



UNIVERSITY OF TAMPERE

This document has been downloaded from
Tampub – The Institutional Repository of University of Tampere

Publisher's version

Authors: Hakonen Anna H, Isohanni Pirjo, Rantamäki Maria, Kälviäinen Reetta, Nordin Arno, Uusimaa Johanna, Paetau Anders, Udd Bjarne, Pihko Helena, Wartovaara Anu

Name of article: Mitokondriaalinen resessiivinen ataksiasyndrooma ja valproaattihoidon toksisuus

Year of publication: 2010

Name of journal: Duodecim

Volume: 126

Number of issue: 13

Pages: 1552-1559

ISSN: 0012-7183

Discipline: Medical and Health sciences / Neurology and psychiatry

Language: fi

URL:

http://www.duodecimlehti.fi/web/guest/arkisto?p_p_id=dlehtihaku_view_article_WAR_dlehtihaku&p_p_action=1&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&dlehtihaku_view_article_WAR_dlehtihaku_spage=%2Fportlet_action%2Fdlehtihakuartikkeli%2Fviewarticle%2Faction&dlehtihaku_view_article_WAR_dlehtihaku_tunnus=duo98934&dlehtihaku_view_article_WAR_dlehtihaku_p_frompage=haku&dlehtihaku_view_article_WAR_dlehtihaku_hakusana=Mitokondriaalinen+resessiivinen+ataksiasyndrooma+ja+valproaattihoidon+toksisuus

URN: <http://urn.fi/urn:nbn:uta-3-768>

All material supplied via TamPub is protected by copyright and other intellectual property rights, and duplication or sale of all part of any of the repository collections is not permitted, except that material may be duplicated by you for your research use or educational purposes in electronic or print form. You must obtain permission for any other use. Electronic or print copies may not be offered, whether for sale or otherwise to anyone who is not an authorized user.

Mitokondriaalinen resessiivinen ataksia-syndrooma ja valproaattihoidon toksisuus

Mitokondriaalinen resessiivinen ataksiasyndrooma (MIRAS) voi ilmetä lapsuus-, nuoruus- tai aikuisiällä. Tauti johtuu polymeraasi gamma-geenin mutaatioista. Oireisto vaihtelee lasten enkefaliitin tyyppisestä akuutista taudinkuvasta nuorten vaikeahoitoiseen epilepsiaan ja migreenityyppiseen päänsärkyyn sekä aikuisiän ataksiaan, ääreisherморappeumaan, psykiatriisiin oireisiin ja älyllisten toimintojen heikkenemiseen. Epilepsiaa tulee hoitaa aktiivisesti, koska se on tärkein potilaan ennustetta huonontava tekijä. Akuuttina status epilepticuksena alkava MIRAS on tärkeä tunnistaa, koska valproaattihoido aiheuttaa näille potilaille lähes poikkeuksetta akuutin, jopa maksansiirtoa vaativan maksavaurion. Suomessakin on vuosien varrella kuollut toistakymmentä lasta ja nuorta valproaatin indusoiman MIRAS-maksavaurion vuoksi.

Suomen yleisin perinnöllinen ataksiasairaus, mitokondriaalinen resessiivisesti periytyvä ataksiasyndrooma (MIRAS), kuvattiin muutama vuosi sitten aikuisten ataksia-neuropatian (Rantamäki ym. 2001, van Goethem ym. 2004, Hakonen ym. 2005). Tämän jälkeen sen taudinkuva ja alkamisikä ovat osoittautuneet hyvin vaihteleviksi ja diagnoosi on tehty yhä nuoremmille suomalaispotilaille. Tauti alkaa 0–50 vuoden iässä, ja oireisto vaihtelee lapsuuden aivosairaudesta teini-iän epilepsiaan ja aikuisiän ataksia-neuropatiaoireyhtymään. Erityisesti epilepsialla alkava taudinkuva on välttämätöntä tunnistaa sairauden aikaisessa vaiheessa, jotta välttyään valproaatin aiheuttamalta maksan akuutilta vajaatoiminnalta.

Lapsipotilaita lukuun ottamatta lähes kaikkil-
1552 la Suomen MIRAS-potilaille taudin aiheuttaa

homotsygoottinen *POLG1*-geenin (polymeraasi gamma-geenin) tyyppimutaatio, joka johtaa proteiinin 748. aminohapossa tryptofaanin muuttumiseen seriiniksi (W748S). Tätä MIRAS-tyyppimutaatiota kantaa oireetomana joka 125. suomalainen. Tautia epäiltäessä voidaan siis etsiä kyseistä geenivirhettä (Rantamäki ym. 2001 ja 2007, Van Goethem ym. 2004, Hakonen ym. 2005, Tzoulis ym. 2006). Lapsuusiässä puhkeavan taudin taustalla on yleisimmin myös muita *POLG1*-geenin mutaatioita (Horvath ym. 2006, Chinnery ja Zeviani 2008, Wong ym. 2008), joita on löytenyt suomalaisiltakin lapsipotilailta (Isohanni ym., julkaisematon havainto).

Kirjallisuudessa MIRAS-nimityksen ohella on käytetty myös termejä mitokondriaalinen spinocerebellaarinen ataksia ja epilepsia (MSCA-E), ja lapsuuden taudin yhteydessä on käytetty nimeä Alpersin tai Alpers–Huttenlocherin oireyhtymä. Tässä katsauksessa *POLG1*-oireyhtymän eri ilmiäisistä käytetään yksinkertaisuuden vuoksi nimeä MIRAS.

Kliininen taudinkuva

MIRAS on kliinisesti hyvin vaihteleva niilläkin potilaille, joilla taudin aiheuttaa sama homotsygoottinen tyyppimutaatio (W748S), ja lisäksi muut *POLG1*-mutaatiot laajentavat vielä tautikirjoa. Tauti voidaan oireiden mukaan jaotella karkeasti kolmeen ryhmään: 1) 0–7 vuoden iässä alkava etenevä enkefaliitin kaltainen aivosairaus, johon liittyy epilepsia ja usein myös maksa-arvojen suureneminen; 2) 7–20 vuoden iässä ilmaantuva migreeni-epilepsia-alkuinen taudinkuva sekä 3) 20–50 vuoden (tyypillisesti noin 30 vuoden) iässä ilmaantuva ataksia-neuropatia-alkuinen taudinkuva. Suomessa tavataan yleisimpänä aikuisiän atak-

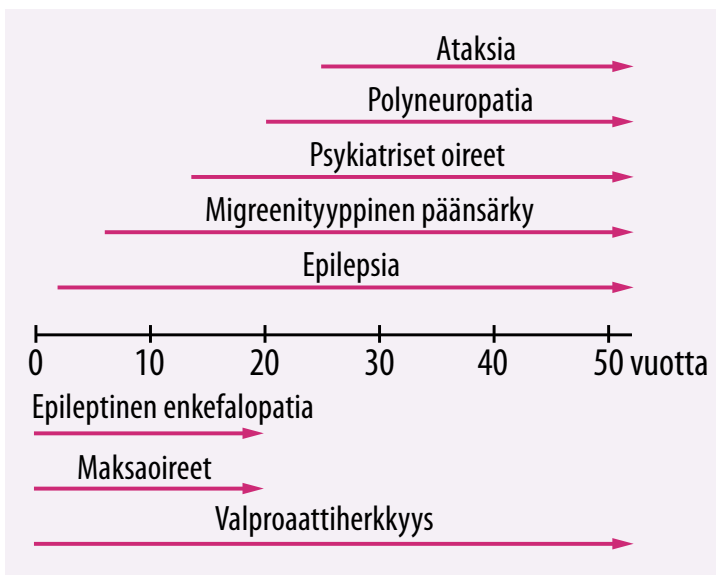
sia-neuropatia-alkuisia taudinkuvia. **KUVA 1** on esitetty eri ikävaiheisiin liittyviä oirekuvia. Tauti on siis jatkumo eriasteisia taudinkuvia, joissa esiintyy tunnusomaisia MIRAS-oireita (enkefalopatia, epilepsia, ataksia, dysartria, sensorispainotteinen polyneuropatia, migreeni, myoklonus, psyykkiset ja kognitiiviset oireet, pakkoliikkeet ja silmän liikehäiriöt) (Hakonen 2008).

Lapsilla ja nuorilla oireisto alkaa usein äkillisellä epilepsialla tai vaikeilla migreenityyppisillä päänsärkykohtauksilla ja/tai näköhäiriöillä. Monilla lapsilla varhaiskehitys on muuten normaali, mutta liikuntataitojen kehitys voi olla tavallista hitaampaa. Vaikea lapsuusiän oireyhtymä johtaa usein ennenaikaiseen kuolemaan. Jo ensimmäinen epileptinen kohtaus voi olla henkeä uhkaava, vaikeahoitoinen status epilepticus. Nuoruudessa alkaneen epilepsiaoireilun rinnalle kehittyy aikuisiässä muun muassa polyneuropatia ja ataksia, jos

potilas selviää epilepsiasta (oma potilaamme 1 ja 2). (Hakonen ym. 2005, Horvath ym. 2006, Tzoulis ym. 2006, Uusimaa ym. 2008, Wong ym. 2008).

Aikuisilla MIRAS alkaa usein etenevinä taspainovaikeuksina, joiden taustalla on sensorinen polyneuropatia ja pikkuaivorappeuma. Tauti voi rajoittua ataksiaan, polyneuropatiaan ja dysartriaan, mutta usein erilaiset psykiatriset ongelmat ja kognitiivisen tason lasku liittyvät etenevään tautiin. Erityisesti myöhäisikäisille MIRAS-potilaille ei aina tule epilepsiaa, mutta huomattava epilepsian vaara on olemassa kaikissa ikäryhmissä (oma potilaamme 3) (Rantamäki ym. 2001, Hakonen ym. 2005, Tzoulis ym. 2006, Remes ym. 2008).

Tiedossamme olevista MIRAS-tyypimutaation (W748S) suhteen homotsygotisista suomalaispotilaista noin kahdella kolmasosalla sairaus on alkanut aikuisiässä ataksia-neuropatia-alkuisella taudinkuvalla.



KUVA 1. MIRASin tunnusomaiset ilmiäiset ja oireiden alkamisikä kaavamaisesti kuvattuna. Potilailla, jotka ovat homotsygotisia W748S-muutoksen suhteen, tauti alkaa tyypillisesti joko aikuisiässä etenevällä kävelyn epävarmuudella taikka lapsuudessa tai nuoruusiässä akuutilla epilepsialla tai migreenityyppisellä päänsärkyllä. Muiden mutaatioiden aiheuttamana POLG-oireyhtymä usein alkaa lapsuudessa epileptisellä enkefalopatiolla, johon voi liittyä maksavaurio (valproaatin aiheuttamana tai ilman valproaattia), jolloin tautia kutsutaan Alpersin tai Alpers–Huttenlocherin oireyhtymäksi. Maksavaurio liittyy tyypillisesti nuorena alkaviin taudinkuviin ja valproaattihoidon, mutta suurentuneita maksa-arvoja on todettu myös potilailla, jotka eivät ole saaneet valproaattihoidoa.

Lopuilla se on puhjennut jo alle 20 vuoden iässä, ja näillä potilailla epilepsia on tyyppisesti ilmaantunut ensimmäisenä oireena. Lapsuudessa puhkeavat taudit johtuvat yleensä muista *POLG1*-mutaatioista kuin tyyppimutaatiosta (MIRAS-tyyppimutaatio enintään toisena tautimutaatioista).

MIRAS-epilepsia

Yhteensä yli 60 %:lla tiedossamme olevista suomalaispotilaista esiintyy epilepsiaa, mutta koska epilepsia voi ilmaantua vasta jopa vuosien sairastamisen jälkeen, on oletettavissa, että MIRAS-epilepsian esiintyvyys kasvaa seuranta-ajan pidentyessä. Epilepsia saattaa alkaa poikkeuksellisen vaikeahoitoisena status epilepticuksena aiemmin terveellä henkilöllä, ja statukset voivat toistua usein. Potilailla voi esiintyä mm. kloonisia ja myoklonisia kohtauksia ja erityisesti lapsipotilailla pitkäkestoisista partiaalista epilepsiaa (epilepsia partialis continua), jossa jokin kehon osa, esimerkiksi käsi, nykii pitkäkestoisesti tunteja, päiviä tai jopa kuukausia. Epilepsiapesäke sijaitsee usein takaraivolohkon alueella ja ilmenee erilaisina näköoireina: välkkyvinä värillisinä valoina, kohtauksenaikaisena näön menetyksenä, näön vääristyminä, (dysmorfopsia, mikropsia, makropsia) ja jälkikuvina (palinopsia) (Tzoulis ym. 2006, Engelsen ym. 2008). Lisäksi potilailla voi esiintyä migreenityypistä päänsärkyä, ja tämä oire saattaa ilmetä viikkoja tai vuosia ennen muiden oireiden alkua. Pitkittänyt status epilepticus on MIRAS-potilaiden yleisin kuolinsyy, minkä vuoksi esimerkiksi Norjassa on harkittu kaikille MIRAS-potilaille profylaktista epilepsialääkitystä estämään ensimmäistä kohtausta.

Natriumvalproaatti on toksinen MIRAS-potilaan maksalle

MIRAS-taudissa valproaatin käyttö on vasta-aiheista, sillä tuntemattomasta syystä valproaatti indusoi *POLG*-taudeissa akuutin tai subakuutin maksavaurion, joka voi johtaa kuolemaan, ellei potilas saa maksansiirtoa.

1554 Erityinen harkinta onkin tarpeen aloitettaessa

valproaattilääkitystä aikaisemmin terveiden lasten ja nuorten akuuteissa, hoitoresistenteissä status epilepticus -tapauksissa. Tällöin tulisi harkita kiireellisen DNA-testin tekemistä *POLG*-mutaatioiden pois sulkemiseksi ennen valproaatin käytön aloittamista. Suomalaisista maksansiirtopotilaista on takautuvasti löytynyt MIRAS-potilaita, joiden taudinkuva on alkanut epilepsialla ja jotka ovat valproaatin toksisuuden vuoksi saaneet maksansiirron (oma potilastapaus 2).

Useimmissa tapauksissa MIRAS-maksavaurio ilmenee muutamien viikkojen tai kuukausien kuluttua valproaattilääkityksen aloittamisesta. Kirjallisuudessa on kuitenkin kuvattu potilas, joka oli käyttänyt valproaattia ilman maksavaurion merkkejä 14 vuoden ajan (Tzoulis ym. 2006), joten valproaatin sieto ei sulje pois *POLG*-taudin mahdollisuutta. Maksansiirron jälkeen valproaattilääkitystä voidaan harkita, jos MIRAS-potilaan epilepsiaa ei muuten saada hoitotasapainoon (Tzoulis ym. 2006). Tällöin on kuitenkin muistettava, ettei valproaatin pitkäaikaisvaikutuksista MIRAS-potilaiden muihin kudoksiin ole tietoa.

ENMG varmistaa neuropatian, magneettikuvauksessa vaihtelevia löydöksiä

Aivojen kuvantamislöydökset saattavat taudin alkuvaiheessa olla normaalit. Lapsilla aivolöydökset voivat olla ohimeneviä, mutta taudin edetessä kehittyvät eteneviä muutoksia, joita ovat pikkuaivoatrofia, tyvitumakemuutokset, valkean aineen muutokset ja yleinen aivoatrofia. Epilepsiaan liittyvät magneettikuvauksessa (MK) todettavat väliaikaiset erityisesti takaraivolohkossa runsassignaaliset muutokset (Engelsen ym. 2008). Aikuisilla tyyppisiä MK-löydöksiä ovat symmetriset runsassignaaliset muutokset pikkuaivoissa ja talamuksessa sekä myöhäisvaiheessa vähäinen pikkuaivoatrofia (Rantamäki ym. 2001, Hakonen ym. 2005). Elektroneuromyografiassa (ENMG) todetaan kohtalainen tai vaikea sensomotorinen aksonaalinen polyneuropatia (sensorispainotteinen). Vaikka kyseessä onkin mitokondriotauti, ei tälle tautiryhmäl-

le tyypillisiä löydöksiä yleensä todeta teini-
iän ohittaneilla MIRAS-potilailla: laktaatti-
pitoisuudet ovat normaalit, ja lihasnäytteet
mikroskopiassa ja lihaksen mitokondriaalisen
DNA:n (mtDNA) rakenneanalyysissä tode-
taan (lähes) normaali löydös (Van Goethem
ym. 2004, Hakonen ym. 2005). Lapsilla sen
sijaan laktaattipitoisuus saattaa olla selvästi
suurentunut.

Omat potilaat

POTILASTAPAU 1: Pienen lapsen vaikea epileptinen enkefalopatia ja valproaatin indusoima maksavaurio, Alpers-Huttenlocherin oireyhtymä.

Perheen kolmantena lapsena täysiaikaisena syntyneen pojan liikunnan kehitys oli hieman viiveistä. Yhdeksän kuukauden iässä hän sai kuumeettomana pitkittyneen symmetrisen kouristuskohtauksen. Laktaattipitoisuus oli suurentunut sekä aivo-selkäydinnesteessä (3,9 mmol/l, viitealue alle 2,7 mmol/l) että veressä (3,3 mmol/l, viitealue alle 2,4 mmol/l) ilman infektion merkkejä. Potilas toipui nopeasti, mutta oireet uusivat jo kymmenen kuukauden iässä, jolloin hän oli hypotoninen ja hänelle kehittyi vasemman puolen halvaus. EEG:ssä näkyi paikallisesti jatkuvaa purkaustoimintaa ja vahva taustatoiminnan yleishäiriö. Aivojen vahvakenttä-MK:ssa todettiin muutoksia aivokammioiden ympärillä valkeassa aineessa. Epilepsia jatkui vaikeahoitoisena, ja siihen liittyi toistuvia, pitkittyviä, paikallisalkuisia kohtauksia sekä runsaasti myoklonioita. Potilaan kehitys taantui. Useita epilepsialääkkeitä kokeiltiin tuloksetta. Valproaattilääkitys aloitettiin 12 kuukauden iässä.

Kolmen kuukauden kuluttua potilas tuotiin sairaalaan huonokuntoisena, tajuttomana ja ikteerisenä. Hänellä oli nyt oikeanpuoleinen hemipareesi ja jatkuvaa nykinää kasvoissa ja oikeassa kädessä. Hänellä todettiin maksa-, munuais- ja luuydinvaurion merkeinä trombo- ja leukopenia, suurentunut plasman ALAT-arvo, (109 U/l, viitealue alle 25 U/l), plasman pieni TT-arvo (14 %, viitealue 70–130 %), plasman suuri alfafetoproteiinipitoisuus (4000 kU/l, viitealue alle 9 kU/l) sekä hypoalbuminemia. Plasman ammoniakkipitoisuus oli normaali. Virtsaan erittyi 4-OH-fenyliipyruvaattia, 4-OH-fenyyliilaktaattia ja 4-OH-fenyyliasetaattia, tyrosiinia ja fenyylialaniinia. Plasman tyrosiini- ja metioniinipitoisuudet olivat lisääntyneet. Potilas menehtyi 15 kuukauden iässä. Obduktion perusteella välittömänä kuolinsyynä pidettiin maksavauriota.

Ruumiinavauksessa todettiin aivorungon, oksipitaalisen kuorikerroksen ja valkean aineen nekroosia sekä neuronikatoa hippokampuksessa ja pikkuaivoissa. Maksassa oli nekroosia ja sappistaasia, ja munuaisissa todettiin epäspesifinen tubulusvaurio.

Lihasnäytteen valomikroskopian ja mitokondrioiden hengitysketjun tutkimusten tulokset olivat normaalin rajoissa.

Lähes kaksi vuosikymmentä myöhemmin tutkittiin lihasnäytteestä mtDNA:n määrä, ja se oli pienentynyt 49–63 % vertailuarvoista. DNA-analyysi osoitti potilaan kantaneen kahta heterotsygoottista *POLG1*-mutaatiota, jotka johtivat aminohappomuutoksiin A467T ja T914P.

POTILASTAPAU 2: Nuoren naisen epileptinen MIRAS, valproaatin aiheuttama maksavaurio ja maksansiirto. Aikaisemmin terve tyttö oli yhdeksänvuotiaasta lähtien saanut harvakseltaan pyörtymisenä pidettyjä kohtauksia. Kun hän 15-vuotiaana sai lyhyellä aikavälillä kaksi tajunnanmenetyskohtausta, diagnosoitiin epilepsia. Unideprivaatio-EEG:ssä stimuloitui vilkkuvalossa lievä purkausaihe, mutta aivojen MK-löydös oli normaali. Okskarbatsepiinilääkityksellä (600 mg/vrk) saavutettiin kohtauksettomuus.

20-vuoden iässä alkoi akuutisti päänsärky, johon liittyi oikean silmän vetistäminen ja näköhäiriö. Kaksi päivää myöhemmin tilanne eteni toistuvaan tajuttomuus-kouristuskohtaukseen, oikea yläraaja nyki, ja pää kääntyi oikealle. EEG:ssä todettiin vasemmalla takatemporaalisesti irratiiivinen pesäkelöydös. Status epilepticukseen ei saatu vastetta diatsepaami-fosfenytoiinilääkityksellä, joten jouduttiin etenemään propofolianestesiaan. Peruslääkitystä tehostettiin lisäämällä okskarbatsepiinin rinnalle klobatsaami ja levetirasetami, mutta silti tauti eteni uuteen statukseen ja propofolianestesiaan. Toistetuissa magneettikuvauksissa ei nähty rakenteellisia poikkeavuuksia, mutta vasemmassa aivopuoliskossa todettiin laajalti takatemporaali-, parietaali- ja oksipitaalialueilla turvotusta, jonka tulkittiin liittyvän epileptiseen purkaustoimintaan. Myös maksimaalisen epilepsialääkityksen (edellisten lisäksi pregabaliini, topiramaatti ja lamotrigiini) aikana potilas sai toistuvasti tajunnanhämykohtauksia. Kohtaukset hävisivät valproaattilääkityksen aloittamisen myötä (1000 mg/vrk), mutta parissa kuukaudessa maksa-arvot alkoivat suurentua, ja valproaatin käytön lopettamisesta huolimatta maksavaurio eteni nopeasti. Tällöin tehtiin aiempi anamneesi (päänsärky, oksipitotemporaalet epileptiset kohtaukset, status epilepticus -herkkyys) huomioiden myös *POLG1*-geenitutkimukset ennen elinsiirtoyksikköön lähettämistä.

Potilas oli elinsiirtoyksikköön tullessa tajuton ja asidoottinen. Tulovaiheen laboratoriotuloksissa aminotransferaasiarvot olivat enää vain hieman suurentuneet, mutta maksan toiminta oli laboratorioarvojen perusteella vaikeasti heikentynyt: plasman TT 11 %, bilirubiini 120 µmol/l (viitealue 5–25 µmol/l), prealbumiini 32 mg/l (170–350 mg/l) ja ammoniumionit 149 µmol/l (alle 50 µmol/l). Lisäksi potilaalla todettiin haimatulehdus. Maksansiirto tehtiin neljän kuukauden kuluttua valproaattilääkityksen

aloituksesta. Histologisessa tutkimuksessa todettiin, että yli 90 % maksasta oli ollut nekroosissa.

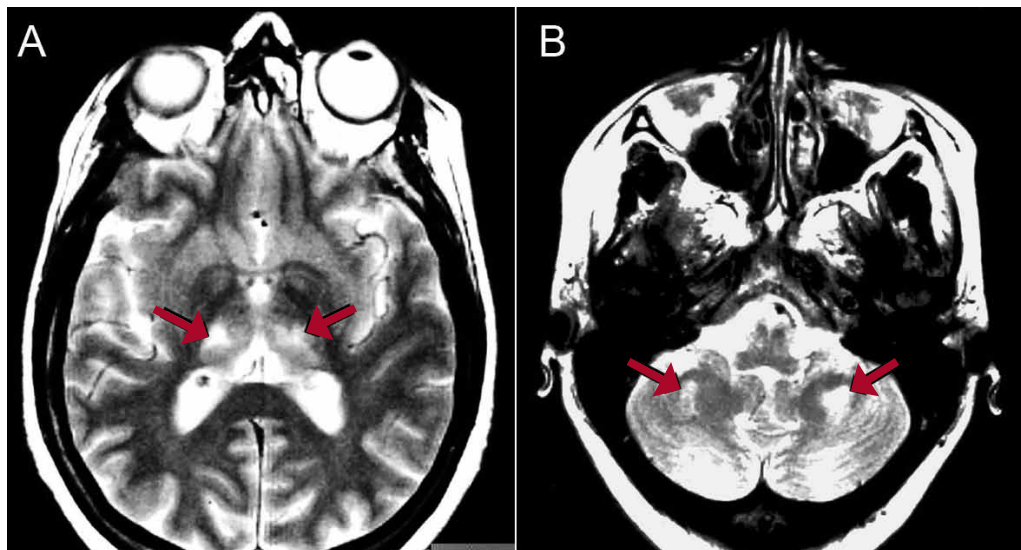
Seurantakäyntien yhteydessä potilaan vointi on ollut maksan suhteen hyvä, ja immunosuppressiivinen lääkitys on toteutettu takrolimuusin ja mykofenolaatin yhdistelmällä. Viimeisimpänä epilepsialääkityksenä on ollut levetirasetamiin (4000 mg/vrk), topiramaatin (200 mg/vrk) ja klobatsaamin (30 mg/vrk) yhdistelmä. Joitakin paikallisia ja yleistyneitä kohtauksia on edelleen esiintynyt, eikä potilas ole toistaiseksi voinut jatkaa aiemmin suunniteltuja jatko-opintojaan. Potilaan oireiston ja poikkeuksellisen valproaattiherkkyuden syyksi osoittautui MIRAS (homotsygoottinen W748S-muutos).

POTILASTAPAUS 3: Aikuisiällä alkanut MIRAS ja epilepsia. Kolme perheen viidestä sisaruksesta sairastui etenevään ataksiasyndroomaan noin 30 vuoden iässä. Naispotilaamme oireet alkoivat 30-vuoden iässä vaikeudella liikkua portaissa. Kävelyn ataktinen kömpelyys ja tasapainovaikeudet lisääntyivät vähitellen, puheeseen ilmaantui dysartrinen puuromaisuus, ja kognitiivinen suorituskyky heikkeni lievästi. Potilas tarvitsi 40 vuoden iästä lähtien kävelytelineitä. Hänellä todettiin silmävärve sekä silmien hitaiden seurantalikkeiden nykivyyys ja liikerajoitus ylöspäin. Aivojen MK:ssa nähtiin lievän supra- ja infratentoriaalisen atrofian lisäksi symmetriset signaalivoimistumat talamuksessa ja pikkuaivojen valkeassa

aineessa (KUVA 2). ENMG:ssä havaittiin sensomotorisen aksonaalisen neuropatian löydökset. Liikkuminen onnistui 48-vuoden iässä enää pyörätuolin avulla tai muutama askel tuettuna. Muistivaikeudet olivat pahentuneet, ja potilas tarvitsi päivittäisissä toimisissaan muiden apua. 51-vuotiaana potilas löydettiin sängystään tajuttomana ja toimitettiin päivystyspoliklinikkaan, jossa hän kouristeli grand mal -tyyppisesti. Hän virkistyi pitkittyneestä kohtauksen jälkeisestä tokkurasta muutaman päivän kuluessa. EEG:ssä todettiin vahvan yleishäiriön lisäksi irritatiivisia aaltoja temporo-parietaalialueilla. Okskarbatsepiinihoidon (900 mg/vrk) aloituksen jälkeen epileptiset kohtaukset ovat pysyneet poissa.

Potilaan nuoremman sisaren oireilu alkoi 29-vuoden iässä ataktisina kävelyvaikeuksina ja aloitekyvyn ongelmina. Vuotta myöhemmin hän alkoi saada pitkittyneitä, ajoittain status epilepticukseen johtaneita kohtauksia ja menehtyi lääkähoidosta huolimatta ilmeiseen kohtaukseen kuusi vuotta myöhemmin. Vanhempi veli alkoi saada toistuvia lyhyitä tajunnanmenetys-kouristelukohtauksia vasta 49-vuotiaana, jolloin MIRAS oli jo edennyt vaikeaan vaiheeseen. Kohtaukset loppuivat pieniannoksella lamotrigiini-lääkityksellä (100 mg/vrk), mutta potilas menehtyi sydäninfarktiin 55-vuotiaana.

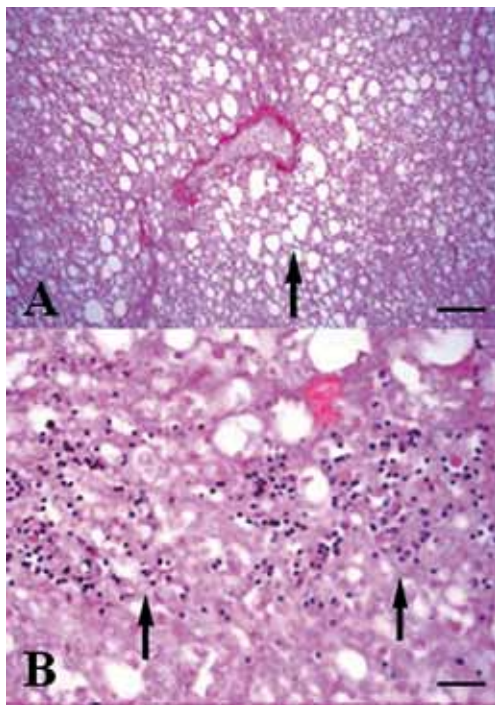
Kaikilla sisaruksilla todettiin homotsygoottinen *POLG1*-geenin mutaatio, joka johti W748S-muutokseen (Rantamäki ym. 2001, van Goethem ym. 2004).



KUVA 2. Aivojen magneettikuvauslöydöksiä aikuistyyppin MIRAS-potilaalla (40-vuotias nainen). T2-painotteisissa kuvissa nähdään molemmipuoliset signaalivoimistumat talamuksessa (A) ja pikkuaivojen valkeassa aineessa (B). Näitä MIRAS-taudille tyypillisiä muutoksia ei löydy kaikilta potilailta (varsinkaan taudin alkuvaiheessa), eivätkä ne ole spesifisiä MIRASille.

DNA-diagnostiikka

POLG-tautien DNA-diagnostiikkaa on tarjolla mm. HUSLABissa, ja tutkimus tehdään DNA:sta, joka on eristetty verestä tai kudoksesta. MIRASia epäiltäessä voidaan pyytää ns. suppea analyysi, jossa tutkitaan tavallisimmat MIRASin tyyppimuutokset A467T ja W748S. W748S-mutaatio on Suomen yleisin *POLG1*-tautimutaatio, ja siihen liittyy aina myös toinen aminohappomuutos, E1143G. Ellei suppeassa analyysissä löydy potilaan tautia selittävää mutaatiota, voidaan edetä koko *POLG1*-geenin koodaavan alueen kattavaan tutkimukseen, sillä koko geenin alueella esiintyy paljon mutaatioita (potilastapaus 1). Listaa *POLG1*-mutaatioista ylläpidetään osoitteessa <http://tools.niehs.nih.gov/polg/>. HUSLABissa voidaan kiireellisenä tutkimuksena tehdä yksittäisen *POLG*-mutaation analyysi (vastaus viikossa).



KUVA 3. Valomikroskooppiset maksalöydökset nuoruusiän-MIRAS-potilaalla. **A)** Vaikea rasvamaksa ja lukuisia suurentuneita hepatosyyttejä keskussaskin ympärillä (nuoli). Hematoksyliini-eosiinivärjäys, mitta-asteikko 200 µm. **B)** Lukuisia polymorfonukleaarisia leukosyyttejä maksan nekroottisilla alueilla (nuolet). Hematoksyliini-eosiinivärjäys, mitta-asteikko 20 µm.

Lihaksesta eristetyn mtDNA:n analyysissä saatetaan todeta pieni määrä erikokoisia deleetioita tai mitokondrio-DNA:n määrä voi olla pienentynyt, mutta tulos saattaa myös olla normaali.

Tautimekanismit

Polymeraasi gamma on tärkeä valkuaisaine, joka sekä kahdentaa että korjaa mtDNA:ta (Graziewicz ym. 2006). Jos polymeraasi ei toimi, se voi johtaa mtDNA:n mutaatioihin tai määrän vähenemiseen. Erityisesti lapsilla, joilla on *POLG1*-geenivirheiden aiheuttama tauti, on havaittu mtDNA:n määrän pienentyneen useissa eri kudoksissa (aivot, maksa ja lihas), ja myös aikuisilla on todettu viitteitä mtDNA:n määrien pienentymisestä erityisesti aivoissa (Hakonen ym. 2008). Tavallista pienempien mtDNA-määrien seurauksena hengitysketjun kompleksien määrät saattavat vähentyä, mikä oletettavasti johtaa vaillinaiseen ATP:n tuottoon. Muun muassa pitkien hermosäikeiden osalta on olennaista, että ATP:ta syntyy vastaamaan aksonin tai vapaan hermopäätteen paikallisia tarpeita. MIRASin aivo-oireiden ja valproaatin toksisuuden mekanismit tunnetaan kuitenkin vielä vaillinaisesti. Valproaatin maksatoksisuutta on selitetty sen useilla vaikutuksilla mitokondrioiden aineenvaihduntaan: valproaatti on rasvahappo, joka metaboloituu osittain mitokondrioiden beetaoksidaatiassa, ja sen on arveltu estävän muiden rasvahappojen beetaoksidaatiota sekä vähentävän solunsisäisen asetyylikoentsyymi A:n saatavuutta (Björnsson 2008, Silva ym. 2008). On kuitenkin epäselvää, miksi tällainen toksinen hepatopatia (kuva 3) on tyypillistä nimenomaan *POLG1*-mutaatioiden aiheuttamille sairauksille mutta ei muille mitokondriotaudeille. Valproaattia ei aineenvaihduntansa vuoksi kuitenkaan suositella lainkaan mitokondriotautipotilaille. Muiden maksan kautta metaboloituvien lääkeaineiden mahdollisista haitoista MIRAS-potilaille ei ole viitteitä.

Hoito

MIRASin hoito on oireenmukaista: epilepsian, psyykkisten oireiden, neuropaattisen kivun, 1557

YDINASIAIAT

- ▶▶ Mitokondriaalinen resessiivinen ataksiasyndrooma (MIRAS) on monimuotoinen hermoston sairaus, jota sairastavilla potilailla on merkittävä vaikeahoitoisten epilepsia-kohtausten riski.
- ▶▶ MIRAS johtuu polymeraasi gamman (*POLG1*) peittyvästi periytyvistä geenivirheistä, joista yleisintä mutaatiota (W748S) kantaa joka 125. suomalainen.
- ▶▶ MIRASin oireita aikuisilla ovat ataksia, sensoripainotteinen polyneuropatia, epilepsia, migreenityyppinen päänsärky ja auroireet, myoklonus, pakkoliikkeet, psyykkiset oireet ja kognitiivisen suorituskyvyn heikkeneminen.
- ▶▶ Aiemmin terveen lapsen tai nuoren akuutti enkefaliitin tyyppinen taudinkuva tai vaikeahoitoinen epileptinen kohtaus voi johtua MIRASia aiheuttavan *POLG1*-geenin virheistä.
- ▶▶ Valproaatti on vasta-aiheinen MIRAS-potilailla suuren maksavaurioriskin vuoksi.

pakkoliikkeiden ja lihaskouristusten hoitoa sekä potilaan toimintakyvyn tukemista. Ataksian edetessä potilaat tarvitsevat liikkumisen apuvälineitä kävelysauvoista pyörätuoliin sekä apua päivittäisissä toimissa. SSRI-lääkitystä on käytetty useilla potilailla psyykkisten oireiden hoidossa.

Epilepsia-kohtausten esto. MIRAS-potilaiden epilepsian hoidossa valproaatti on vasta-aiheinen. Kokemusta MIRAS-epilepsian hoidosta on vain vähän (Engelsen ym. 2008), ja epilepsiaa hoidetaan pääpiirteisesti tavanomaisten periaatteiden mukaisesti. Koska epilepsia on henkeä uhkaava ja ennustetta selvästi heikentävä tekijä, voidaan MIRAS-potilaille harkita ehkäisevää epilepsialääkitystä jopa silloin, kun kohtauksia ei ole esiintynyt – etenkin jos on ilmennyt auroireita. Useimmat MIRAS-epilepsiapotilaat näyttävät hyötävän natriumkanavan salpaajan (karbamatsipiini, fenytoiini, okskarbatsepiini ja lamotrigiini) ja bentsodiatsepiiniin yhdistelmästä, jos kyseessä ovat pai-

kallisalkuiset kohtaukset. Klonatsepaamista ja klobatsaamista on hyviä kokemuksia, ja myös levetirasetaami ja topiramaatti vaikuttavat tehokkailla vähäisen kokemuksen perusteella. Lamotrigiini, gabapentiini ja pregabaliini sekä muutkin natriumkanavan salpaajat saattavat lisätä myokloniaa, erityisesti jos se on potilaan merkittävä oire. Epilepsiariskin vuoksi tarvitaan infektioiden huolellista hoitoa, kunnollista ravitsemusta ja tarkkaa seuranta erityisesti raskauden aikana (Engelsen ym. 2008).

Pitkittyneiden epilepsia-kohtausten hoito.

Epilepsia-kohtaukset vaativat aktiivista hoitoa, sillä ne johtavat helposti konvulsiiviseen status epilepticukseen. Akuuttihoito toteutetaan Käypä hoito -suositusten mukaisesti käyttämättä valproaattia (Pitkittynyt epileptinen kohtaus: Käypä hoito -suositus 2009).

Ennuste

Taudin etenemistä on vaikea ennustaa. Vanhin tiedossamme oleva potilas menehtyi 65 vuoden iässä, mutta hänen sairautensa ilmeni vasta 46 vuoden iässä, eikä hänellä ollut epilepsiaa (Remes ym. 2008). Hoitoresistentti status epilepticus ja sitä seuraava monielinvaurio voivat johtaa kuolemaan, joten epilepsian hyvä hoito on olennaista ennusteen kannalta. On mahdollista, että profylaktinen epilepsialääkitys parantaa potilaiden ennustetta, mutta asiasta ei ole olemassa tutkimusnäyttöä. Valproaatin aiheuttaman maksavaurion vuoksi tehdyistä maksansiirroista on vasta vähän kokemuksia, eikä näiden potilaiden pitkäaikaisennusteesta ole toistaiseksi tietoa.

Lopuksi

POLG1-geenin virheet ovat osoittautuneet hermoston sairauksien tärkeäksi syyksi suomalaisilla aikuisilla ja lapsilla. Oirekuvan laajuus on poikkeuksellinen, ja on mahdollista, että kaikkia *POLG*-tauteja ei vielä tunneta. *POLG1*-geenin testaus ennen valproaattihoidon aloittamista on hyvä esimerkki geenitutkimuksen hyödystä kliinisessä työssä – sillä voidaan estää henkeä uhkaava lääkkeen haittavaikutus. ■

KIRJALLISUUTTA

- Björnsson E. Hepatotoxicity associated with antiepileptic drugs. *Acta Neurol Scand* 2008;118:281–90.
- Chinnery PF, Zeviani M. 155th ENMC workshop: Polymerase gamma and disorders of mitochondrial DNA synthesis. *Neuromuscul Disord* 2008;18:259–67.
- Engelsen BA, Tzoulis C, Karlsen B, ym. POLG1 mutations cause a syndromic epilepsy with occipital lobe predilection. *Brain* 2008;131:818–28.
- Graziewicz MA, Longley MJ, Copeland WC. DNA polymerase gamma in mitochondrial DNA replication and repair. *Chem Rev* 2006;106:383–405.
- Hakonen AH. Molecular characterization of mitochondrial ataxias – with emphasis on MIRAS and IOSCA. Väitöskirja. Helsinki: Helsingin yliopisto 2008.
- Hakonen AH, Goffart S, Marjavaara S, ym. Infantile-onset spinocerebellar ataxia and mitochondrial recessive ataxia syndrome are associated with neuronal complex I defect and mtDNA depletion. *Hum*

Mol Genet 2008;17:3822–35.

- Hakonen AH, Heiskanen S, Juvonen V, ym. Mitochondrial DNA polymerase W7485 mutation: A common cause of autosomal recessive ataxia with ancient European origin. *Am J Hum Genet* 2005;77:430–41.
- Horvath R, Hudson G, Ferrari G, ym. Phenotypic spectrum associated with mutations of the mitochondrial polymerase gamma gene. *Brain* 2006;129:1674–84.
- Pitkittynyt epileptinen kohtaus. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Lastenneurologinen Yhdistys ry:n ja Suomen Neurologinen Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2009 [päivitetty 12.10.2009]. www.kaypahoito.fi.
- Rantamäki M, Krahe R, Paetau A, Cormand B, Mononen I, Udd B. Adult-onset autosomal recessive ataxia with thalamic lesions in a Finnish family. *Neurology* 2001; 57:1043–9.
- Rantamäki M, Wartiovaara A, Luoma P, ym. Aikuisiässä alkavan ataksian uusia perin-

nöllisiä syitä. *Duodecim* 2007;123: 2733–40.

- Remes AM, Hinttala R, Kärppä M, ym. Parkinsonism associated with the homozygous W7485 mutation in the *POLG1* gene. *Parkinsonism Relat Disord* 2008;14: 652–4.
- Silva MF, Aires CC, Luis PB, ym. Valproic acid metabolism and its effects on mitochondrial fatty acid oxidation: A review. *J Inher Metab Dis* 2008;31:205–16.
- Tzoulis C, Engelsen BA, Telstad W, ym. The spectrum of clinical disease caused by the A467T and W7485 POLG mutations: A study of 26 cases. *Brain* 2006;129:1685–92.
- Uusimaa J, Hinttala R, Rantala H, ym. Homozygous W7485 mutation in the *POLG1* gene in POLG mutations in neurodegenerative disorders with ataxia but no muscle involvement. *Neurology* 2004; 63:1251–7.
- Wong LJ, Naviaux RK, Brunetti-Pierri N, ym. Molecular and clinical genetics of mitochondrial diseases due to POLG mutations. *Hum Mutat* 2008;29:E150–72.

ANNA H. HAKONEN, LT

PIRJO ISOHANNI, LL, erikoislääkäri

Helsingin yliopisto, Biomedicum, molekyylineurologian tutkimusohjelma

MARIA RANTAMÄKI, LT, erikoislääkäri

Seinäjoen keskussairaala, fysiatrian ja kuntoutuksen yksikkö sekä neurologian yksikkö

REETTA KÄLVIÄINEN, LT, ma professori, erikoislääkäri

KYS:n neurologian klinikka, Kuopion epileptisykeskus

ARNO NORDIN, LT, erikoislääkäri

HYKS:n elinsiirto- ja maksakirurgian klinikka

JOHANNA UUSIMAA, dosentti, erikoislääkäri

OYS:n lasten ja nuorten klinikka, kliinisen tutkimuksen keskus

ANDERS PAETAU, LKT, dosentti, osastonylilääkäri

HY, patologian osasto

BJARNE UDD, professori

TAYS ja Tampereen yliopisto ja Folkhälsanin tutkimuskeskus ja Helsingin yliopisto, Biomedicum sekä Vaasan keskussairaala

HELENA PIHKO, professori, ylilääkäri

HYKS:n lasten ja nuorten sairaala

ANU WARTIOVAARA, professori, ylilääkäri

Helsingin yliopisto, Biomedicum, molekyylineurologian tutkimusohjelma sekä HYKS:n neurologian klinikka ja HUSlab

Summary

Mitochondrial recessive ataxia syndrome (MIRAS) and valproate toxicity

The clinical phenotypes vary considerably and can be divided into three groups: 1) childhood-onset encephalopathy and hepatopathy, 2) juvenile onset refractory epilepsy and migraine-like headaches, and 3) adult-onset ataxia and neuropathy with additional symptoms such as psychiatric symptoms and cognitive impairment. The life-threatening MIRAS epilepsy should be actively treated, as it is associated with poor prognosis. The form of MIRAS, starting as acute, treatment resistant epilepsy, is important to diagnose, since valproate therapy almost always leads to acute liver failure requiring liver transplantation.

SIDONNAISUUDET

ANNA H. HAKONEN: Ei sidonnaisuuksia

PIRJO ISOHANNI: Osallistunut ulkomaan kongressimatkaan lääkealan yrityksen kustantamana (UCB Pharma)

MARIA RANTAMÄKI: Ei ilmoitusta sidonnaisuuksista

REETTA KÄLVIÄINEN: Osallistunut eri lääketehaiden järjestämiin koulutustilaisuuksiin ja niiden suunnitteluun kutsuttuna luennoitsijana (Eisai, UCB Pharma, Janssen Cilag, Orion, Pfizer). Toiminut lääkeyrityksen asiantuntijana (Johnson & Johnson, Eisai, Orion, Pfizer, UCB Pharma). Tehnyt eri yhtiöille lääketutkimusta korvausta vastaan (Eisai, Janssen Cilag, Pfizer, Schwarz Pharma, UCB Pharma). Osallistunut ulkomaisiin kongresseihin eri lääketehaiden rahoituksella (Eisai, Pfizer, Schwarz Pharma, UCB Pharma). Toimii potilasjärjestö Epilepsialiiton hallituksen puheenjohtajana ja asiantuntijana.

ARNO NORDIN: Toistuvia luentoja eri terveydenhuollon ja/tai lääkealan yrityksen koulutuksissa (Fresenius Medical Care, Sairaala Pulssi, Tillots Pharma/Schering Plough) sekä ulkomaan kongressimatka lääkeyrityksen rahoittamana (Bayer, Novartis, Covidien).

JOHANNA UUSIMAA: Ei ilmoitusta sidonnaisuuksista

ANDERS PAETAU: Ei sidonnaisuuksia

BJARNE UDD: Ei sidonnaisuuksia

HELENA PIHKO: Osallistunut Euroopan epilepsiakongressiin syyskuussa 2008 lääkeyrityksen kustantamana (UCB Pharma).

ANU WARTIOVAARA: Ei sidonnaisuuksia