken van stoffen in ons lichaam bedoeld. Dat is nodig voor de opbouw van weefsels, zoals spieren, botten en organen en voor het vrijmaken van energie. De Stofwisseling vindt plaats in alle cellen van ons lichaam, waar enzymen hun werk doen. Als er iets mis is met een enzym, is de stofwisseling verstoord. Een bepaalde stof kan niet meer worden omgezet en hoopt zich op in de cel, terwijl het mogelijk belangrijke product te weinig of soms helemaal niet meer gevormd wordt. Deze situatie kan tot min of meer ernstige klachten leiden. Dit noemen we een stofwisselingsziekte.

### **Energiestofwisseling**

Je lichaam heeft energie nodig voor alles wat je doet: voor bewegen, denken en het laten kloppen van je hart. Die energie haalt het uit eten, of uit opgeslagen voorraden in spieren en vet. Maar de koolhydraten, vetten en eiwitten die we eten en opslaan, kunnen niet direct gebruikt worden. Ze moeten eerst omgezet worden in een energievorm waar de lichaamscellen mee uit de voeten kunnen. Die stof heet ATP en wordt gemaakt in de energiecentrales van je cellen: de mitochondriën. De belangrijkste brandstof die het menselijk lichaam gebruikt uit koolhydraten is glucose.. Glucose wordt in een heleboel kleine stappen afgebroken om het lichaam van energie te voorzien. In het eerste gedeelte van die kettingreactie wordt Pyruvaat gevormd. Deze stof kan op verschillende manieren verder verwerkt worden. Een deel van het pyruvaat wordt door de cellen weer omgezet in glucose, zodat de hoeveelheid glucose in het bloed constant blijft. Dat is onder andere nodig voor een goed functioneren van de hersenen.

In de meeste organen wordt pyruvaat echter helemaal afgebroken en omgezet in energie. Dat gebeurt in de mitochondriën, waarbij zuurstof nodig is. Sommige cellen hebben geen of heel weinig mitochondriën, waardoor ze het pyruvaat maar gedeeltelijk kunnen omzetten in energie. Het gevolg hiervan is de vorming

van Lactaat (melkzuur). Ook als er te weinig zuurstof beschikbaar is, wordt pyruvaat op deze manier afgebroken. Dit gebeurt bijvoorbeeld bij een plotselinge, zeer zware inspanning: de spieren 'verzuren' door de productie van melkzuur.

Verbranding in de mitochondriën

Het Enzym pyruvaat dehydrogenase complex zorgt ervoor dat pyruvaat geschikt wordt gemaakt om in de mitochondriën verder afgebroken te worden. Eigenlijk is het niet één enzym, maar een samenspel van meerdere enzymen. In alle onderdelen van het pyruvaat dehydrogenase complex kan iets mis zijn waardoor het enzymcomplex zijn werk niet kan doen. Daardoor kan pyruvaat niet gebruikt worden in de energiecentrales van de cel.

In de mitochondriën ondergaat pyruvaat een cyclus van reacties waarbij energie in de vorm van ATP vrijkomt. Ook bij al deze reacties zijn enzymen betrokken.

Wanneer één van die enzymen niet werkt, wordt de reactieketen ergens onderbroken. Dit heeft allereerst tot gevolg dat de afbraak van pyruvaat minder energie oplevert dan bij gezonde mensen. Daarnaast kan het overschot aan bepaalde tussenproducten dat zo ontstaat, ook problemen opleveren.

### **Symptomen**

Een defect in het pyruvaat dehydrogenase complex veroorzaakt verzuring van het bloed door een te veel aan melkzuur en een tekort aan energie. De gevolgen zijn heel divers en dat geldt ook voor de symptomen die patiënten met pyruvaat dehydrogenase complex deficiëntie vertonen. Wel kunnen de symptomen globaal in enkele groepen worden onderverdeeld.

De ernstigste manier waarop deze ziekte zich kan uiten, is in de vorm van een acute verzuring, die meestal vlak na de geboorte of in het eerste levensjaar optreedt. De meeste kinderen met deze vorm van de ziekte sterven veelal in de eerste twee levensjaren.

Patiënten kunnen ook vaak voor het eerst onder de aandacht van een arts komen, omdat zij een ontwikkelingsachterstand hebben. Veel van deze patiënten groeien slecht en blijven steeds verder achter in hun ontwikkeling. Ze kunnen slappe spieren hebben en stoornissen in hun coördinatie en bewegingen. Ook hebben ze vaak andere neurologische afwijkingen, zoals epilepsie en spiertrekkingen. Oogproblemen zal scheelzien en ritmische spontane bewegingen van de ogen (nystagmus) kunnen voorkomen. Een minderheid van de kinderen met pyruvaat dehydrogenase complex deficiëntie heeft afwijkende gelaatstrekken, met name de meisjes. Kenmerkend zijn het smalle hoofd met een prominent voorhoofd en een ingeduwde, brede neusbrug. De oren kunnen ook een afwijkende vorm hebben. Bij jongens komen met name de coördinatieproblemen voor, maar kunnen ook meerdere symptomen voorkomen zoals bovenstaand beschreven. De achteruitgang van deze patiëntjes kan geleidelijk zijn, maar ook in plotselinge sprongen, bijvoorbeeld tijdens of na een infectie. Het merendeel van de patiënten overlijdt voor de leeftijd van 20 jaar, vaak als gevolg van

ademstilstand of longontsteking. Patiënten met een mildere uitingsvorm leven echter langer.

### **Diagnose**

De symptomen van pyruvaat dehydrogenase complex deficiëntie leiden er vaak toe dat een patiëntje met ernstige afwijkingen vaak de diagnose 'syndroom van Leigh' krijgt. Dit is geen ziekte, maar een verzameling van symptomen, die zijn genoemd naar de arts Leigh. Deze symptomen omvatten voornamelijk de progressieve achteruitgang van de hersenen en zenuwcellen.

In zo'n 25 procent van de kinderen met het syndroom van Leigh blijkt dat dit syndroom wordt veroorzaakt door een defect in het pyruvaat dehydrogenase complex. Dat defect kan alleen gevonden worden met uitvoerig laboratoriumonderzoek en / of erfelijkheidsonderzoek. In het bloed kan de sterk verhoogde hoeveelheid melkzuur worden gevonden.

Door middel van enzymonderzoek in huidcellen of spiercellen kan worden vastgesteld dat het enzymcomplex PDHC minder werkt. Bij meisjes kan het lastig zijn de diagnose te stellen op basis van enzymonderzoek, omdat de ernst van het enzymdefect per cel kan verschillen.

De diagnose kan worden bevestigd door middel van erfelijkheidsonderzoek. In het geval van prenatale diagnostiek kan ook gebruik worden gemaakt van erfelijkheidsonderzoek.

### **Behandeling**

Een defect in het pyruvaat dehydrogenase complex is niet te genezen. Wel is het mogelijk om met behandeling de symptomen enigszins in te perken. Patiënten met deze ziekte kunnen levensbedreigend 'verzuren' als zij teveel koolhydraten (suikers) binnenkrijgen. Een dieet met weinig koolhydraten en veel vetten zorgt er meestal voor dat de melkzuurwaarden in het bloed normaler worden en dat de conditie van de patiënt verbetert. Dit wordt een ketogeen dieet genoemd. Daarnaast krijgen de patiënten vaak medicijnen en vitaminen om hen in optimale conditie te houden. Hoge doses vitamine B1 (Thiamine) kunnen de restfunctie van het enzym bij sommige patiënten met PDHC-deficiëntie verbeteren.

Ondanks deze behandelingen heeft de ziekte vaak een progressief karakter. Dat wil zeggen dat de ziekteverschijnselen langzamerhand steeds erger worden.

### **Erfelijkheid**

Zie [Erfelijkheid van stofwisselingsziekten](#).