



Mitokondriotaudit

Opas sairastuneille,
heidän perheilleen sekä
lääketieteen opiskelijoille ja
ammattilaisille

Saskia Koene & Jan Smeitink

Mitokondriotaudit

Opas sairastuneille, heidän perheilleen sekä lääketieteen opiskelijoille ja ammattilaisille

Saskia Koene & Jan Smeitink
Toinen laitos, 1. suomenkielinen versio
Suomen oloihin muokanneet
Pirjo Isohanni ja Anu Wartiovaara

Mitokondriotaudit

Kliininen hoitosuositus

Saskia Koene & Jan Smeitink

Pirjo Isohanni & Anu Wartiovaara

Tekijät:

Prof. Michio Hirano, New York

Prof. Anne Lombes, Pariisi

Prof. Shamima Rahman, Lontoo

Prof. Eric Shoubridge, Montreal

Prof. Izelle Smuts, Pretoria

Prof. David Thorburn, Melbourne

Prof. Doug Turnbull, Newcastle Upon Tyne

Prof. Anu Suomalainen Wartiovaara, Helsinki

Prof. Jiri Zeman, Praha

Prof. Massimo Zeviani, Milano

Sekä kollegamme Nijmegenin mitokondriautikeskuksessa

Alkusanat Salvatore DiMauro, New York

Tukijat:

Khondrion BV, Nijmegen, Alankomaat

Joshua Hellmann Foundation, Hong Kong

Suomentaja: Ranja Pesonen

Toinen laitos, ensimmäinen suomenkielinen versio, 2016

Saskia Koene, MD ja Jan A.M. Smeitink, MD, PhD

Nijmegen Centre for Mitochondrial Disorders (www.ncmd.nl)

Radboud University Children's Hospital

Geert Grooteplein Zuid 10

PO BOX 9101

6500 HB Nijmegen, Alankomaat

Pirjo Isohanni, LT, lastenneurologian erikoislääkäri ja

Anu Wartiovaara, LT, professori

Helsingin Yliopisto, Biomedicum Helsinki

Haartmaninkatu 8, 00290 Helsinki

Tärkeää:

Lääketieteellinen tieto muuttuu jatkuvasti, joten tämän julkaisun sisältö, erityisesti diagnostiset suositukset ja hoitosuositukset, kuvaavat vain kirjan julkaisun aikaisia tietoja. Lääkesuositukset ja hoitovaihtoehdot on pyritty tarkistamaan mahdollisimman tarkasti, mutta tuotetiedot ja muut valmistajan toimittamat tiedot on syytä tarkistaa, sekä tarvittaessa kysyä neuvoa asiantuntijalta. Kirjan tekijät ja julkaisija toivovat, että kirjasta mahdollisesti löytyvät epäjohtomukaisuudet saatettaisiin heidän tietoonsa. Lopullinen vastuu diagnostisista tai hoidollisista toimenpiteistä on lukijalla. Julkaisussa ei ole erikseen mainittu rekisteröityjä tuotenimiä, yleisnimiä tai kauppanimiä. Vaikka nimessä ei viitattaisi tuotteen alkuperään, tuote voi silti olla tuotesuojattu ja -säädelty, eikä siten välttämättä vapaasti käytettävissä.

Tämä julkaisu on tekijänoikeuksin suojattu. Kaikki oikeudet pidätetään koskien sekä koko teosta että sen osia, sen käännös-, uudelleenpainatus-, kopiointi-, mikrofilmituottamis- ja sähköisiin järjestelmiin tallentamisoikeuksia, sekä internet- ja intranet-palveluja. Tämän julkaisun tekijänoikeuslain asettamista rajoista poikkeava käyttö ilman julkaisijan tai tekijöiden aiemmin antamaa kirjallista suostumusta on kielletty.

© 2013 Khondrion, Nijmegen, Alankomaat

ISBN 978-952-9797-88-2

ISBN 978-952-9797-89-9 (PDF)

Alkuperäisteoksen alkusanat

Selatessani helppolukuista ja kauniisti kuvitettua perusteosta Jan Smeitinkin ja Saskia Koenen Mitokondriotaudit-kirjaa muistelin kouluvuosi-ani, jolloin italialaiset opiskelijat joutuivat lukemaan kolme Jumalisen näytelmän osaa ja kirjoittamaan viikoittain kommentteja lukemastaan. ”Helvetti” oli melko helppo ja tavallaan hauska, ”Kiirastuli” oli jo haastavampi, mutta ”Paratiisi” oli todellinen historian ja filosofian sokkelo. Meidän onneksemme teoksesta oli saatavilla kohtuuhintaisia lyhennelmiä, joissa tiivistettiin ja selitettiin kunkin moniulotteisen osan sisältö sopivan yksinkertaisesti.

Riippumatta siitä oletko opiskelija, joka valmistautuu tenttiin, tai lääkäri, joka valmistautuu seuraavan potilaansa kohtaamiseen, mitokondriotaudeista on tullut yhtä hankalia kuin Paratiisi-osa oli italialaisoppilaille. Tällä Smeitinkin ja Koenen kirjalla onkin sama rooli kuin noilla selvästi tarpeellisilla *Jumalisen näytelmän* lyhennelmillä. Useista eduista yksi lienee se, että nuo lyhennelmät olivat edullisia ja englanninkielinen alkuperäisteos on ilmainen.

Tämän käsikirjan voi sanoa olevan käytännöllinen. Sen alkuosa käsittelee diagnostiikan apuneuvoja. Kun kliinisinä alkupaloina kirjoittajat etenevät sivunpituisin yhteenvedoin aina mitokondriaaliseen DNA:han liittyviin oireyhtymiin, joilla on hankalat nimilyhenteet, kuten MELAS tai MERRF.

Nämä oireistoiltaan moninaiset, toisinaan jopa päällekkäiset, kliiniset oireyhtymät johdattavat keskustelun kohti ensivaiheen tutkimuskeinoja, kuten lihaskoepalaa, joka on edelleen säilyttänyt asemansa tutkimusten

kulmakivenä. Mielenkiintoista ja tätä teosta kuvaavaa on, että lihaskoepalan ottamista ja lihaspatologiaa käsitellään huomattavan käytännöllisesti.

Toisin kuin monissa muissa perinteisissä katsauksissa, mitokondriotautien kaksinaista geneettistä perustaa, kuten tiettyjen sairauksien periytymistä äidin kautta, käsitellään tässä teoksessa vasta sitten, kun mitokondriaaliseen DNA:han liittyvät oireyhtymät on käsitelty. Biokemiallisten tulosten tulkinta vie suuren osan diagnostisesta keskustelusta, mutta teoksessa esitellään myös tuman DNA:han liittyviä sairauksia, kuten pyruvaattidehydrogenaasin puutosta ja hengitysketjun entsyymien osien tai kokoojaproteiinien aiheuttamia tauteja.

Teoksessa käsitellään myös sitä, miten sairauksiin liittyviä asioita käsitellään huomaavaisesti sairastuneiden ja heidän perheittensä kanssa. Rajallisia hoitokeinoja tarkastellaan käytännönläheisesti. Mitokondrion perusrakenne ja toiminta käydään läpi vasta kirjan lopussa, jossa se toimii kuin sanakirjamainen tiivistelmä kielioppikirjan lopussa.

Vaikka tämä teos onkin käytännöllinen, sen tarjoama tieto ei ole vaillinaista tai ohutta. Kirjan tekijät ovat mitokondriotautialan johtavia tutkijoita. Kirjan kuvitus on hyödyllinen ja se täydentää tekstiä. Olen varma, että tästä kirjasta tulee suosittu opas mitokondriotautien sokkeloihin.

Salvatore DiMauro, Lucy G. Moses Neurologian professori,
Columbian yliopisto, New York

Tekijöiden esipuhe

Mitokondriotautia sairastava henkilö voi olla minkä ikäinen tahansa, ja hänellä voi olla monenlaisia oireita. Taudista riippuen nämä sairaudet voivat periytyä eri tavoin tai ne voivat olla periytymättä. Rolf Luftin ja hänen kollegoidensa tekemästä yksittäisen mitokondriotautia sairastavan henkilön taudinkuvauksesta laajeni uusi lääketieteen ala: mitokondriolääketiede.

Mitokondriotaudit – Kliininen hoitosuositus -teoksen toisen laitoksen tarkoituksena on antaa laaja ja käytännöllinen yleiskatsaus mitokondriotaudin hoidon moniin eri puoliin, aina ensimmäisestä mitokondriotautiepäilystä kliiniseen diagnoosiin, tukeen ja hoitoon. Teos käsittelee oireita, diagnostiikan kulkua, mitokondriobiologiaa ja sairauksien biokemiallista ja molekulaarista taustaa sekä käytännön asioita mitokondriotautia sairastavien hoidossa.

Toivomme, että teoksesta on hyötyä sairastuneille ja heidän perheilleen, lääketieteen opiskelijoille ja lääketieteen ammattilaisille.

Nijmegen, Alankomaat, 2013

Saskia Koene ja Jan Smeitink

Suomalaisen painoksen esipuhe

Tämä kädessäsi oleva mitokondriotautien käsikirja on monilta osin suora käännös Koenen ja Smeitinkin hollantilaisesta teoksesta. Olemme kuitenkin muokanneet tekstiä Suomeen soveltuvaksi ja lisänneet tietoa maassamme esiintyvistä verrattain yleisistä taudeista, joita alkuperäisessä teoksessa ei mainittu.

Oppaan käännöksen ja julkaisemisen on mahdollistanut Neuroliiton, Lihastautiliiton ja Kuuloliiton projekti *Tietoa ja tukea mitokondriosairauksia sairastaville*, jota on tukenut Raha-automaattiyhdistys.

Toivomme, että sekä sairastuneet että lääketieteen parissa työskentelevät saisivat tästä teoksesta oppaan mitokondriotautien moninaiseen maailmaan.

Helsingissä, joulukuussa 2015

Pirjo Isohanni ja Anu Wartiovaara

Sisällysluettelo

1	Kliiniset oireet	19
2	Mitokondrioiden toimintahäiriöön liittyvät oireyhtymät	23
2.1	Leighin oireyhtymä	25
2.2	MEGDEL-oireyhtymä	27
2.3	Leberin perinnöllinen näköhermorappeuma	28
2.4	Mitokondriaalinen diabetes-kuurous oireyhtymä (MIDD)	31
2.5	Mitokondriaalinen aivo-lihastauti, maitohappoasidoosi ja halvauskohtaukset (MELAS) oireyhtymä	33
2.6	Ääreishermoston rappeuma, ataksia ja verkkokalvon pigmenttirappeuma (NARP) oireyhtymä	34
2.7	Myoklonusepilepsia ja lihaskoepalassa havaittavat repalesyyt (MERRF) oireyhtymä	36
2.8	Alpers-Huttenlocherin oireyhtymä	38
2.9	Mitokondriaalinen resessiivinen ataksiaoireyhtymä (MIRAS)	40
2.10.	Imeväisiässä alkava pikkuaivo- ja selkäydinperäinen ataksia (IOSCA)	43
2.11	Krooninen etenevä ulkoisten silmälihasten heikkous (PEO-tauti)	44
2.12	Pearsonin oireyhtymä	47
2.13	Kearns-Sayren oireyhtymä	49
2.14	Mitokondriaalinen hermosto-suoli-aivo oireyhtymä (MNGIE)	51
2.15	Mitokondrio-DNA:n depleetio-oireyhtymä	52
2.16	GRACILE-oireyhtymä	53
3	Erotusdiagnostiikka	57
4	Ensivaiheen tutkimukset	61
5	Lihaskoepala	65
5.1	Lihaskoepalan mikroskopiatus tutkimus	67
5.2	Biokemiallinen diagnostiikka	69
6	Biokemiallisten tulosten tulkinta	73
6.1	Heikentynyt aineenvaihduntatuotteiden hapettuminen ja alentunut ATP:n tuotanto	75
6.2	Pyruvaattidehydrogenaasikompleksi	76
6.3	Sitruunahappokierron entsyymit	77
6.4	Kompleksi I:n puutos	79
6.5	Kompleksi II:n puutos	81

6.6	Kompleksi III:n puutos	83
6.7	Kompleksi IV:n puutos	85
6.8	Kompleksi V:n puutos	87
6.9	Usean hengitysketjukoimpleksin puutokset	89
6.10	Ubikinonin puutostaudit	90
7	Genetiikka	95
7.1	Äidin kautta tapahtuva periytyminen	97
7.2.	Isän tai äidin kautta periytyvät taudit	98
8	Tiedonvälitys sairastuneille ja heidän perheilleen	103
9	Mitokondriotautia sairastavan henkilön hoito	107
9.1	Yleisiä ohjeita	108
9.2	Ennaltaehkäisevä hoito	109
9.3	Tukihoito	111
9.4	Sikiödiagnostiikka ja alkiodiagnostiikka	113
9.5	Hoitovaihtoehdot	114
9.6	Hoitotutkimusten yksityiskohtia	115
10	Ennuste	119
11	Mitokondrion rakenne	123
12	Mitokondrion toiminta ja energiantuotanto	127
13	Mitokondrio-DNA:n kahdentuminen, luenta ja proteiinisynteesi	131
14	Yleiset taudit, joihin liittyy mitokondrioiden toimintahäiriöitä	135
14.1	Ikääntyminen	137
14.2	Friedreichin ataksia	139
14.3	Parkinsonin tauti	141

Lyhenteet

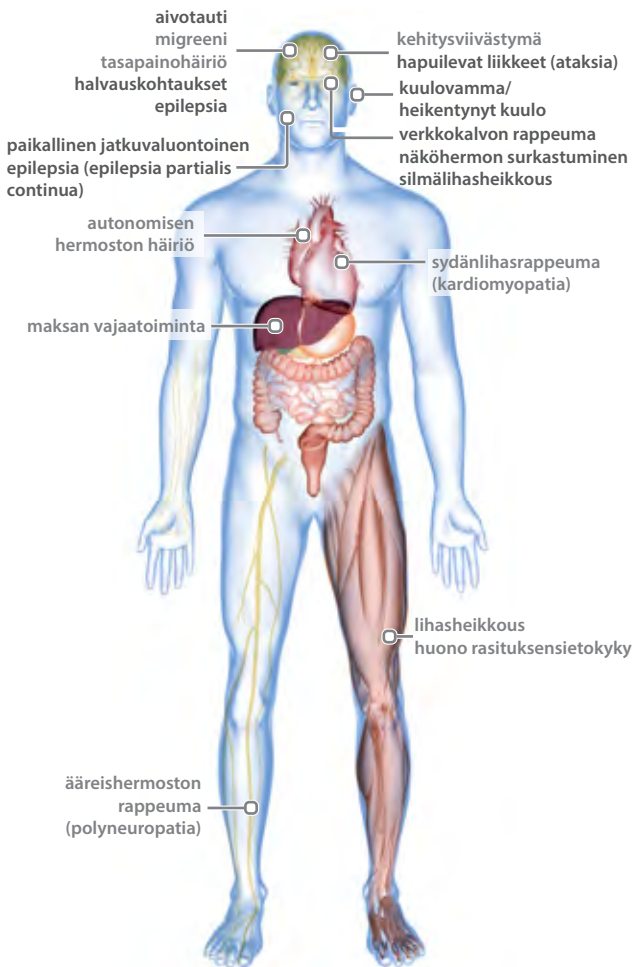
AD	Alzheimerin tauti
ADP	Adenosiinidifosfaatti
ALS	Amyotrofinen lateraaliskleroosi
AMPK	Adenosiinimonofosfaattiriippuvainen proteiinikinaasi
ANT1	ANT1-energiankuljettajaproteiini
ATP	Adenosiinitrifosfaatti
BAEP	Akustinen aivorunkoherätevastetutkimus
CoQ	Koentsyymi Q
CoQ10	Koentsyymi Q10
COX	Sytokromi-c-oksidaasi
CK	Kreatiinikinaasi
CSF	Aivo-selkäydinneste
DWI	Diffuusiopainotteinen magneettikuvaus
FAD	Flaviiniadeniinidinukleotidi
FADH	Flaviiniadeniinidinukleotidin pelkistynyt muoto
FGF-21	Fibroblastikasvutekijä 21
FRDA	Friedreichin ataksia
GRACILE	Vastasyntyneen oireyhtymä, johon kuuluvat kasvuhäiriö, aminohappovirtsaisuus, sapenkierron salpauma, rautakertymä, veren maitohappoisuus ja varhainen menehtyminen
GTP	Guanosiinitrifosfaatti
HD	Huntingtonin tauti
ICD	Rytmihäiriötahdistin
KGDC	α -ketoglutaraatti-dehydrogenaasikompleksi
LHON	Leberin perinnöllinen näköhermorappeuma
MELAS	Mitokondriaalinen aivo-lihastauti, veren maitohappoisuus ja aivohalvauskohtaukset
MERRF	Myoklonusepilepsia ja lihaskoepalassa havaittavat repalesyyt
MIDD	Mitokondriaalinen diabetes-kuurous oireyhtymä
MIRAS	Mitokondriaalinen peittyvästi periytyvä ataksiaoireyhtymä
MNGIE	Mitokondriaalinen hermosto-suoli-aivo-oireyhtymä
MPTP	1-metyyli-4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydropyridiini

MRI	Magneettikuvaus
mtDNA	Mitokondriaalinen DNA
NAD	Nikotiiniamidi-adeniini-dinukleotidi
NADH	Nikotiiniamidi-adeniini-dinukleotidin pelkistynyt muoto
NARP	Neurogeeninen lihasheikkous, ataksia ja verkkokalvon pigmenttisurkastuma
OPA1	Vallitsevasti periytyvä näköhermon surkastuma
OXPHOS	Oksidatiivinen fosforylaatio, soluhengitys
PCr	Kreatiinifosfaatti
PD	Parkinsonin tauti
PDHC	Pyruvaattidehydrogenaasikompleksi
PGD	Alkiodiagnostiikka
PEO	Krooninen etenevä ulkoisten silmälihasten heikkous
Pi	Fosfaatti
POLG	Polymeraasi gamma, POLG-geeni
ROS	Reaktiivinen happiradikaali
rRNA	Ribosomaalinen RNA
RRF	Lihaksen punaiset repalesyyt
SANDO	Sensorinen ataktinen ääreishermoston rappeuma, puheentuoton häiriö ja silmälihasheikkous
SDH	Sukkinaattidehydrogenaasi
SOD1	Superoksididismutaasi 1 entsyymi
SUCL	Sukkinaatti-koentsyymi A-ligaasi entsyymi
TFAM	Transkriptiotekijä A
tRNA	siirtäjä-RNA

1

Kliiniset oireet

Oireet, jotka viittaavat vahvasti mitokondriotautiin tai aiheuttavat taudin epäilyn



1 Kliiniset oireet

Mitokondriotaudit ovat epäyhtenäinen ryhmä sairauksia, joihin liittyy häiriö solun energiantuotantojärjestelmässä. Taudinkulku riippuu taustalla olevasta geenivirheestä. Taudinkulku myös vaihtelee huomattavasti ja on yleensä etenevä. Sairastuneilla esiintyy monenlaisia hermoston, lihasten ja muiden elinjärjestelmien toimintahäiriöitä. Eniten energiaa käyttävät kudokset, kuten aivot, verkkokalvo, sydän, sisäkorva, maksa, munuaiset ja luustolihakset ovat yleisimmin ja vaikeimmin oireilevia. Mitokondriotautilta on syytä epäillä aina, kun henkilöllä on selvittämätön, etenevä sairaus.

Mitokondriotautilia voi esiintyä missä iässä tahansa, ja mitokondriosairaudet ovat yleensä monen erillisen elimen tauteja erityisesti lapsuusiässä. Myös yhden elinsysteemin tauteja, kuten lihastauti tai sydämen rappeuma, tunnetaan. Joskus tauti voi pysyä samanlaisena vuosikymmeniä, vaikka tyypillisimmin taudit ovat eteneviä. Tiettyjä yksittäisiä mitokondrio-oireyhtymiä esitellään seuraavissa luvuissa.

Mitokondriotautilien tyyppejä oireita esiintyy myös monissa muissa sairauksissa. Mitokondriotautilia tulee epäillä erityisesti silloin, jos henkilöllä on sekä aivotauti että maksan vajaatoiminta, tai diabetes ja kuulovika. Myös myoklonusepilepsia, kehitysviivästymä, halvauskohtaukset, silmälihasheikkous, näköhermon surkastuma, verkkokalvon rappeuma, varhain alkanut aisti-hermoperäinen (sensorineuraalinen) kuulovika, epilepsia, lihasheikkous tai liikkeiden koordinaation häiriö (ataksia) ovat yleisiä.

Mitokondriotautilia tulee epäillä, kun:

- henkilöllä on oireita useammassa kuin kolmessa edellisellä sivulla mainitussa elinjärjestelmässä
- taudin periytymistä on syytä epäillä äidin kautta sukuhistorian perusteella (suurin osa mitokondriotaudeista voi kuitenkin periytyä isältä tai äidiltä)
- henkilöllä on yksi tai useampi **vahvasti** mitokondriotautiin viittaava oire (merkitty mustalla kuvassa)
- henkilöllä on kaksi tai useampi mitokondriotautiin viittaava oire.

2

Mitokondrioiden toimintahäiriöön liittyvät oireyhtymät

Tavallisimmat mitokondrio-oireyhtymät

Leighin oireyhtymä

Leberin perinnöllinen näköhermon rappeuma (LHON)

Mitokondriaalinen diabetes-kuurous oireyhtymä (MIDD)

Mitokondriaalinen aivotauti, maitohappoasidoosi ja halvauskohtaukset (MELAS) oireyhtymä

Neurogeeninen lihasheikkous, ataksia ja verkkokalvon pigmenttirappeuma (NARP)

Myoklonusepilepsia ja lihaskoepalassa havaittavat repalesyyt (MERRF) oireyhtymä

Alpers-Huttenlocherin oireyhtymä

Mitokondriaalinen peittyvästi periytyvä ataksia oireyhtymä (MIRAS)

Lapsuusiän selkädin-pikkuaivo ataksia (IOSCA)

Krooninen etenevä ulkoisten silmälihasten heikkous (PEO-tauti)

Pearsonin oireyhtymä

Kearns-Sayren oireyhtymä

Mitokondriaalinen hermosto-suoli-aivo oireyhtymä (MNGIE)

Mitokondrio-DNA:n vähenemis- eli depleetio-oireyhtymä

GRACILE-oireyhtymä

2 Mitokondrioiden toimintahäiriöön liittyvät oireyhtymät

Mitokondrio-oireyhtymiä tunnetaan useita erilaisia. Mikäli henkilön oireisto sopii johonkin näistä oireyhtymistä, on mitokondriotauti hyvin todennäköinen. Tällöin diagnostiset tutkimukset ja seuranta voidaan kohdistaa tunnettujen geenivirheiden etsimiseen ja sairauden tunnettuun etene mistapaan. Yleensä mitokondriotautiin sairastuneilla ei ole kaikkia oireyhtymään liitettyjä oireita.

Erityisesti mitokondriaalisen DNA:n mutaatioihin liittyvä oireiden suuri vaihtelu samankin perheen tai suvun jäsenten kesken. Koska nämä taudit periytyvät äidin kautta, voi sisaruksilla, äidillä tai äidin sukulaisilla olla oireita, jotka vahvistavat henkilön sairastavan tiettyä oireyhtymää.

Esimerkkinä oireiden vaihtelusta on henkilö, jolla on periytyvä diabetes ja kuurous (MIDD, luku 2.4), mutta sitä vastoin hänen äidillään oli nuorena ilmennyt sydänlihassairaus ja neurologisia oireita. Äiti menehtyi aivoinfarktiin (MELAS, luku 2.5). Sairauden oireet eivät välttämättä näin ollen rajoitu alkuperäiseen oireyhtymään, vaan myös muut elinjärjestelmät voivat oireilla. Useimmiten mitokondrio-oireyhtymään liittyvät oireet eivät kuitenkaan ole yhtä selkeitä kuin tässä kuvataan. Sairastuneen oireet voivat edetä yhdestä oirekuvasta toiseen, tai hänellä voi olla kahden tai useamman oireyhtymän oireita yhtä aikaa.

Leighin oireyhtymä



T2-painotteisissa magneettikuvissa näkyvät molemmipuoliset signaalivoimistumat tyvitumakealueella (nucleus caudatus, putamen ja globus pallidus)

poikkeava uneliaisuus (letargia)

epilepsia

lisääntynyt lihasjäykkyys (spastisiteetti)

lihasjänteyshäiriö (dystonia)

pakkoliikkeet (korea)

liikkeiden koordinaation häiriö (ataksia)

poikkeavat silmien liikkeet

alilämpö tai kuume

hengityskatkokset (apnea)

hyperventilointi

epäsäännöllinen hengitys

nielemisvaikeus

silmälihashalvaus

näköhermon surkastuminen

verkkokalvon pigmettirappeuma

kalpeus

paksuuntunut tai laajentunut sydänlihas (kardiomyopatia)

oksentelu

munuaistiehyiden toimintahäiriö

liikakarvoitus

lihassheikkous, alentunut lihasjännitys (hypotonia)

lyhytkasvuisuus

ääreishermoston rappeuma

raajojen ääriosien kylmyys

2.1 Leighin oireyhtymä

Leighin oireyhtymä (subakuutti nekrotisoiva enkefalopatia) on nimetty patologi Archibald Denis Leighin mukaan, sillä Leigh kuvasi ensimmäisenä oireyhtymän neuropatologiset löydökset. Oireet alkavat yleensä 3–12 kuukauden iässä, mutta alkamisikä vaihtelee vastasyntyneestä aikuisuuteen. Oireita ovat älyllinen kehitysvammaisuus, velttous ja aivorungon tai ekstrapyramidaalisen hermoradan häiriöt. Veren maitohappopitoisuus voi olla myös lisääntynyt. Muita kliinisiä oireita voivat olla hermoston, umpieritysrauhasten (endokrinologiset), munuaisten tai sydämen toiminnan poikkeavuudet tai ruuansulatusjärjestelmän ongelmat. Leighin oireyhtymä on etenevä sairaus, ja sen ennuste on yleensä huono. Sairauden aiheuttama voinnin heikkeneminen voi kehittyä kuukausien tai jopa vuosikymmenien kuluessa. Nopeaa huononemista tapahtuu usein infektioiden yhteydessä. Tauti johtaa yleensä kuolemaan ennen kymmenen vuoden ikää aivorungon toimintahäiriöstä johtuvan hengityslaman vuoksi. Tautiin voi liittyä myös etenevää lihasheikkoutta.

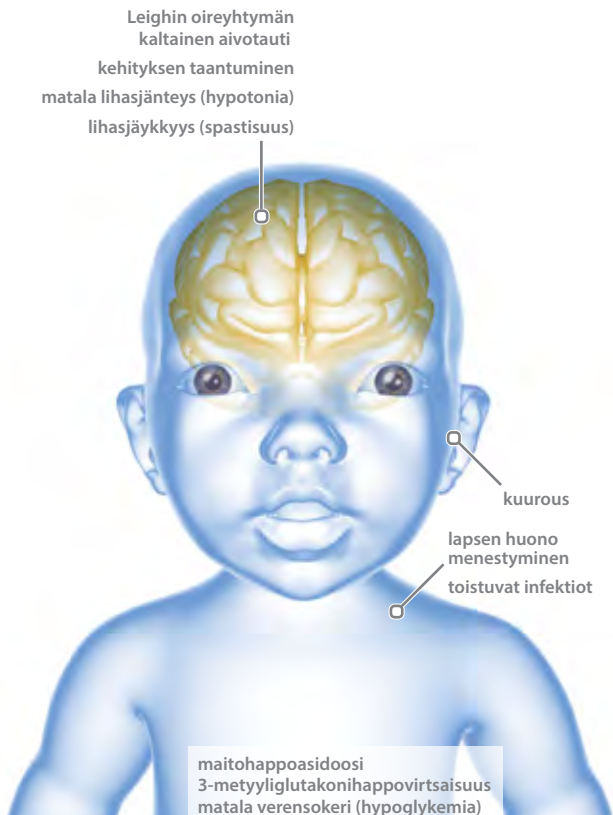
Leighin oireyhtymässä aivojen (T2-painotteisissa) magneettikuvissa näkyy symmetrisiä tiivistymiä aivojen tyvitumakkeissa, ydinjatkeessa, talamuksen alueella, väliaivoissa, pikkuaivoissa ja selkäytimessä. Tyypillisiä ruumiinavauksessa nähtäviä muutoksia ovat hermokudoksen nesterakkulat ja hermosolujen suhteellinen säilyminen, johon liittyy hermosoluja ympäröivän myeliinin vauriota, hermosolujen korvautumista tukisolukolla ja hiussuonien lisääntymistä. Vaikka diagnoosi perustuukin kuoleman jälkeisiin löydöksiin, voidaan kliininen diagnoosi tehdä elämän aikana sairauden kulun, kliinisen tutkimuksen ja magneettikuvauslöydösten perusteella.

Leighin oireyhtymä voi johtua mitokondriaalisen DNA:n tai tuman DNA:n mutaatioista ja siten periytyä joko peittyvästi molemmilta vanhemmilta tai äidin kautta (ks. luku 7). Geenivirheet sijaitsevat tyypillisesti hengitysketjun entsyymien rakenneosissa tai entsyymikompleksien kokoomiseen liittyvissä geeneissä. Taudin taustalla ovat yleisimmin hengitysketjuentsyymikompleksi I:n puutokset. Leighin oireyhtymää voivat aiheuttaa jopa kymmenien eri geenien virheet.

Tärkeä osa Leighin taudin hoitoa on sairastuneen ja hänen perheensä opastaminen ja tukeminen. Päivittäisestä riittävästä ravitsemuksesta tulee tarvittaessa huolehtia letkuruokinnalla. Neurologinen tutkimus sekä

silmien ja sydämen tutkiminen on hyvä suorittaa säännöllisesti, sillä niiden avulla voidaan seurata sairauden etenemistä ja mahdollisten uusien oireiden ilmaantumista. Epilepsiakohtaukset, raajojen jäykkyys (dystonia), maitohapon kertymisestä johtuva veren happamuus, sydänlihassairaus ja muut oireet tulee hoitaa sopivin, oireenmukaisin hoitokeinoin.

MEGDEL-oireyhtymä



2.2 MEGDEL-oireyhtymä

Lyhenne MEGDEL tulee englanninkielisistä sanoista 3-metyyloglutakoni-happovirtsaisuus, sensorineuraalinen kuulovika, aivotauti ja Leighin oireyhtymän kaltaiset neuro-radiologiset löydökset. MEGDEL kuuluu Leighin tautiryhmään, ja sitä esiintyy harvinaisena Suomessa.

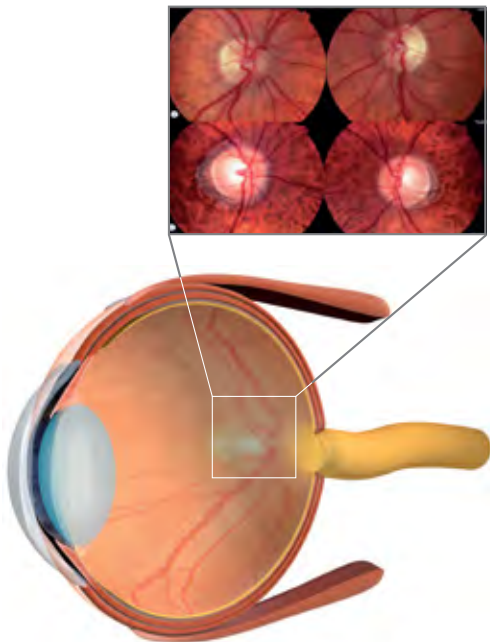
3-metyyloglutakoni-happovirtsaisuus kattaa ryhmän metabolisia oireyhtymiä, joissa esiintyy 3-metyyloglutakoni-hapon (3-MGA) ja 3-metyyloglu-taarihapon liikaeritystä virtsaan. 3-MGA:n lähde ei ole tiedossa. Mitokondrioiden toiminta on häiriintynyt, ja siihen liittyy soluhengityksen häiriöitä lihassoluissa ja fibroblasteissa.

MEGDEL-oireyhtymää sairastavilla esiintyy vastasyntyneisyyskauden vaikeita infektioita, hypoglykemiaa ja/tai maitohappoasidoosia, joihin liittyy syömisen ongelmia ja heikko selviytyminen. Kaikilla lapsilla esiintyy älyllistä kehitysvammaisuutta, lihasjäykkyyttä (spastisuutta) ja ekstrapyramidaaliradasta peräisin olevia oireita. Lisäksi voi esiintyä kehityksen taantumista, käytöshäiriöitä tai verkkokalvon pigmenttisurkastumaa.

Aivojen magneettikuvaus paljastaa molemminpuolisia tyvitumakemuutoksia sekä isojen aivojen ja pikkuaivojen surkastumaa. Hermoperäinen kuulovika voidaan todeta kuuloherätevastetutkimuksella. MEGDEL-oireyhtymän aiheuttama geenivirhe on geenissä *SERAC1*. Tauti periytyy peittyvästi.

Taudin hoito keskittyy kuulon apuvälineisiin ja oireenmukaiseen hoitoon.

LHON



2.3 Leberin perinnöllinen näköhermorappeuma

Leberin perinnöllinen näköhermorappeuma (LHON) on yksi yleisimmistä mitokondrio-oireyhtymistä. Taudin aiheuttaa 90 prosentilla sairastuneista jokin kolmesta mitokondriaalisen DNA:n kompleksin I:n geenien geenivirheistä, m.3460G>A, m.11778G>A tai m.14484T>C. LHON-tautia sairastavilla on tyypillisesti vain geenivirhettä kantavaa mitokondrio-DNA:ta eikä lainkaan normaalia DNA-muotoa. Kaikki näitä mutaatioita kantavat eivät kuitenkaan jostain syystä sairastu. Sekä sairastumiseen johtavat että terveenä pysymisen syyt ovat vielä tuntemattomia.

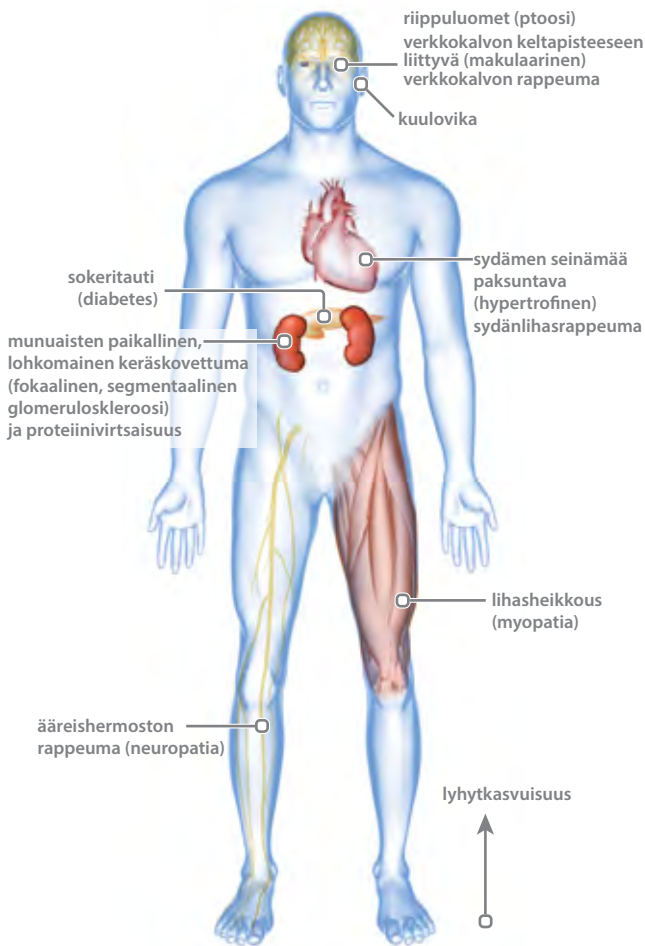
Sairaus alkaa yleensä 15–30 vuoden iässä, miehillä 3–8 kertaa useammin kuin naisilla mutaatiosta riippuen. LHON-tauti ilmenee äkillisesti kivuttomana näönmenetyksenä, näön sumentumisena ja jyrkkäreunaisena keskeisen näön puutoksena (sentraalinen tai sentrokeaalinen skotooma). Tyypillisesti näkökyky heikkenee ensin toisesta silmästä, ja toisen silmän heikkeneminen alkaa vasta viikkojen tai kuukausien päästä ensimmäisen heikkenemisestä. Näkökyky vaihtelee täysin sokeasta normaaliin, mutta suurella osalla näkökyky heikkenee noin 10 prosenttiin normaalista. Näön palautuminen on joskus mahdollista. Palautumisen todennäköisyys riippuu taustalla olevasta geenivirheestä: henkilöillä, jotka kantavat m.14484T>C-geenivirhettä, on parhaimmat mahdollisuudet näkökyvyn paranemiseen. Sen sijaan henkilöiden, jotka kantavat geenivirhettä m.11778G>A, näkökyky paranee harvoin.

Näöntarkastuksessa silmänpohjan epänormaalit löydökset, kuten päätesuonen laajentuma tai verkkokalvon hermosäiekerroksen turvotus, voidaan todeta jo ennen oireiden alkua myös sairauden oireettomilla kantajilla. Oireiden puhjetessa verkkokalvon keskialueen suonissa näkyy muutoksia ja verkkokalvon säiekerros näköhermon alueella on turvonnut (pseudoturvotus). Toisinaan voidaan havaita verenvuotoa, makulan turvotusta, tihkunutta tulehdusnestettä ja verkkokalvon juovaisuutta. LHON-tautia sairastavista 20 prosentilla ei havaita mitään muutoksia taudin alkuvaiheessa, mutta myöhemmin silmätutkimukset paljastavat etenevän näköhermon surkastuman.

Sairauden taustalla olevan geenivirheen määrittäminen on tärkeää diagnoosin varmistamiseksi. Geenivirhe kertoo myös näkökyvyn paranemisen mahdollisuudesta. LHON-geenivirheet periytyvät äitien kautta. Sairauteen voi liittyä rytmihäiriöitä, minkä vuoksi voidaan tehdä sydämen EKG-tutkimus varhaisaktivaatio-oireyhtymän poissulkemiseksi. Myös neurologisia oireita on kuvattu.

LHON-tautia sairastavia ja geenivirhettä kantavia sukulaisia ohjeistetaan tupakoimattomuuteen, sillä tupakoinnin on todettu lisäävän taudin puhkeamisen riskiä. Myös alkoholia ohjataan käyttämään vain vähäisiä määriä ja välttämään stressiä. Parhaillaan on käynnissä tutkimuksia, joissa tutkitaan idebenonin, hormonien ja geeniterapian mahdollisuuksia taudin hoitona tai ehkäisijänä.

Mitokondriaalinen diabetes-kuurous oireyhtymä



2.4 Mitokondriaalinen diabetes-kuurous oireyhtymä (MIDD)

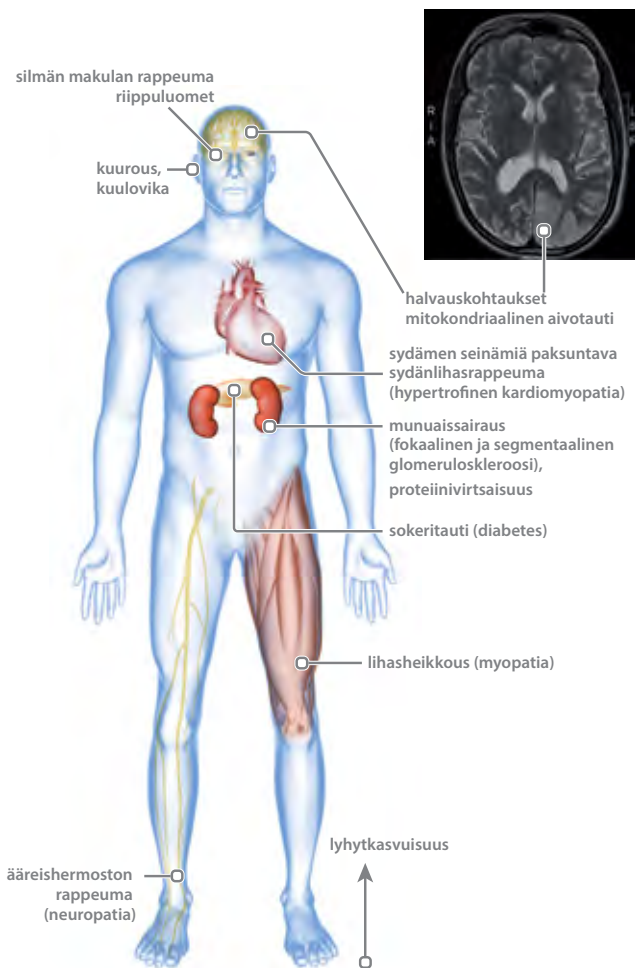
Mitokondriaalinen diabetes-kuurous oireyhtymä (MIDD) on varhain alkava sairaus, johon liittyy hermoperäinen kuulovika ja insuliinin erityshäiriöstä johtuva diabetes. Se puhkeaa keskimäärin 30 vuoden iässä. Kuulo alenee keskimäärin 40-vuotiaana. Sairastuneet ovat kuitenkin tyypillisesti normaalipainoisia. Diabetekseen MIDD-oireyhtymässä ovat yhteydessä verrattain nopeasti kehittyvä insuliinin erityksen väheneminen, suuri todennäköisyys mikroverisuonten liitännäistauteihin ja äidin puoleinen sukhistoria. Noin 0,5–3 prosenttia kaikista diabetestapauksista arvellaan liittyvän MIDD-oireyhtymään.

MIDD-oireyhtymän aiheuttaa mitokondriaalisen DNA:n geenivirhe m.3243A>G, joten myös muita tähän geenimuutokseen liittyviä oireita voi esiintyä. Tällaisia oireita ovat munuaissairaus (fokaalinen ja segmentaalinen glomeruloskleroosi), hypertrofinen sydänlihassairaus, makulaarinen verkkokalvon rappeuma, lyhytkasvuisuus, riippuluomet, lihasheikkous ja ääreishermoston rappeuma. Geenimuutokseen liittyy myös MELAS-oireyhtymä (luku 2.5). Suvun tutkiminen geenivirheen suhteen on suositeltavaa, sillä yllä kuvattuja oireita voi esiintyä myös muilla äidinpuoleisilla sukulaisilla.

Sairastuneet henkilöt ja heidän geenivirhettä kantavat sukulaisen sa tulisi ohjata sydäntutkimukseen kardiologille, sillä sydänlihassairaus voi olla piilevä. MIDD-oireyhtymää sairastavien rytmihäiriöt tulee hoitaa pikaisesti ja huolellisesti, sillä eteisperäisiin rytmihäiriöihin liittyy m.3243A>G-geenivirheen kantajilla nopean sydämen vajaatoiminnan kehittymisen riski. Sydämen ja munuaisten toimintaa sekä verenpainetta tulisi seurata säännöllisesti.

MIDD-oireyhtymää voidaan hoitaa insuliinin eritystä lisäävällä lääkkeellä niin kauan kuin henkilön oma insuliinintuotanto riittää. Tämän jälkeen insuliinihoito on tarpeen. Metformiini (Metformin®, Diformin®, ym.) ei ole MIDD-oireyhtymän hoidossa tehokas, sillä MIDD-oireyhtymää sairastavilla on myös suurentunut riski veren maitohappopitoisuuden lisääntymiselle. Tämän vuoksi metformiinia ei suositella käytettävän MIDD-oireyhtymää sairastavalle. Koentsyymi Q10 saattaa puolestaan olla hyödyllinen niille, joilla on proteiinivirtsaisuutta. Etenevää kuulovikaa voidaan hoitaa kuulolaitteilla tai sisäkorvaimplantilla. L-arginiinin tehoa taudin etenemiseen tutkitaan parhaillaan.

MELAS-oireyhtymä



2.5 Mitokondriaalinen aivo-lihastauti, maitohappoasidoosi ja halvauskohtaukset (MELAS) oireyhtymä

MELAS-oireyhtymän nimi tulee termeistä mitokondriaalinen aivo-lihastauti, veren lisääntynyt maitohappopitoisuus ja aivohalvauskohtaukset. Jo nimi kuvaa kliinisesti ja geneettisesti epäyhtenäistä taudinkuvaa. Aivotaudille on tyypillistä joko epilepsia tai muistin ja tiedollisten toimintojen häiriöt, joihin voi liittyä lisäksi muita neurologisia oireita, kuten migreeniä ja psykiatrisia ongelmia. Kohonneet maitohappotasot, joko verestä tai selkäydinnesteestä mitattuna, voidaan todeta suurimmalla osalla sairastuneista. Halvauskohtaukset voivat ilmetä missä tahansa iässä (tyypillisesti ennen 40 ikävuotta sekä myös lapsuudessa), ja niihin liittyy samoja neurologisia poikkeavuuksia kuin aivohalvaukseen (toispuoleinen näkökenttäpuutos, osittainen toispuolihalvaus, puheen tuottamisen ja/tai ymmärtämisen ongelmat, toisen kehonpuolen huomiotta jättäminen (neglect)). Myös lisäoireita, kuten epilepsiakohtauksia, liikkeiden koordinaatio-ongelmaa, migreeninkaltaista päänsärkyä, näön ja kuulon heikkenemistä tai tajunantason muutoksia, voi ilmetä. Halvauskohtausten jälkeen joidenkin MELAS-oireyhtymää sairastavien henkilöiden älykkyyteen ei tule muutosta, kun taas osalla sairastuneista voidaan havaita vaikeaa älyllisen tai fyysisen toimintakyvyn heikkenemistä.

Yleisin MELAS-oireyhtymän aiheuttava geenivirhe on mitokondrioiden DNA:ssa m.3243A>G, joka muuttaa leusiini-siirtäjä-RNA:n toimintaa. Sama geenivirhe aiheuttaa MIDD-tautia (ks. edellä). MELAS-oireyhtymä voi puhjeta myös yksittäisestä kompleksi I:n virheestä, joita aiheuttavat ND1-, ND5- ja ND6-geenien virheet. Oireyhtymiä, joiden oireet ovat osittain päällekkäisiä MELAS-oireyhtymän kanssa, on kuvattu muissa kirjan luvuissa. Näitä ovat Leighin oireyhtymä (luku 2.1), MERRF (luku 2.7) ja LHON (luku 2.3).

Halvauskohtausten syntyä ei tunneta. Kuitenkin tiedetään, että aivoista otetuissa magneettikuvissa näkyvät muutokset ovat merkkejä suoniperäisestä turvotuksesta. Muutokset näkyvät diffuusio- ja T2-painotteisissa magneettikuvissa pian oireiden alkamisen jälkeen. Oireet voivat kuitenkin muuttua, vaihtaa paikkaa ja edetä kuukausien kuluessa. Muutoksia esiintyy tyypillisesti pääläen- ja takaraivolohkon alueella.

Halvauskohtausten akuutissa vaiheessa voidaan antaa suonensisäisesti L-arginiinia. Tutkimusten mukaan päivittäinen suun kautta otettu annos voi vähentää halvauskohtausten esiintymistä ja vaikeutta.

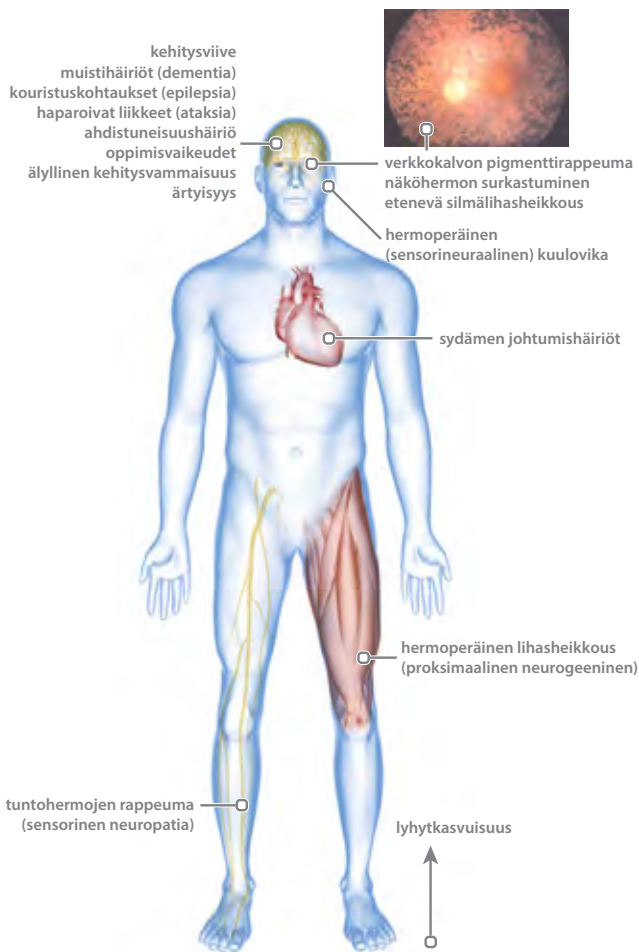
m.3243A>G-geenivirhe periytyy äitien kautta (maternaalisesti) yleensä kaikille jälkeläisille. Mutaation löydyttyä nousee näin ollen kysymys, kuinka moni sairastuneen sukulaisista geenivirhettä kantaa. Löydös koskee joka tapauksessa suurta määrää sukulaisia, joten perhe tulee ohjata perinnöllisyysneuvontaan. Koska m.3243A>G-geenivirhe aiheuttaa myös MIDD-oireyhtymää (luku 2.4) ja sydänlihassairautta, on tärkeää tunnistaa mutaation kantajat. Geenidiagnostiikkaa tulisikin tarjota kaikille sukulaisille, jotka ovat äitien kautta sukua: sairastuneen henkilön sisaruksille, sisarten lapsille, äidille, äidin sisaruksille ja sisarten lapsille, äidinäidille, äidinäidin sisaruksille ja heidän naisten kautta sukulaisia oleville jälkeläisilleen.

2.6 Ääreishermoston rappeuma, ataksia ja verkkokalvon pigmenttirappeuma (NARP) oireyhtymä

Henkilöillä, joilla on NARP-oireyhtymä, esiintyy raajojen tyviosiin painottuvaa lihasheikkoutta, liikkeiden koordinaation häiriöitä (ataksia), tuntohermojen rappeumaa ja näköhäiriöitä. Useimmilla on myös lisäoireita, kuten kehityksen viivästymää, oppimisvaikeuksia ja epileptisiä kohtauksia. Haparoivat liikkeet tai oppimisvaikeudet voivat alkaa jo varhaislapsuudessa, ja niihin voi liittyä isojen aivojen tai pikkuaivojen surkastumista. Silmäoireet voivat vaihdella lievästä verkkokalvon pigmenttirappeumasta aina vaikeaan näkövammaan.

NARP-oireyhtymää yleisimmin aiheuttavat geenivirheet m.8993T>G ja m.8993T>C sijaitsevat mitokondrio-DNA:n geenissä, joka koodittaa ATPaasi-entsyymin osaa (luku 6.8). Nämä mutaatiot löytyvät noin puolelta NARP-oireyhtymää sairastavista. NARP-mutaatiota kantava mitokondrioiden DNA esiintyy aina yhdessä normaalin mitokondrio-DNA:n kanssa. Toisin kuin monissa muissa mitokondrio-DNA:n taudeissa, mutaatiota kantavan mitokondrio-DNA:n määrä määrittää taudinkuvan vaikeuden. 70–90 prosenttia geenivirheellistä mitokondrio-DNA:ta aiheuttaa yleensä NARP-oireyhtymän, tosin tunnetaan oireettomiakin ihmisiä, joilla on

NARP-oireyhtymä (neuropatia, ataksia, retinitis pigmentosa)



yli 70 prosenttia virheellistä mitokondrio-DNA:ta. Yli 90-prosenttisesti virheellinen mitokondrio-DNA aiheuttaa yleensä äidin kautta periytyvän Leighin oireyhtymän (MILS, luku 2.1). Huomattavaa on, että lieviä oireita, kuten migreenin kaltaista päänsärkyä tai lievää verkkokalvon pigmenttirappeumaa, voidaan havaita muuten oireettomilla henkilöillä, joilla on alle 70 prosenttia virheellistä mitokondrio-DNA:ta. Mutaatio m.8993T>C on vaikutukseltaan lievempi, sillä mutaatiota tulee olla yli 90 prosenttia kokonais-mitokondrio-DNA-määrästä, jotta oireet puhkeaisivat.

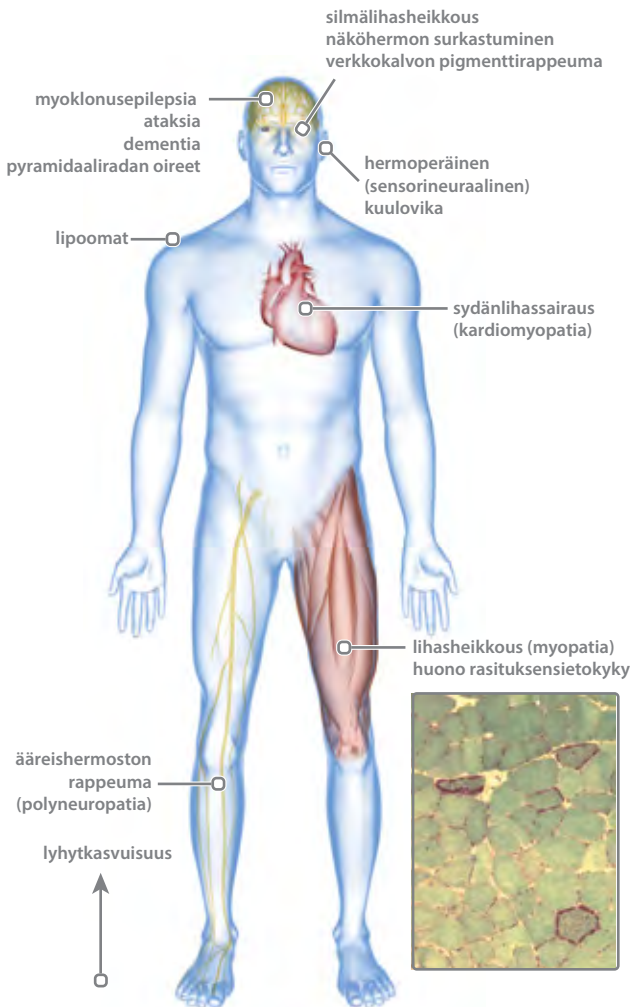
Tällä hetkellä NARP-oireyhtymään ei ole olemassa parantavaa hoitoa, mutta oireenmukaista hoitoa tulee tarjota. Ääreishermoston rappeuma on syytä tunnistaa ja hoitaa mahdollisimman aikaisessa vaiheessa, koska se rajoittaa huomattavasti sairastuneen elämänlaatua.

Äideille, jotka kantavat m.8993T>G-geenivirhettä ja/tai joille on aiemmin syntynyt tätä geenivirhettä kantava sairastunut lapsi, voidaan tarjota alkiodiagnostiikkaa istukka- tai lapsivesinäytteen soluista, sillä virheellisen mitokondrio-DNA:n määrä on vakaa näissä soluissa, ja taudin vaikeus korreloi verrattain hyvin virheellisen mitokondrio-DNA:n määrän kanssa (luku 9.4).

2.7 Myoklonusepilepsia ja lihaskoepalassa havaittavat repalesyyt (MERRF) oireyhtymä

Myoklonusepilepsia ja lihaskoepalassa havaittavat repalesyyt (MERRF) on harvinainen mitokondriotauti, jolla on vaihteleva kliininen taudinkuva. Yleisimpänä ensimmäisenä oireena esiintyy etenevä voimakas lihasnykäyskin ilmenevä epilepsia (myoklonusepilepsia), jota voivat seurata lihasheikkous, liikkeen koordinaation häiriö (ataksia), ääreishermoston rappeuma (polyneuropatia), huono rasituksensietokyky ja dementia. MERRF-oireyhtymän erityispiirre on, että monilla esiintyy kaulan ja hartioiden alueella suuria, molemminpuolisia rasvakasvaimia, lipoomia. MERRF-oireyhtymään liittyy myös lyhytkasvuisuutta, kuulon heikentymistä, maitohappoasidoosia, sydänlihassairautta, sydämen johtoratahäiriöitä (Wolf-Parkinson-White), silmälihaseikkoutta, näköhermon surkastumaa, verkkokalvon pigmenttirappeumaa ja hämäräsokeutta. Kliininen diagnoosi perustuu neljään erilliseen kliiniseen oireeseen: myoklonus, yleistynyt epilepsia, ataksia ja lipoomat.

MERRF-oireyhtymä



Lihaskoepalassa havaittavat punaiset repalesyyt johtuvat mitokondrioiden kasaantumisesta lihassolukalvon alle. MERRF-oireyhtymän aiheuttaa yleisimmin mitokondrio-DNA:n geenivirhe m.8344A>G, joka koodittaa mitokondriaalista lysiinin siirtäjä-RNA:ta. Mutaatio periytyy tyypillisesti äitien kautta kaikille jälkeläisille. Usein sukulaisten tutkimusten yhteydessä todetaan myös epätyypillisiä oirekuvia.

MERRF-oireyhtymän hoitoon kuuluu kaikkien oireyhtymään liittyvien elinten, kuten sydämen ja silmien, tutkiminen. Lisäksi epilepsian – sekä myoklonioiden että yleistyneiden epilepsiakohtausten – pätevä hoito on tärkeää. Myös fysioterapiasta voi olla hyötyä liikkumisen ja hapenottokyvyn parantamiseksi.

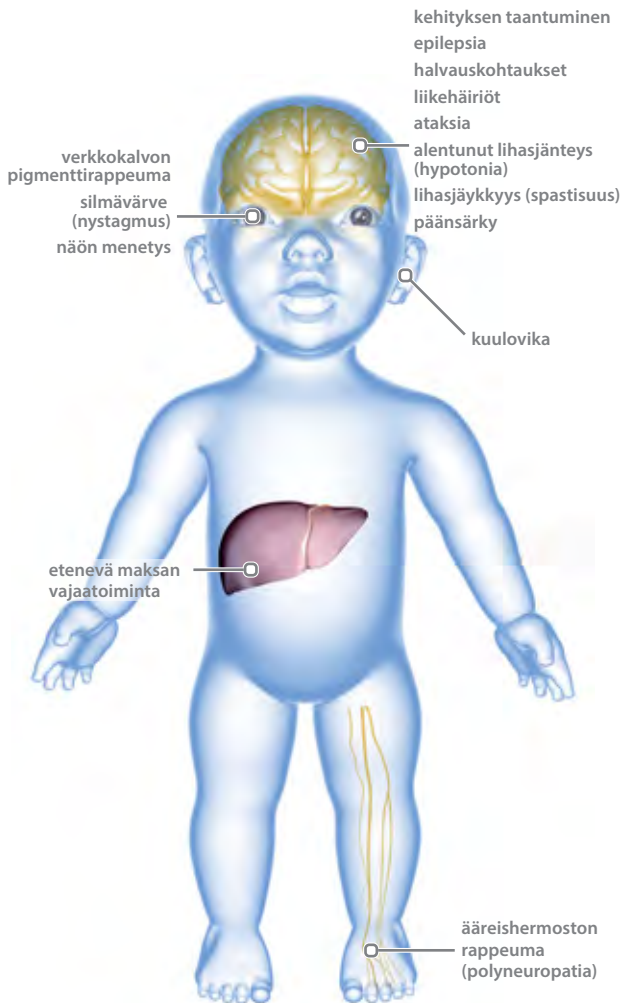
2.8 Alpers-Huttenlocherin oireyhtymä

Alpers-Huttenlocherin oireyhtymää sairastavat lapset ovat yleensä syntyessään terveitä, ja he voivat kehittyä normaalisti ensimmäiset vuotensa. Aivotauti alkaa yleisimmin 2–4 vuoden iässä, mutta joskus jo heti syntymän jälkeen. Taudinkuvaan kuuluu varhaislapsuudessa alkanut kehityksen viivästymä ja ajoittainen taantuminen, vaikeahoitoinen epilepsia, ääreishermoston rappeuma ja maksan vajaatoiminta. Sairastuneilla on usein monenlaisia epilepsiakohtauksia, tyypillisesti paikallisalkuisia, joihin liittyy sekundaarisesti yleistyneitä toonis-kloonisia kohtauksia. Maksan toimintahäiriö voi johtaa vaikeaan maksan vajaatoimintaan. Maksan vajaatoiminta voi kehittyä jopa muutamassa viikossa, mikäli epilepsiaa hoidetaan natriumvalproaattilla.

Älyllinen toimintakyky heikkenee sairauden edetessä, mutta oireet pahenevat etenkin infektiotautien yhteydessä. Muita oireita ovat päänsärky, johon liittyy näköoireita, halvauskohtaukset, liikehäiriöt, myokloniat, ataksia, silmävärve, hypotonia, spastisuus, näön menetys, verkkokalvon pigmenttirappeuma ja kuulonalenema. Magneettikuvissa voidaan nähdä sairauden edetessä aivokuoren arpeutumista (glioosi), yleensä näköaivo-kuorella, ja yleistä aivojen surkastumaa.

Alpers-Huttenlocherin oireyhtymä on peittyvästi periytyvä, ja se periytyy molemmilta vanhemmilta. Geeni taudin takana on yleensä polymeraasi gamma (POLG). POLG kopioi ja korjaa mitokondrio-DNA:ta. Alpers-Hutten-

Alpers-Huttenlocherin oireyhtymä



locherin oireyhtymän lisäksi POLG:n geenivirheet aiheuttavat vallitsevasti periytyvää etenevää silmänlihaskuivumista (PEO-tauti; luku 2.11) ja mitokondriaalista resessiivistä ataksiaoireyhtymää (MIRAS; luku 2.9). Alpers-Huttenlocherin oireyhtymä on taudinkuvaltaan POLG-oireyhtymistä vaikein ja varhaisin. Elinajanodote sairauden ensioireista vaihtelee muutamista kuukausista yli kymmeneen vuoteen.

Ylipäänsä henkilöille, jotka kantavat POLG-geenivirhettä, ei tule antaa epilepsian hoitoon natriumvalproaattia, sillä se voi aiheuttaa nopeasti etenevän maksan vajaatoiminnan, mikä vaatii maksansiirtoa. Mikäli POLG-geenivirhe tunnetaan, perinnöllisyysneuvonta ja sikiödiagnostiikka ovat mahdollisia.

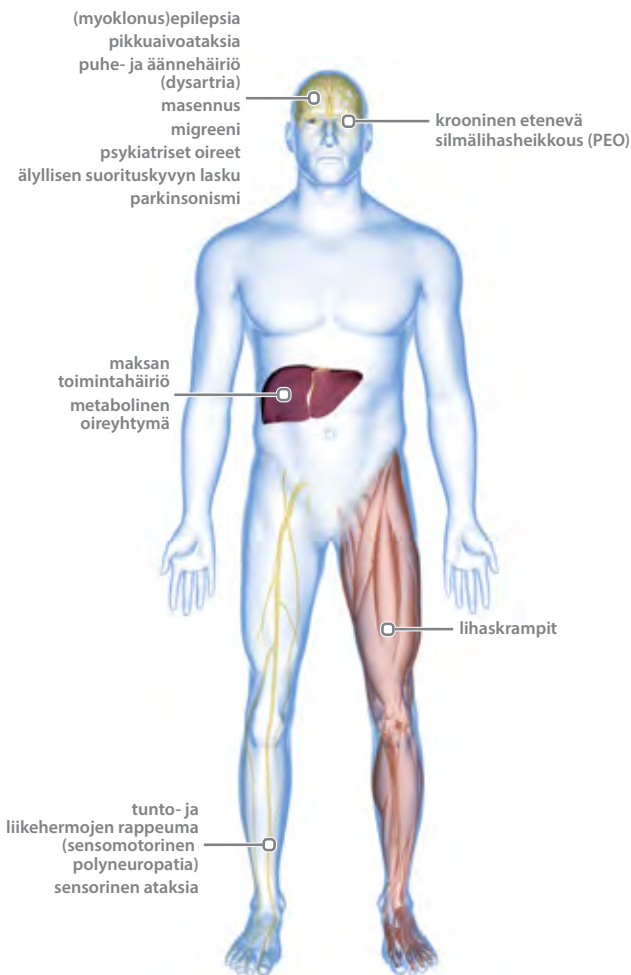
2.9 Mitokondriaalinen resessiivinen ataksiaoireyhtymä (MIRAS)

MIRAS-oireyhtymä on Suomessa yleisin perinnöllinen ataksiasairaus. Tauti tunnetaan kansainvälisessä kirjallisuudessa myös muilla nimillä (SCA-E, pikkuvaivo-epilepsia-oireyhtymä tai SANDO: tuntohermorappeuma, pikkuvaivoataksia, puheenmuodostamisen häiriö ja silmälihaskuivus). MIRAS-oireyhtymä johtuu peittyvästi periytyvistä virheistä POLG-geenissä, jotka johtavat aminohappomuutoksiin proteiineissa – yleisimmät muutokset ovat W748S ja A467T, joista Suomessa W748S selittää lähes kaikki MIRAS-tapaukset. Suomessa joka 110. henkilö kantaa tietämättään MIRAS-geenivirhettä. MIRAS-oireyhtymä on peittyvästi periytyvä, ja se puhkeaa vain, jos geeni peritään molemmilta vanhemmilta.

Useimmilla sairastuneilla taudin pääoireina ovat liikkeiden koordinaation häiriöt (ataksia) ja ääreishermoston rappeuma. Hermorappeuma alkaa usein varpaiden ja jalkapohjien tuntokuivumalla edeten alaraajoissa ylöspäin ja yläraajoihin.

MIRAS-oireyhtymä on etenevä, ja taudinkulku vaihteleva. Alkumisikä voi vaihdella lapsuudesta myöhäiseen aikuisikään. MIRAS-oireyhtymästä voi tunnistaa kolme muotoa:

Mitokondriaaliset ataksiat



- **Nuoruusiän MIRAS-epilepsiamuoto** alkaa yhtäkkiesti aiemmin terveellä teini-ikäisellä henkilöllä usein hengitystieinfektion jälkeen vaikeana epileptisenä kohtauksena (status epilepticus), johon lääkkeet tehoavat huonosti. Tautiin voi liittyä myös lapsuusiän migreeni ja/tai masennus. Vuosien myötä sairastuneille kehittyy myös tuntohermorappeuma, pikkuaivoataksia ja muita myöhäis-MIRAS-muodon oireita. MIRAS-oireyhtymän aikainen tunnistaminen on tärkeää etenkin epilepsian hoitovalinnoissa, sillä epilepsialääkkeenä käytettävä valproaatti voi aiheuttaa MIRAS-oireyhtymää sairastaville vaikean maksavaurion, eikä valproaattia siksi tule hoidossa käyttää. Aiemmin terveen nuoren äkillisesti alkaneessa vaikeassa epilepsiassa suositellaan yleisimpien POLG-geenivirheiden poissulkua ennen valproaattihoidon aloittamista.
- **Aikuisiän MIRAS-muoto** on yleisin, ja se alkaa 20–30 vuoden iässä tasanapainovaikeuksilla erityisesti pimeässä. Taudin oireita ovat sensorinen (selkäydin- tai hermoperäinen) ataksia, pikkuaivorappeuma, puhe- ja äännehäiriö (dysartria), ääreishermoston rappeuma erityisesti tuntohermoissa (sensorinen tai aksonaalinen neuropatia) ja epilepsia. Henkilöillä voi esiintyä psyykkisiä häiriöitä, älyllisen toimintakyvyn heikkenemistä ja/tai epilepsiaa, joka on usein vaikeahoitoinen. Muita MIRAS-muodossa tavattavia oireita ovat mm. migreeni, lihasheikkous, silmien liikehäiriöt, silmälihasheikkous ja lihaskrampit.
- **Myöhäis-MIRAS-muoto** alkaa 40–70 vuoden iässä tuntohermojen rappeumalla, johon voi liittyä sekä pikkuaivoataksia että sensorinen (selkäydin- tai hermoperäinen) ataksia. Silmän liikehäiriöt, mm. etenevä silmälihasheikkous, on yleisintä tässä MIRAS-muodossa. Myöhäis-MIRAS-muotoa sairastaville voi kehittyä myös Parkinsonin taudin oireita.

MIRAS-oireyhtymään sairastuneilla ei esiinny verkkokalvon pigmenttirappeumaa eikä Leighin oireyhtymää. Myös MNGIE-oireyhtymässä (luku 2.14) esiintyy ataksiaa ja ääreishermoston rappeumaa, mutta sen vallitsevia kliinisiä oireita ovat ruuansulatusjärjestelmän ja lihaksiston oireet ja voimakas kakeksia. MIRAS-oireyhtymää sairastavat ovat puolestaan useasti ylipainoisia ja siihen liittyy myös aikainen menopaussi.

Ääreishermoston rappeuma voi olla motorinen, sensorinen tai molempia. Siihen liittyy kudoksenäytteessä havaittava suurien ja pienten aksoneiden

eli hermon viejähaarakkeiden kato sekä vaikea hermonsisäinen arpeutuminen (fibroosi).

Hoito on oireenmukaista. Epilepsia liittyy nopeasti etenevään sairauteen, ja siksi sen hoito on tärkeää. Jopa ehkäisevää lääkohoitoa (bentsodiatsepiinit) tulee harkita. Mikäli selkäydinnesteessä on alentunut tetrahydrofolaattipitoisuus, on syytä harkita foliinihapposubstituutiota.

2.10. Imeväisiässä alkava pikkuaivo- ja selkäydinperäinen ataksia (IOSCA)

IOSCA (*Infantile Onset SpinoCerebellar Ataxia*) on imeväisiässä alkava, vaikea etenevä keskus- ja ääreishermostoa vaurioittava sairaus. Sairaus alkaa yleensä reilun vuoden iässä, kun aiemmin terveelle lapselle ilmaantuu hypotoniaa, ataksiaa ja tahattomia, poikkeavia liikkeitä (atetoosia). Leikki-iässä todetaan kuulovamma ja silmälihashalvaus (oftalmoplegia), ja myöhemmin kehittyä myös näköhermon surkastuma. Liikuntakyky heikkenee ataksian ja ääreishermoston rappeuman (neuropatia) vuoksi. Sairastuneet tarvitsevatkin useimmiten liikkumisen apuvälineitä, kuten pyörätuolin, viimeistään aikuisiässä. Epilepsia puhkeaa monille. Se on yleensä vaikeahoitoinen ja johtaa aivotaudin pahenemiseen. Älyllinen suoriutuskyky heikkenee sairauden etenemisen myötä, ja isäksi monilla on psyykkisiä ongelmia. Tyttöjen toissijaiset sukupuoliominaisuudet kehittyvät huonosti sukihormonivajeesta johtuen. Pojilla sukihormonivajetta ei esiinny.

IOSCA-diagnoosi perustuu kliiniseen taudinkuvaan ja geenivirheen osoittamiseen. Magneettikuvauslöydös on taudin alkuvaiheessa normaali, vaikka oireet olisivatkin jo selvät. Myöhemmässä taudin vaiheessa magneettikuvauksessa nähdään pikkuaivojen, aivorungon ja selkäytimen surkastumaa. Veren ja aivo-selkäydinnesteen laktaattiarvot ovat normaallit. Epilepsialääke valproaatti ei sovi sairastuneille, koska se voi aiheuttaa maksa-arvojen nousua ja jopa vakavan maksavaurion.

IOSCA-oireyhtymä kuuluu niin sanottuun suomalaiseen tautiperintöön: tyypillistä IOSCA-oireyhtymää sairastavat henkilöt ovat kaikki suomalaisia. Taudin aiheuttavat geenivirheet *C10orf2*-geenissä, joka koodittaa mitokondrio-DNA:n ylläpitoon osallistuvaa Twinkle-helikaasientsyymiä. IOSCA-oireyhtymä kuuluu mitokondrio-DNA:n depleetio-oireyhtymiin, eli

mitokondrio-DNA:n määrä on geenivirheen vuoksi vähentynyt. Tauti on tosin kudosspesifinen, ja depleetio voidaan todeta aivoissa tai maksassa. IOSCA-oireyhtymä periytyy peittyvästi, ja lähes kaikilla suomalaisilla IOSCA-oireyhtymään sairastuneilla on sama homotsygoottinen mutaatio, joka johtaa aminohappomuutokseen *C10orf2*-geenissä. Lisäksi joillakin henkilöillä, myös muualla kuin Suomessa, on epätyypillinen, joko hyvin varhain tai myöhemmin alkava taudinkuva. Saman *C10orf2*-geenin vallitsevasti periytyvät mutaatiot aiheuttavat aikuisiän silmälihasheikkoutta (PEO-tautia).

Sairauteen ei ole parantavaa hoitoa, vaan hoito on oireenmukaista. Epilepsia on usein vaikeahoitoinen. Valproaattia ei tule käyttää siihen liittyvän akuutin maksavaurioriskin vuoksi.

2.11 Krooninen etenevä ulkoisten silmälihasten heikkous (PEO-tauti)

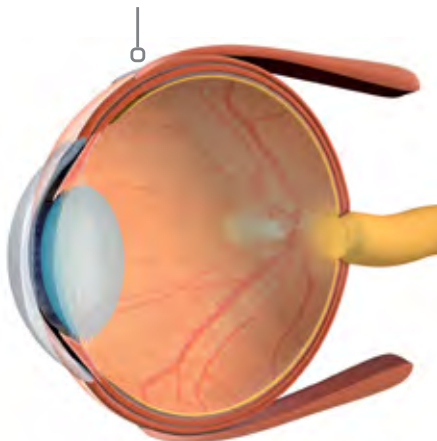
PEO-tautiin liittyy hitaasti etenevä ulkoisten silmälihasten heikkous, joka johtaa silmälihasten toimimattomuuteen ja molemminpuoliseen riippu- luomisuuteen. Luomet alkavat väsyä ja riippua usein jo 20 vuoden iästä lähtien. Niitä ei kuitenkaan useinkaan tunnisteta poikkeaviksi, ennen kuin luomet aiheuttavat näköesteen tai ennen kuin henkilö ei enää pysty kompensoimaan riippuluomisuuttaan esimerkiksi otsalihaksillaan. Silmälihas- heikkous on molemminpuolinen, ja ensioireina voivat olla kaksoiskuvat väsymyksen alaisena. PEO-tautiin liittyy usein myös yleistynyt lihasheikkous ja lihaskramppit sekä alentunut rasituksensietokyky. Alentuneella rasituksen- sietokyvyllä tarkoitetaan sellaista poikkeavaa väsymistä rasituksessa, mikä ei selity yksinään lihasheikkoudella. PEO-tautia sairastavilla voi ilmetä lihas- oireiden lisäksi kuulon heikkenemistä, masennusta, väsymystä, huonoa rasituksensietokykyä ja umpieritysrauhasten poikkeavuuksia.

PEO-tauti voi esiintyä yksinään, tai se voi olla liitännäisoire muissa mitokondriotaudeissa, kuten Kearns-Sayren oireyhtymässä (luku 2.13), ja ataksiaoireyhtymissä, kuten MIRAS:ssa (luku 2.9).

Yleisin syy PEO-taudin taustalla on yksittäinen iso mitokondriaalisen DNA:n osittainen puutos (deleetio). Tämä PEO-taudin muoto ei yleensä pe- riydy. Toinen PEO-taudin muoto on suvuittainen. Se periytyy vallitsevasti tai peittyvästi, ja siihen liittyy suuri määrä erilaisia (multippeleja) mitokondrio-

Krooninen etenevä silmälihasten heikkous

hitaasti etenevä silmälihasten heikkous
riippuluomet (ptoosi)
huono rasituksensieto
lihaskrampit
hyperlipidemia
masennus



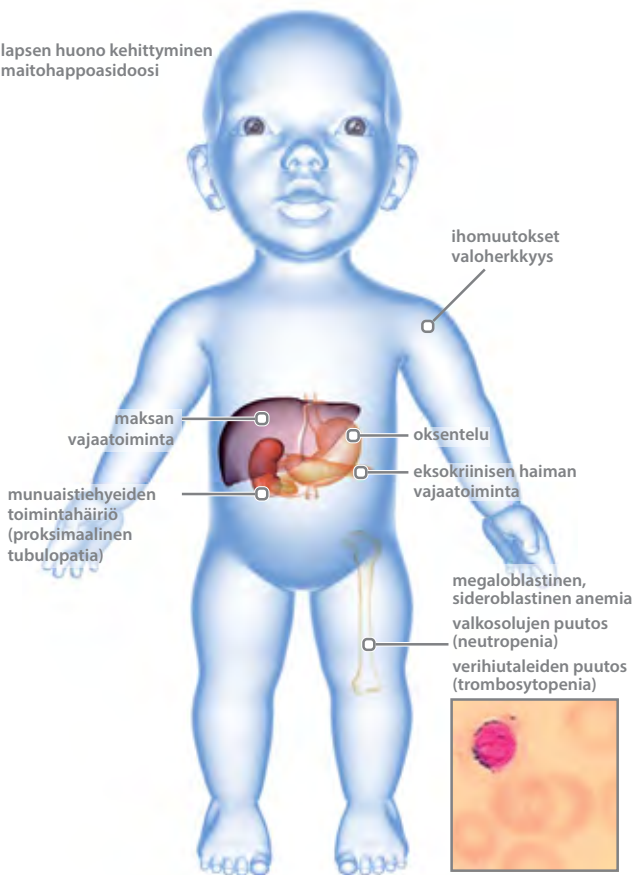
DNA:n deleetioita. Suvuittaista PEO-tautia aiheuttavat mm. *POLG*-, *Twinkle* (*PEO1*), *RRM2B*-, *ANT1*-, *OPA1*-, *TK2*- ja *DGUOK*-geenien virheet.

PEO-tautiin liittyvät mitokondriaalisen DNA:n geenivirheet (yksittäiset tai multipelit) löytyvät vain lihaskoepalan DNA-analyysin avulla. Veren solut eivät kannan näitä muutoksia.

PEO-tautia sairastavat henkilöt kompensoivat riippuluomisuuttaan otsalihaksillaan kulmakarvoja nostamalla, mikä voi aiheuttaa jännityspäänsärkyä. Siksi he hyötyvät usein kirurgisesta silmäluomia kohottavasta leikkauksesta, mutta se tulee suorittaa siihen erikoistuneella klinikalla kokeneen silmäluomikirurgin toimesta. Näin vältetään leikkauksenjälkeisiltä ongelmilta, kuten silmien sulkemisvaikeudelta ja siihen liittyviltä kuivumisongelmilta.

Pearsonin oireyhtymä

lapsen huono kehittyminen
maitohappoasidoosi



2.12 Pearsonin oireyhtymä

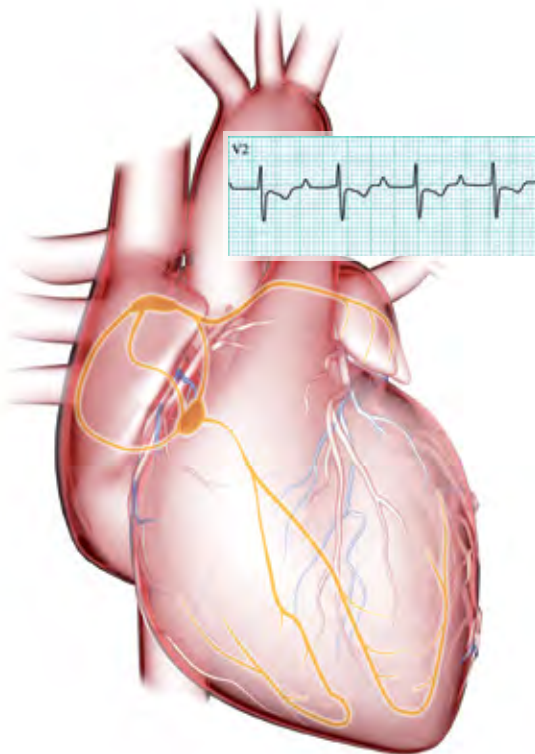
Pearsonin oireyhtymä on harvinainen mitokondriotauti, jonka aiheuttaa yksittäinen suuri mitokondriaalisen DNA:n deleetio, jossa tietystä osasta mitokondrio-DNA-molekyyliä puuttuu osa. Deleetio voidaan todeta Southern blot -analyysillä yleensä veren valkosoluista, koska Pearsonin syndrooman kyseessä ollessa verisolut kantavat geenivirheellistä mitokondrio-DNA:ta. Sairaus ei yleensä ole perinnöllinen, vaan sairastuminen tapahtuu sikiökehityksen aikana.

Pearsonin oireyhtymän oireet alkavat yleensä jo ensimmäisinä elin-kuukausina, jolloin lapsella ilmenee sideroplastinen anemia, oksentelua ja heikko selviytyminen. Anemia on vaikeahoitoinen ja siihen liittyy luuydinsolujen – verisolujen esiasteiden – tyypilliset rakkalamuodostukset (vakuolit). Anemiaa hoidetaan punasolusiirroilla. Valkosolu- ja verihuitalepuutosta esiintyy vaihtelevasti. Haiman vajaatoimintaan liittyvät rasvaiset ulosteet (steatorrhea). Oireita on monien elinten taholta; maksan ja munuaisten vajaatoimintaa, ripulia, ihomuutoksia ja valoherkkyyttä. Maitohapon pitoisuus veressä on kohonnut.

Taudilla on yleensä huono ennuste. Vaikka anemia ensivuosisen jälkeen paranee, suuri osa sairastuneista menehtyy jo varhaislapsuudessa. Ne, jotka selviävät aikaisesta vaiheesta, voivat myöhemmin sairastua neurologiseen oireistoon, johon liittyy hypotoniaa, kehityksen viivästymää, ataksiaa ja Leighin oireyhtymä (luku 2.1). On myös mahdollista, että oirekuva muuttuu toiseksi mitokondriaalisen DNA:n deleetio-oireyhtymäksi, Kearns-Sayren oireyhtymäksi (luku 2.13).

Hoido on oireenmukaista sisältäen verensiirtoja ja entsyymihoitoja, joilla pyritään parantamaan haiman vajaatoimintaa. Säännöllistä neurologisten oireiden ja munuaisten tubulopatian seuranta suositellaan. Mikäli sydämen johtumishäiriöitä ilmenee, suositellaan rytmihäiriötahdistimen asentamista.

Kearns-Sayren oireyhtymään liittyvä sydämen johtumishäiriö



2.13 Kearns-Sayren oireyhtymä

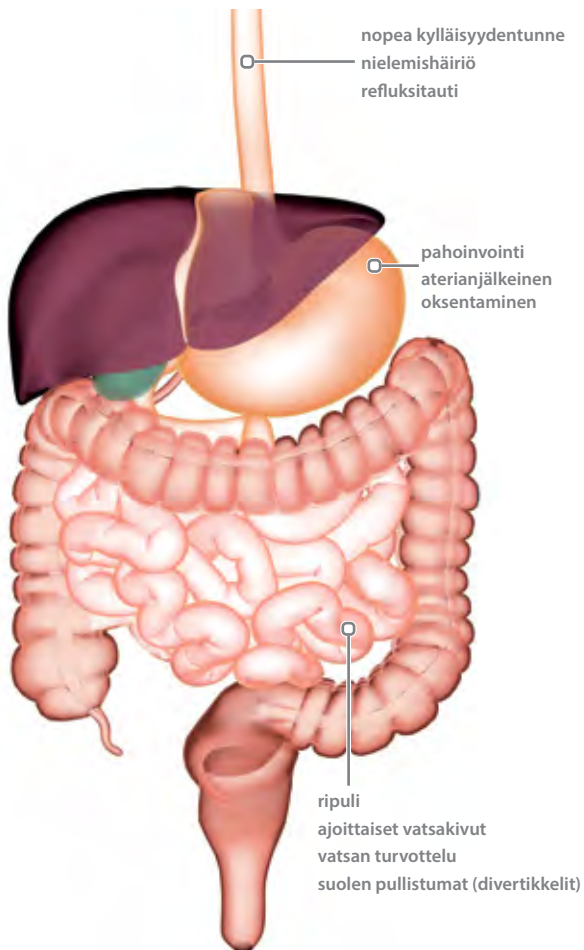
Kearns-Sayren oireyhtymä alkaa tyypillisesti ennen 20 vuoden ikää verkkokalvon pigmenttiskastumalla (retinopatia) ja etenevällä ulkoisten silmälihasten heikkoudella (PEO). Kearns-Sayren oireyhtymään kuuluu lisäksi jokin seuraavista oireista: sydämen johtumishäiriö, kohonnut aivo-selkäydinnesteen proteiinipitoisuus tai pikkuaivoataksia. Muita oireita voivat olla raajojen tyviosiin painottuva lihasheikkous, huono rasituksensietokyky, kuurous, nielemishäiriö, munuaistiehytperäinen happamuus (tubulaarinen asidoosi), diabetes, kasvuhormonin puute, lisäkilpirauhasten vajaatoiminta tai jokin muu umpierityshäiriö. Lihaksesta otetun koepalan tutkimuksessa havaitaan mitokondriokertymistä johtuvia repalesyitä (ragged red fibres).

Kuten Pearsonin oireyhtymän (luku 2.12) ja PEO-taudin (luku 2.11), myös Kearns-Sayren oireyhtymän aiheuttaa yksittäinen suuri mitokondriaalisen DNA:n osittainen puutos, deleetio. Taudin ilmiäisussa onkin yhteneväisyyksiä näiden tautien kanssa. Deleetiolöydös on nähtävissä vain lihaksen koepalasta, ja esimerkiksi veren mitokondrio-DNA:n tutkimus voi antaa normaalin löydöksen. Lihaksen koepalassa näkyy yleensä myös mitokondriotaudille tyypillisiä repalesyitä.

Mitokondrio-DNA:n yksittäiset deleetiot ovat yleensä sikiökehityksessä tapahtuvia mutaatioita eivätkä tyypillisesti periydy.

Sairauden seurantaan kuuluvat neurologinen, endokrinologinen tutkimus sekä sydämen ja silmien tutkimus. Sydämen johtumishäiriöt tulee hoitaa välittömästi ja huolellisesti, sillä tahdistin voi pelastaa sairastuneen hengen. Silmälihasten leikkaukset voivat olla tarpeen henkilöillä, joilla on vaikea riippuluomi. Sisäkorvaistutuksesta voi olla apua, mikäli henkilöllä on hermoperäinen kuulovika. Umpierityksen häiriöitä voidaan puolestaan hoitaa hormonikorvaushoidolla. Fysioterapia parantaa ja ylläpitää lihasvoimaa sekä rasituksen sietokykyä.

MNGIE-oireyhtymään liittyvät ruuansulatusjärjestelmän oireet



2.14 Mitokondriaalinen hermosto-suoli-aivo oireyhtymä (MNGIE)

Mitokondriaalinen neurogastrointestinaalinen aivotauti (MNGIE) eli mitokondriaalinen hermosto-suoli-aivo-oireyhtymä todetaan yleensä 5–30 vuoden iässä ruuansulatuskanavan lihasten heikkoudesta johtuvien oireiden perusteella. Oireita ovat nopea kylläisyyden tunne, pahoinvointi, nielemishäiriö, mahalaukun ja ruokatorven takaisinvirtaus (refluksi), aterianjälkeinen oksentelu, ajoittaiset vatsakivut ja/tai vatsan turvottelu sekä ripuli, joka johtaa usein vakavaan laihtumiseen. Kliininen diagnoosi perustuu edellä mainittuihin ruuansulatuskanavan oireisiin sekä neurologisiin oireisiin, joihin kuuluvat riippulumisuus, silmälihasten heikkous tai aivojen valkean aineen sairaus. Lisäksi kuulon heikentymistä, ääreishermoston rappeumaa ja lihasheikkoutta esiintyy useimmilla sairastuneista. Osa MNGIE-oireyhtymää sairastavista on myös lyhytkasvuisia, ja heillä saattaa olla anemia, maksakirroosi, autonomisen hermoston toimintahäiriöitä, rakon toimintahäiriöitä, sydänlihastauti ja sydämen johtumishäiriöitä, veren maitohappoisuutta tai suolen divertikkelejä.

MNGIE-oireyhtymä on harvinainen peittyvästi periytyvä mitokondriotauti, joka johtuu tymidiinifosforylaasin puutoksesta. Tymidiinifosforylaasin puutos johtaa joko tymidiinin tai deoksiuridiinin tai molempien kohonneisiin pitoisuuksiin, ja niiden seurauksena mitokondrio-DNA:n multippeleihin deleetioihin, depleetioon ja pistemutaatioihin. MNGIE-diagnoosi tehdään plasman tymidiini- ja deoksiuridiinimittauksen perusteella. Diagnoosi voidaan varmistaa myös huomattavasti alentuneen tymidiinifosforylaasin pitoisuuden tai *TYMP*-geenin geenivirheiden perusteella. Lihaksen koepalan löydöksenä voi olla punaisia repalesyitä sekä yksittäinen tai usean hengitysketjuentsyymien puute.

Säännöllinen sydämen, silmien ja sisäelinten tutkiminen on suositeltavaa. Hoito on toistaiseksi oireenmukaista. Ravitsemuksesta huolehtiminen on tärkeää. Ravinto voidaan joutua antamaan joko mahalaukkuavanteen (gastrostomia) kautta tai suonensisäisenä. Pahoinvointia ja oksentelua tulee lääkittää. Hermoston rappeumaan liittyviä oireita voidaan lievittää. MNGIE-oireyhtymän ennuste on huono, sillä vaikea kakeksia ja suoliston pseudo-obstruktio voivat johtaa ennen aikaiseen kuolemaan.

Hematopoeettiset kantasolusiirrot voivat palauttaa tymidiinifosforylaation aktiivisuuden ja parantaa sekä tymidiinitasoa että sairastuneen vointia. Kantasolusiirrot ovat kuitenkin raskaita ja riskialttiita hoitoja erityisesti vaikeasti sairaille henkilöille. Varhain taudinkulussa tehtyjen kantasolusiirtojen vaikutuksia tutkitaan parhaillaan.

2.15 Mitokondrio-DNA:n depleetio-oireyhtymä

Mikäli kudoksissa on hyvin vähän mitokondrio-DNA:ta, se johtaa vaikeaan kudoksen toimintahäiriöön. Näitä sairauksia kutsutaan mitokondrio-DNA:n depleetio-oireyhtymiksi (MDS), jotka voivat esiintyä vain yksittäisissä kudoksissa ja ovat tyypillisesti hyvin vaikeita. Lasten MDS voi ilmetä aivoissa ja maksassa, jolloin syy taustalla voi olla geeneissä DGUOK, RRM2B tai MPV17. Varhaislapsuuden vaikea lihasheikkous-MDS johtuu TK2-geenin puutoksista.

Tymidiinikinaasi 2:n (TK2) puutoksesta johtuva mitokondriaalinen lihassairaus

TK2-puutos aiheuttaa vaikean varhaislapsuuden lihassairauden. Lapsi on syntyessään hyväkuntoinen, mutta oireet alkavat muutaman kuukauden tai vuoden iässä etenevänä vaikeana lihasten rappeutumisena, joka johtaa liikunnallisten taitojen menetykseen ja lapsen menehtymiseen usein jo ensimmäisten elinvuosien aikana. Joillakin lapsilla on esiintynyt taudin myöhäisvaiheessa myös keskushermoston oireita, kuten epileptisiä kohtauksia.

Sairauden syynä ovat mutaatiot TK2-geenissä, jotka aiheuttavat tymidiinikinaasi 2 -entsyymin puutoksen, joka johtaa edelleen mitokondrio-DNA:n vähenemään (depleetio). Laboratoriotutkimuksissa sairastuneiden henkilöiden kreatiinikinaasiarvot (CK) ovat koholla jopa kymmenkertaisesti, ja myös laktaattiarvot voivat olla kohonneita. Lihaskoepalan mikroskooppisessa tutkimuksessa löydös voi vaihdella lievista lihastautimuutoksista huomattavaan lihasrappeutumaan. Tyypillisesti nähdään sytokromi-c-oksideasi-negatiivisia (COX) syitä. Biokemiallisessa tutkimuksessa todetaan useiden hengitysketjuentsyymien puutoksia.

Sairauden diagnoosi perustuu tyypilliseen kliiniseen kuvaan, kohonneisiin kreatiinikinaasiarvoihin, lihaskoepalan löydöksiin, mitokondrio-DNA:n depleetion osoittamiseen sekä geenimuutosten osoittamiseen *TK2*-geenisä. Sairaus periytyy peittyvästi. Parantavaa hoitoa ei toistaiseksi ole, vaan hoito on oireenmukaista ja tukevaa.

2.16 GRACILE-oireyhtymä

GRACILE-oireyhtymän nimi muodostuu englanninkielisistä sanoista **G**rowth **R**estriction (kasvuhäiriö), **A**minoaciduria (aminohappovirtsaisuus), **C**holestasis (sappitukos), **I**ron overload (raudan kertyminen), **L**actacidosis (maitohapposidoosi) ja **E**arly death (varhainen menehtyminen). Se on suomalaiseseen tautiperintöön kuuluva, vastasyntyneen vaikea monielinsairaus, jonka ensioireena on huomattava sikiön kasvuhäiriö. Lapsi syntyy hyväkuntoisena, mutta sairauden oireet alkavat heti ensimmäisenä elinvuorokautena tehohoitoa vaativana maitohappoisuutena. Lisäksi esiintyy munuaisten tiehyeiden ja maksan toiminnanhäiriötä. Sairauden ennuste on hyvin huono; lapsi menehtyy viimeistään muutaman kuukauden sisällä.

Sairauden diagnoosi perustuu geenidiagnostiikkaan. Suomessa GRACILE-oireyhtymä johtuu yksittäisestä homotsygoottisesta peittyvästi periytyvästä mutaatiosta *BCS1L*-geenissä, joka johtaa *S78G*-aminohappomutokseen. Muissa maissa esiintyy monenlaisia *BCS1L*-geenin mutaatioita, jotka aiheuttavat erilaisia, yleensä lievempiä taudinkuvia.

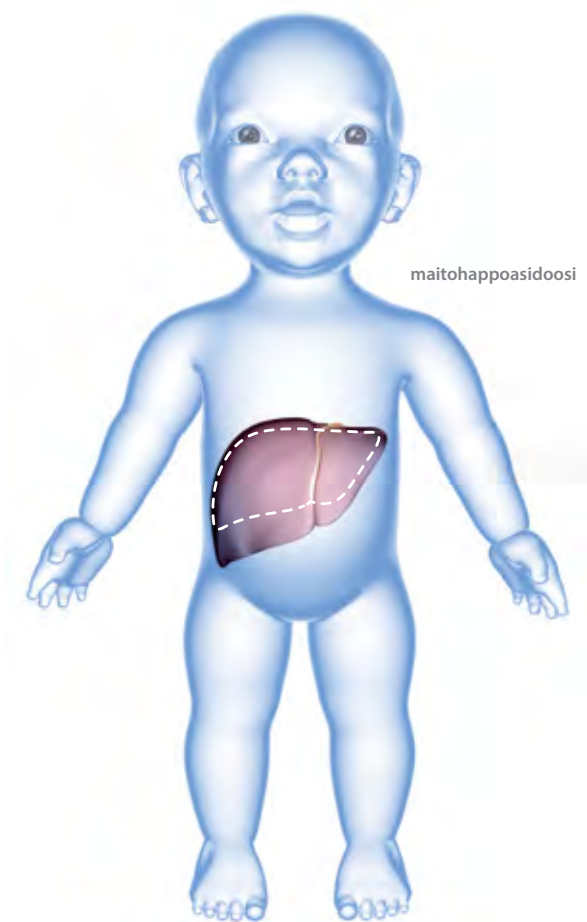
BCS1L-geenin tuottama proteiini toimii hengitysketjun kompleksin III kokoojana, joten *BCS1L*-geenivirheet johtavat hengitysketjukompleksi III:n toimintahäiriöön.

GRACILE-oireyhtymään ei ole parantavaa hoitoa, vaan hoito on oireenmukaista ja keskittyy happamuuden korjaamiseen ja munuaisten kautta tapahtuvien menetysten korvaamiseen. Sairautta tutkitaan aktiivisesti tautimekanismien selvittämiseksi ja hoitomenetelmien kehittämiseksi.

3

Erotusdiagnostiikka

Glykokeenin kertymäsairaus tyyppi I A



3 Erotusdiagnostiikka

Erityisesti mitokondriotautiin viittaavia oireita on kuvattu luvussa 1. Mitokondriotaudin diagnoosiin päästään kuitenkin vain harvoin pelkkien kliinisten oireiden perusteella, sillä oireet voivat vaihdella ja oireita voi ajan kuluessa kertyä lisää, jolloin henkilölle kehittyy mitokondrio-oireyhtymä kaikkine oireineen.

Mitokondriotaudit eivät yleensä aiheuta synnynnäisiä epämuodostumia (dysmorfoita) muutamaa poikkeusta lukuunottamatta (esim. pyruvaattidehydrogenaasikompleksin puute).

Mitokondriotaudin yleisin verestä mitattava merkkiaine on veren maitohappopitoisuus. Normaali laktaattipitoisuus ei kuitenkaan sulje pois mitokondriotautia. Vastaavasti kohonneet laktaattipitoisuudet voivat johtua paitsi mitokondriotaudista, myös vaikeuksista verinäytteen otossa, epilepsiahoituksesta, hapenpuutteesta, sydämen vajaatoiminnasta, tietyistä lääkkeistä (esim. biguanidit), päihtymyksestä (esim. etanoli) tai tiamiinin puutteesta.

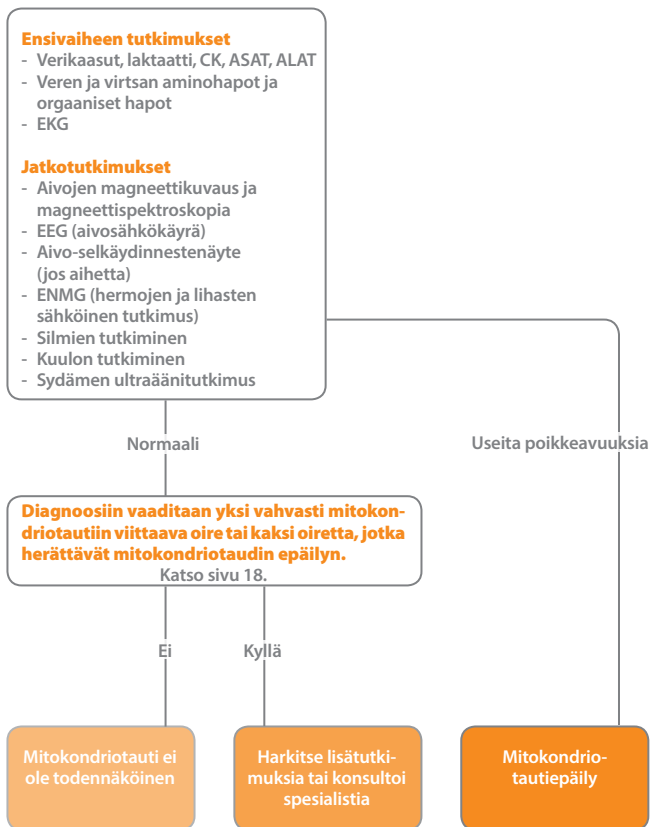
Suurin osa muista metabolisista oireyhtymistä, joissa laktaattipitoisuus voi olla koholla, kuten pitkäketjuisten rasvahappojen häiriöt, orgaanishappovirtsaisuudet, biotiinin aineenvaihdintahäiriöt, glykogenoosi IA ja glukoneogeneesin häiriöt, voidaan poissulkea kliinisten oireiden tai aineenvaihduntatutkimusten avulla. Kun akuutisti sairaalta lapselta on otettu virtsa- ja verinäytteet, suonensisäinen biotiini- ja tiamiinilisä on syytä aloittaa heti odottamatta mahdollista diagnoosia harvinaisista biotiini- tai tiamiinihäiriöistä. Varhain aloitettu vitamiinilisä voi ehkäistä taudin etene-
misen ja vaikeiden oireiden puhkeamisen.

Lopullinen mitokondriotautidiagnoosi voidaan tehdä soveltuvan kudos-
biokemiallisten, histokemiallisten ja/tai molekyylogeneettisten tutkimusten perusteella.

4

Ensivaiheen tutkimukset

Diagnostiikan kulku kaaviona



4 Ensivaiheen tutkimukset

Koska mitokondrioita on lähes kaikissa soluissa, mitokondriotautilia epäiltäessä on monesti tutkittava useita eri elimiä. Henkilöllä saattaa olla esimerkiksi oireeton sydänlihassairaus tai rytmihäiriöitä, minkä vuoksi sydämen tutkimus on tarpeen. Maksan ja munuaisten toiminta tulee tarkistaa säännöllisesti. Kliiniset oireet määrittävät sen sijaan sen, ovatko aivojen kuvantamistutkimukset tai silmätutkimukset tarpeellisia. Mikäli henkilöllä on kaksi mitokondriotautiin viittaavaa tai yksi vahvasti mitokondriotautiin viittaava oire, on mitokondriotautilia syytä epäillä.

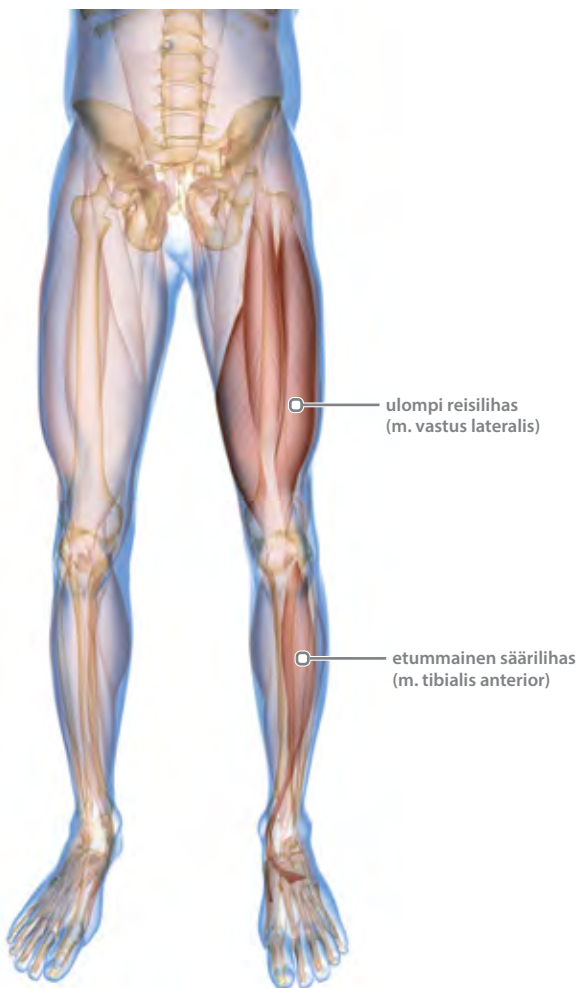
Lisäverikokeet, virtsakokeet sekä aivo-selkäydinnesteenäytteen tutkimukset voivat auttaa mitokondriotaudin erottamisessa muista oireyhtymistä. Mitokondriotautiin viittaavat veren tai aivo-selkäydinnesteen kohonnut laktaatti- tai alaniinipitoisuus ja laktaatti-pyruvaattisuhde. On huomattava, että normaali veren laktaattipitoisuus ei poissulje mitokondriotautilia. Kohonneita kreatiinikinaasipitoisuuksia (CK) todetaan joskus niillä mitokondriotautilia sairastavilla, joilla on lihaksessa ilmenevä sairaus. Korkeat CK-pitoisuudet liittyvät tällöin lihaksen mitokondrio-DNA:n vähenemistautiin, joka edelleen liittyy *TK2*-geenivirheisiin. Virtsan orgaanisten happojen analyysi voi osoittaa esimerkiksi kohonneita sitruunahappokierron välituotteiden, kuten fumaarihapon ja alfaketoglutaarihapon, pitoisuuksia. Muita biokemiallisia tutkimuksia ovat virtsan aminohappoanalyysi sekä suun kautta annettavan glukoosin sietokykytesti. Virtsan aminohappoanalyysi voi osoittaa yleistyneen aminohappovirtsaisuuden, ja glukoositesti suoritetaan henkilöille, joilla on normaali laktaattipitoisuus.

Uusi verestä mitattava biomarkkeri, fibroblastikasvutekijä 21 (FGF-21), on tärkeä lisä lihasoireisten mitokondriotautien diagnostiikkaan. Sen merkitystä muissa mitokondriotaudeissa tutkitaan parhaillaan.

5

Lihaskoepala

Lihaskoepalan ottokohdat



5 Lihaskoepala

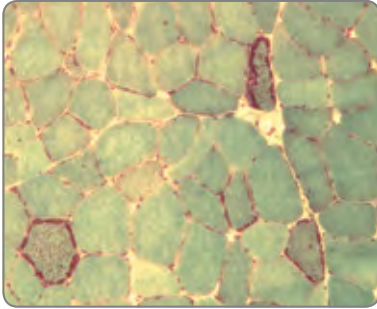
Diagnostiikan kulmakivenä on luurankolihaksesta otettava koepala histologiin ja biokemiallisiin tutkimuksiin. Henkilöiltä, joilla on tunnettu äitien kautta periytyvä oireyhtymä, kuten LHON (luku 2.3), MELAS (luku 2.5) tai MERRF (luku 2.7), voidaan tutkia kyseisiin oireyhtymiin liittyvät mitokondrio-DNA:n pistemutaatiot suoraan veren solujen DNA:sta. MELAS-mutaatio (m.3243A>G) voi kuitenkin valikoitua pois verestä vuosien myötä, ja siksi normaali MELAS-mutaatiotutkimus sairastuneen aikuisen verestä ei varmuudella poissulje MELAS-mutaation olemassaoloa. Veren analyysiä luotettavamman MELAS-geenitestin voi tehdä virtsan epiteelisoluista.

Aikuisilta otetaan useimmin neulanäyte tai pala nelipäisestä reisilihaksesta leikkaushaavan kautta. Lapsilta lihaskoepala otetaan nukutuksessa. Toinen vaihtoehto on paikallispuudutuksessa ihon läpi suoritettava koniotomiakoepala etumaisesta säärilihaksesta.

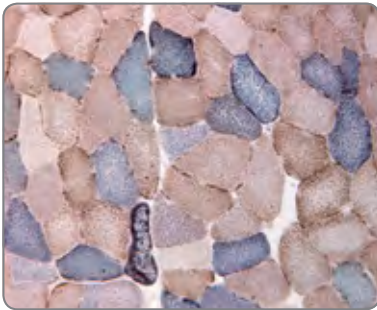
Biokemialliset analyysit voidaan tehdä joko tuoreesta tai pakastetusta kudoksenäytteestä. Tuoreesta lihaskudoksesta tehty analyysit ovat luotettavimpia, sillä tällöin voidaan mitata koko energiantuotantojärjestelmän aktiivisuus. Mikäli näyte pakastetaan, se tulee pakastaa välittömästi näytteenoton jälkeen. Tuoreen näytteen analyysi tulee tehdä mieluiten kahden, mutta viimeistään neljän tunnin kuluessa näytteenotosta.

Näytteenotto tulee kuljetuksellisista ja menetelmällisistä syistä tehdä siihen erikoistuneessa yksikössä. Tämä ei aina ole mahdollista maantieteellisistä syistä. Pienikin muutos tutkimusprotokollassa voi kuitenkin aiheuttaa sen, että tulos on epäluotettava, ja joudutaan ottamaan uusi lihaskoepala.

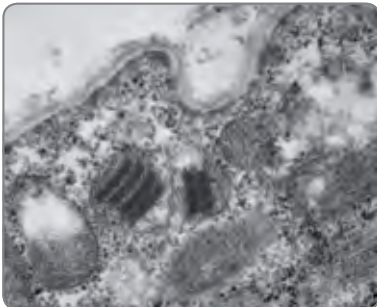
Mitokondrion toimintahäiriöön liittyviä poikkeamia



Punaiset repalesyyt



*COX-negatiivisten ja
COX-positiivisten syiden
mosaiikkikuvio*



*Poikkeavia mitokondrioita,
joissa poikkeavia kappaleita,
inklusioita*

5.1 Lihaskoepalan mikroskopiautkimus

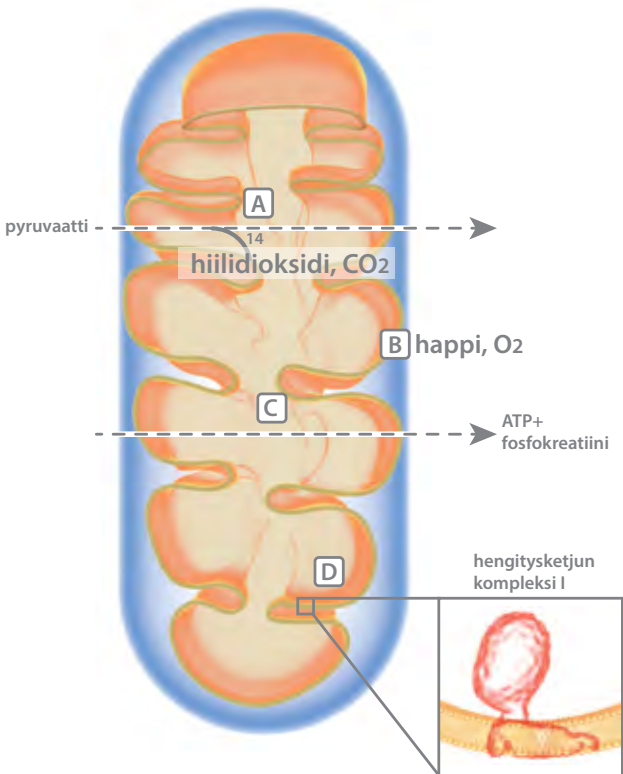
Patologin suorittama lihaspalan valomikroskooppinen tutkimus voi osoittaa merkkejä mitokondriotaudista. Gomorin trikromi -värjäys värjää mitokondriot ja voi näyttää lihaksen solukalvon alaisen kertymän punaiseksi värjäytyneitä mitokondrioita, joita kutsutaan repalesyiksi (RRF). Löydös on tyypillinen henkilöillä, joilla on mitokondrio-DNA:n tRNA-pistemutatioita tai suuria deleetioita. Mitokondriotautia sairastavilla voidaan todeta myös lihassyiden surkastumaa, lihassolun soluliman rasvan ja glykokeenin kertymistä tai syytyyppien epätasapainoista esiintymistä.

Lihaksen jääleikkeestä voidaan histokemiallisesti värjätä sytokromi-c-oksidaasin aktiivisuutta, yksin tai yhdessä sukkinaattidehydrogenaasin (SDH) aktiivisuuden kanssa. Värjäyksen voimakkuus riippuu mitatun entsyymin aktiivisuudesta ja voi siis osoittaa taudin taustalla olevan biokemiallisen puutoksen. Säikeiden värjäytyminen voi olla mosaiikkimaista riippuen mitokondriaalisen DNA:n mutaatioiden heteroplasmia-asteesta, eli siitä, kuinka paljon mutaatiota kantavaa mitokondrio-DNA:ta yksittäisessä lihassyssä on.

Elektronimikroskooppia käytetään, kun tutkitaan tarkemmin epänormaalien mitokondrioiden rakennetta, niiden sijaintia ja muotoa sekä sisärakennetta. Mitokondriotautia sairastavilla lapsilla esiintyy harvoin tyypillisiä RRF-syitä, ja lihasten histologia ja histokemia voivat olla normaaleja. Elektronimikroskooppinen tutkimus kuitenkin usein paljastaa tavallisesta poikkeavan mitokondrioiden määrän tai rakenteen. Aikuisilla histologiset löydökset ovat usein huomattavia, sekä valomikroskooppisesti että mitokondrioiden hienorakenteessa.

Mitokondriotoiminnan mittaustapoja

- A radioaktiivisuuteen perustuva hiilidioksidin muodostus
- B hapenkulutus
- C spektrofotometrinen ATP:n ja fosfokreatiinin muodostus
- D spektrofotometrinen entsyymiaktiivisuuden mitta



5.2 Biokemiallinen diagnostiikka

Mitokondrion energiaa tuottavan järjestelmän aktiivisuus voidaan mitata kudoksista. Diagnostiikassa käytetään yleensä luurankolihas kudosta, sillä lihaksessa on paljon mitokondrioita ja useimmilla henkilöillä on oireita juuri luurankolihasissa. Aina tauti ei kuitenkaan ilmene lihaksessa. Sydän- tai maksaoireisilla henkilöillä koepala juuri näistä kudoksista voi olla informatiivinen. Myös sairastuneen ihon koepalasta kasvatettuja fibroblasteja voidaan tutkia. Kasvatetut fibroblastit, joissa biokemiallinen vika on todettu, ovat ensiarvoisen tärkeitä tutkimuksen kannalta.

Mitokondrion toimintaa voidaan mitata useilla eri tavoilla, kuten määrittämällä niiden hapenkulutusta, ATP:n ja fosfokreatiinin (PCr) tuotantoa sekä yksittäisten entsyymien ja entsyymikompleksien aktiivisuutta. Lihaksesta tehtäviin diagnostisiin rutiinimittauksiin kuuluu myös hiilidioksidin tuotannon mittaaminen eri substraateilla radioaktiivisin menetelmin, ravintoperäisiin aineenvaihduntatuotteisiin perustuva hapenkulutuksen mittaaminen ja ATP:n, entsyymien ja entsyymikompleksien spektrofotometrinen analyysi. Lisäksi voidaan käyttää muita diagnostisia keinoja, kuten proteiinien tutkimusta Blue native -geelielektroforeesin tai Western Blot -menetelmän avulla. Myös koentsyymi Q:n (CoQ) pitoisuutta on tärkeää mitata, sillä sen puutosta voidaan hoitaa.

On suositeltavaa, että biokemialliset löydökset pyritään varmistamaan geenitestein entsyymidiagnostiikan jälkeen.

6

Biokemiallisten tulosten tulkinta

Biokemialliset löydökset lapsella, jolla on kompleksi I:n puutos

Substraatin oksidaationopeus	Aktiivisuus	Viitearvot	Yksiköt
1. [1-14C] pyruvaatti + malaatti	1.60	3.9 - 6.94	nmolCO2/h.mUCS
2. [1-14C] pyruvaatti + karnitiini	2	3.89 - 7.28	nmolCO2/h.mUCS
3. [U-14C] malaatti + pyruvaatti + malonaatti	1.26	4.2 - 7.64	nmolCO2/h.mUCS
4. [U-14C] malaatti + asetyylikarnitiini + malonaatti	1.81	4.73 - 8	nmolCO2/h.mUCS
5. [U-14C] malaatti + asetyylikarnitiini + arseniitti	1.76	1.75 - 7.64	nmolCO2/h.mUCS
6. [1,4-14C] sukkiinaatti + asetyylikarnitiini	1.32	2.12 - 5.05	nmolCO2/h.mUCS

ATP + fosfokreatiinin tuotantonopeudet

ATP + fosfokreatiinin tuotanto pyruvaatista	19.8	34.5 - 67.5	nmol/h.mUCS
---	------	-------------	-------------

Entsyymiaktiivisuus

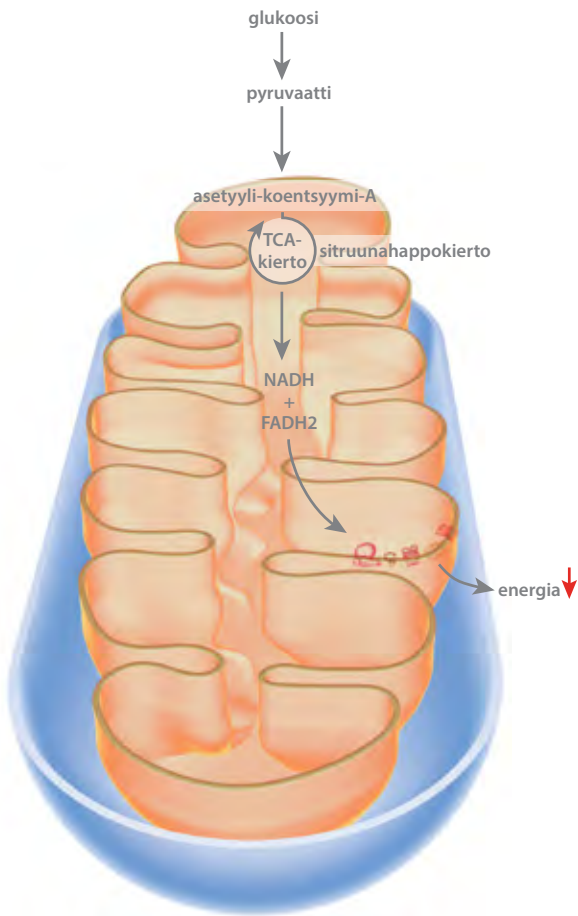
Kompleksi I	53	100 - 401	U CS
Kompleksi II	489	335 - 749	S
Kompleksi III	2896	2200 - 6610	U CS
Kompleksi II + III (Sukkiinaatti: sytokromi-c- oksidoreduktaasi, SCC)	493	300 - 970	CS
Kompleksi IV	1457	810 - 3120	CS
Kompleksi V (ATPaasi)	290	161 - 711	mU/UCOX
Pyruvaattidehydrogenaasi (PDHc)	24	33.6 - 122	mU/U CS
Sitraattisyntaasi	86	37.4 - 162	mU/mg

6 Biokemiallisten tulosten tulkinta

Mitokondrioiden energiantuotantoon liittyvien luurankolihasentsyymien ja entsyymikompleksien mittaustulosten tulkinta ei ole yhtä helppoa kuin joidenkin muiden metabolisten sairauksien kohdalla, koska sairastuneiden henkilöiden ja verrokkien arvot voivat poiketa toisistaan hyvin vähän. Joissakin tapauksissa sairastuneiden arvot voivat olla jopa päällekkäisiä verrokkien arvojen kanssa. Toisaalta entsyymien tai entsyymikompleksin normaali aktiviteetti ei aina sulje pois mitokondriotautia. Tutkijan tuleekin ottaa huomioon biokemiallisten tulosten merkityksen tulkinnassa myös muita lisäanalyyssejä, kuten aineenvaihduntatuotteiden määrä virtsassa, veressä tai aivo-selkäydinnesteessä, lihaskoepalan patologiset tutkimukset, geenitutkimukset sekä tarkka oirekuva.

Seuraavissa luvuissa käsitellään biokemiallisia löydöksiä, joihin liittyy heikentynyt ravintoperäisten aineenvaihduntatuotteiden hapetusnopeus ja alentunut ATP:n tuotanto, sekä yksittäisiä tai useamman entsyymin puutoksia.

Häiriintynyt mitokondrion energiantuotanto



6.1 Heikentynyt aineenvaihduntatuotteiden hapettuminen ja alentunut ATP:n tuotanto

Tavallisin biokemiallinen löydös henkilöillä, joilla epäillään mitokondriotautia, on heikentynyt ravintoperäisten aineenvaihduntatuotteiden hapetusnopeus. Siihen liittyy alentunut ATP:n tuotanto ja/tai hapenkulutus tuoreessa lihasnäytteessä. Kokemus on osoittanut, että noin puolella näistä potilaista todetaan kuitenkin normaali hengitysketjukompleksien aktiivisuus.

Eri ravintoperäisiä aineenvaihduntatuotteita (pyruvaatti, malaatti ja sukkinnaatti) käyttämällä voidaan saada selville, mikä alue mitokondrioiden energiantuotantotoiminnasta on häiriintynyt.

Mitokondrion toimintahäiriö voi aiheutua toissijaisesti muista aineenvaihdunnan häiriöistä, kuten kreatiinin biosynteesin häiriöstä. Myös ympäristötekijät voivat aiheuttaa mitokondrioiden toimintahäiriöitä. Lihaksen energiantuotantoon vaikuttavat myös lihaksen käyttämättömyys, aliravitsemus sekä lääkitys. Ensisijainen ATP:n puutos voi olla vaikea erottaa toissijaisesta. Tällöin tarvitaan mitokondriotauteihin perehtynyt asiantuntija kokoamaan kliiniset tiedot, lihaskoepalan tulokset ja muut tutkimustulokset.

6.2 Pyruvaattidehydrogenaasikompleksi

Pyruvaattidehydrogenaasikompleksi (PDHc) on entsyymi, joka katalysoi pyruvaatin oksidatiivista dekarboksylaatiota, jotta muodostuisi asetyyli-koentsyymi A:ta. Pyruvaattidehydrogenaasikompleksi koostuu kolmesta toiminnaltaan erillisestä, mutta toisiinsa liittyvästä proteiinirakenteesta: E1, E2 ja E3.

Yleisin mutaatio, joka liittyy pyruvaattidehydrogenaasikompleksin puutokseen, vaikuttaa E1 α -alaysikköön. Laboratoriotutkimuksissa veren laktaatti- ja pyruvaattitasot ovat kohonneet, mutta niiden suhde on normaali. Tämä on tärkeä vihje, sillä se erottaa pyruvaattidehydrogenaasipuutoksen hengitysketjupuutoksesta, jossa laktaatin suhde pyruvaattiin on koholla. Vaikka pyruvaattidehydrogenaasipuutoksen oireet ovat muuten hyvin samanlaisia kuin muissa mitokondrion energianpuutoksissa, suurimmalla osalla sairastuneista todetaan kuitenkin aivojen synnynnäisiä rakennevikoja. Muissa mitokondriotauksissa ne ovat harvinaisia.

E1 α -proteiinin geeni sijaitsee X-kromosomissa. Tauti ilmenee siksi vakavana miehillä. Naisilla sairauden ilmiäsu riippuu siitä, kumman X-kromosomeista mutaatio on inaktivoinut. Tauti voi ilmetä niin vaikeana neurologisena oireistona, johon ei liity maitohappoasidoosia, kuin lievänä kehitysvammana ja ataksianakin.

Runsasrasvainen, riittävästi proteiinia sisältävä ja vähähiilihydraattinen eli ketogeeninen ruokavalio saattaa suosia rasvahappojen käyttöä soluhengityksessä vaihtoehtona pyruvaatille ja siten auttaa ohittamaan entsyyminpuutoksen. Lisäksi tiamiinilisä (B1-vitamiini) voi auttaa tasapainottamaan entsyymin rakennetta ja lisätä sen aktiivisuutta, sillä tiamiini sitoutuu E1-alaysikköön ja säätelee sen entsyymiaktiivisuutta.

6.3 Sitruunahappokierron entsyymit

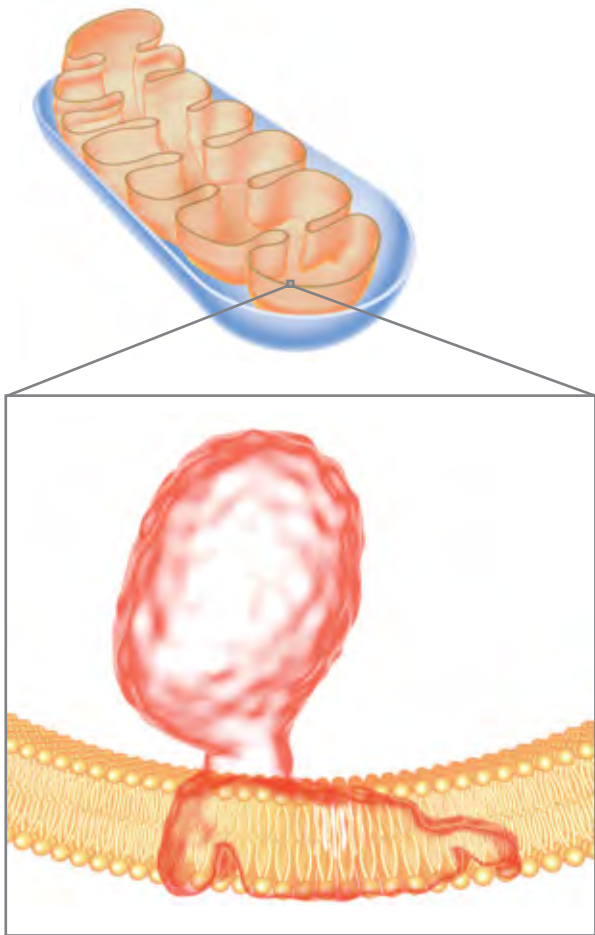
Sitruunahappokierto (TCA, Krebsin kierto tai sitruunahappokierto) tuottaa NADH:ta ja sukkiinaattia, joita hengitysketjun kompleksit I ja II käyttävät. Kierto koostuu yhdeksästä entsyymaattisesta reaktiosta. Entsyymiviat sitruunahappokierrossa ovat hyvin harvinaisia.

Henkilöillä, joilla on α -ketoglutaraaattidehydrogenaasikompleksin (KGDC) mutaatioita, havaitaan jo vastasyntyneenä aivotauti ja kohonnut laktaattipitoisuus veressä. Yleensä tauti johtaa kuolemaan jo varhaislapsuudessa. Puutos voi harvoin esiintyä vasta aikuisena. Tällöin tauti ilmenee maksasoluvauriona ilman keskushermosto-oireita. Diagnoosi perustuu kohonneiden α -ketoglutaraaattitasojen löytymisestä virtsasta ja verestä, ja yhdessä kolmesta KGDC:n alayksiköstä (E3) on kuvattu geenivirheitä.

Perinnöllisiä fumaraasigeenin virheitä on todettu noin 30 henkilöllä. Näillä fumaraasigeenin virheitä kantavilla lapsilla on todettu aivojen kehityshäiriöitä, pienipäisyyttä ja vaikeaa aivotautia, samoin kuin pyruvaattidehydrogenaasikompleksivirheissä. Virtsan orgaanisten happojen analyysissä todetaan tyypillisesti huomattava fumariinihapon eritys, joka on tärkeä diagnostinen vihje. Fumaraasin entsyymitutkimus ja fumaraattihydrogenaasigeenin tutkimus vahvistavat diagnoosin. Fumaraasin puutokseen ei ole parantavaa hoitoa. Fumaraasin geenivirheiden on havaittu myös aiheuttavan aikuisiän suuria kohdun kasvaimia, myoomia. Nämä geenivirheet eivät kuitenkaan periydy.

Sitruunahappokierron entsyymiä, sukkiinaatti-koentsyymi-A-ligaasin (SUCL) α -alayksikköä, koodaavan *SUCLG1*-geenin mutaatiot aiheuttavat yleensä vastasyntyneen kuolemaan johtavan maitohappoasidoosin. *SUCLA2*-geeni tuottaa saman entsyymin β -alayksikköä. Sen mutaatiot puolestaan aiheuttavat hypotoniaa, lihassurkastumaa, kuulovikaa ja kasvun hidastumaa. Riippuen mutaatiosta sairaus johtaa joko varhaislapsuuden kuolemaan tai hitaammin etenevään lapsuusiän kehitysvammaisuuteen. Usein, mutta ei aina havaittava metyyylimalonyylihappovirtsaisuus voi helpottaa diagnostiikkaa. Molemmat SUCL-geenien virheet johtavat mitokondrioiden DNA:n vähenemiseen, ja siksi ne luetaan osaksi mitokondrioiden DNA:n depleetiotautiryhmää. Depleetiolla tarkoitetaan määrällistä vähenemistä.

Taiteilijan näkemys Kompleksi I:stä



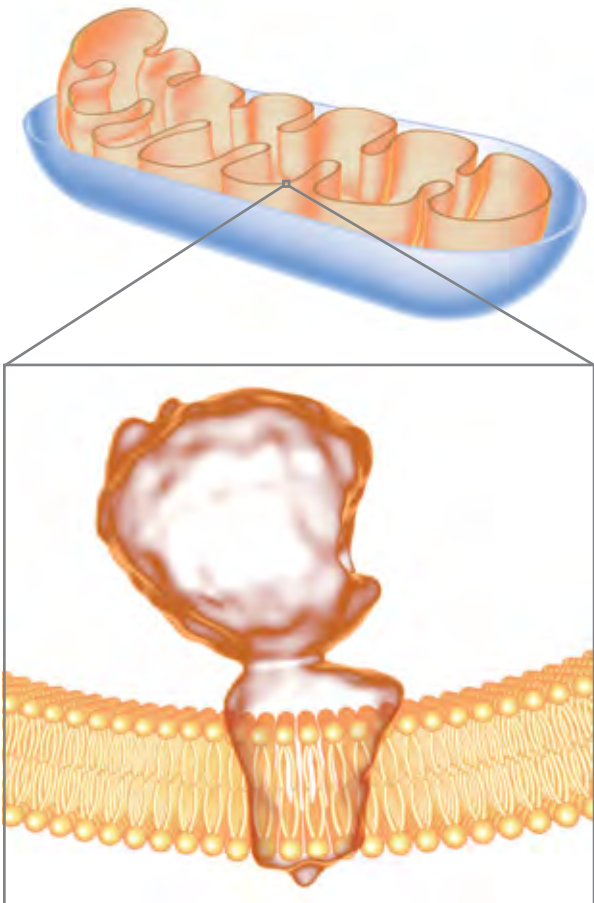
6.4 Kompleksi I:n puutos

Mitokondrioiden hengitysketjun kompleksi I (NADH:ubikinoni oksidoreduktaasi) on suurin elektroninsiirtoketjun kompleksi, jolla on huomattava rooli soluhengityksessä. Kompleksi koostuu 45 proteiinista, joista 7 on mitokondrio-DNA:n ja 38 tuman DNA:n tuottamia. Lisäksi suuri määrä muita proteiineja on osallisena kompleksi I:n kokoonpanossa ja ylläpidossa. Mikäli joku näistä kompleksi I:n toiminnalle ja kokoonpanolle välttämättömistä geeneistä on viallinen, koko kompleksin toiminta vähenee. Tämä heikentää mitokondrioiden kykyä saavuttaa se protonigradientti, jota kompleksi V, ATP-syntaasi, käyttää tuottaessaan ATP:ta. Tämä ATP-energianpuutos johtaa monenlaisiin solujen toimintahäiriöihin ja sairauden oireisiin.

Kompleksi I:n puutos voi aiheutua mutaatioista joko mitokondrio-DNA:n tai tuman DNA:n geeneissä. Myös mitokondrio-DNA:n määrää ja laatua ylläpitävien geenien, kuten polymeraasi gamma virheet, voivat johtaa kompleksi I:n puutokseen. Mitokondrio-DNA:n geenivirheet ovat yleisimpiä syitä kompleksi I:n puutoksiin etenkin aikuisilla henkilöillä, jotka yleisimmin sairastavat LHON- (luku 2.3) tai MELAS-oireyhtymää (luku 2.5). Lapsilla mitokondrio-DNA:n mutaatioita esiintyy myös kompleksi I:n puutoksen taustalla, mutta tyypillisimmin lasten sairauksien taustalla on tuman geenivirheitä, kuten kompleksi I:n NDUFV1- ja NDUF54-alayksikköjen geeneissä. Lapsilla kompleksi I:n puutos johtaa tavallisimmin Leighin oireyhtymään (luku 2.1).

Kompleksi I:n toimintahäiriö johtaa mm. lisääntyneeseen happiradiikaalien tuotantoon, jota voitaisiin teoriassa ehkäistä antioksidanteilla. Antioksidanttien saaminen mitokondrioihin riittävinä pitoisuuksina on kuitenkin osoittautunut vaikeaksi. Tutkimuksia on käynnissä siitä, voitaisiinko antioksidantteja hyödyntää sairastuneiden hoidossa.

Taiteilijan näkemys Kompleksi II:sta



6.5 Kompleksi II:n puutos

Kompleksi II (sukkinaattidehydrogenaasi) koostuu neljästä osasesta ja on ainoa entsyymi, joka osallistuu sekä sitruunahappokiertoon että elektrosiirtoon hengitysketjun osana. Toisin kuin hengitysketjun kompleksit I, III ja IV, kompleksi II ei pumpkaa protoneita. Siksi se ei osallistu ATP:n tuottamiseen tarvittavan protonivoiman tuottamiseen.

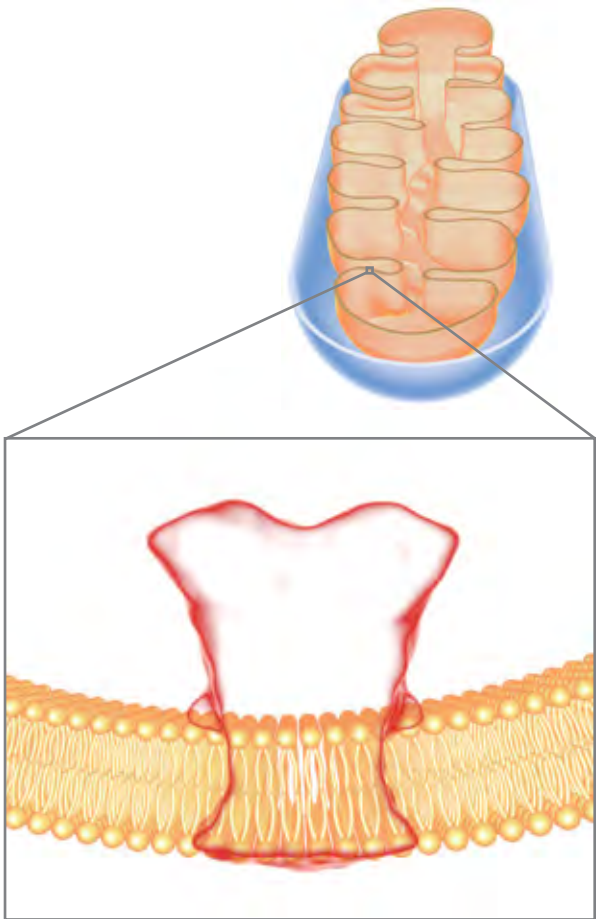
Kompleksi II on ainoa hengitysketjun kompleksi, jonka osia tuottavat vain tuman DNA:n geenit. Geenivirheet tuman DNA:ssa aiheuttavat monenlaisia oirekuvia, mm. Leighin taudin (luku 2.1). Oireistot ovat useimmin neurologisia: etenevä aivo-lihastauti ja kehitysvammaisuus, dementia, myokloniset kohtaukset ja liikehäiriöt (koreo-atetoosi, dystonia), ataksia, lihasheikkous, silmälihasheikkous, verkkokalvon pigmenttiskastuma, maksan ja pernan suureneminen. Oireena voi olla myös maksan ja haiman liikakasvu, sydämen suureneminen ja johtumishäiriöt.

Kompleksi II:n toimintavirheeseen ja mitokondriotautiin johtavia geenivirheitä on löydetty myös *SDHA*- ja *SDHAF1*-geeneissä, jotka tuottavat kompleksi II:n rakenne- tai kokoajaproteiineja. Kolmen muun kompleksi II:n rakenneosan, *SDHB*, *-C* ja *-D:n*, geenivirheet johtavat lisämunuaiskasvaimiin, mutta niitä ei ole tavattu perinnöllisissä aineenvaihduntataudeissa.

Kompleksi II:n toimintaa voidaan määrittää lihaskoepalan histokemiallisen tutkimuksen avulla, vaikka tarkkaa aktiivisuuden määrää reaktiosta on vaikea mitata. Spektrofotometrinen lihaskoepalan mitokondrioiden tutkimus on sen sijaan varsin tarkka menetelmä kompleksi II:n toimintapuutoksen havaitsemiseen.

Kompleksi II:n puutokseen liittyviin sairauksiin ei ole hoitoa, mutta arvelaan, että riboflaviinista voisi olla hyötyä entsyymin toiminnan tukemisessa.

Taiteilijan näkemys kompleksi III:sta



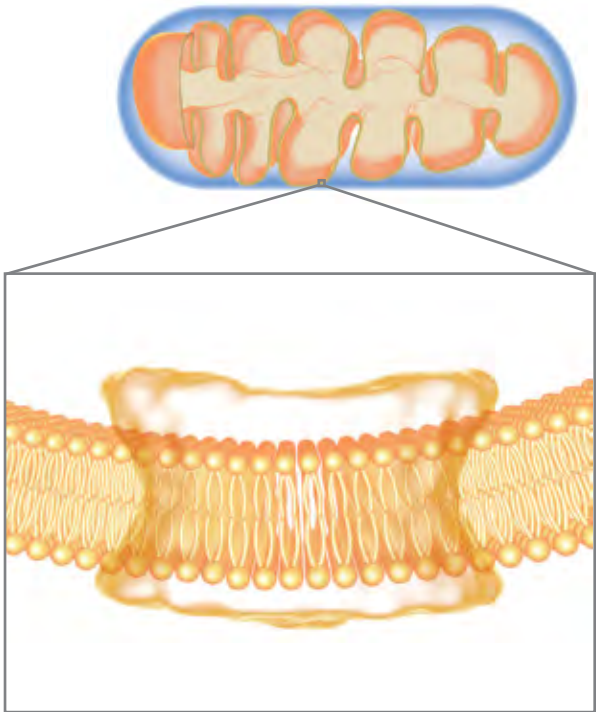
6.6 Kompleksi III:n puutos

Kompleksi III (ubikinoli-sytokromi-c-oksidoreduktaasi) on kahdesta alayksiköstä muodostuva entsyymi, joka ankkuroi itseensä kolme elektronisiirtäjäryhmää (sytokromit b ja c1 sekä rauta-rikkiydin). Kompleksi III siirtää elektroneja koentsyymi Q:lta sytokromi c:lle ja pumpkaa protoneita mitokondrion sisäpuolelle. Kompleksi III:n alayksikkö, sytokromi b, tuotetaan mitokondriaalisessa DNA:ssa, kun taas muut 10 alayksikköä tuotetaan tuman DNA:n geeneissä.

Kompleksi III:n puutokset liittyvät laajaan oireiden kirjoon ja monien eri elinten häiriöihin. Nämä peittyvästi periytyvät sairaudet ovat yleensä vaikeita monielintauteja, jotka alkavat varhain lapsuudessa. Oireina voivat olla veren maitohappoisuus, vähäinen lihasjänteys, alhainen verensokeri ja hidastunut kehitys. Oireilevia elimiä ovat usein aivot, maksa ja munuais-tiehyet. Taudit johtavat usein aikaiseen kuolemaan, mutta hitaampaakin taudinkehitystä tunnetaan. Äidin kautta peritty tai yksittäinen geenivirhe mitokondrio-DNA:n sytokromi-b-geenissä ilmenee lievempänä oirekuvana, kuten LHON-oireyhtymänä (luku 2.3). Oireistoon voi kuulua myös sydänlihassairaus ja ääreishermoston rappeuma, tai aivotauti. Sairaus saattaa olla esimerkiksi sellainen, johon liittyy sekä parkinsonismin että MELAS-oireyhtymän (luku 2.5) piirteitä. Kompleksi III:n kokoajaproteiinin, *BCS1L*:n, mutaatiot liittyvät Leighin oireyhtymään (luku 2.1), maksan vajaatoimintaan, munuaisten tubulopatiaan ja GRACILE-oireyhtymään (kasvuhäiriö, aminohappovirtsaisuus, sappitiehyiden tukos, raudan kertyminen, veren maitohappoisuus ja varhainen menehtyminen; luku 2.16).

Suomessa GRACILE-oireyhtymää aiheuttaa yksittäinen homotsygoottinen peittyvästi periytyvä mutaatio, joka johtaa aminohappomuutokseen tuman *BCS1L*-geenissä (seriini78 → glysiini).

Taiteilijan näkemys kompleksi IV:stä



6.7 Kompleksi IV:n puutos

Kompleksi IV (sytokromi-c-oksidaasi, COX) muodostuu 13 proteiini- ja alayksiköstä, joihin on sitoutunut kaksi kuparia sisältävää hapetus-pelkistyskeskusta ja kaksi sytokromi-aa3:a, jotka sisältävät hemiä. Kolme suurinta valkuaisainealaysikköä ovat mitokondrio-DNA:n tuottamia ja kymmenen pienempää alayksikköä ovat tuman DNA:n geenituotteita. Kompleksi IV viimeistelee mitokondrioiden elektronisiirron: elektronien siirtyessä happimolekyyleihin happi pelkistyy vedeksi samalla, kun kompleksi IV pumppaa protoneja solukalvon läpi.

Useimmilla henkilöillä, joilla on kompleksi IV:n puutos, taudin aiheuttaa geenivirhe tuman DNA:ssa. Geenivirhe aiheuttaa kirjon erilaisia oireita, joihin yleisimmin liittyy vakava aivotauti. Myös muita oireita, kuten munuaisperäistä kehon happamuutta ja sydänlihassairautta, voi esiintyä.

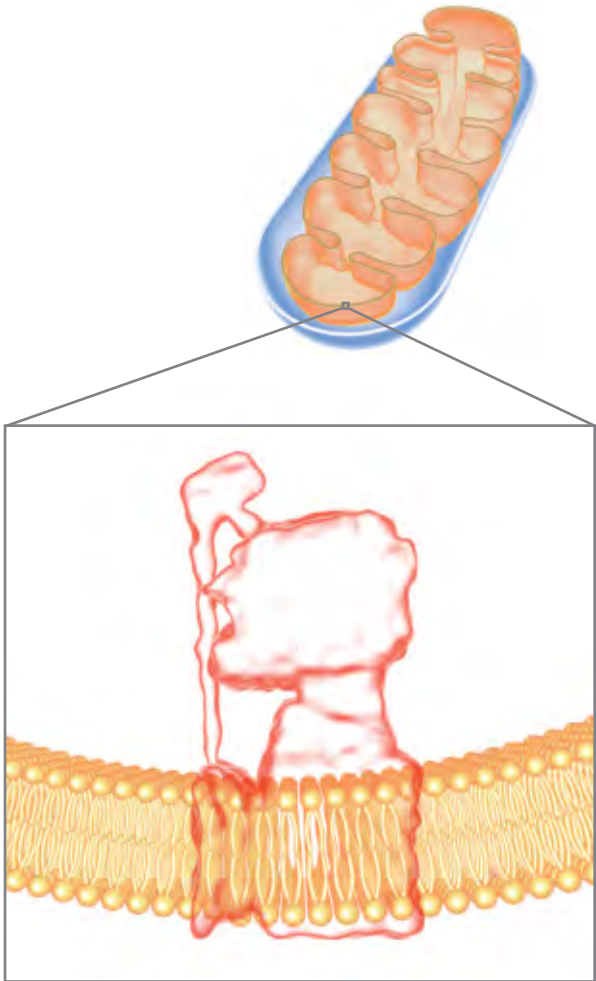
Samoin henkilöillä, joilla on mutaatioita mitokondrio-DNA:n kompleksi IV:n geeneissä, oirekuvat vaihtelevat. Kyseessä voi olla esim. MELAS-oireyhtymä (luku 2.5), Leighin oireyhtymä (luku 2.1), aivo-lihastauti, liikehermojen rappeuma, huono rasituksensietokyky, kaihi, ataksia tai sideroplastinen anemia.

Kompleksi IV:n puutoksen aiheuttavat mutaatiot ovat yleensä entsyymien kokoajaproteiinien geeneissä. *SURF1*-geenivirheet ovat monessa maassa yleisiä, mutta Suomessa harvinaisia. Henkilöillä, joilla on *SURF1*-mutaatio, on Leighin oireyhtymä, johon voi liittyä liiallinen karvankasvu. *COX10*-kokoajaproteiinin puutokseen liittyy munuaistiehyiden vaurio ja aivojen valkean aineen tauti sekä *SCO2*-mutaatio, joka aiheuttaa varhaislapsuuden kuolemaan johtavan sydänlihassairauden.

Kompleksi IV:n toimintaa voidaan tutkia lihaskoepalan histokemiallisen värjäyksen avulla, mutta signaalin voimakkuuden mittausta ei värjäyksestä ole helppoa. Täten normaali värjäys ei varmista normaalia COX-aktiivisuutta.

Kompleksi IV:n puutokseen ei ole hoitokeinoa.

Taiteilijan näkemys kompleksi V:stä



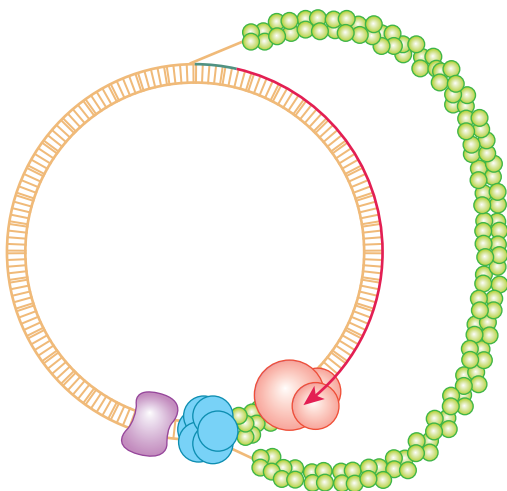
6.8 Kompleksi V:n puutos

Kompleksi V eli ATP-syntaasi on viimeinen hengitysketjun entsyymi. Kompleksi V käyttää hengitysketjukompleksien pumppaamien protonien muodostamaan kalvovaraukseen varastoitunutta energiaa ATP:n synteesiin, johon se käyttää ADP:tä ja fosfaattia. ATP-syntaasi on suuri sienen muotoinen proteiinikompleksi. Sen jalkaosa F0 istuu syvällä mitokondrion solukalvossa ja muodostaa protonikäytävän, kun taas lakkiosa F1 toimii ATP-synteesin tapahtumapaikkana. Kun protonit virtaavat solukalvon ja entsyymien läpi protonikäytävästä, ATP-syntaasi-entsyymi pyörii turbiinin lailla. Samalla se liittää ADP:n ja fosfaatin korkeaenergieksi ATP-molekyyliksi. Proteiini rakentuu kahdesta mitokondrio-DNA:n ja 10–16 tuman DNA:n tuottamasta alayksiköstä.

ATP-syntaasin toimintaviat johtuvat mitokondrio-DNA:n geenivirheistä. Ne periytyvät äidin kautta. Niiden aiheuttamiin sairauksiin kuuluvat LHON-oireyhtymä (luku 2.3), NARP-oireyhtymä (luku 2.6) ja Leighin oireyhtymä ja MILS (äidin kautta periytyvä Leighin oireyhtymä, luku 2.1), mutta näiden lisäksi voi esiintyä myös sydänlihaks- ja munuaissairautta. Kaksi yleisintä ATP-syntaasin puutokseen liittyvää geenivirhettä ovat mitokondrio-DNA:n tuottamassa *ATPase6*-geenissä (m.8993T>G ja m.8993T>C). Vaikka mutaatiot vaikuttavat samaan DNA:n kohtaan, jälkimmäinen liittyy lievempään oireistoon. Mitä useampi mitokondrio-DNA:n kopio kantaa *ATPase6*-geenivirhettä, sitä vaikeampi sairaus geenivirheen kantajalla ilmenee. Toistaiseksi tunnetaan vain muutamia tuman DNA:n geenivirheitä, jotka vaikuttavat ATP-syntaasin toimintaan (esim. *TMEM70*). Näihin sairauksiin liittyy yleensä aivo-lihastauti tai sydänlihassairaus, epämuodostumia ja varhainen menehtyminen.

Henkilöiden, joilla on ATP-syntaasin puutos, on tärkeää käydä sydän-tutkimuksissa. Hoito on oireenmukaista. Parantavaa hoitoa Kompleksi V:n puutokseen ei ole.

Usean hengitysketjuko­plek­sin puutokset



Kompleksi I - V

6.9 Usean hengitysketjukompleksin puutokset

Merkittävällä osalla mitokondrioiden toiminnanhäiriöstä kärsivistä henkilöistä todetaan usean hengitysketjukompleksin yhtäaikaisten puutos. Kahden tai useamman entsyymikompleksin aktiivisuus on tällöin vähentynyt. Sairastuneiden oireistot vaihtelevat, ja tautien taustalla on monenlaisia geenivirheitä.

Periaatteessa virheet kaikissa niissä geenituotteissa, jotka liittyvät mitokondrio-DNA:n kahdentumiseen, luetaan ja proteiinisynteesiin, voivat aiheuttaa usean kompleksin puutoksia. Myös virheet proteiineissa, jotka vaikuttavat tuman DNA:n tuottamien proteiinien kuljetukseen mitokondrion sisään tai mitokondrion solukalvon biosynteesiin, voivat aiheuttaa usean kompleksin puutoksia.

Jonkin siirtäjä-RNA:n toiminnan häiriintymiseen johtavat mitokondrio-DNA:n virheet vaikuttavat epäsuotuisasti mitokondrio-DNA:sta tuotettavien hengitysketjun proteiinien rakentumiseen. Yleisimmät tällaiset geenivirheet ovat m.3243A>G (usein kutsutaan MELAS-mutaatioksi) ja m.8344A>G (MERRF-mutaatio).

Mutaatiot DNA:n kopiointi- ja korjausgeeneissä, kuten polymeraasi gammassa (*POLG*) ja mitokondriaalisen DNA:n helikaasissa (*Twinkle*-geeni), aiheuttavat kahdenlaisia mahdollisia seurauksia: 1) mitokondrio-DNA kopioihin syntyy erilaisia, suuria osittaisia poistumia, deleetioita tai 2) mitokondrio-DNA:n määrä vähenee (depleetio). Sekä deleetioita että depleetiota voidaan etsiä Southern blot- tai DNA-monistusmenetelmällä. *POLG*-geenivirheet aiheuttavat erittäin laajan oirekirjon. Vaikein muoto on varhaislapsuuden aivotauti (Alpers-Hutterlocher oireyhtymä; luku 2.8). Varhaislapsuuden aivotauti on etenevä, ja siihen liittyy vaikeahoitoinen epilepsia ja maksan vajaatoiminta. Teini-ikässä alkava *POLG*-sairaus voi alkaa vaikeana epilepsiana ja kehittyä sitten aikuismuotoon, johon kuuluu pikku-aivoataksia, tuntohermorappeuma ja erilaiset aivo-oireet. *POLG*-geenivirhe voi myös aiheuttaa aikuisena puhkeavan, kroonisen etenevän ulkoisten silmälihasten heikkouden, johon voi liittyä Parkinsonin taudin kaltaiset oireet ja naisten aikainen menopaussi (PEO, luku 2.11). *Twinkle*-geenivirheet aiheuttavat lapsuudessa alkavaa *IOSCA*-oireyhtymää (peittyvästi periytyvä terveiltä vanhemmilta, luku 2.10.) tai aikuisiän PEO-oireyhtymää (vallitsevasti periytyvä sairaalta vanhemmalta, luku 2.11), raajojen tyvio-

siin painottuvaa lihasheikkoutta, ataksiaa, ääreishermoston rappeumaa, masennusta ja vapinaa.

6.10 Ubikinonin puutostaudit

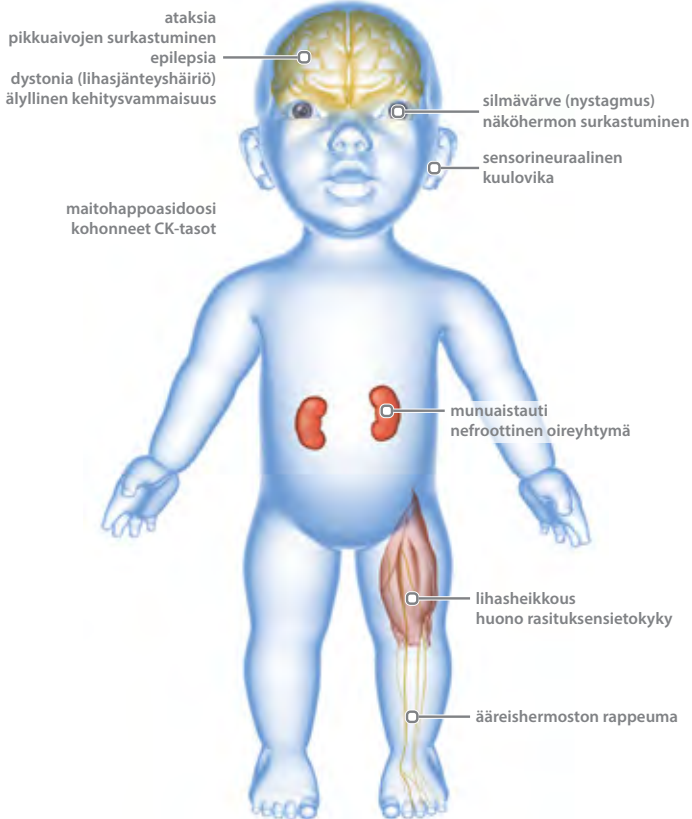
Ubikinoni eli koentsyymi Q (CoQ) on rasvaliukoinen mitokondrion sisäkalvon molekyylillä, joka kuljettaa elektroneja komplekseista I ja II kompleksiin III. Ubikinoni myös tuhoaa reaktiivisia happiradikaaleja ja on mukana muissa aineenvaihduntaprosesseissa. Ihmisten ubikinoni sisältää kymmenen isoprenyyliyksikköä, minkä vuoksi ainetta kutsutaan myös nimellä koentsyymi Q10 (CoQ10). Ubikinonipuutoksen toteaminen on tärkeää, sillä sen tuotannon häiriöitä voidaan joskus hoitaa suurella annoksella koentsyymi Q10 -ravintolisää.

Ubikinonituotannon häiriö aiheuttaa monimuotoisen taudinkuvan, joka voidaan jakaa viiteen päätyyppiin. Ensimmäisillä raportoidulla ubikinonipuutoksesta kärsivillä todettiin mitokondriaalinen lihassairaus, kohonneet kreatiinikinaasiarvot veressä, toistuva myoglobiinivirtsaisuus, maitohappoasidoosi, kehitysvammaisuus ja epilepsia. Yleisimmin ubikinonipuutos aiheuttaa lapsuudessa alkavan pikkuaivosurkastuman ja ataksian, johon voi liittyä ääreishermoston rappeumaa, epilepsiaa, kehitysvammaisuutta, lihasheikkoutta ja sukuhormonivajetta. Ubikinonipuutos voi esiintyä myös varhaislapsuuden munuaistautina, jossa voi ilmetä vaikeita neurologisia oireita. On myös kuvattu lihasoireinen tautimuoto, johon liittyy huono rasituksensietokyky, uupumus, raajojen tyviosien lihasheikkous ja kohonneet kreatiinikinaasiarvot.

Ubikinonipuutosta on syytä epäillä, kun henkilöllä on suhteellisesti alentunut kompleksien I + III ja II + III toimintatulos, mutta erikseen mittaessa kompleksien I ja III aktiivisuudet ovat normaalit. Diagnoosi tulee varmistaa mittaamalla ubikinonin määrä lihaksessa. Ubikinonin monimutkaiseen tuotantoon osallistuvien entsyymien geeneissä on löytynyt useita geenivirheitä.

Monien ubikinonipuutosta sairastavien lihasoireet voivat lievittyä huomattavasti ja neurologisetkin oireet jonkin verran, kun heitä hoidetaan suurella annoksella koentsyymi Q10 -ravintolisää. Kaikkien oireet eivät näin kuitenkaan lieydy.

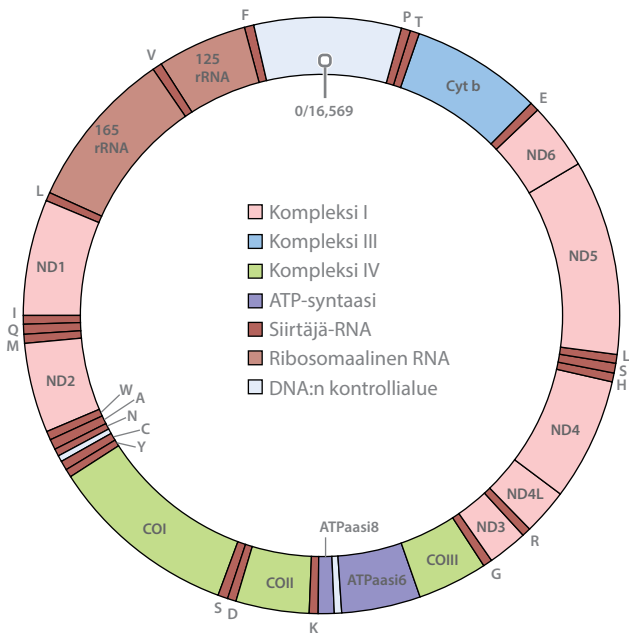
Ubikinonin tuotannon puutokset



7

Genetiikka

Mitokondriaalinen DNA (mtDNA)



7 Genetiikka

Mitokondrion energia-aineenvaihdunnassa mukana olevat proteiinit tuotetaan joko mitokondrioiden oman DNA:n tai tuman DNA:n geenien mukaan. Mitokondrio-DNA:n rakenne ja emäsjärjestys voidaan määrittää kokonaan, ja mitokondrio-DNA:sta löydetään yhä useampia geenivirheitä. Jos mitokondrio-DNA:ssa ei havaita geenivirhettä, sairauden taustalla oleva vika on todennäköisesti tuman DNA:ssa. Myös ympäristötekijät voivat aiheuttaa mitokondrion toimintahäiriöitä etenkin aikuisiällä.

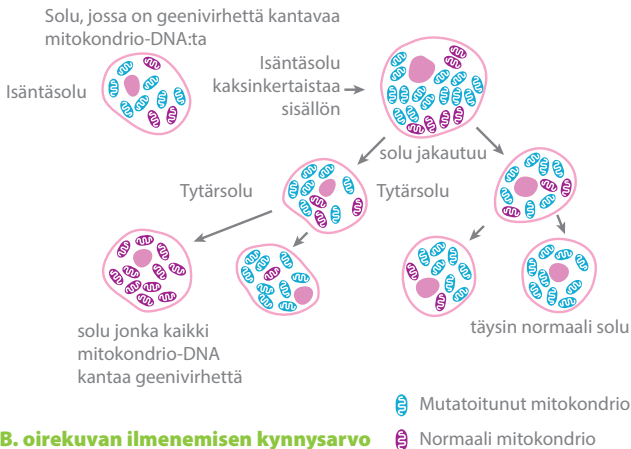
Mitokondriaalisessa DNA:ssa on 37 geeniä, joista kooditetaan 13 toiminnan kannalta keskeistä hengitysketjun proteiinia. Suurin osa hengitysketjun entsyymikompleksien alayksiköistä ja ylipäänsä mitokondrioiden proteiineista kooditetaan tuman DNA:ssa.

Mitokondrio-DNA on 16,6 kiloemäksen kokoinen kaksoiskierteinen, rengasmainen molekyyli. Se koodittaa 13 hengitysketjun entsyymikompleksin alayksikköä sekä niiden tuottamiseen tarvittavia kahta ribosomaalista RNA:ta (rRNA) ja 22 siirtäjä-RNA:ta (tRNA). Hengitysketjun kompleksien alayksiköistä seitsemän on kompleksi I:n alayksikköä; yksi kompleksi III:n, kolme sytokromi-c-oksidaasin (Kompleksi IV) ja kaksi ATPaasin (Kompleksi V) alayksikköä. Mitokondrio-DNA:n proteiinisynteesiä käsitellään kappaleessa 13. Geenivirheet näissä geeneissä periytyvät äidin kautta eli matrisaalaisesti yleensä kaikille lapsille (ks. alla).

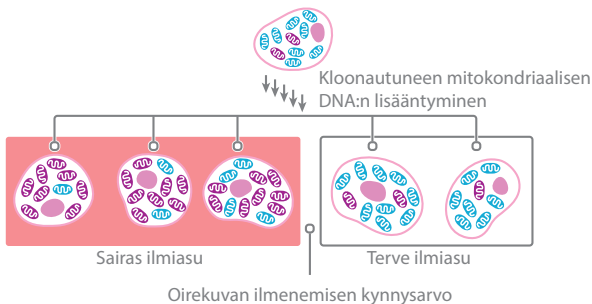
Suurin osa ATP-tuotantoon vaadittavista valkuaisaineista kooditetaan tuman DNA:n geeneissä. On arvioitu, että mitokondrion biosynteesiin, ylläpitoon ja toimintaan tarvitaan 1 000–1 500 proteiinia. Näiden geenien virheet periytyvät joko kummaltakin terveeltä vanhemmalta eli kantajavanhemmilta (peittyvästi periytyvät sairaudet) tai sairaalta vanhemmalta (vallitsevasti periytyvät sairaudet). Mitokondrion toimintaan liittyvät tuman geenit ovat sijoittuneet sattumanvaraisesti eri kromosomeihin, ja geenituotteet ilmentyvät vaihtelevassa määrin monissa kudoksissa.

Tuman geenivirheitä on viime vuosina löydetty runsaita määriä kehittyneiden DNA-analyysitekniikoiden avulla (eksomi-, genomisekvensointi), ja tämä kehitys jatkuu. Geenivirheen osoittaminen taudinaiheuttajaksi vaatii silti usein yksityiskohtaisia toiminnallisia analyysejä.

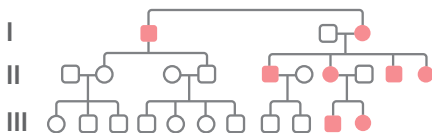
A. mitokondrio-DNA:n välittyminen solunjakautumisessa



B. oirekuvan ilmenemisen kynnyssarvo



C. äidin kautta periytyminen



7.1 Äidin kautta tapahtuva periytyminen

Vain mitokondrio-DNA:n geenivirheistä johtuvat taudit periytyvät äidin kautta. Yksittäinen solu sisältää tyypillisesti identtisiä mitokondrio-DNA:n kopioita noin 1000–10 000 kappaletta. Siittiöissä näitä kopioita on vähän, noin sata, kun taas kypsissä munasoluissa niitä on jopa satatuhatta. Pian hedelmöittymisen jälkeen munasolu tuhoaa siittiön mitokondriot, ja siten mitokondrio-DNA siirtyy äidiltä jälkeläisille. Näin myös tuon DNA:n geenivirheet periytyvät äidiltä, yleensä jokaiselle hänen jälkeläiselleen. Joskus mitokondrio-DNA:n geenivirheet kuitenkin tapahtuvat yksittäisen munasolun kehityksen aikana. Tällöin äidillä ei ole itsellään virhettä muissa munasoluissaan.

Ihmisillä on tyypillisimmin soluissaan vain yhdentyypistä mitokondrio-DNA:ta. Tätä kutsutaan homoplasmiksi. Kahden henkilön, jotka eivät ole toisilleen sukua, mitokondrio-DNA:n emäsjärjestys eroaa toisistaan noin 50 emäsparin verran, eli noin 0,3 prosenttia. Tauteihin liittyvä mitokondrio-DNA:n geenivirhe esiintyy usein soluissa yhdessä normaalin mitokondrio-DNA:n kanssa, ja tätä kahden DNA-muodon yhteiseloä kutsutaan heteroplasmiksi. Mutaatiota kantavat henkilöt ovat mutatoituneen mitokondrio-DNA:n suhteen näin ollen heteroplasmisia, jos heillä on sekä geenivirhettä kantavaa että normaalia mitokondrio-DNA:ta (esim. m.3243A>G mutaatio, joka liittyy MELAS-tautiin on yleensä heteroplasmisen). Sen sijaan toisissa sairauksissa, kuten LHON-oireyhtymässä, geenivirhettä kantava mitokondrio-DNA on läsnä ainoana muotona, homoplasmisena (esim. m.11778G>A mutaatio, joka aiheuttaa LHON-oireyhtymän). Heteroplasmisten geenivirheiden kohdalla runsas geenivirheellisen mitokondrio-DNA:n määrä johtaa yleensä vaikeampaan sairauteen kuin vähäinen määrä, mutta yksittäisellä henkilöllä oirekuvan vakavuutta ei voi päätellä heteroplasmian asteen perusteella.

Solujen kahdentuessa mitokondrioiden DNA päätyy tytärsoluihin tietyissä suhteissa, mikä johtaa siihen, että saman kudoksen eri soluissa voi olla eri määriä geenivirhettä kantavaa mitokondrio-DNA:ta. Kun tämän geenivirheellisen muodon määrä ylittää kudoksille ja soluille tyypillisen kynnysarvon, kudoksesta alkaa oireita. Heteroplasmia ei kuitenkaan yksinään selitä suurta oireiden vaihtelua eri henkilöillä.

Mitokondriaalisella ja mendeliaanisella periytymisellä on neljä perustavaa eroa, jotka tulee ottaa huomioon, kun tutkitaan ihmisten hengitysketjun tauteja: äitien kautta periytyminen, heteroplasmia, solujakautumiseen liittyvä mitokondrio-DNA:n määrän vaihtelu ja kynnsarvon vaikutus.

7.2. Isän tai äidin kautta periytyvät taudit

Suurin osa mitokondrioiden valkuaisista kooditetaan tuman geeneissä, joten suurin osa mitokondriosairauksia periytyy tuman geenien periytymisen mukaan: vallitsevasti, peittyvästi tai X-kromosomaalisesti.

Peittyvästi periytyvät taudit: Jos taudin aiheuttava geenivirhe on tuman geeneissä, voi tauti periytyä isän, äidin, tai molempien kautta. Peittyvästi periytyvissä sairauksissa isä ja äiti kantavat toisessa kromosomiparissa peittyvää geenivirhettä, joka ei aiheuta heille sairautta, koska toinen samaa geeniä kantava kromosomi on terve. Mikäli lapsi perii viallisen geenimuodon sekä äidiltään että isältään, hän sairastuu. Tällöin riski saada sairas lapsi on 25 prosenttia.

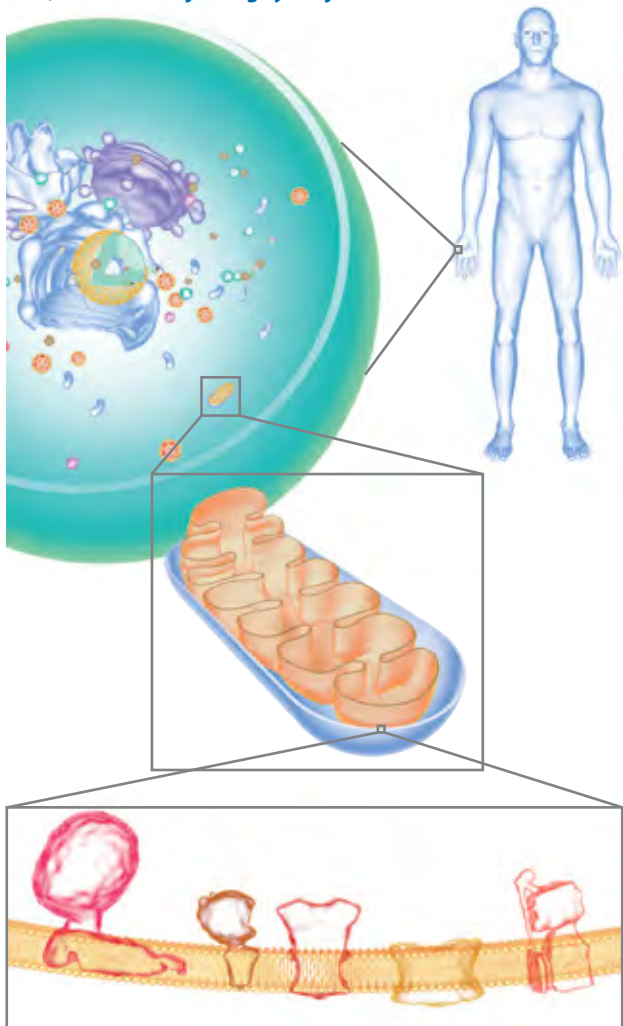
Vallitsevasti periytyvät taudit: Jotkut geenivirheet ovat sellaisia, että yksikin viallinen geenikopio aiheuttaa sairauden. Tällöin toinen vanhemmista on sairas, ja lapsen riski saada tautigeeni on 50 prosenttia. Joskus vallitseva geenivirhe voi syntyä aikaisessa sikiönkehityksessä, ja tällaiset uudet mutaatiot, joita kutsutaan de novo -mutaatioiksi, eivät silloin löydy vanhemmilta, mutta ne voivat periytyä sairastuneelta hänen jälkeläisilleen.

X-kromosomaalinen periytyminen: jos viallinen geeni on X-kromosomissa, se periytyy äidiltä pojalle. Tuolloin äiti on oireeton tai vähäoireinen mutta pojalla on selvästi vaikeampi sairaus. Pojan riski sairastua on 50 prosenttia, jos äiti kantaa X-kromosomissaan geenivirhettä.

8

**Tiedonvälitys sairastuneille
ja heidän perheilleen**

Solu, mitokondrio ja hengitysketju



8 Tiedonvälitys sairastuneille ja heidän perheilleen

Lääkärin tulee kertoa sairastuneelle tai hänen vanhemmilleen harvinaisesta sairaudesta vasta, kun kaikki tarvittavat tutkimukset on tehty ja diagnoosiin on päästy. Alustavien tietojen kertominen voi aiheuttaa hämmennystä, eikä alustavien tietojen mukainen diagnoosi ole välttämättä oikea.

Lääkärin tulee kertoa, mikä mitokondriotaudin aiheuttaa, eli kudosten kyvyttömyys tuottaa tarvittava energiamäärä sokerista, proteiineista ja rasvasta. On hyvä käydä läpi sairauden kulku, myös toistaiseksi terveiden elinten mahdollinen sairastuminen, vaikka ennustetta siitä ei voikaan antaa. Säännölliset sairastumisvaarassa olevien elinten tutkimukset ovat tärkeitä. Lääkäreiden on syytä olla varovaisia ennustaessaan sairaudenkulkua, koska se on usein yksilöllinen. Vain muutaman taudin kohdalla voidaan antaa luotettava ennuste.

Henkilöiden, joilla on mitokondrio-DNA:n tai tuman DNA:n mutaatioita, tulisi saada neuvontaa mitokondriotauteihin perehtyneeltä lääkäriltä. Henkilölle tulee kertoa taudin periytyminen, lastentautien kyseessä ollessa riski saada toinen sairas lapsi, mahdollisuudet sikiötutkimuksiin ja -toimenpiteisiin sekä mahdolliset perheenjäsenten sairastumisriskit. Mikäli henkilöllä todetaan mitokondrio-DNA:n mutaatio, äidinpuoleisia sukulaisia tulee rohkaista tutkimuksiin, sillä mahdollisia geenivirheisiin liittyviä ongelmia (kuten sydänlihassairaus, munuaisten vajaatoiminta) voidaan parantaa tai hidastaa aikaisin aloitetulla hoidolla. Vaikka perheenjäsen todettaisiin mitokondrio-DNA:n virheen kantajaksi, hän voi pysyä täysin oireettomana koko elämänsä. Suurella osalla sairastuneista geenivirhettä ei löydetä, jolloin neuvonta perustuu sairauden kulkuun ja tutkimustuloksiin. Asian tuntijalääkärin vastaanotosta on näissäkin tapauksissa hyötyä huolimatta siitä, että geenivirhettä ei ole löydetty.

Tällä hetkellä ei ole olemassa näyttöä mitokondriotautien parantavasta hoidosta. Poikkeuksina tähän ovat ubikinonin tuotannon ja B-vitamiiniaineenvaihdunnan sairauksien häiriöt.

Monissa maissa potilasjärjestöt järjestävät säännöllisiä tapaamisia ja vertaistukea. Suomessa tällaisia järjestöjä ovat Lihastautiliitto, Neuroliitto, Kuuloliitto ja Näkövammaisten liitto. Kansainvälinen mitokondriotautipotilasjärjestöjen kattojärjestö on International Mito Patients.

9

Mitokondriotautia sairastavan henkilön hoito

Hoito

Yleisiä ohjeita:

- Monipuolinen ruokavalio
- Paaston välttäminen
- Maltillinen aerobinen rasitus (aikuiset)
- Mitokondrioiden toimintaa muokkaavien lääkkeiden välttäminen
- Kuumeen ja infektioiden varhainen hoito

Hoidettavien liitännäistautien tutkimukset:

- Munuaisten vajaatoiminta
- Sydänlihassairaus
- Parkinsonismi
- Sydämen johtumishäiriö
- Maitohappoasidoosi

Mitokondriotauti

Riittävä oireenmukainen hoito

- Moniammatillisen asian-
tuntemuksen käyttö hoidossa
- Riippuomileikkaukset
- Letkuruokinta
- Yöllinen hengitystuki
- Refluksilääkitys
- Ummetuksen hoito
- Kuulolaite
- Psykososiaalinen tuki

Tarjoa sikiö- tai alkiodiagnostiikkaa

6 kuukauden kokeilu monivitamiini- tai ubikinoni- valmisteilla

9 Mitokondriotautia sairastavan henkilön hoito

Mitokondriotautia sairastavan hoito tulee aloittaa yleisillä ohjeilla monipuolisesta ravinnosta, lääkityksestä, ohjatusta liikunnasta, uusiutumiskististä ja tarvittaessa perhesuunnittelusta. Koska tautiin ei ole parannuskeinoja, hoito on ennaltaehkäisevää, oireita lievittävää ja tukevaa. Hoidettavia oireita, kuten sydänlihassairaus, tulee seuloa ja seurata.

Koska ubikinonipuutukseen on olemassa hoitokeino, suositellaan, että aloitetaan koentsyymi Q10 -ravintolisän käyttäminen lihaskoepalan oton jälkeen. Tämä hoito tulee lopettaa, ellei siitä ole selvää hyötyä kuuden kuukauden jälkeen tai mikäli ubikinonipuutos on poissuljettu biokemiallisella analyysillä. Monivitaamiiniyhdistelmää voidaan antaa sairastuneelle rajoitetun ajan (6 kuukautta).

Tietyt B-vitamiinien aineenvaihduntaan ja kuljetukseen liittyvät sairaudet (folaattireseptori FolR-geenivirheet, tiamiinikuljettajageenivirheet) muistuttavat varhaislapsuuden mitokondriotauteja, ja siksi jo mitokondriotautia epäiltäessä suositellaan annettavaksi tiamiinia ja riboflaviinia. Lisäksi suositellaan foliinihappoa, mikäli sen määrä on selkäydinnesteessä alentunut. Jos hoidoista ei ole selvää hyötyä kuuden kuukauden aikana, ne voidaan lopettaa.

Ketogeenistä ruokavaliota suositellaan vain niille, joilla on vaikeahoitoinen epilepsia tai vaikea pyruvaattidehydrogenaasikompleksin puutos. Jälkimmäisessä tapauksessa suositellaan myös tiamiinilisää.

9.1 Yleisiä ohjeita

Jokaista sairastunutta tulee neuvoa, miten he voivat parhaiten edistää mitokondrioiden toimintaa ja mitä tuotteita tai toimia heidän tulee välttää. Alla olevat ohjeet sopivat yleisesti kaikille mitokondriotautia sairastaville.

Mitokondriotautia sairastavan henkilön on suositeltavaa liikkua säännöllisesti vointinsa asettamissa rajoissa, sillä liikkumattomuus johtaa toissijaiseen mitokondrioiden toimintahäiriöön ja lisää siten päivittäisen elämän vaikeuksia. Vaikka lihaskivut ja uupumus ovat tyypillisiä liikunnan aiheuttamia sivuvaikutuksia, sairastunutta tulee kannustaa liikkumaan, ja mikäli mahdollista, myös fysioterapeutin ohjauksessa. Voimakkaasti rasittavaa liikuntaa tulee välttää.

Ravinnolla on suuri merkitys mitokondriotautia sairastavan vointiin. Monipuolista ruokavaliota ja säännöllistä ruokailua suositellaan, ja vitamiinien ja energiansaannin riittävydestä on syytä huolehtia. Ravitsemusterapeutin ohjeistus ja seuranta on tärkeää. Mikäli sairastuneella on syömisvaikeuksia tai hän ei saa riittävästi ravintoaineita, letkuruokintaa tulee harkita. Alkoholin käytön on hyvä olla vähäistä, sillä liika alkoholi vaurioittaa mitokondrioita.

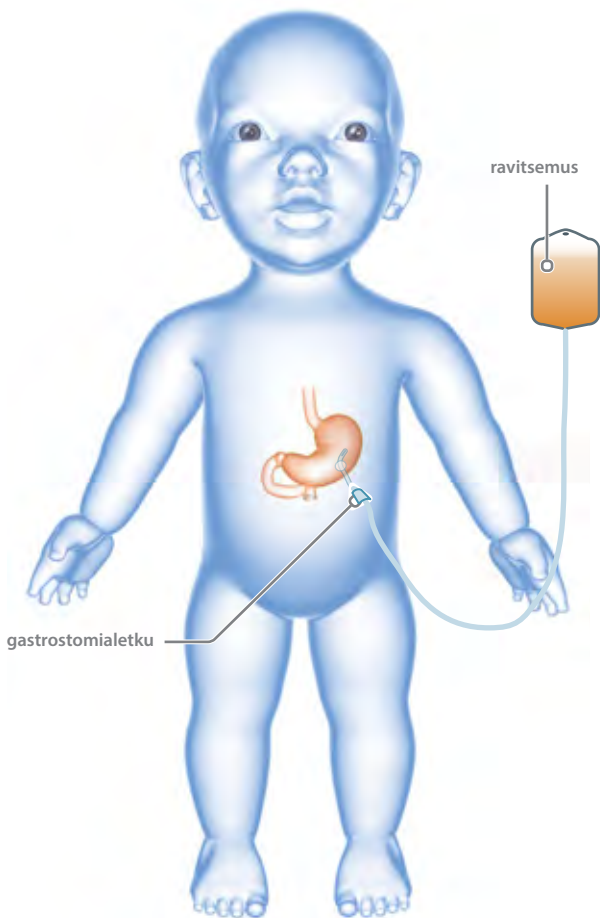
Kaikkia oireita, jotka johtavat nopeasti lisääntyneeseen energiantarpeeseen (esim. kuume, epilepsia, sydämen kaikki rytmihäiriöt), on hyvä hoitaa aktiivisesti ja nopeasti. Suonensisäinen nesteytys ja glukoosi voivat olla tarpeen sellaisten sairauksien yhteydessä, joihin liittyy riittämätön energiansaanti, mutta glukoosin anto on hyvä rajoittaa päivittäiseen tarpeeseen. Monet lääkkeet vaikuttavat mitokondrioiden toimintaan, ja sellaisia lääkkeitä on tärkeää välttää mitokondriotautia sairastavien hoidossa. Esi-merkkejä haitallisista lääkkeistä ovat natriumvalproaatti, tietyt anesteetit, aminoglykosidit, tetrasykliinit, statiinit ja metformiini.

Sairastuneen työ- tai opiskelukyky tulee arvioida yksilöllisesti, mutta häntä tulee kannustaa aktiivisuuteen, jotta vältetään syrjäytyminen. Mitokondriotauti ei sinänsä estä ajokykyä, mutta mikäli henkilöllä on epilepsia, näköhäiriöitä, vaikea kuulovika, diabetes, lihasheikkous tai koordinaatio-ongelmia, ajokykyä on arvioitava niiden pohjalta.

9.2 Ennaltaehkäisevä hoito

Sairauden edetessä on tärkeää tutkia riskissä olevia elimiä säännöllisesti. Tutkimukset tulee keskittää sellaisiin häiriöihin, jotka voidaan estää, jos hoito aloitetaan tarpeeksi ajoissa. Tällaisia häiriöitä ovat esimerkiksi sydänlihassairaus ja munuaisten vajaatoiminta. Henkilöille, joilla on Kearns-Sayren oireyhtymä (luku 2.13) ja lieviä sydämen johtumishäiriöitä, tulee asentaa rytmihäiriötahdistin viipymättä. Henkilöillä, joilla on m.3243 A>G -mutaatioon (MELAS-mutaatio) liittyvä sydämen lihasrappeuma, rytmihäiriöt, kuten eteisvärinä, tulee hoitaa aktiivisesti ja nopeasti, sillä henkilöillä on tällöin suuri riski vaikeaan sydämen vajaatoimintaan. Vaikeasta veren maitohappoisuudesta kärsiville voidaan antaa natriumbikarbonaattia normalisoimaan veren pH-arvoja. Näin voidaan estää happamuustilan vahingollisia vaikutuksia. Sairastuneet voivat testata maitohapon määrää itsenäisesti, jolloin alkava maitohappoasidoosi on mahdollista havaita ja sitä voidaan hoitaa nesteytyksellä.

Ravitsemuksen tuki



9.3 Tukihoito

Koska mitokondriotautien etenemistä ei yleensä voida pysäyttää, on tärkeää keskittyä hoitamaan oireita ja muokata sairastuneen elinympäristö hänen tarpeidensa mukaiseksi. Vaikeimmin sairastuneiden kohdalla suositellaan moniammatillista toimintaterapeutin, fysioterapeutin ja puheterapeutin kuntoutusyhteistyötä. Letkuruokintaa, jopa gastrostomialetkun asentamista, suositellaan, mikäli syöminen on vaikeaa, jotta voidaan huolehtia riittävästä vitamiinien- ja energiansaannista. Mikäli sairastuneella on toistuvia aspiraatiokeuhkokuumeita, voi paksunnetut nesteet tai päätös lopettaa syöminen suun kautta olla tarpeen.

Henkilöillä, joilla on halvauskohtauksia liittyen m.3243 A>G -geenivirheeseen (MELAS-mutaatio), arginiinilisää voidaan harkita vähentämään kohtausten vakavuutta ja toistumistiheyttä.

Yöllinen hengitystukihoito voi estää päänsärkyä ja päiväväsymystä niillä henkilöillä, joilla on hengityshäiriöitä tai huomattavaa lihasheikkoutta.

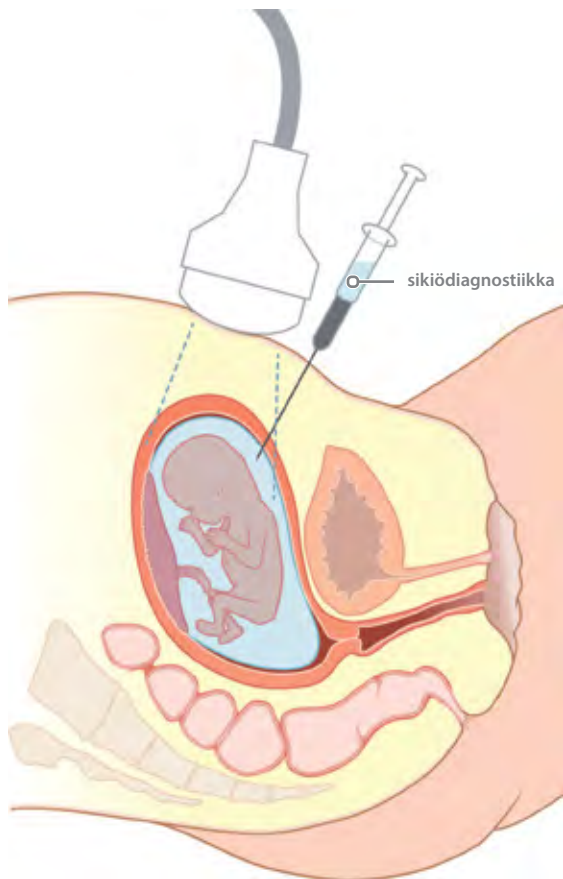
Jos suolen toiminta on häiriintynyt, osmoottiset ulostuslääkkeet ja refluksilääkitys ovat suositeltavia.

Henkilöt, joilla on huomattava kuulovika, voivat hyötyä kuulolaitteesta tai sisäkorvaistutuksesta.

Riippuluomia voidaan korjata kirurgisesti ja siten parantaa riippuluomista kärsivien elämänlaatua. Silmälihasheikkouden aiheuttamia kaksoiskuvia voidaan korjata leikkauksella. Verkkokalvon pigmenttimuutokset ovat yleensä oireettomia, mutta sairastuneen tulee silti käyttää suojaavia aurinkolaseja.

Lisäksi henkilöille, joilla on vaikeuksia selvittää diagnoosin tai taudin etenemisen kanssa, suositellaan psykologista tukea.

Lapsivesipunktio, istukkanäyte



9.4 Sikiödiagnostiikka ja alkiodiagnostiikka

Taudin periytyminen seuraavalle sukupolvelle tai sisarukselle voidaan estää, mikäli tiedetään, mikä geenivirhe henkilöllä on, tai jos lapsen hengitysketjun entsyymipuutos tunnetaan. Taudin periytymisen estäminen on mahdollista joko sikiön tai alkion geenitestauksella (tyypillisesti tuman geenivirheet) tai käyttämällä lahjoitettuja munasoluja (mitokondrio-DNA:n geenivirheet).

Sikiötutkimuksessa tarvittava näyte otetaan lapsivedestä tai istukasta, joista on mahdollista tutkia tuman geenivirheitä (homoplasmiset mitokondrio-DNA:n virheet, kuten m.8993T>G -mutaatio). Kansainvälisissä keskuksissa analysoidaan myös fibroblasteissa esiintyviä entsyymivikoja, mutta diagnostiikan epävarmuuden vuoksi sitä ei toistaiseksi tarjota Suomessa.

Alkiosta voidaan myös tutkia aiemmin perheestä löydetty geenivirhe hyvin aikaisessa vaiheessa keinohedelmöitetystä munasolusta. Tuolloin valitaan kohtuun siirrettäväksi sellainen alkio, jossa geenivirhettä ei ole, tai jossa on hyvin vähän geenivirheellistä mitokondrio-DNA:ta. Alkiodiagnostiikan etuna on, että sillä vältetään mahdollinen raskauden keskeytys, mikäli geenivirhe todetaan.

Jos perheessä on todettu mitokondrio-DNA:n virhe tai peittyvästi periytyvä sairaus, luovutettujen munasolujen käyttöä voidaan harkita.

Mitokondrio-DNA:n virheiden kyseessä ollessa äidin perinnöllisten ominaisuuksien puuttuminen voidaan ohittaa hiljattain kehitetyllä menetelmällä, niin sanotulla tumasukkulaan liittyvällä kromosominsiirrolla. Siinä lahjoitetun munasolun tuma tuhotaan ja äidin tuma siirretään luovuttajan munasoluun, jossa on terveitä mitokondrioita. Toistaiseksi tekniikka on vasta tutkimusasteella.

9.5 Hoitovaihtoehdot

Ubikinonipuutoksesta kärsivät saattavat hyötyä huomattavasti koentsyymi Q10 -lisästä erityisesti lihasoireisiinsa. Aivo-oireita voidaan kuitenkin helpottaa vain osin, mahdollisesti sen takia, että koentsyymi Q ei helposti läpäise veriaivoestettä. Kaikille, joiden alhaisiin kompleksien I + III ja II + III aktiivisuuksiin liittyy normaali aktiivisuus erikseen mitatuissa kompleksien I ja III aktiivisuuksissa, tulee antaa koentsyymi Q:ta suurina annoksina.

Valitettavasti muihin mitokondriotauteihin kuin ubikinonin puutokseen ei ole hoitoa. B-vitamiinien kuljetukseen liittyvät lastentaudit voivat olla täysin mitokondriotaudin kaltaisia. Tästä syystä vaikeisiin varhaislapsuuden aivotauteihin tulee aloittaa B-vitamiinilisä, mihin kuuluu tiamiinia ja riboflaviinia, ja mikäli selkäydinnesteen foliinihappo (tetrahydrofolaatti) on alhainen, myös foliinihappolisä.

Seuraavassa luvussa esitellään yksityiskohtaisemmin erilaisia mitokondrioiden toimintahäiriöiden hoitotutkimuksia.

9.6 Hoitotutkimusten yksityiskohtia

Useita geeniterapiavaihtoehtoja tutkitaan sekä mitokondriaalisen että tuman DNA:n korjaamiseksi. Monet lähestymistavat ovat olleet lupaavia, mutta sairaiden geenien vaihtaminen terveisiin jokaisessa ihmisen solussa on osoittautunut valtavaksi haasteeksi. Toisaalta niissä sairauksissa, joissa sairaus rajoittuu yhteen anatomiseen rakenteeseen, esimerkiksi verkkokalvoon tai näköhermoon (kuten LHON-oireyhtymässä), geenivika voisi olla mahdollista korjata tuossa kudoksessa tekniikalla, jossa mitokondriaalista proteiinia tuottava geeni siirrettäisiin kantajaviruksen avulla tuman DNA:han. Menetelmän käytettävyyttä LHON-oireyhtymää sairastavilla tutkitaan parhaillaan.

Yksi hoitovaihtoehto on muuttaa virheellisen ja normaalin mitokondrio-DNA:n suhdetta, mutta se soveltuu vain äidin kautta periytyviin tauteihin. Koska heteroplasmia-aste yleensä korreloi oireiden kanssa, heteroplasmia-asteen alentamisella voisi olla suotuisa vaikutus oireiden ehkäisyssä. Useita heteroplasmia-asteeseen vaikuttamaan pyrkiviä geeniterapiavaihtoehtoja tutkitaan, mutta on mahdollista, että myös liikunta ja ravitsemukselliset hoidot olisivat yhtä toimivia.

Aineenvaihduntaan vaikuttaminen on mitokondrioiden toimintahäiriön seurausten korjaamista solutasolla, ja sitä voidaan käyttää sekä mitokondriaalisen että tuman DNA:n häiriöiden hoitoon. Näihin hoitomuotoihin kuuluvat mitokondrion kalvopotentiaalinen, kalsiumtasapainon tai lisääntyneestä reaktiivisten happiradikaalien tuotannosta johtuvan rasvojen hapettumisen korjaaminen. Joitakin antioksidantteja on tutkittu ihmiskokeissa, mutta tulokset eivät ole olleet vakuuttavia tai niistä ei ole ollut hyötyä.

Yksi lupaava tutkimuslinja on mitokondrioiden energia-aineenvaihdunnassa vaikuttavien transkription säätelijöiden kontrollointi. Joidenkin lääkkeiden, kuten besafibraatin ja resveratrolin, tiedetään lisäävän mitokondrion biogeneettisen pääsäätelijän, koaktivaattori PGC1 α :n esiintymistä tai aktiivisuutta. Molempia yhdisteitä on tutkittu sekä solutasolla että mitokondriotaudin eläinmalleilla, mutta niiden vaikutuksista ja turvallisuudesta ei ole vielä varmuutta.

10

Ennuste

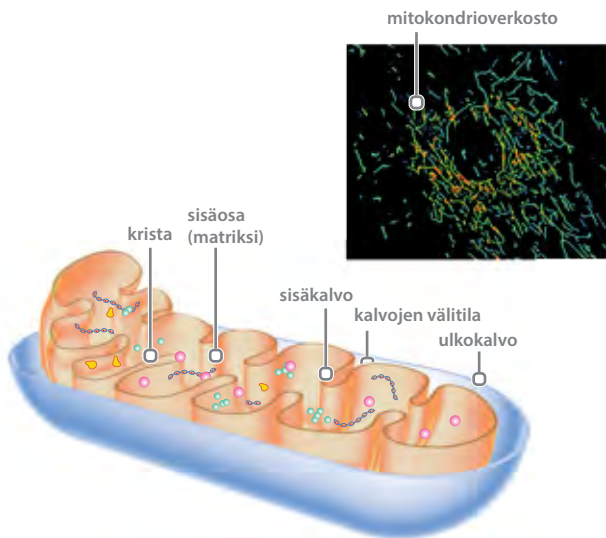
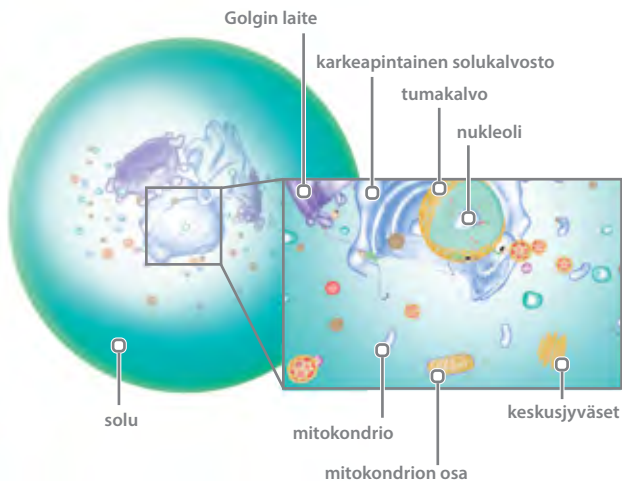


10 Ennuste

Yleensä mitokondriotaudit ovat eteneviä tauteja. Koska mitokondriotautia sairastavat ovat hyvin epäyhtenäinen ryhmä, yleisiä ennusteita taudin etenemisestä ei voida antaa. Ennuste riippuukin ensisijaisesti siitä, mitkä elimet altistuvat ja miten vaikeasti sairaus niihin vaikuttaa, sekä taudin yksilöllisestä etenemisnopeudesta. Huomattava osa mitokondriotautiin sairastuneista lapsista kuolee ennen kymmentä ikävuottaan. Heillä voi olla myös pitkiä tasaisia vaiheita. Lopulta useimmille kuitenkin kehittyy usean elinjärjestelmän häiriöitä. Taudin biokemiallinen vakavuus tai geneettinen taudinsyy eivät aina korreloi taudin kliinisen kuvan, ilmiäsun, kanssa.

11

Mitokondrion rakenne



11 Mitokondrion rakenne

Mitokondrioita on lähes kaikissa soluissa ja niiden määrä vaihtelee solutyypistä riippuen. Esimerkiksi ihmisen maksasolussa on 1 000–2 000 mitokondriota solua kohti. Kypsässä punasolussa niitä ei ole lainkaan. Mitokondriot muodostavat muokkautuvia verkostoja, joissa voidaan havaita mitokondrioiden jatkuvaa yhdistymistä ja jakautumista. Jopa 10 prosenttia kaikesta perintöaineksestamme tuottaa valkuaisaineita, jotka päätyvät mitokondrioihin.

Mitokondrioilla on ulko- ja sisäkalvo, jotka koostuvat fosfolipidikaksoiskerroksesta ja proteiineista. Ulkokalvo ympäröi koko organismia ja sen fosfolipidi-proteiinisuhde on 1:1. Ulkokalvossa on proteiinien kuljetuskoneisto, proteiinikanavia, jotka mahdollistavat pienten molekyylien diffuusion mitokondriokalvojen välitilaan, sekä useita muita proteiineja. Sisäkalvo on hyvin proteiinipitoinen. Siellä on useita proteiineja, kuten hengitysketjekompleksit ja ATP-syntaasi. Sisäkalvolla ovat myös proteiinien ja aineenvaihduntatuotteiden kuljetuskoneistot. Sisäkalvo on lokeroitunut ja poimuttunut kristoiksi, mikä lisää kalvon pinta-alaa ja siten energiaa tuottavien proteiinien määrää ja kykyä muodostaa ATP:tä.

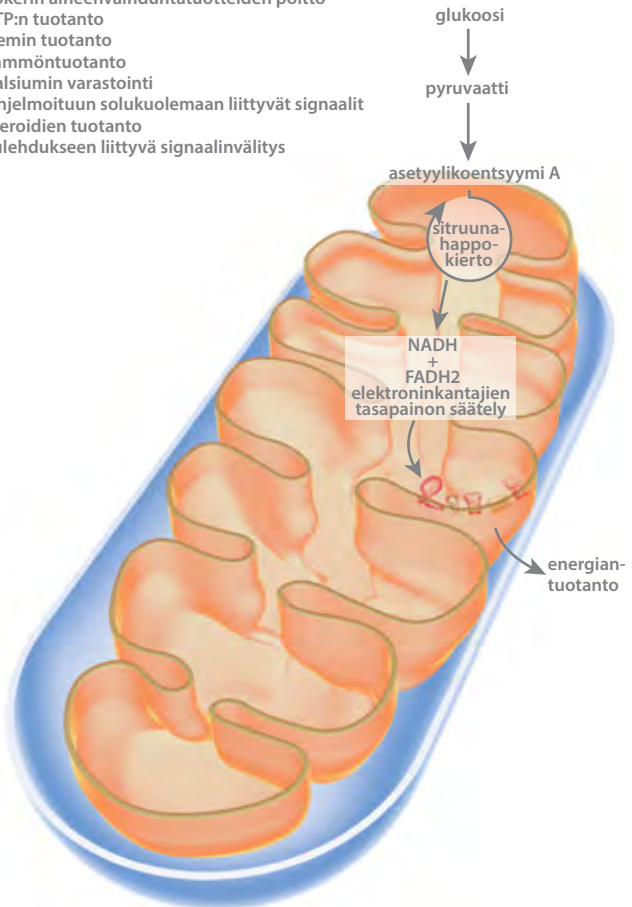
Mitokondrion sisäkalvo rajaa mitokondriaalimatriksia. Se on tila, jossa on satoja entsyymejä, ribosomeja, siirtäjä-RNA:ta ja useita kopioita mitokondrio-DNA:ta. Energiantuotantoon liittyvien entsyymien ja entsyymikompleksien lisäksi matriksissa on muita entsyymisysteemejä, kuten ureakierto ja haaraketjuisten aminohappojen aineenvaihdunta sekä hemisynteesi.

12

Mitokondrion toiminta ja energiantuotanto

Mitokondrion toiminnot

Rasvahappojen β -oksidaatio
Aminohappojen hajottaminen ja tuotanto
Sokerin aineenvaihduntatuotteiden poltto
ATP:n tuotanto
Hemin tuotanto
Lämmöntuotanto
Kalsiumin varastointi
Ohjelmoituun solukuolemaan liittyvät signaalit
Steroidien tuotanto
Tulehdukseen liittyvä signaalinvälitys



12 Mitokondrion toiminta ja energiantuotanto

Mitokondriot osallistuvat moniin aineenvaihduntaprosesseihin, kuten heimin tuotantoon, lämmöntuotantoon, kalsiumionien varastointiin ja signaalinvälitykseen solun muiden osien kanssa. Mitokondriot osallistuvat myös ohjelmoituun solukuolemaan ja steroidien tuotantoon. Suurin rooli niillä on kuitenkin energiantuotannossa: mitokondriot tuottavat ATP:tä solun moninaisia toimintoja varten.

ATP:n tuottaminen sokerista tapahtuu useiden prosessien kautta: glykolyysin, sitruunahappokierron eli Krebsin kierron kautta sekä hengitysketjun ja ATP-syntaasin avulla. Ensinnäkin glukoosi hapettuu pyruvaatiksi glykolyysissä, joka tuottaa kaksi ATP-molekyyliä. Sitten pyruvaatti kuljetetaan mitokondrion matriksiin, jossa se muuttuu asetyylikoentsyymi A:ksi pyruvaattidehydrogenaasikompleksin kautta. Asetyylikoentsyymi A toimii substraattina sitruunahappokierrolle. Sitruunahappokierto tuottaa korkeaenergiisiä aineenvaihduntatuotteita (FADH₂, NADH, GTP ja ATP).

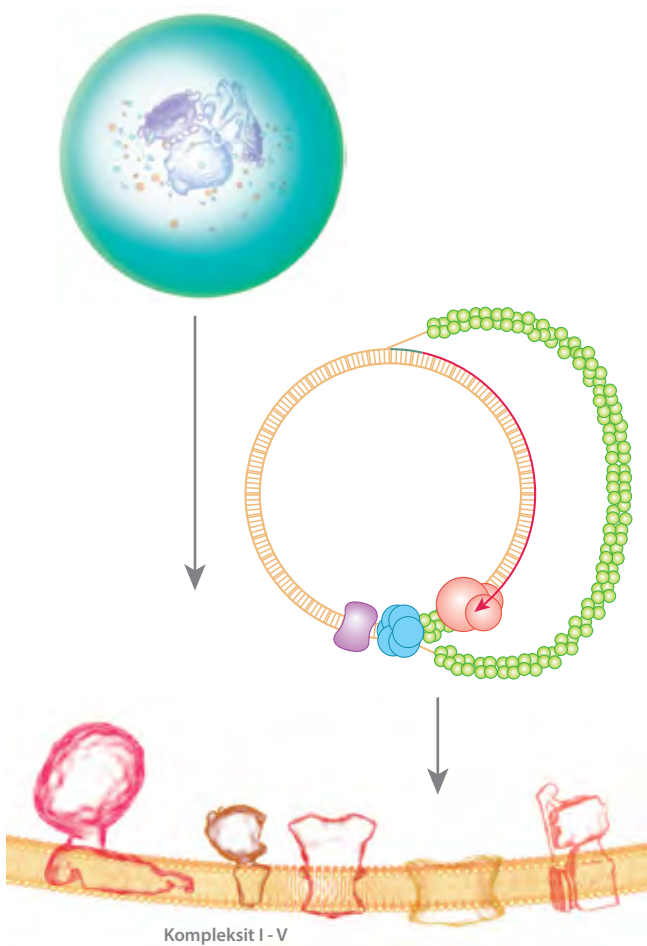
Mitokondrion matriksissa sitruunahappokierron elektronit kuljetetaan NADH:n kautta kompleksi I:lle ja edelleen ubikinonille. Osa elektroneista kulkeutuu FADH₂:n kantamina kompleksi II:n kautta ubikinonille. Ubikinoni puolestaan kuljettaa elektronit kompleksi III:lle, ja sytokromi c:n kautta ne siirtyvät kompleksi IV:lle, jossa ne lopulta siirtyvät molekulaariselle hapolle muodostaen vettä. Elektroninsiirrosta vapautuva energia käytetään komplekseissa I, III ja IV pumppaamaan protoneita solukalvojen välittilaan kasvattamaan sisäkalvon eri puolien välillä olevaa protonijännitettä. ATP-syntaasi käyttää protonivirtaa ATP:n tuotannossa.

ATP:ta voidaan käyttää energiaa vaativiin prosesseihin mitokondrioissa, vaikkakin suurin osa ATP:sta käytetään solulimassa. ATP:n kuljettaminen solulimaan tapahtuu ADP/ATP-kuljettajaproteiinien avulla.

13

**Mitokondrio-DNA:n
kahdentuminen,
luenta ja proteiinisynteesi**

Soluhengitysjärjestelmä



13 Mitokondrio-DNA:n kahdentuminen, luenta ja proteiinisynteesi

Mitokondrio-DNA:n kahdentuminen (replikaatio), luenta (transkriptio) ja proteiinien tuotanto (translaatio) vaativat tuman koodaamien tekijöiden ja entsyymien aktiivisuutta. Mitokondrio-DNA:n transkriptiossa tuotettu lähetti-RNA muuttuu translaatiossa proteiineiksi, jotka ovat osa hengitysketjun komplekseja I, III, IV ja V. Replikaatiokoneisto puolestaan vastaa mitokondrio-DNA:n kopioiden määrästä ja korjauksesta.

Mitokondrio-DNA:ta aletaan lukea kolmesta kohdasta. Ennen kuin promoottori on tunnistettu ja transkriptio voi alkaa, kaksi tai kolme seuraavista mitokondriaalisen transkriptiokoneiston komponenteista on oltava saatavilla: lähetti-RNA-polymeraasi (POLRMT), transkriptiofaktori A (TFAM) ja mitokondriaalinen transkriptiofaktori B2 (TFB2M). Transkription päättymistä säätelevät ainakin osittain tietyt päättymisfaktorit (mTERF-proteiiniperheen jäsenet).

Mitokondrio-DNA:n luenta tuottaa kaksi ribosomaalista, 22 siirtäjä- ja 13 lähetti-RNA:ta. Ribosomaaliset RNA:t muodostavat mitokondriaalisia ribosomeja yhdessä kymmenien tuman koodaamien ribosomiproteiinien kanssa. Mitokondriaaliset siirtäjä-RNA:t varustetaan vastaavilla aminohapoilla tuman koodaaman aminoasyyli-siirtäjä-RNA-syntetaasin avulla. Mitokondriaaliset ribosomit yhdessä aminoasyyli-siirtäjä-RNA-kompleksien ja tuman koodaamien aloitus- ja pidennystekijöiden kanssa syntetisoivat 13 hengitysketjun polypeptidiä. Kasvava määrä translaatioproteiineihin liittyviä häiriöitä on tunnistettu. Niihin kuuluvat aminoasyyli-siirtäjä-RNA-syntetaasien, ribosomin translaatiofaktorien ja ribosomaaliproteiinien häiriöt.

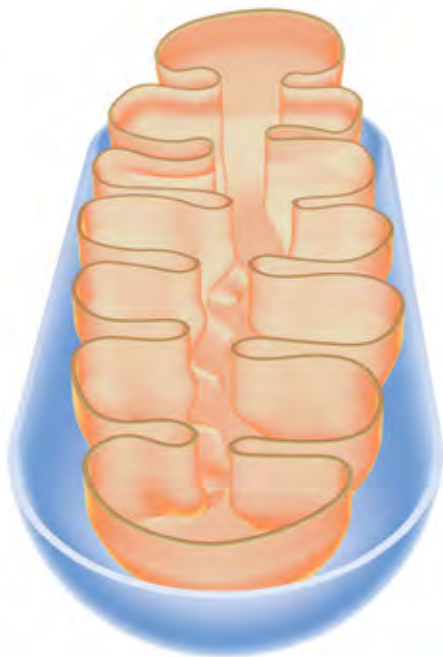
Mitokondrio-DNA:n replikaatio edellyttää, että DNA:n kaksoiskierre aukeaa ja että uusia mitokondrio-DNA-juosteita tuotetaan. Kaikki tähän prosessiin tarvittavat proteiinit tehdään tuman DNA:n geneistä ja kuljetetaan mitokondrioihin. Prosessissa tarvitaan mitokondriaalisen DNA:n polymeraasi gammaa (POLG), Twinkle-helikaasia ja yksijuosteiseen DNA:han sitoutuvat proteiinit (mtSSBP).

14

**Yleiset taudit, joihin
liittyy mitokondrioiden
toimintahäiriöitä**

Yleiset taudit, joihin liittyy mitokondrioiden toimintahäiriöitä

Ikääntyminen
Sydän- ja verisuonitaudit
Diabetes
Syöpä
Friedreichin ataksia
Parkinsonin tauti
ALS, Amyotrofinen lateraaliskleroosi
Huntingtonin tauti
Alzheimerin tauti

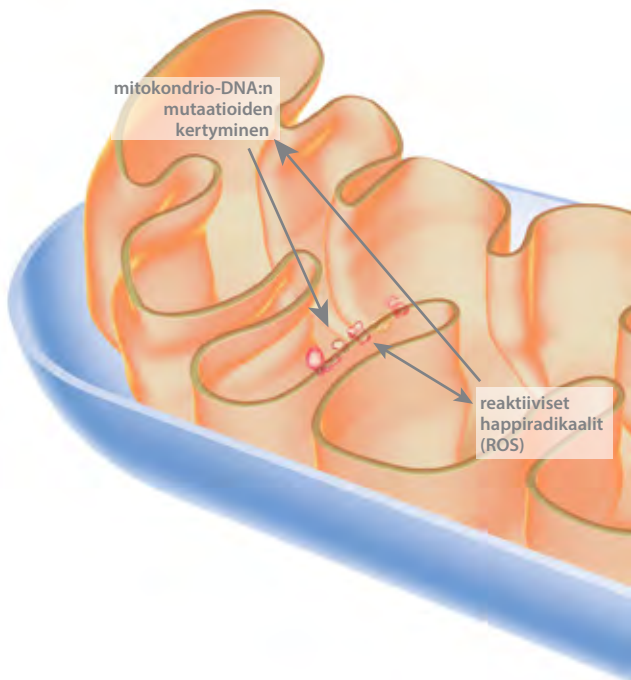


14 Yleiset taudit, joihin liittyy mitokondrioiden toimintahäiriöitä

Mitokondrioiden toiminta heikkenee ikääntyessä, ja hiipuva energia-aineenvaihdunta on yksi ikääntymisen syistä ja seurauksista. Mitokondrioiden toimintahäiriöillä on osansa myös hermostoa rappeuttavissa sairauksissa (mm. Alzheimerin tauti, Parkinsonin tauti, ALS, Huntingtonin tauti), sydän- ja verisuonitaudeissa, diabeteksessa ja syövässä. Vaikka ensisijainen näiden tautien syy olisikin muualla kuin mitokondrioissa, sairauden kulun edetessä mitokondrioiden toimintahäiriö vaikuttaa tavalla tai toisella taudin etenemiseen. Silti mitokondrioiden toimintahäiriön osuutta näissä sairauksissa ei ole vielä täysin selvitetty.

Seuraavaksi käymme lyhyesti läpi mitokondrioiden toimintahäiriön mahdollista osuutta ikääntymisessä, Friedreichin ataksiassa ja Parkinsonin taudissa.

Mitokondriot ja ikääntyminen



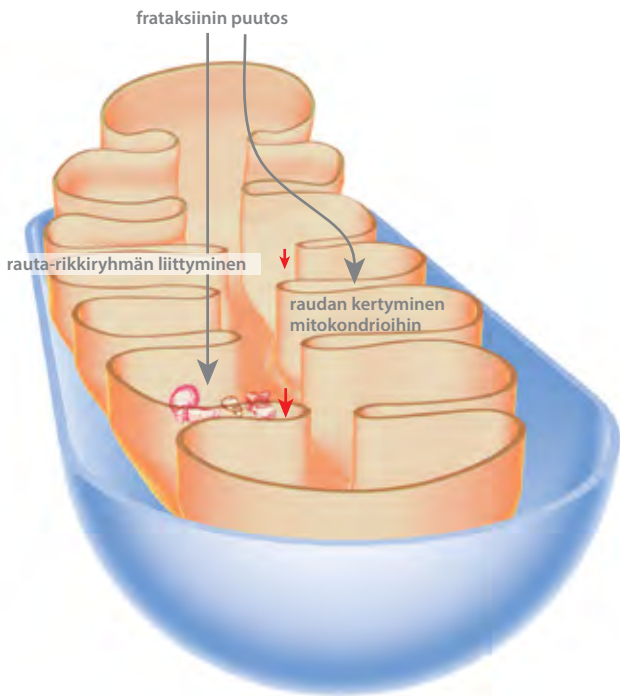
14.1 Ikääntyminen

On useita teorioita, joilla on selitetty ikään liittyvää elinten toimintahäiriötä monimutkaisessa ikääntymisprosessissa. Esimerkkejä näistä ovat lyhenevien kromosomi-telomeerien teoria, ikääntymisen kello-teoria, lisääntymis-solusyklin teoria, kudoksissa tapahtuvien geenivirheiden teoria, virheiden kertymisteorioita ja autoimmuuni- tai virusperäiset syyt.

Mitokondrioiden toimintahäiriö on yhdistetty ikääntymiseen. Sen taustalla ajatellaan olevan 1) lisääntynyt reaktiivisten happiyhdisteiden tuotanto, 2) mitokondrio-DNA:n mutaatioiden kertyminen ja 3) etenevä solun energiatuotannon ja aineenvaihdunnan häiriö.

Ajatus mitokondrion reaktiivisten happiyhdisteiden tuotannon ja ikääntymisen välisestä yhteydestä on menettänyt kannatustaan yleisenä ikääntymiseen liittyvänä prosessina. Sen sijaan aikaisin ikääntyvien eläinmallien avulla kerätty tieto osoittaa, että happiyhdisteet, ns. vapaat radikaalit, mitä mitokondriot tuottavat, ovat erityisen tärkeitä kantasolujen toiminnalle ja erilaistumiselle. Hiirillä, joille on kertynyt mitokondrio-DNA:n pistemutaatioita, nähdään useita ikääntymiseen liittyviä piirteitä, kuten harmaantuminen, lihasheikkous ja -surkastuma ilman lisääntynyttä reaktiivisten happiradikaalien aiheuttamaa kudosten vaurioitumista. Niiden veren ja hermoston kantasolut kuitenkin osoittavat selkeää toimintavajautta korostaen mitokondrioiden happiradikaalien tärkeyttä solujen viestinviejinä ja toiminnan ohjaajina. Toisaalta hiirillä, joille kertyy mitokondrio-DNA:n deleetioita, on havaittu hengitysketjun aktiivisuuden alentumista, mutta ei merkkejä ennenaikaisesta vanhenemisesta. Tulokset osoittavat, että mitokondrioiden toimintahäiriöillä ikääntymisen aikana on hyvin erilaisia seurauksia eri kudoksille.

Mitokondrioiden rooli Friedreichin ataksiassa



14.2 Friedreichin ataksia

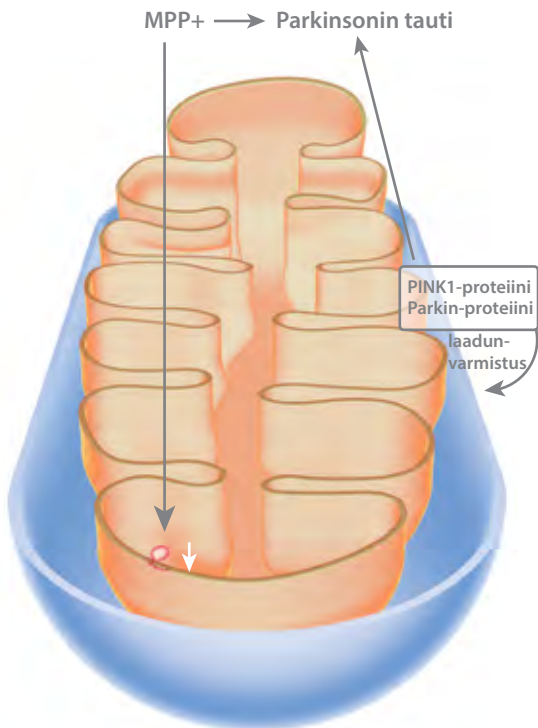
Friedreichin ataksia (FRDA) on autosomisesti peittyvästi periytyvä tauti, jonka aiheuttaa mutaatio tai GAA-toistojakson monistuma frataksiinigeenissä. Frataksiini säätelee rauta-rikkiryhmän (Fe-S) liittymistä soluhengitysketjun komplekseihin I, II ja III. Rauta-rikkiryhmät ovat välttämättömiä elektronien siirtämisessä kompleksien läpi, ja mikäli rauta-rikkiryhmän liittymisessä on häiriöitä, se johtaa näiden entsyymikompleksien puutoksiin ja toimintahäiriöihin. Frataksiini on myös tärkeässä roolissa mitokondrioiden rautavarastojen säätelyssä. Friedreichin ataksiaa sairastavilla onkin todettu raudan kertymistä aivoihin ja sydämeen.

FRDA on etenevä pikkuaivo- ja selkäydinperäinen hermosolujen rappeutumasairaus, joka aiheuttaa raaja- ja kävelyataksiaa, lihasheikkoutta, puhe- ja äännehäiriöitä ja tuntopuutoksia. Ensioireita ovat tasapainovaikeudet ja yleinen kömpelyys, jotka yleensä havaitaan teini-iässä. Muita tyypillisiä FRDA:n piirteitä ovat skolioosi, kaareutuva jalkaholvi, paksuseinämainen sydänlihas ja diabetes. Useimmat sairastuneista tarvitsevat sairauden edetessä pyörätuolin ja henkilökohtaista avustusta päivittäisissä toimissaan etenevän ataksian vuoksi.

Mitä pidempi frataksiinigeenin GAA-toistojakso on, sitä vaikeampana tauti ilmenee ja sitä aikaisemmin se alkaa. Vain pieni osa sairastuneista menehtyy ennenaikaisesti sydänlihassairauteen.

Neurologisten oireiden etenemiseen ei ole hoitoa, mutta sydänlihassairauden etenemistä voidaan hidastaa idebenonilla, joka on ubikinonin (koentsyymi Q10) synteettinen muoto.

Mitokondrioiden rooli Parkinsonin taudissa



14.3 Parkinsonin tauti

Parkinsonin tauti on toiseksi yleisin etenevä hermosoluja rappeuttava tauti. Taudin oireita ovat lepovapina, kävelyvaikeudet, asennon epävakaus, lihasjäykkyys ja neuropsykiatriset oireet, kuten masennus ja muistin ja/tai älyllisten toimintojen ongelmat. Taudin syynä on aivojen niin sanotussa mustassa aineessa (substantia nigra) tapahtuva dopamiini-hermosolujen tuho. Jäljellä oleviin hermosoluihin syntyy usein proteiinikertymiä (Lewyn kappaleet).

Mitokondrioiden toimintahäiriön osuus Parkinsonin taudissa tunnetaan melko hyvin. Parkinsonin tautia sairastaneiden ruumiinavauksissa on todettu kompleksi I:n alentunut aktiivisuus substantia nigran alueella. Lisäksi kompleksi I:een vaikuttavat myrkyt, kuten rotenoni ja parakvatti sekä MPP+, kasvattavat Parkinsonin taudin riskiä. Parkinsonin taudin perinnöllisiä muotoja aiheuttavat proteiinit, kuten Parkin ja PINK1, puolestaan osallistuvat mitokondrioiden laaduntarkkailuun, sillä ne osallistuvat viallisten mitokondrioiden hajottamiseen.

Kolofoni

Julkaisija, alkuteos

Khondrion BV

Nijmegen, Alankomaat

www.khondrion.com

Tuottaja, alkuteos

Capital Advertising

www.capitaladvertising.nl

Kuvitus

M. Kunen

Khondrion BV

Oppaan suomenkielisen käännöksen ja julkaisemisen on mahdollistanut Neuroliiton, Lihastautiliiton ja Kuuloliiton yhteistyöprojekti *Tietoa ja tukea mitokondriosairauksia sairastaville*, jota on tukenut Raha-automaattiyhdistys.



