

# Utredning av mitokondriesykdom – Generelle prinsipper

Laurence Bindoff



UNIVERSITETET I BERGEN



European  
Reference  
Network



**HELSE BERGEN**  
Haukeland universitetssjukehus

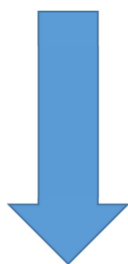


**Oslo**  
universitetssykehus

## Clinical diagnostic decision map

Clinical

Recognisable  
Phenotype



Molecular diagnosis

Genotype

Den ideelle diagnostisk utredningen: Diagnostisering av mitokondriesykdom er det samme som mange andre sykdommer: kjenner man fenotypen og vet hvilket gen forårsaker sykdommen, så er det enklest og best å undersøke genet direkte. Det gir den endelige diagnosen

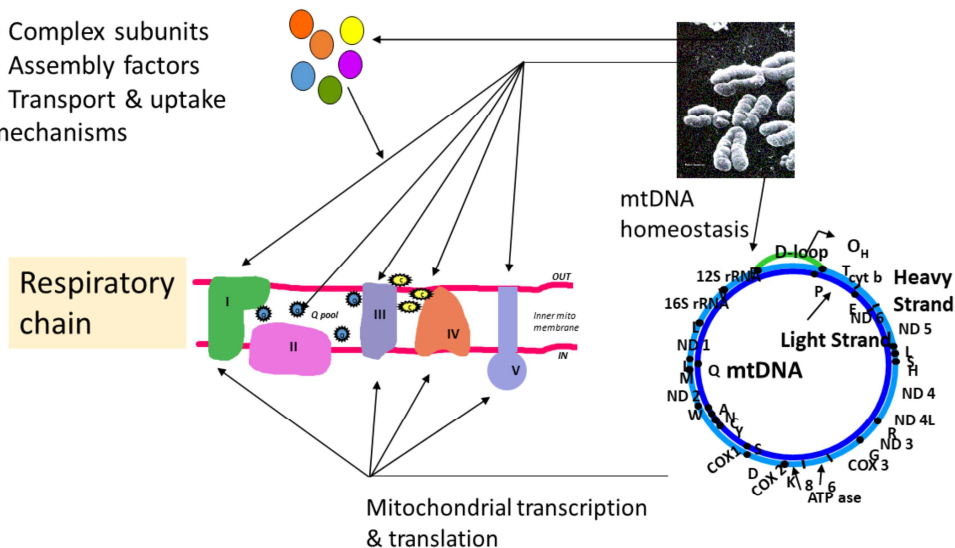
The problem is that everything can be “mitochondrial”

- Neurological phenotypes:
  - Encephalopathy, Epilepsy, Ataxia, Mental retardation, Deafness;
- Endocrine phenotypes :
  - Diabetes, hypothyroidism
- Gastroenterological phenotypes;
  - Liver disease, bowel stasis
- Haematological phenotypes :
  - anaemia, pancytopenia
- etc. etc.

Problemet er at så mange forskjellige fenotyper “kan være” mitokondrielt

# And there are MANY genes that “can” cause mitochondrial disease!

- Complex subunits
- Assembly factors
- Transport & uptake mechanisms



- 13 subunits/proteins are encoded by mtDNA: 7 go into complex I, one to complex III, 3 to complex IV and 2 to complex V. Complex II has no mtDNA encoded proteins
- Genes in the nucleus encode proteins that - 1. go into the complexes; 2. proteins involved with transport, uptake and assembly
- While mtDNA is separate from the nucleus, nuclear genes encode all the proteins required for mtDNA homeostasis including its polymerase (Polymerase gamma) and all of the proteins involved in transcription and translation.

We still need to recognise the classical ones!

- mtDNA

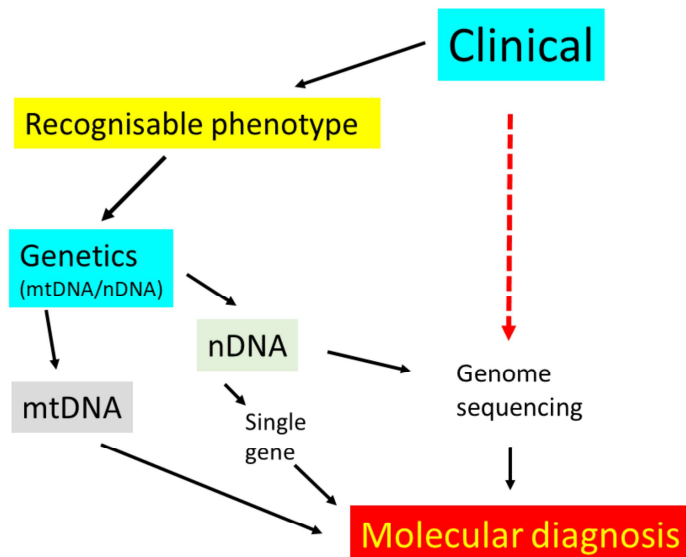
- CPEO/KSS/Pearson's
- MELAS/MERRF
- LHON
- etc.

- nDNA

- Leigh
- Alpers/POLG
- etc.

Men, noen fenotyper er så pass hyppig at flere leger bør kunne gjenkjenne disse uten store problemer. Dette gjøre jobben med å stille diagnosen enklere.

## Diagnostic decision map



Med kjente fenotyper kan man ofte bestille gentesting med engang.

Men husk: er det mtDNA mutasjon man mistenker vil ikke blod være bra nok til analysen (ser slides om heteroplasmie på introduksjon).

Er der kjerne DNA mutasjon så er blod tilstrekkelig!

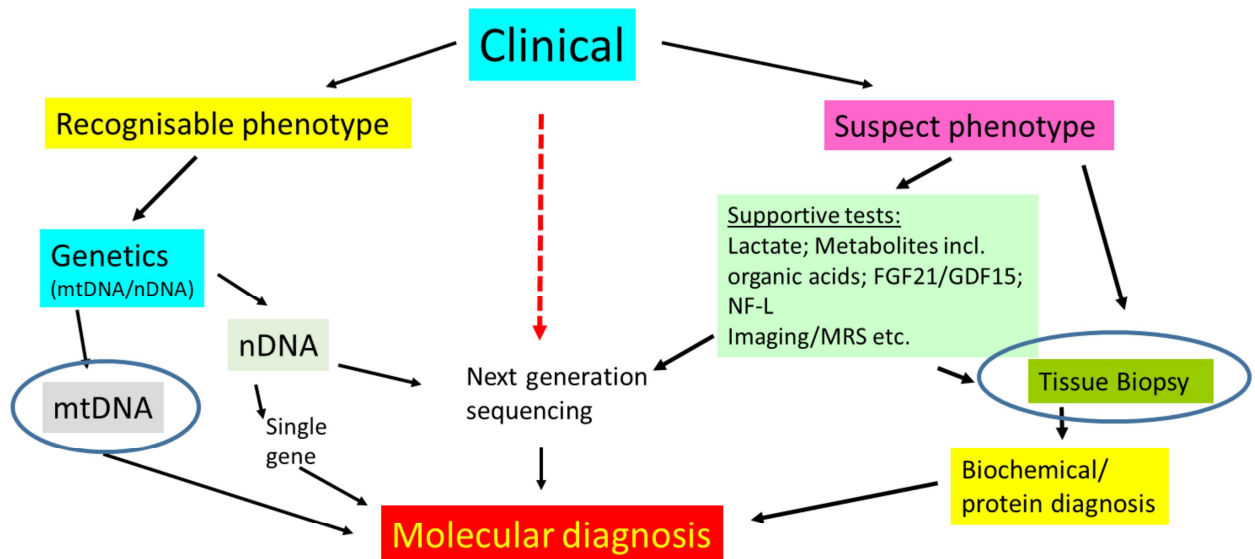
Med dagens teknikker er det nå mulig å screene flere gener samtidig. Dette hjelper når samme fenotype (f. eks. Leigh sykdom) forårsakes av flere forskjellige gener. Videre vil whole genome sekvensering også dekke mtDNA slik at det vil snart bli mulig å få alt gjort samtidig

## When it is not straightforward and there are many differentials

- We look for supportive features
  - Blood tests
    - Lactate
    - Organic acids etc
  - Electrophysiology (EEG, EMG)
  - Imaging
    - MRI
    - MRS
- Tissue for Histochemical/biochemical/genetic confirmation

Når man ikke vet sikkert at fenotypen er mitokondrielt, så blir det nødvendig å finne avvik som støtter mistanken. Her kommer supplerende undersøkelser inn i prosessen. Kanskje den mest kjente «pekepinn» mot underliggende mitokondrieavvik er forhøyet laktat. Det finnes også flere andre biomarkører: FGF21 og GDF15 er nye biomarkører som kan støtte mistanken om mitokondriesykdom, gjerne der muskel også er rammet. Organsyreanalyse også gir viktige opplysninger. Uten at det finnes funn på MR som gjør sikkert mitokondriesykdomsdiagnosen, er det ofte denne undersøkelsen som gir første indikasjon (ser Anna Latyshevas sitt innlegg – *Vannlige MR-funn og pitfalls ved mitokondriesykdom*). Har man gjort en grundig utredning og ikke funnet noe, men fortsatt mistenker mitokondriesykdom, så kan man bruke vevsprøve (oftest muskel) for å gå videre. Muskelbiopsi er invasivt men histokjemisk eller biokjemisk analyse kan hjelpe bekrefte tilstedeværelse av mitokondrieavvik.

## Diagnostic decision map



Oversikt på hvordan man enker på utredning av mitokondriesykdom.

Alt avhenger av om man kjenner eller ikke at fenotypen er sikker mitokondrielt.