

Paper of the Quarter – QIV/2025 – [mitoNET](#)

The genotypic and phenotypic landscape of PDHA1-related pyruvate dehydrogenase complex deficiency

Brain 2025 Nov 14. [>>PubMed-Link<<](#)

Merkevicius K, (...), Klopstock T, (...), Zenker M, (...), Prokisch H, Mayr JA, Wortmann SB

Diese große retrospektive Analyse zur X-chromosomal vererbten, PDHA1-assoziierten Pyruvatdehydrogenase-Komplex-(PDHc)-Defizienz vereint erstmals systematisch publizierte und unveröffentlichte Daten aus mehreren Zentren. Insgesamt wurden 891 Betroffene erfasst – etwas mehr als die Hälfte davon Mädchen und Frauen. Damit entsteht ein ungewöhnlich breites Bild einer Erkrankung, die lange als vorwiegend männlich galt.

Die genetische Vielfalt ist bemerkenswert: 331 verschiedene PDHA1-Varianten wurden identifiziert, darunter 118 bislang unbekannte. Drei Viertel der Veränderungen traten de novo auf. Missense- und Frameshift-Varianten dominierten, doch gerade Frameshift- und Nonsense-Varianten zeigten ein ausgeprägtes geschlechtsspezifisches Muster: Bei Jungen fanden sie sich fast ausschließlich in Bereichen, die dem Nonsense-mediated decay entgehen, während sie bei Mädchen deutlich häufiger vorkamen.

Klinisch zeigte sich die Erkrankung überwiegend früh: Bei drei Viertel der Betroffenen manifestierte sich die Erkrankung neonatal oder im Säuglingsalter. Prä- und perinatale Auffälligkeiten waren häufig, insbesondere bei Varianten in NMD-relevanten Regionen, die das Risiko fetaler Befunde deutlich erhöhten. Mädchen präsentierten sich im Median früher als Jungen und hatten bei bestimmten Varianten ein erhöhtes Risiko für eine neonatale Manifestation.

Die Überlebensdaten unterstreichen die prognostische Bedeutung von Genotyp, Geschlecht und Erstvorstellung. Die mittlere Überlebenszeit lag bei 10,9 Jahren; Mädchen lebten im Durchschnitt mehrere Jahre länger, obwohl sie häufiger schwerere Phänotypen aufwiesen. Eine ungünstige Prognose war besonders mit männlichem Geschlecht, neonatalem Krankheitsbeginn, bestimmten Frameshift-/Nonsense-Varianten sowie Spleißvarianten verbunden.

Zu den häufigsten klinischen Merkmalen gehörten Entwicklungsverzögerung, Intelligenzminderung, muskuläre Hypotonie, Bewegungsstörungen, epileptische Anfälle, Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme und Mikrozephalie. Strukturelle Hirnveränderungen waren ebenfalls verbreitet. Ein milder Verlauf ohne Entwicklungs- oder kognitive Einschränkungen wurde nur bei vier Prozent beschrieben.

Diese bislang größte Datensammlung zu einem nukleär kodierten Defekt des mitochondrialen Energiestoffwechsels schärft das Verständnis der Erkrankung erheblich. Die klaren Zusammenhänge zwischen Genotyp, Geschlecht, klinischem Verlauf und Überleben liefern wertvolle Grundlagen für die Varianteneinordnung und die genetische Beratung.

Paper of the Quarter – QIV/2025 – [mitoNET](#)

The genotypic and phenotypic landscape of PDHA1-related pyruvate dehydrogenase complex deficiency

Brain 2025 Nov 14. [>>PubMed-Link<<](#)

Merkevicius K, (...), Klopstock T, (...), Zenker M, (...), Prokisch H, Mayr JA, Wortmann SB

This retrospective analysis of X linked, PDHA1 associated pyruvate dehydrogenase complex (PDHc) deficiency integrates published and previously unpublished data from multiple centers, covering 891 affected individuals. Slightly more than half were female, offering an unusually broad view of a condition long considered predominantly male.

A total of 331 PDHA1 variants were identified, including 118 previously unknown ones. Three quarters occurred de novo. Missense and frameshift variants were most common, while frameshift and nonsense variants showed a marked sex specific pattern: in males, they appeared almost exclusively in regions escaping nonsense mediated decay, whereas in females they were considerably more frequent.

Clinically, the disorder presented early in most individuals, with neonatal or infantile onset in about three quarters of cases. Pre and perinatal abnormalities were common, especially in association with variants located in NMD relevant regions, which increased the likelihood of fetal findings. Girls presented at a younger median age than boys and had a higher risk of neonatal manifestation when carrying specific variants.

Survival analyses highlighted the prognostic relevance of genotype, sex, and first presentation. Mean survival was 10.9 years; girls lived several years longer on average despite more often showing severe phenotypes. Poorer outcomes were associated with male sex, neonatal presentation, certain frameshift/nonsense variants, and splice variants.

Frequent clinical features included developmental delay, intellectual disability, muscular hypotonia, movement disorders, seizures, feeding difficulties, and microcephaly. Structural brain abnormalities were widespread. Only four percent showed a mild course without developmental or cognitive impairment.

This largest dataset to date on a nuclear encoded defect of mitochondrial energy metabolism substantially improves understanding of the disease. The clear associations between genotype, sex, clinical course, and survival provide valuable guidance for variant interpretation and genetic counselling.

Author: Kajus Merkevičius, MD

Contact: kajus.merkevicius@mssm.edu