

Pirjo Isohanni ja Anu Wartiovaara

Lapsuuden mitokondriotaudit – yhden soluelimen toimintaviasta kymmeniä erilaisia sairauksia

Lapsuudessa alkavat mitokondriotaudit ovat useimmiten eteneviä aivo- tai lihasteiteja, joihin voi liittyä muiden elimien, kuten maksan, sydämen, munuaisten ja aistinelinten toiminnanhäiriöitä. Mitokondriotaudit ovat yksi yleisimmistä periytyvistä aineenvaihduntatautiryhmistä, ja niiden mahdollisuus tulisi pitää mielessä, kun lapsella on tunnistamaton, etenevä sairaus. Diagnoosi on vaativaa kliinisen kuvan monimuotoisuuden, laboratoriotutkimusten epäspesifisyyden ja joidenkin tarkennettujen tutkimusten, kuten lapsilta nukutuksessa otettavan lihaskudoksenäytteen, kajoavan luonteen vuoksi. Uudet genomilaajuiset tutkimusmenetelmät ovat osoittautuneet arvokkaiksi lasten mitokondriotautilien diagnostiikassa. Vain yksittäisiin mitokondriotauteihin on toistaiseksi täsmähoitoja. Kaikki potilaat tarvitsevat kuitenkin yksilöllistä hoitoa, kuntoutusta ja pysyviä hoitosuhteita, perheet puolestaan sekä perinnöllisyysneuvontaa että pitkäjänteistä tukea.

Mitokondriotaudeilla tarkoitetaan geneettisiä sairauksia, jotka johtavat mitokondrioiden rakenteen ja toiminnan häiriöihin. Suurin osa lapsuuden mitokondriosairauksista on eteneviä monielinsairauksia, joskin eteneminen vaihtelee suuresti jopa potilailla, joilla on identtinen geenivirhe.

Useimmiten oireet ilmenevät aivoissa ja lihaksissa (enkefalomyopatiat), ja tautiin voi liittyä sydän-, maksa- ja munuaissairauksia. Heikentynyt kuulo tai näkö, kasvuhäiriö taikka verenkuvamuutokset yhdessä muiden oireiden kanssa voivat viitata mitokondriotauteihin. Sairaus voi esiintyä yhden elimen oireena, ja muiden elimien oireita voi ilmetä etenemisen myötä (1–3) (KUVA 1). Usein sairaudet ilmenevät tai pahenevat infektioiden tai pienten vammojen yhteydessä.

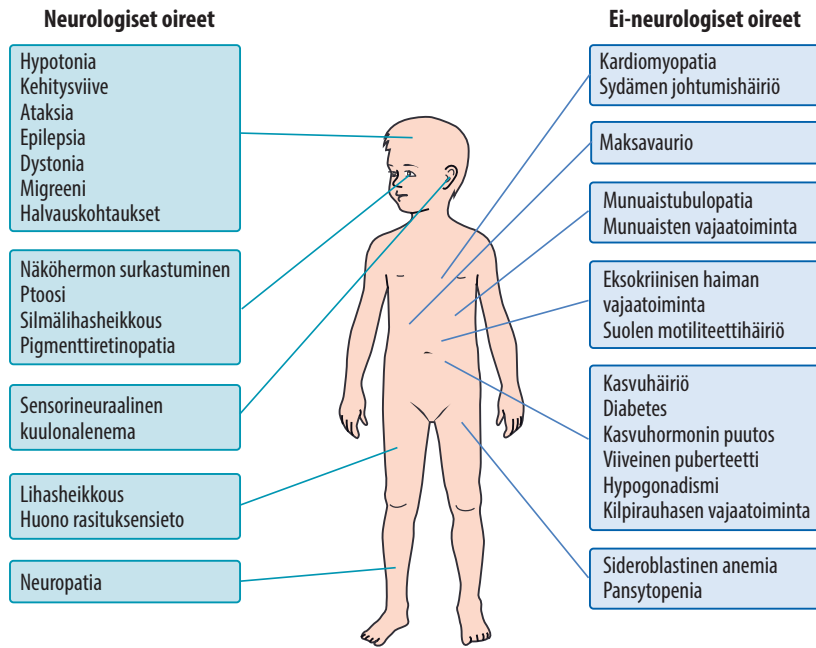
Mitokondriotaudit ovat yksittäisinä harvinaisia, mutta tautiryhmän esiintyvyys on vähintään 1:4 000 eli ryhmä on periytyvistä aineenvaihduntataudeista yleisin (3,4). Suurin osa (80 %) mitokondriotaudeista alkaa lapsuusiässä. Mitokondriotauti voi alkaa jo sikiökautena, kuten GRACILE (growth retardation,

aminoaciduria, cholestasis, iron overload, lacticidosis, and early death) eli varhaiseen kuolemaan johtava oireyhtymä, johon siis kuuluvat kasvuhäiriö, aminoasiduria, kolestaasi, hemokromatoosi ja maitohappoasidoosi (5).

Tavallisimmin mitokondriotauti puhkeaa terveenä syntyneelle lapselle, ja oireet alkavat vauvaiässä, jopa heti syntymän jälkeen, tai nuoruusiässä. Varhain alkavat mitokondriotaudit ovat tautiryhmän vaikeimpia sairauksia ja johtavat usein menehtymiseen tai vaikeavammaisuuteen (3).

Mitokondrioilla on oma perimä, mitokondrio-DNA (mtDNA), ja lisäksi niiden toimintaan tarvitaan yli 1 300 tuman DNA:n koodaamaa valkuaisainetta, jotka ylläpitävät muun muassa mtDNA:ta ja valkuaisainesynteesiä, toimivat hengitysketjuko-ompleksien osina tai niiden kokoamisessa, kuljetusproteiineina tai aineenvaihduntatuotteiden valmistamisessa, kuljetuksessa ja kierrätyksessä (KUVA 2) (6).

Lapsuusiässä alkavista mitokondriotaudeista noin 80 % johtuu tuman ja noin 20 % mtDNA:n virheistä. MtDNA:n mutaatioista johtuvat taudit ovat aikuisilla yleisiä (3,4). MtDNA periytyy



KUVA 1. Lapsuuden mitokondriotautien oirekirjo. Mitokondriotaudin oireet voivat olla kovin moninaisia, ja niitä voi ilmetä missä tahansa elimessä. Etenkin taudin edetessä oireita voi esiintyä useissa elimissä.

maternaalisesti, vain äidiltä, ja siten sen pistemutaatiot periytyvät äidiltä lapsille. Tuman DNA:n geenivirheet periytyvät useimmiten peittyvästi, vaikka myös X-kromosomaalisia tauteja ja uusia de novo -mutaatioita esiintyy (4,7).

Suomeen on rikastunut joidenkin mitokondriotautien perustajamutaatioita, minkä vuoksi tietyt peittyvästi periytyvät mitokondriotaudit (MIRAS, GRACILE, IOSCA, TK2:n puutos; ks. jäljempänä) ovat Suomessa yleisempiä kuin muualla (1,5,8,9). Nykyisin tunnetaan jo yli 350 mitokondriotautigeeniä (10).

Lapsuuden tyypillisiä mitokondriotauteja

Yleisimpiä lapsuudenaikaisia mitokondriotauteja esitetään **TAULUKOSSA**.

Leighin oireyhtymä on yleisin lapsuuden mitokondriotauti, etenevä aivojen rappeumasairaus (enkefalopatia) (3). Sille tyypillisiä ovat aivojen magneettikuvauksessa todettavat symmetriset tyvitumakkeiden ja aivorungon muutokset.

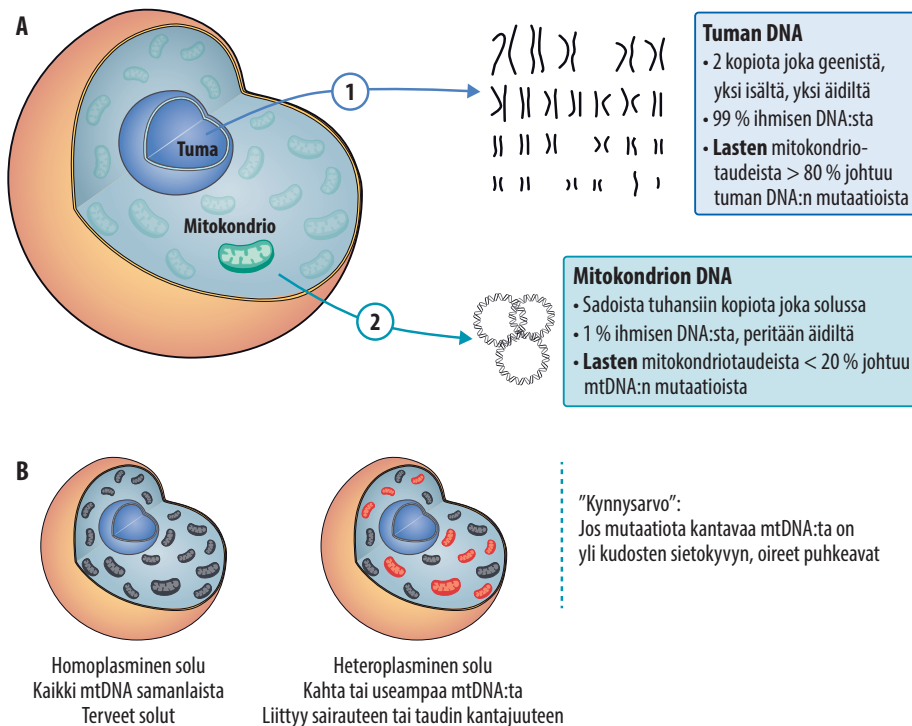
Ensioireet ilmenevät yleensä kahteen ikävuoteen mennessä, ja tyypioireita ovat hy-

potonia, dystonia, ataksia, kehitysviivästymä, silmävärve, näköhermon surkastuminen, syömisongelmat ja epilepsia, mutta myös sydän-, munuais- tai maksaoireita tavataan. Sairaus on etenevä ja suuri osa potilaista menehtyy lapsuusiässä (11,12).

Leighin oireyhtymän voivat aiheuttaa virheet lähes 90 eri geenissä (sekä mtDNA:n että tuman DNA:n geenejä), joista suurin osa koodaa hengitysketjuko-ompleksien osia tai niiden kokoamiseen, pysyvyyteen tai aktiivisuuteen vaikuttavia proteiineja (13).

Polymeraasi gamman mutaatioihin liittyvät lapsuudessa alkavat oireistot muodostavat oirekuvien jatkumon, jotka tunnetaan eri oireyhtyminä: Alpersin oireyhtymä, myoserebrohepatopatia ja MIRAS.

Alpersin oireyhtymä (Alpers-Huttenlocher syndrome, AHS) on imeväisiässä tai varhaislapsuudessa alkava peittyvästi periytyvä aivosairaus, johon kuuluvat vaikeahoitoinen epilepsia, kehityksen taantuminen ja usein maksavaurio. Potilailla esiintyy toistuvia epileptisiä sarjakoh- tautuksia (status epilepticus) tai pitkäkestoisia paikallisia kohtauksia (epilepsia partialis continua). Epilepsialääke valproaatti on ehdottoman



KUVA 2. Mitokondrioiden ja tuman DNA:n ominaispiirteitä. **A.** Tuman ja mitokondrioiden DNA:n erot. **B.** Heteroplasmia ja kynnysarvo. Jos mtDNA on homoplasminen, kaikki mtDNA on samanlaista. Useimmat tautia aiheuttavat mutaatiot esiintyvät heteroplasmisina eli vain osa mtDNA:sta on mutatoitunutta. Sairaus ilmenee, mikäli mutatoituneen mtDNA:n määrä ylittää kynnysarvon. Kynnysarvo vaihtelee eri mutaatioissa.

vasta-aiheinen, sillä se voi aikaansaada vaikean maksavaurion (9,14–16). Sairaus johtuu peitetyvästi periytyvistä *POLG1*-geenivirheistä, joskus harvoin muista mitokondrioiden toimintaan vaikuttavista geenivirheistä (17,18).

Myoserebrohepatopia ja MIRAS (mitochondrial recessive ataxia syndrome) *POLG1*-geenivirheet voivat aiheuttaa myös hyvin harvinaisen, varhain alkavan, ilman epilepsiaa ilmenevän oireiston (myoserebrohepatopia), ja Suomen yleisimmän periytyvän ataksia-taudin, MIRAS:n (19). Jälkimmäinen voi alkaa jo teini-ikässä vaikeana akuuttialkuisena epilepsiana. Siihen saattaa liittyä masennus- tai päänsärkyoireita jo ennen epilepsian puhkeamista, ja taudinkuva etenee aikuisiässä pikkuaivoataksiaan ja tuntohermorappeumaan. MIRAS voi myös puhjeta vasta aikuisiässä. Siihenkin liittyy valproaattitoksisuus ja maksavaurion riski.

Suomeen on rikastunut peitetyvästi periytyvä ”MIRAS-geenialleeli”, jossa on 2–3 aminohappoa vaihtavaa virhettä: valtamutaatio

p.Trp748Ser, jonka kanssa periytyy variantti p.Glu1143Gly, ja toisinaan myös kolmas muutos samassa alleelissa, p.Gln497His. Jos nämä kaikki muutokset havaitaan heterotsygoottisena, henkilö on terve MIRAS-alleelin kantaja. Vain homotsygoottisena muutokset aiheuttavat MIRAS:n (9,20).

IOSCA (infantile onset spinocerebellar ataxia) eli imeväisiässä alkava pikkuaivo- ja selkäydinperäinen ataksia on suomalaisen tautiperintöön kuuluva, etenevä keskus- ja ääreishermostosairaus. Oireet alkavat tyyppillisesti viimeistään puolentoista vuoden iässä motoristen taitojen taantumisena, kömpelyytenä ja ataksiana. Leikki-ikässä todetaan kuulovamma ja silmien liikehäiriö. Sairauden edetessä kehittyvät perifeerinen neuropatia, näköhermon surkastuma ja vaikeahoitoinen epilepsia. IOSCA johtuu peitetyvästi periytyvistä mutaatioista *TWNK*-geenissä (8,21).

Tymidiinikinaasi 2:n (TK2) puutos on imeväisiässä tai lapsuudessa alkava lihassairaus,

TAULUKKO. Yleisimpiä mitokondriotauteja sekä niiden oireet, löydökset ja geneettinen tausta. Suomessa yleisimmin esiintyvät geenimutaatiot mainittu.

Sairaus tai Oireyhtymä	Keskeiset oireet ja löydökset	Tyypillinen alkamisikä	Geneettinen tausta	Periytyvyys	Arvio yleisyydestä
Leigh	Hypotonia, dystonia, ataksia, kehitysviivästymä, silmävärve, näköhermon surkastuma, epilepsia	0–2 v	Noin 90 eri geeniä, sekä mtDNA:n että tuman DNA:n koodaamia	Autosomaalinen peittyvä, maternaalinen, X-kromosomaalinen	Esiintyvyys 1:34 000
Alpers	Vaikea epilepsia (e. partialis continua; status epilepticus), taantuminen, maksavaurio	0–2 v	<i>POLG1</i> yhdistelmäheterotsygotia p.W748S tai p.A467T (harvoin <i>TWINK</i> , <i>FARS2</i> , <i>NARS2</i> , <i>PARS2</i>)	Autosomaalinen peittyvä	Esiintyvyys 1:50 000–100 000
MIRAS	Vaikea epilepsia, migreeninkaltainen päänsärky, ataksia, neuropatia, masennus, aivo-selkäydinnesteen valkuaispitoisuuden lisääntyminen	Teini-ikästä aikuisuuteen	<i>POLG1</i> p.W748S	Autosomaalinen peittyvä	Suomessa yleinen, kantajia 1:90, esiintyvyys noin 1:40 000
IOSCA	Ataksia, atetoosi, perifeerinen neuropatia, kuulon heikkeneminen, silmien liikehäiriö, näköhermon surkastuma, epilepsia	1 v	<i>TWINK</i> p.Y508C	Autosomaalinen peittyvä	Kuuluu suomalaiseseen tautiperintöön, kantajia 1:230, esiintyvyys noin 1:90 000
TK2:n puutos	Nopeasti etenevä lihasheikkous, suuri kreatiiniinikinaasipitoisuus	0–2 v, myös myöhemmin lapsuudessa	<i>TK2</i> p.R130W p.R183W	Autosomaalinen peittyvä	Kantajia Suomessa noin 1:1 400 ja 1:1 200
GRACILE	Vaikea sikiöaikainen kasvuhäiriö, laktaattiasidoosi, aminohappovirtsaisuus, munuaisten ja maksan toimintahäiriö	Sikiöaikana	<i>BCS1L</i> p.S78G	Autosomaalinen peittyvä	Kuuluu suomalaiseseen tautiperintöön, kantajia Suomessa 1:120, esiintyvyys noin 1:50 000
MELAS	Halvauskohtaukset, epilepsia, lihasheikkous, migreeninkaltainen päänsärky, pienikasvuisuus, diabetes, kuulon heikkeneminen, hypertrofinen kardiomyopatia	Lapsuudesta aikuisuuteen	mtDNA, useimmiten tRNA-Leu m.3243A>G	Maternaalinen	Esiintyvyys 1–9:100 000
MERRF	Myokloninen epilepsia, ataksia, lihasheikkous, symmetriset hartioiden lipoomat	Lapsuudesta aikuisuuteen	mtDNA tRNA-Lys, yleisin m.8344A>G	Maternaalinen	?
NARP	Perifeerinen neuropatia, ataksia, verkkokalvon pigmenttirappeuma		mtDNA <i>MT-ATP6</i> m.8993T>C/G	Maternaalinen	Esiintyvyys 1–9:100 000
MILS	Leighin oireyhtymä	0–2 v	mtDNA: <i>MT-ATP6</i> m.8993T>C/G	Maternaalinen	?
Pearson	Huono menestyminen, sideroblastianemia, eksokriinisen haiman vajaatoiminta, maksan ja munuaisten toimintahäiriö	0–2 v	Yksittäinen heteroplasmisen iso mtDNA:n deleetio	Sporadinen	Esiintyvyys < 1:1 000 000
Kearns–Sayre	Ptoosi, etenevä silmälihasten heikkous, ataksia, verkkokalvon pigmenttirappeuma, sydämen johtumishäiriö, aivo-selkäydinnesteen valkuaisainepitoisuuden lisääntyminen	Lapsuudesta 20 v:n ikään	Yksittäinen heteroplasmisen iso mtDNA:n deleetio	Sporadinen	Esiintyvyys 1–9:100 000

GRACILE = growth retardation, aminoaciduria, cholestasis, iron overload, lacticidosis, early death; IOSCA = infantile onset spinocerebellar ataxia; MELAS = mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes; MERRF = myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers; MILS = maternally inherited Leigh syndrome; MIRAS = mitochondrial recessive ataxia syndrome; mtDNA = mitokondrio-DNA; NARP = neurogenic muscle weakness, ataxia, retinitis pigmentosa; TK2 = tymidiinikinaasi 2; tRNA = siirtäjä-RNA; ? = ei tietoa esiintyvyydestä Suomessa

joka johtuu peittyvästi periytyvistä TK2-geeni-muutoksista. Suomeen on rikastunut kaksi geenimuutosta, jotka aiheuttavat imeväisiässä alkavan, nopeasti vaikeutuvan ja menehtymiseen johtavan lihasheikkouden (1). TK2:n puutoksen nukleosidianalogihoidosta on saatu alustavia lupaavia tuloksia (22).

GRACILE -oireyhtymä (growth retardation, aminoaciduria, iron overload, lacticidosis, early death) on suomalaisen tautiperintöön kuuluva vastasyntyneen vaikea monielinsairaus, johon liittyy vaikea kasvuhäiriö. Vaikea veren maitohappoisuus kehittyy ensimmäisenä elinvuorokautena. Sairauteen kuuluu munuaisten ja maksan toimintahäiriö, ja se etenee lapsen menehtymiseen viimeistään muutaman kuukauden iässä. Suomalaispotilaille on tyypillisesti sama homotsygoottinen muutos *BCS1L*-geenissä (p.Ser78Gly). Muut saman geenin virheet aiheuttavat lievempiä taudinkuvia (5).

MtDNA:n pistemutaatiot aiheuttavat monenlaisia oirekuvia yhden elimen sairauksista erilaisiin oireyhtymiin. Yleisin on MELAS-oireyhtymä (mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes), joka voi alkaa jo lapsuudessa ja ilmetä migreeninkaltaisena päänsärkinä, epileptiakohtauksina, kasvuhäiriönä, kardiomyopatia, kuulon heikkenemiseen yhdistyneenä diabeteksena sekä halvauskohtauksina. Halvauskohtausten hoitona käytetään L-arginiinia (ks. jäljempänä hoitomahdollisuuksista).

MERRF-oireyhtymä (myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers) on harvinainen mitokondriotauti, jonka klassisten oireiden, myoklonian ja epilepsian, lisäksi varhaislapsuuden oireisiin voi kuulua esimerkiksi kardiomyopatia. MILS eli maternaalisesti periytyvä Leighin oireyhtymä johtuu mtDNA:n geenivirheestä. Jos mutaatiota kantavan mtDNA:n määrä on vähäisempi, sama geenimuunnos aiheuttaa NARP-oireyhtymän (neurogenic muscle weakness, ataxia, retinitis pigmentosa) (23). Oirekuvat eivät ole täysin mutaatiospesifisiä, ja myös harvinaisemmat mtDNA-muutokset voivat aiheuttaa mitokondriotautia.

Yksittäinen mtDNA:n deleetio eli häviämä aiheuttaa jatkumon erilaisia taudinkuvia Pear-

sonin oireyhtymästä Kearns–Sayren oireyhtymään. Pearsonin oireyhtymä ilmenee ensimmäisinä elinkuukausina verensiirtoja vaativana anemiana, kasvuhäiriönä ja haiman eksokriinisenä vajaatoimintana, joihin potilas usein menehtyy. Mikäli potilas selviää alkuvaiheen oireista, ne lievittyvät ja jopa paranevat.

Lapsuudessa potilaille useimmiten kehittyy neurologisia oireita, ja oirekuva muuttuu Kearns–Sayren oireyhtymäksi. Siihen kuuluvat silmänulkoisten lihasten halvaus, pigmenttiretinopatia, sydämen johtumishäiriö, pikkuaivo-ataksia ja aivo-selkäydinnesteen suurentunut proteiinipitoisuus (23). Yksittäiset mtDNA:n deleetiot eivät yleensä periydy.

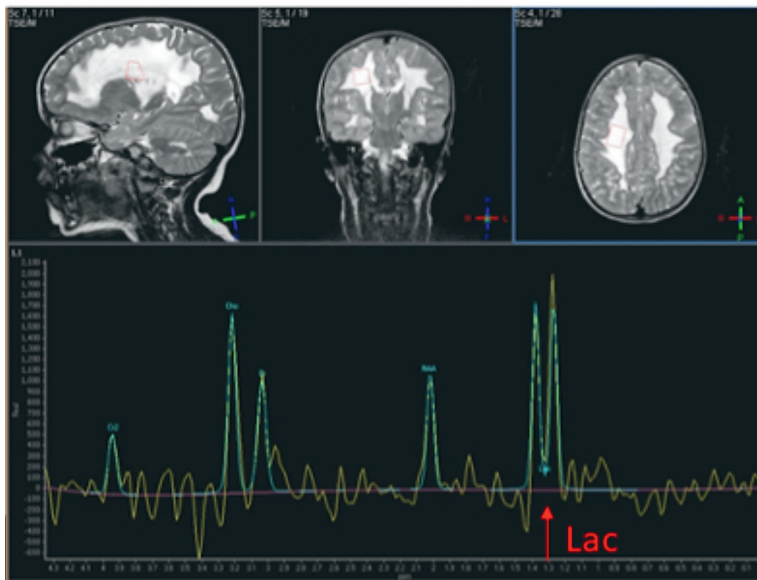
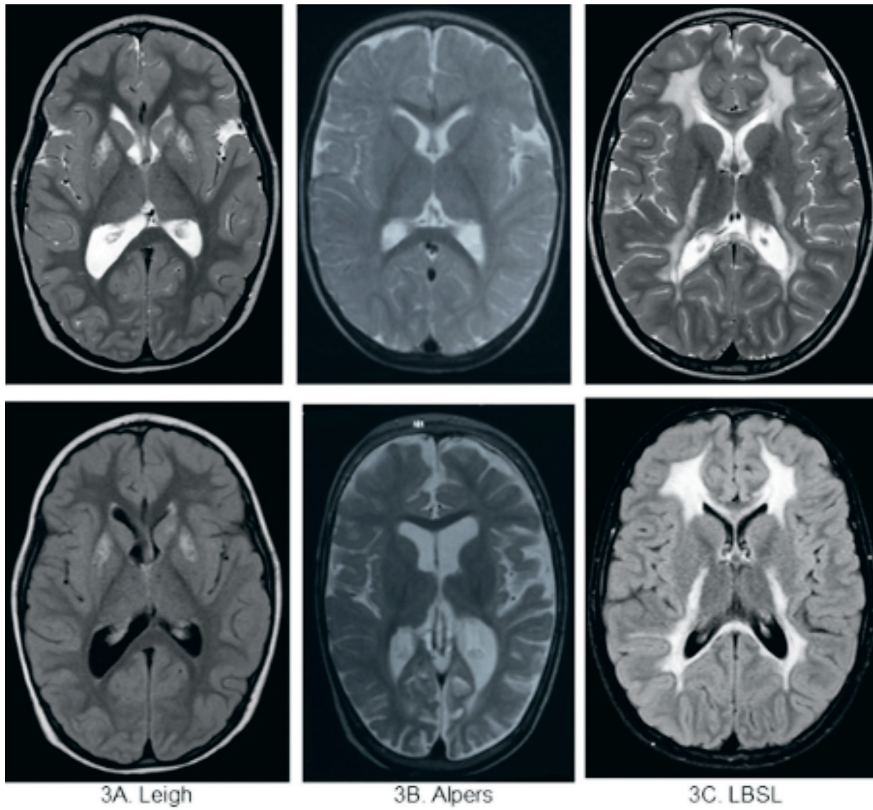
Milloin epäilen lapsen mitokondriotautia?

Mitokondriotautia on syytä epäillä aina, kun lapsella on selvittämätön, etenevä sairaus. Lapsuuden mitokondriotautien tyyppioireita ovat hypotonia, kehitysviivästymä, kasvuhäiriö, epilepsia ja ataksia, mutta oirekirjo vaihtelee ja oireita voi olla lähes missä tahansa elimesä (**KUVA 1**). Erityisesti usean toiminnallisesti erillisen elinjärjestelmän oireiden yhtäaikainen esiintyminen antaa aiheen epäillä mitokondriotautia. Lapsi kuuluu erikoissairaanhoidon selvittelyihin ja hänet tulee tutkia kattavasti.

Peittyvästi periytyvissä sairauksissa lapsi voi olla sukunsa ainoa sairas, mutta maternaalisesti periytyvissä mtDNA-sairauksissa tarkka sukuanamneesin selvitys voi paljastaa hyvin erilaisia taudinkuvia ja vaikeudeltaan vaihtelevia tautimuotoja sukulaisilla (sisaruksilla, äidillä, äidinäidillä, äidin sisaruksilla, sisarten lapsilla). Koska mtDNA:n pistemutaatio koskee mahdollisesti suurta määrää maternaalista sukua olevia ihmisiä, on perinnöllisyysneuvonnan tarjoaminen erityisen tärkeää.

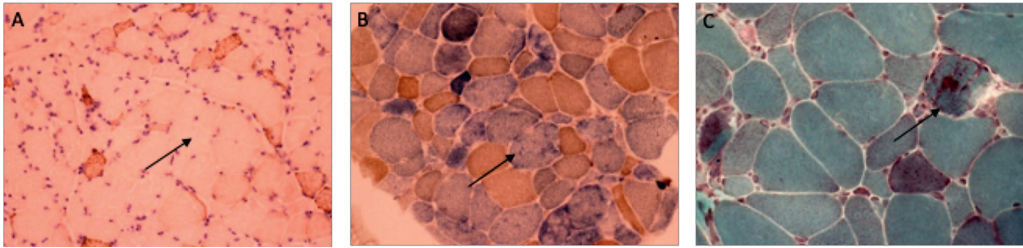
Diagnosointi

Mitokondriotautien diagnostiikka on viime vuosina mullistunut geneettisten tutkimusmahdollisuuksien kehittymisen myötä, ja rinnakkaissekvensointimenetelmien (next generation sequencing, NGS) mahdollistamista



3D.
¹H-MRS, jossa
 laktaattiipiikki

KUVA 3. Mitochondriotautien magneettikuvauslöydöksiä. **A.** Leighin tautia sairastavan kolmevuotiaan lapsen tyvitumakemuutokset (putamen ja nucleus caudatus) T2-painotteisessa (yläkuva) ja FLAIR (alakuva) -kuvassa. **B.** Alpersin tautia sairastavan lapsen T2-painotteiset magneettikuvat. Alakuvassa näkyy sairauden myötä kehittynyt aivoatrofia (yläkuva sairauden ilmetyä vuoden iässä, alakuva kolmevuotiaana). **C.** Laajat valkean aineen muutokset LBSL-tautia (leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation) sairastavalla kahdeksanvuotiaalla lapsella (T2-painotteinen yläkuva ja FLAIR-alakuva). **D.** LBSL-tautia sairastavan viisivuotiaan lapsen ¹H-magneettispektroskopiassa havaitaan laktaattiipiikki (punainen nuoli).



KUVA 4. Mitochondriotaudin tyypilöydöksiä lihasbiopsiassa. **A.** Kompleksi I -negatiiviset syyt näkyvät vaaleina (Kompleksi I -värjäys). **B.** Sytokromi-oksidaasinegatiiviset syyt näkyvät sinisinä COX-SDH-värjäyksessä. **C.** Triphosphatase-värjäys tuo esiin repalesyyt. Kuvat: Anders Paetau.

geenitutkimuksista on tullut ensisijainen tutkimusmenetelmä. Vain harvoin mitokondriotauti on suoraan tunnistettavissa yhden kandidaattigeenin tutkimuksella. Rinnakkaissekvensointiin perustuvat geenipaneelit ja koko geenistön eli eksomisekvensointi ovat laajassa käytössä mitokondriotautilien kliinisessä diagnostiikassa (24,25). Ne voivat tuoda diagnoosin jopa puolelles potilaista.

Aivojen magneettikuvaus on keskeinen tutkimus, kun lapsella on aivo-oireita. Tyypillisiä löydöksiä ovat symmetriset tyvitumake-, aivorunko- ja pikkuaivomuutokset sekä aivoatrofia ja valkean aineen muutokset, joskaan ne eivät ole spesifisiä mitokondriotaudeille. Halvauksenkaltaisia muutoksia (stroke-like lesions) voi esiintyä. ^3H -magneettispektroskopiolla voidaan todeta laktaattimäärän suurentuminen sairastuneella aivoalueella. Aivokvantamislöydös voi olla etenkin taudin alkuvaiheessa normaali (**KUVA 3**) (26,27).

Veren, virtsan tai aivo-selkäydinnesteen laktaattipitoisuus voi olla suurentunut. Aivo-oireisissa mitokondriotaudeissa aivo-selkäydinnesteen tutkiminen tai aivojen ^3H -magneettispektroskopia voivat osoittaa laktaattiylimäärää, vaikka veren laktaattipitoisuus olisi normaali (28). Normaalikaan laktaattipitoisuus ei sulje mitokondriotauteja pois.

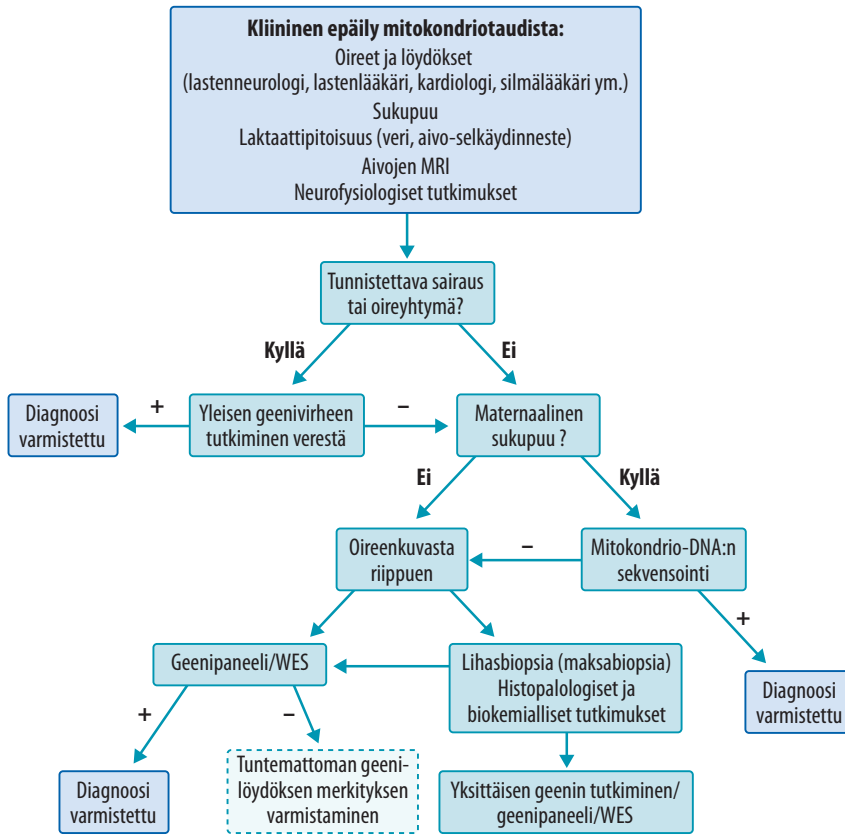
Mitokondriotauteihin voivat viitata metabolinen asidoosi, seerumin suurentunut kreatiini-kinasipitoisuus, poikkeava asyylikarnitiini-profiili tai suurentunut laktaatti-pyruvaattisuhte (> 30) (29). Veren, aivo-selkäydinnesteen tai virtsan aminohappopitoisuudet (erityisesti alaniini) ja virtsan orgaanisten happojen, erityisesti sitruunahappokierron aineenvaihdunta-

tuotteiden, pitoisuudet voivat lisääntyä, mutta kaikki laboratoriotutkimukset voivat olla normaalejakin (30).

Uusina mitokondriotautilien seerumimerkkiaineina tutkimusryhmämme on löytänyt hormoni FGF21:n, ja sen kanssa samaan aikaan on suurentunut usein myös GDF15-pitoisuus (29,31). Näiden herkkyys ja tarkkuus verestä testattavina merkkiaineina on parempi kuin laktaatti-pyruvaattisuhteen ja muidenkin tavantomaisten merkkiaineiden. FGF21 ja GDF15 eivät toistaiseksi ole kliinisessä käytössä, ja selvimmältä niiden merkitys näyttää lihasoireisissa mitokondriotaudeissa.

Mitokondriotautilien keskeisenä tutkimuksena on ollut lihaskudosnäytteen histologinen, histokemiallinen ja biokemiallinen tutkiminen. Näyte otetaan tavallisimmin ulommasta reisilihaksesta, lapsilta yleisanestesiassa. Mitokondriotaudin tyypilöydös lihaksen histopatologisessa tutkimuksessa on hengitysketjun ensimmäisen tai neljännen kompleksin (COX) negatiiviset lihassytyt sekä repalesyyt (**KUVA 4**). Lapsilta repalesyytiä löytyy verrattain harvoin, lähinnä TK2:n puutoksen ja Kearns–Sayren oireyhtymän yhteydessä (1,30).

Lihaskudosnäytteen biokemialliset tutkimukset eli mitokondrioentsyymien aktiivisuuden, adenosiniitriofosfaatin (ATP) tuotannon ja hengitysketjun aktiivisuuden tutkiminen vaativat erityisosaamista ja vievät aikaa. Ne tehdään tuorenäytteestä eristetyistä mitokondrioista (HUSLAB, kliininen kemia). Myös pakastetusta kudoksesta on mahdollista tutkia entsyymien aktiivisuutta, mutta ATP-tuotannon mittausta ei jäädytetystä näytteestä onnistu. Lihaksesta voidaan myös määrittää ubikinonipi-



KUVA 5. Lapsuusiän mitokondriotaudin diagnostiikkapolku. Mitokondriotaudin diagnostiikka perustuu oirekuvaan, löydöksiin, sukutietoihin sekä laboratorio-, kuvantamis- ja neurofysiologisiin tutkimuksiin. Lisäksi tarvitaan geneettisiä tutkimuksia sekä usein myös kudosten histopatologia ja biokemiallisia tutkimuksia.

WES = eksomisekvensointi

toisuus. Biokemiallisen diagnosoimisen tarve on vähentynyt geneettisten työkalujen kehityksen myötä. Mitokondriotautilien diagnostiikkapolku esitetään **KUVASSA 5**.

Erotusdiagnooseihin kuuluu erilaisia aineenvaihduntatauteja. Vitamiinipuutokset, kuten folaattireseptoripuutokset tai tiamiiniaineenvaihdunnan puutokset, voivat näyttää mitokondriaalisilta enkefalopatioilta. Tällaista enkefalopatiaa epäiltäessä tulee harkita aikaista ”vitamiinicocktail”-hoitoa, johon kuuluvat tiamiini, riboflaviini ja biotiini. Jos kyseessä on vitamiininpuutos eikä mitokondriotauti, hoidon varhainen aloittaminen voi jopa estää taudin oireet (32). Vitamiinikokeilu voidaan lopettaa kolmessa kuukaudessa, mikäli se ei vaikuta oireisiin.

Potilaiden, joiden diagnosi ei tarkan lihas-

analysoimisen ja tehokkaan geenianalyysinkään keinoin ole löytynyt, diagnostisia selvittelyjä olemme tutkimusryhmässämme jatkaneet proteiini- ja solubiologisten tutkimusten sekä eksomianalytiikan keinoin. Tämän pitkäkestoisen translationaalisen tutkimustyön avulla olemme pystyneet selvittämään kymmenien potilaiden geenidiagnoosin, tunnistamaan useita uusia taudinkuvia ja löytäneet uusia mitokondriotautigeenejä (2,17,33,34).

Hoitomahdollisuuksista

Diagnoosin löytyminen on edellytys oikein kohdennettavalle hoidolle, kuntoutukselle ja seurannalle. Oikea-aikainen seuranta tulee kohdistaa elimiin, joihin liittyy sairastumisriski. Tämä vaatii usein eri erikoisalojen osaamista ja

yhteistyötä. Etenkin vaikeissa varhaislapsuuden mitokondriotaudeissa supportiivinen, oireenmukainen hoito on ensiarvoista.

Ravitsemuksesta huolehtiminen on tärkeää kaikille mitokondriotautipotilaille. Suoraan glukoosi- tai rasva-aineenvaihdunnan häiriöihin liittyvissä mitokondriotaudeissa ruokavalio on spesifinen hoito: pyruvaattiaineenvaihdunnan häiriötä (esimerkiksi *PDHAI*-geenivirhe) hoidetaan ketogeenisellä, vähähiilihydraattisella ruokavaliolla, *LCHAD*-puutosta (long chain 3-hydroxyacyl coenzyme A dehydrogenase deficiency) puolestaan ruokavaliolla, josta puuttuvat pitkäketjuiset rasvahapot.

Ruokavalioidon lisäksi muutamiin yksittäisiin mitokondriotauteihin on tarjolla spesifistä hoitoa, ubikinonihoito ubikinonibiosynteesin häiriöihin ja riboflaviinihoito *ACAD9*- ja *FLAD1*-geenivirheistä johtuviin hengitysketjuentsyymipuutoksiin (35,36). Lisäksi muut hoidot ja kuntoutus, kuten fysioterapia, puheterapia, kuulo- ja näkövammaisen hoito, maha-suolikanavan dysmotiliteetin ja nielemisvaikeuksien hoito sekä koulunkäynnin tukeminen, ovat tärkeitä.

Mitokondriotautien hoitamisesta on käynnissä lukuisia prekliinisiä ja joitakin kliinisiä tutkimuksia. Kliinisten lääke- ja muiden interventiotutkimusten hankaluutena on sairauksien harvinaisuus ja monimuotoisuus, minkä vuoksi satunnaistettujen, kontrolloitujen tutkimusten tekeminen on lähes mahdotonta. Vaikka tutkimusnäyttö on vielä keskeneräistä, ubikinoni-analogi idebenoni on saanut myyntiluvan EU:n alueella Leberin perinnöllisen näköhermojen neuropatian (LHON) hoitoon, sillä sen on todettu auttavan näkökyvyn säilymisessä (37). MELAS-oireyhtymän akuuttien halvauskohtauksen hoitoon suositellaan L-arginiinia muun hoidon, esimerkiksi epilepsialääkityksen, lisäksi (38,39 ja omat havainnot).

Omissa tutkimuksissamme olemme saaneet lupaavia tuloksia niin sanottujen NAD^+ -boosterien tehosta hiirillä ja potilailla, joilla on mitokondriaalinen myopatia (40). Nukleosidianaalogihoidosta on saatu lupaavia tuloksia TK2:n puutoksen aiheuttamassa lihastaudissa, ja lisäksi muun muassa entsyymikorvaus-, kantasolusiirto- ja geenihoidon tutkimuksia (3,22).

Ydinasiat

- ▶ Muista mitokondriotaudin mahdollisuus, jos lapsella on etenevä ja etiologialtaan avoin usean elinjärjestelmän sairaus.
- ▶ Useimmat lasten mitokondriotaudit periytyvät autosomissa peittyvästi, joten laajat geenipaneelit ja eksomisekvensointi ovat diagnostiikassa keskeisiä.
- ▶ Mitokondriotautien diagnosointi vaatii yliopistosairaalan erityisosaamista.
- ▶ Lapsen tai nuoren akuuttia etenevää status epilepticuksella alkavaa sairautta ei tule hoitaa valproiinihapolla ennen kuin *POLG1*-geenivirheet on suljettu pois.
- ▶ Mitokondriotaudin kulun ennustaminen on vaikeaa ja vaatii usein monien erikoisalojen yhteistyötä.

Lopuksi

Mitokondriotaudin mahdollisuus tulee pitää mielessä, mikäli lapsella on etiologialtaan avoin, etenevä sairaus. Vaikka mitokondriotaudit ovat monimuotoisuutensa vuoksi ja diagnosoinninkin kannalta vaativia, tulee tarkkaan diagnoosiin pyrkiä. Vaikka parantavaa hoitoa ei suurimmalle osalle potilaista vielä ole, voidaan tarkan diagnoosin myötä suunnitella oikeanlainen seuranta ja sopivin hoito sekä tarjota perheelle perinnöllisyysneuvontaa ja tukitoimia.

Mitokondriotautien diagnosointi, seuranta ja hoito vaativat erityisosaamista sekä usein eri erikoisalojen yhteistyötä. Geneettisiä tutkimuksia suositellaan mitokondriotaudin ensilinjan tutkimuksiksi. Geenidiagnoosi voi antaa osalle potilaista hoidon. Suomessa on tehty pitkäjänteistä laadukasta mitokondriotautien tutkimusta, ja tuloksia hyödynnetään välittömästi kliinisessä potilastyössä.

Potilaiden ja perheiden elämänlaatuun tulee kiinnittää huomiota ja järjestää riittävää, oikea-aikaista tukea. Neuroliiton alaisuuteen on perustettu potilasjärjestö, Mitokondrioyhdistys, palvelemaan mitokondriotautipotilaiden ja heidän perheidensä tarpeita. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Götz A, Isohanni P, Pihko H, ym. Thymidine kinase 2 defects can cause multi-tissue mtDNA depletion syndrome. *Brain* 2008;131:2841–50.
2. Carroll CJ, Isohanni P, Pöyhönen R, ym. Whole-exome sequencing identifies a mutation in the mitochondrial ribosome protein MRPL44 to underlie mitochondrial infantile cardiomyopathy. *J Med Genet* 2013;50:151–9.
3. Gorman GS, Chinnery PF, DiMauro S, ym. Mitochondrial diseases. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16080.
4. Thorburn DR. Mitochondrial disorders: prevalence, myths and advances. *J Inher Metab Dis* 2004;27:349–62.
5. Fellman V. GRACILE-oireyhtymä – vastasyntyneen vakava mitokondriotauti. *Duodecim* 2012;128:1560–7.
6. Suomalainen A, Battersby BJ. Mitochondrial diseases: the contribution of organelle stress responses to pathology. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2018;19:77–92.
7. Thompson K, Majd H, Dallabona C, ym. Recurrent de novo dominant mutations in SLC25A4 cause severe early-onset mitochondrial disease and loss of mitochondrial DNA copy number. *Am J Hum Genet* 2016;99:860–76.
8. Lönnqvist T. IOSCA – imeväisiässä alkava pikkuaivo- ja selkäydinperäinen ataksia. *Duodecim* 2011;127:1460–9.
9. Hakonen AH, Isohanni P, Rantamäki M, ym. Mitokondriaalinen resessiivinen ataksiasyndrooma ja valproaattihoidon toksisuus. *Duodecim* 2010;126:1552–9.
10. Rahman J, Rahman S. Mitochondrial medicine in the omics era. *Lancet* 2018;391:2560–74.
11. Sofou K, De Coo, Irenaeus FM, ym. A multicenter study on Leigh syndrome: disease course and predictors of survival. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:52.
12. Sofou K, de Coo, Irenaeus FM, ym. Phenotype-genotype correlations in Leigh syndrome: new insights from a multicenter study of 96 patients. *J Med Genet* 2018;55:21–7.
13. Lake NJ, Compton AG, Rahman S, ym. Leigh syndrome: One disorder, more than 75 monogenic causes. *Ann Neurol* 2016;79:190–203.
14. Rahman S, Copeland WC. POLG-related disorders and their neurological manifestations. *Nat Rev Neurol* 2019;15:40–52.
15. Isohanni P, Hakonen AH, Euro L, ym. POLG1 manifestations in childhood. *Neurology* 2011;76:811–5.
16. Hynynen J, Komulainen T, Tukiainen E, ym. Acute liver failure after valproate exposure in patients with POLG1 mutations and the prognosis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2014;20:1402–12.
17. Elo JM, Yadavalli SS, Euro L, ym. Mitochondrial phenylalanyl-tRNA synthetase mutations underlie fatal infantile Alpers encephalopathy. *Hum Mol Genet* 2012;21:4521–9.
18. Sofou K, Kollberg G, Holmström M, ym. Whole exome sequencing reveals mutations in NARS2 and PARS2, encoding the mitochondrial asparaginyl-tRNA synthetase and prolyl-tRNA synthetase, in patients with Alpers syndrome. *Mol Genet Genomic Med* 2015;3:59–68.
19. Hikmat O, Tzoulis C, Chong WK, ym. The clinical spectrum and natural history of early-onset diseases due to DNA polymerase gamma mutations. *Genet Med* 2017;19:1217–25.
20. Winterthun S, Ferrari G, He L, ym. Autosomal recessive mitochondrial ataxic syndrome due to mitochondrial polymerase gamma mutations. *Neurology* 2005;64:1204–8.
21. Lönnqvist T, Paetau A, Valanne L, ym. Recessive twinkle mutations cause severe epileptic encephalopathy. *Brain* 2009;132:1553–62.
22. Domínguez-González C, Madruga-Garrido M, Mavillard F, ym. Deoxynucleoside therapy for thymidine kinase 2-deficient myopathy. *Ann Neurol* 2019;86:293–303.
23. Saneto RP, Sedensky MM. Mitochondrial disease in childhood: mtDNA encoded. *Neurotherapeutics* 2013;10:199–211.
24. Morava E, Brown GK. Next generation mitochondrial disease: change in diagnostics with eyes on therapy. *J Inher Metab Dis* 2015;38:387–8.
25. Wortmann SB, Koolen DA, Smeitink JA, ym. Whole exome sequencing of suspected mitochondrial patients in clinical practice. *J Inher Metab Dis* 2015;38:437–43.
26. Valanne L, Ketonen L, Majander A, ym. Neuroradiologic findings in children with mitochondrial disorders. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:369–77.
27. Parikh S, Goldstein A, Koenig MK, ym. Diagnosis and management of mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. *Genet Med* 2015;17:689–701.
28. Linnankivi T, Lundbom N, Autti T, ym. Five new cases of a recently described leukoencephalopathy with high brain lactate. *Neurology* 2004;63:688–92.
29. Suomalainen A, Elo JM, Pietiläinen KH, ym. FGF-21 as a biomarker for muscle-manifesting mitochondrial respiratory chain deficiencies: a diagnostic study. *Lancet Neurol* 2011;10:806–18.
30. Haas RH, Parikh S, Falk MJ, ym. The in-depth evaluation of suspected mitochondrial disease. *Mol Genet Metab* 2008;94:16–37.
31. Yatsuga S, Fujita Y, Ishii A, ym. Growth differentiation factor 15 as a useful biomarker for mitochondrial disorders. *Ann Neurol* 2015;78:814–23.
32. Ortigoza-Escobar JD, Alfadhel M, Molero-Luis M, ym. Thiamine deficiency in childhood with attention to genetic causes: Survival and outcome predictors. *Ann Neurol* 2017;82:317–30.
33. Götz A, Tyynismaa H, Euro L, ym. Exome sequencing identifies mitochondrial alanyl-tRNA synthetase mutations in infantile mitochondrial cardiomyopathy. *Am J Hum Genet* 2011;88:635–42.
34. Ahola S, Isohanni P, Euro L, ym. Mitochondrial EFTs defects in juvenile-onset Leigh disease, ataxia, neuropathy, and optic atrophy. *Neurology* 2014;83:743–51.
35. Davison JE, Rahman S. Recognition, investigation and management of mitochondrial disease. *Arch Dis Child* 2017;102:1082–90.
36. Auranen M, Paetau A, Piirilä P, ym. Patient with multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency disease and FLAD1 mutations benefits from riboflavin therapy. *Neuromuscul Disord* 2017;27:581–4.
37. Klopstock T, Yu-Wai-Man P, Dimitriadis K, ym. A randomized placebo-controlled trial of idebenone in Leber’s hereditary optic neuropathy. *Brain* 2011;134:2677–86.
38. Koenig MK, Emrick L, Karara A, ym. Recommendations for the management of stroke-like episodes in patients with mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. *JAMA Neurol* 2016;73:591–4.
39. Ganetzky RD, Falk MJ. 8-year retrospective analysis of intravenous arginine therapy for acute metabolic strokes in pediatric mitochondrial disease. *Mol Genet Metab* 2018;123:301–8.
40. Khan NA, Auranen M, Paetau I, ym. Effective treatment of mitochondrial myopathy by nicotinamide riboside, a vitamin B3. *EMBO Mol Med* 2014;6:72–31.

PIRJO ISOHANNI, dosentti, apulaisylilääkäri
Lastenneurologia, HUS, Uusi lastensairaala
Kantasolu ja metabolia -tutkimusohjelma, lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto

ANU WARTIOVAARA, akatemiaprofessori, ylilääkäri
Kantasolu ja metabolia -tutkimusohjelma, lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto
HUSLAB

VASTUUTOIMITTAJA
Pekka Lahdenne

SIDONNAISUUDET

Pirjo Isohanni: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Biogen, PTC Therapeutics, Avexis, Sarepta, Roche), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Roche), luottamustoimet (HUS Eettinen toimikunta)
Anu Wartiovaara: Apuraha (Business Finland ekosysteemi- ja Orion Pharman ja Perkin Elmerin kanssa), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Orion Pharma, Espoo Calico, San Francisco, USA), luottamustoimet (Suomen Akatemia)