

Mitokondrielt DNA (mtDNA) sykdommer hos voksne

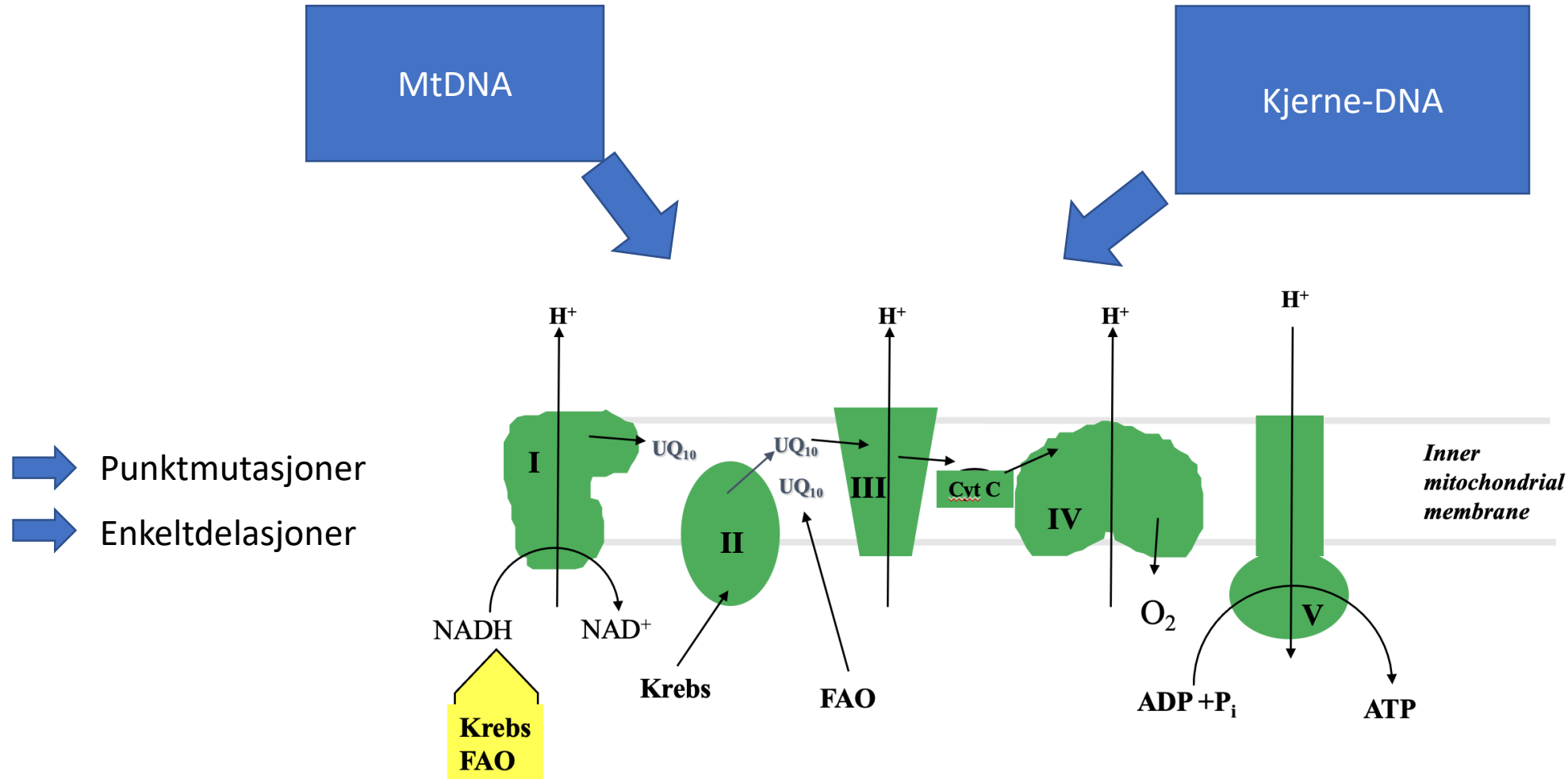
Kristin N. Varhaug og Laurence Bindoff

Skal dekke

- m.3243A>G (kjent som MELAS mutasjon)
- m.8344A>G (kjent som MERRF mutasjon)
- Enkelt mtDNA delesjon
- Leber Hereditær Optisk Nevropati (LHON)

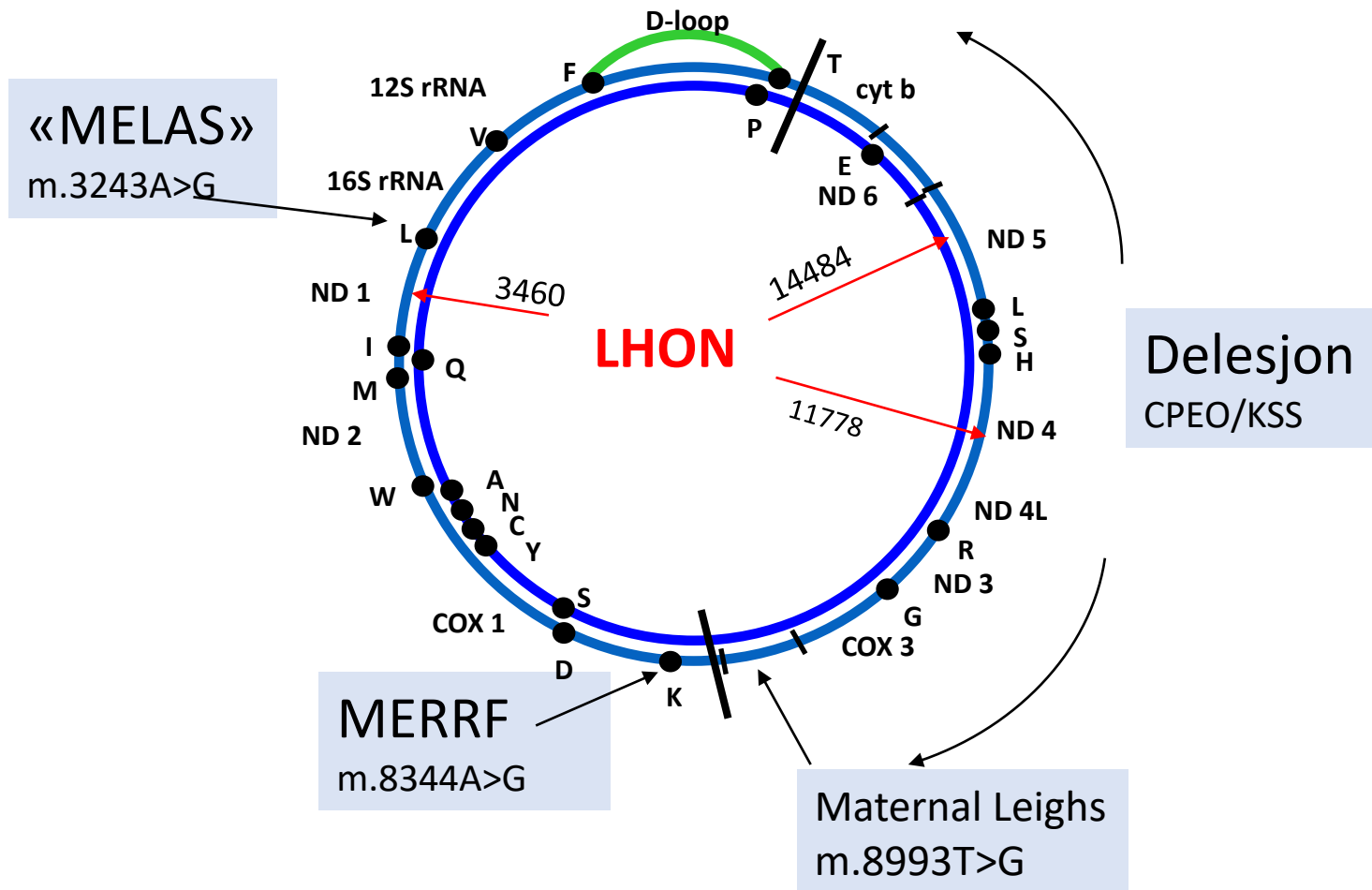
Årsak

- Mitokondriesykdom skyldes enten feil i kjerne-DNA eller mitokondrie-DNA
- Ved feil i mtDNA skiller vi mellom punktmutasjoner og enkeltdelesjoner



Vanligste mtDNA mutasjoner

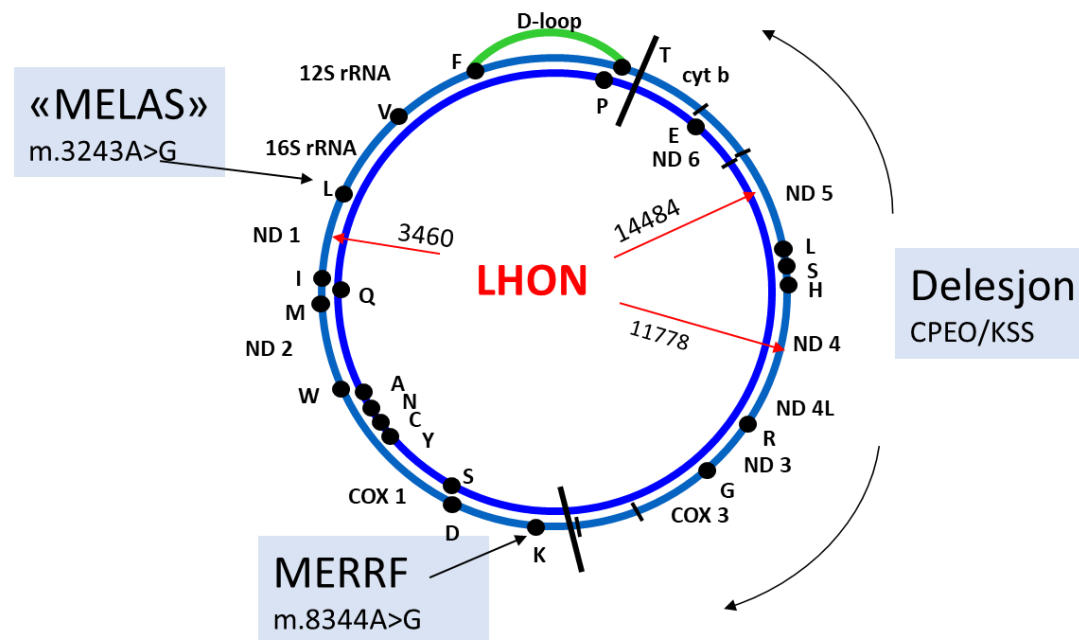
>> 150 mutasjoner allerede beskrevet



CPEO – kronisk progressive ekstern ofthalmoplegi
KSS – Kearns Sayre syndrome
MERRF – myoklon epilepsy og ragged-red fibre
MELAS – mitokondrielt encefalopati, laktacidose og slag lignende episode
LHON – Leber hereditær optisk nevropati

m.3243A>G - mutasjonen

- *MT-TL1* – gen mutasjon
- Dette er den vanligste punktmutasjonen
- Ofte feilaktig betegnet som «MELAS-mutasjonen»
- Mutasjonen forårsaker flere fenotyper



«MELAS-mutasjonen»

- MELAS er et akronym for:

Mitochondrial-**e**ncephalomyopathy, **l**actic acidosis and **s**troke-like episodes

- Slag-lignende episoder er definert som «..et subakutt, utviklende hjernesyndrom drevet av anfallsaktivitet i genetisk stadfestet mitokondriesykdom»

Patofysiologi ved SLE

- Dette er en METABOLSK – ikke en vaskulær krise
- Ikke begrenset til et vaskulært territorium
- Histopatologisk er det ingen tegn til iskemi

- Det antas å dreie seg om en nevronal hypereksitabilitet
- Antas å være drevet av anfallsaktivitet

Kliniske kjennetegn ved SLE

Prodromale symptomer:

- Kvalme
- Oppkast
- Migrene
- Pseudo-obstruksjon

Etter timer eller dager oppstår nevrologiske utfall:

- Hemiplegi
- Hemianopsi
- Afasi
- Ataksi
- Nye psykiatriske symptomer (!)

Utredning

- MR
- EEG
- Blodprøver

- Rtg/CT oversikt abdomen
- Rtg thorax

m.3243A>G er mye mer enn bare MELAS!

Table 1 Signs and symptoms of the m.3243A > G mutation scored by the NMDAS, sorted by prevalence (n=71)

Signs & symptoms	Prevalence (%)
Hearing loss	48
Gastro-intestinal symptoms	42
Decreased vision	42
Exercise intolerance	38
Glucose intolerance	37
Gait instability	36
Cerebellar ataxia	35
Myopathy	34
Cognition < 33th percentile	32
Ptosis	32
Cardiovascular involvement	31
Vision complaints	26
Respiratory muscle weakness	26
Problems dressing	24
Problems hygiene	24
Speech difficulties	22
Psychiatric problems	20
Migraine headaches	18
Neuropathy	14
Swallowing difficulties	13
Dysphonia / dysarthria	12
Apraxia	9
Handwriting difficulties	9
Seizures	9
CPEO	5
Encephalopathic episodes	4
Stroke-like episodes	4
Pyramidal involvement	4
Extrapiramidal involvement	2

- Det kan dreie seg om enkeltsymptomer eller grupper av flere symptomer
- Vanligste symptomgruppe forårsaket av m.3243A>G er ikke MELAS men MIDD:

Maternal inherited deafness and diabetes

Summary of the most important findings

de Laat P, Koene S, van den Heuvel LP, Rodenburg RJ, Janssen MC, Smeitink JA. 2012. Clinical features and heteroplasmy in blood, urine and saliva in 34 Dutch families carrying the m.3243A > G mutation. *J Inherit Metab Dis* 35: 1059-69

Det er også viktig å huske at andre punktmutasjoner kan gi SLE

MELAS

or

CPEO

or

Myoklon Epilepsi

or

Diabetes + Deafness

A3243G

A3252G

T3271C

T3291C

T3291C

G1642A

T9957C

MELAS

Mer informasjon om m.3243A>G:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35763848/>

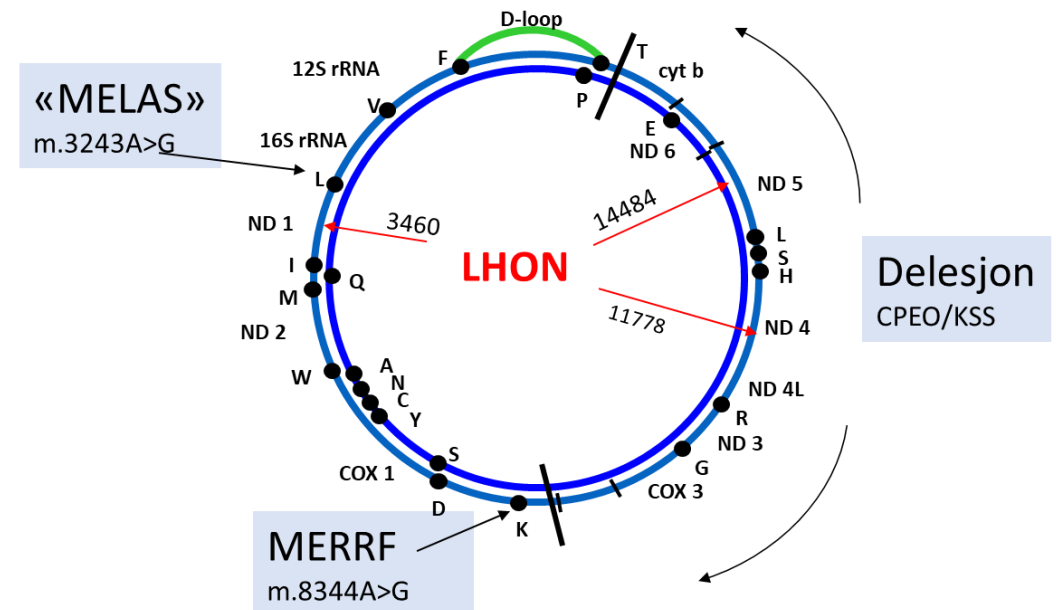


Mitokondriesykdom forårsaket av
m.3243A>G-mutasjonen

KLINISK OVERSIKT

m.8344A>G mutasjonen

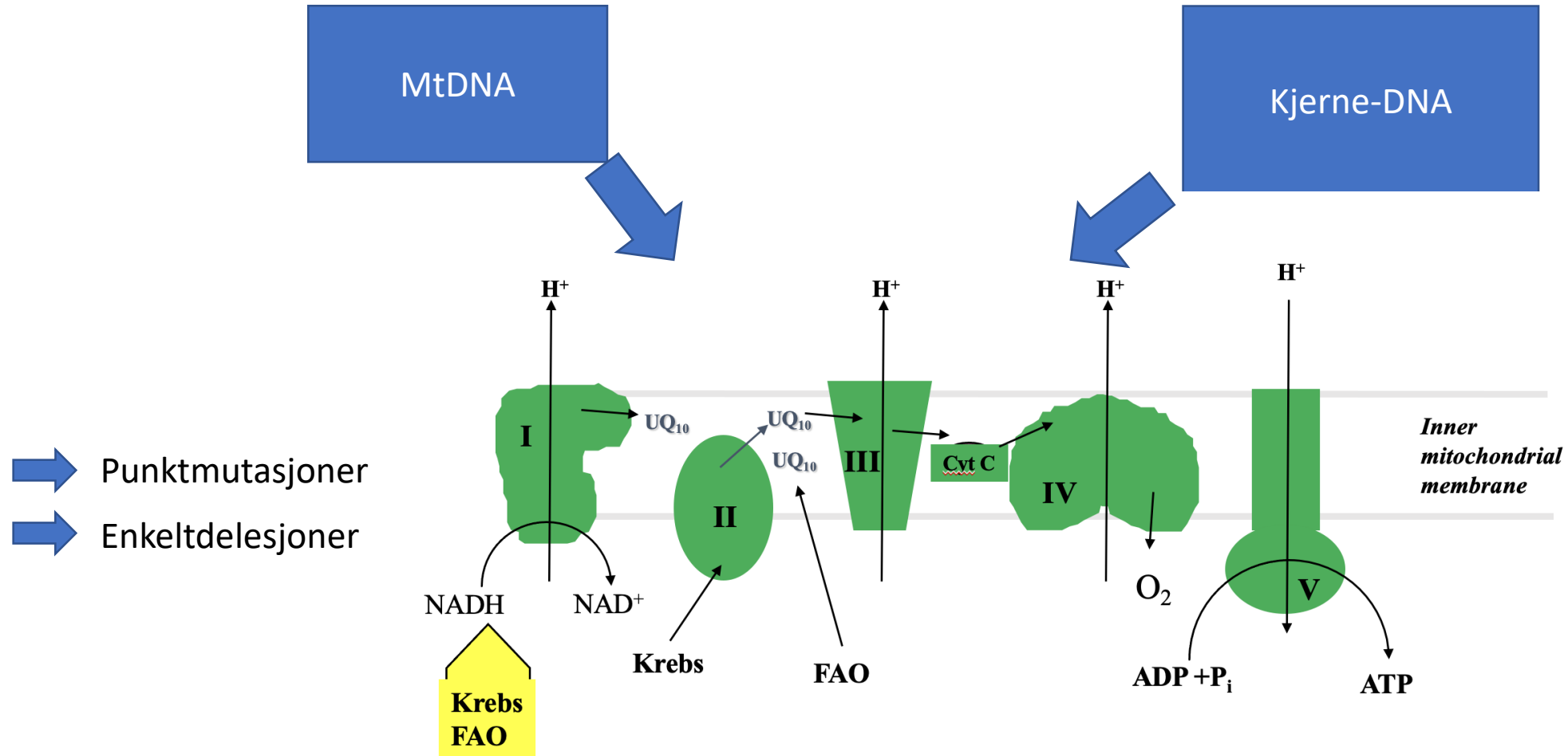
- Plassert i *MTTK*-genet
- Ofte betegnet som «MERRF» - mutasjonen
- **M**yoclonus **e**pilepsy with **r**agged-**r**ed **f**ibres



Vanlige symptomer og funn med m.8334A>G

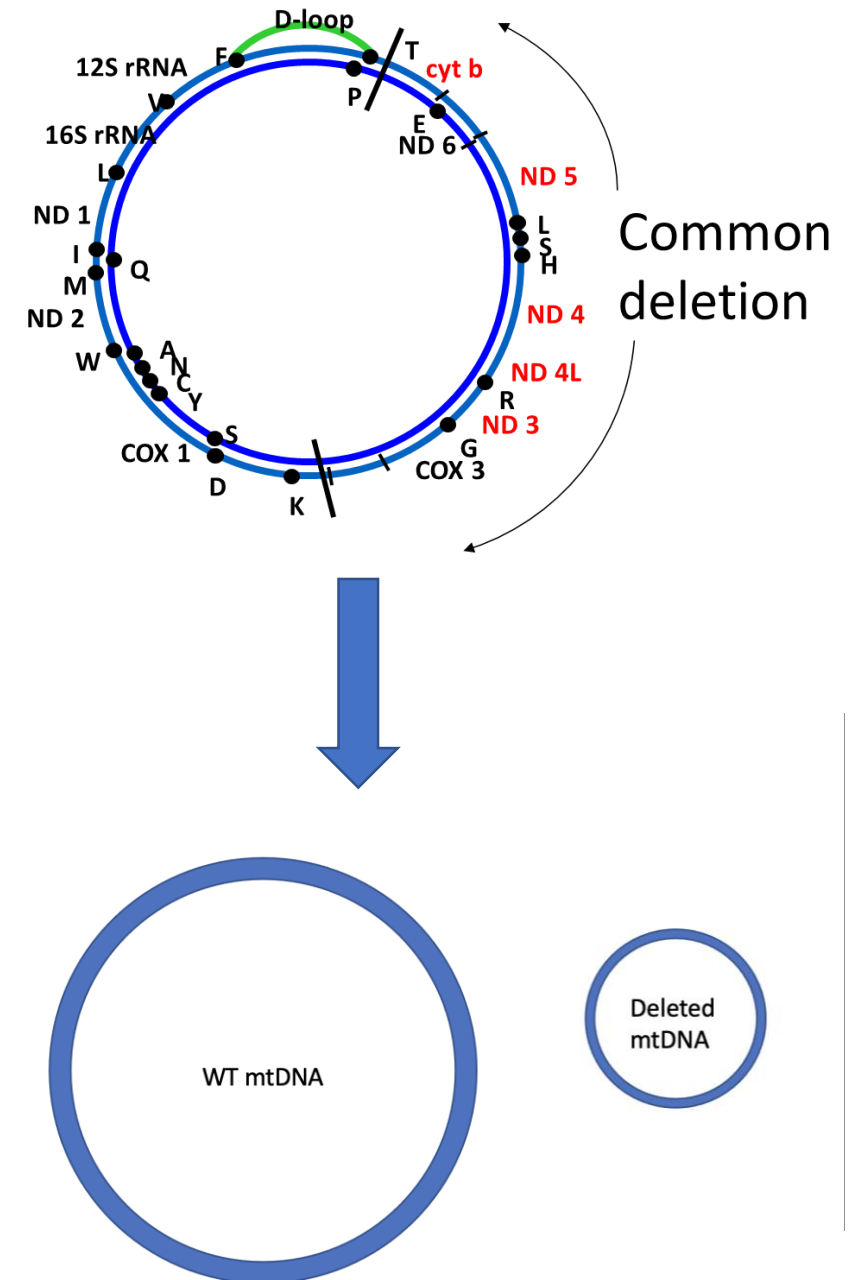
- I tillegg til epilepsi/myokonier
 - Polynevropati
 - Døvhets
 - Myopati
 - Cervikale lipomer
 - Ataksi
 - Optikusatrofi
- (kan t.o.m. forårsake MELAS!)

Enkeltdelesjoner (single deletions)



Enkeltdelesjoner

- Tilstand hvor en større eller mindre bit av mtDNA molekylet er deletert
- 1/3 av pasientene har «common deletion» som er på 4977bp
- Alltid heteroplasmie, dvs., at pasienten har både wild-type (WT) og deleterte mtDNA tilstede samtidig
- Ungdom/voksne med *enkelt delesjon* har alltid PEO som en del av klinikken



Fenotyper enkeltdelesjoner

Pearson syndrom

- Debut ved eller kort tid etter fødsel
- Anemi
- Pankreasdysfunksjon
- Pasienter som overlever får KSS

Kearns-Sayre Syndrom (KSS)

- Triade
 - Debut før 20 år
 - Pigment-retinopati
 - PEO
 - Også ataksi, hjerte, endokrin aff.

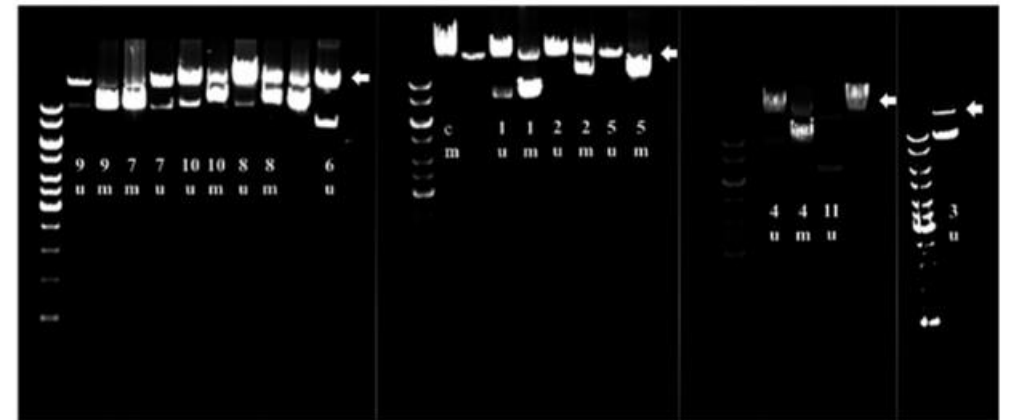
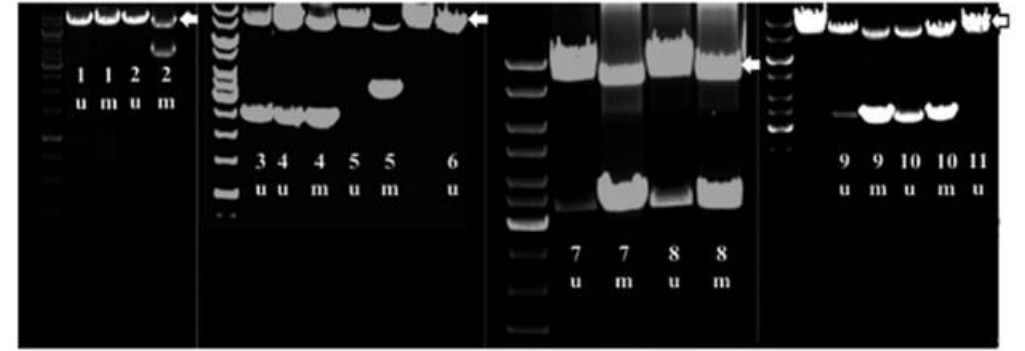
Progressive ekstern oftalmoplegi (PEO)

- Ptose
- PEO
- Proksimal muskelsvakhet
- Benign

Klinisk kontinuum

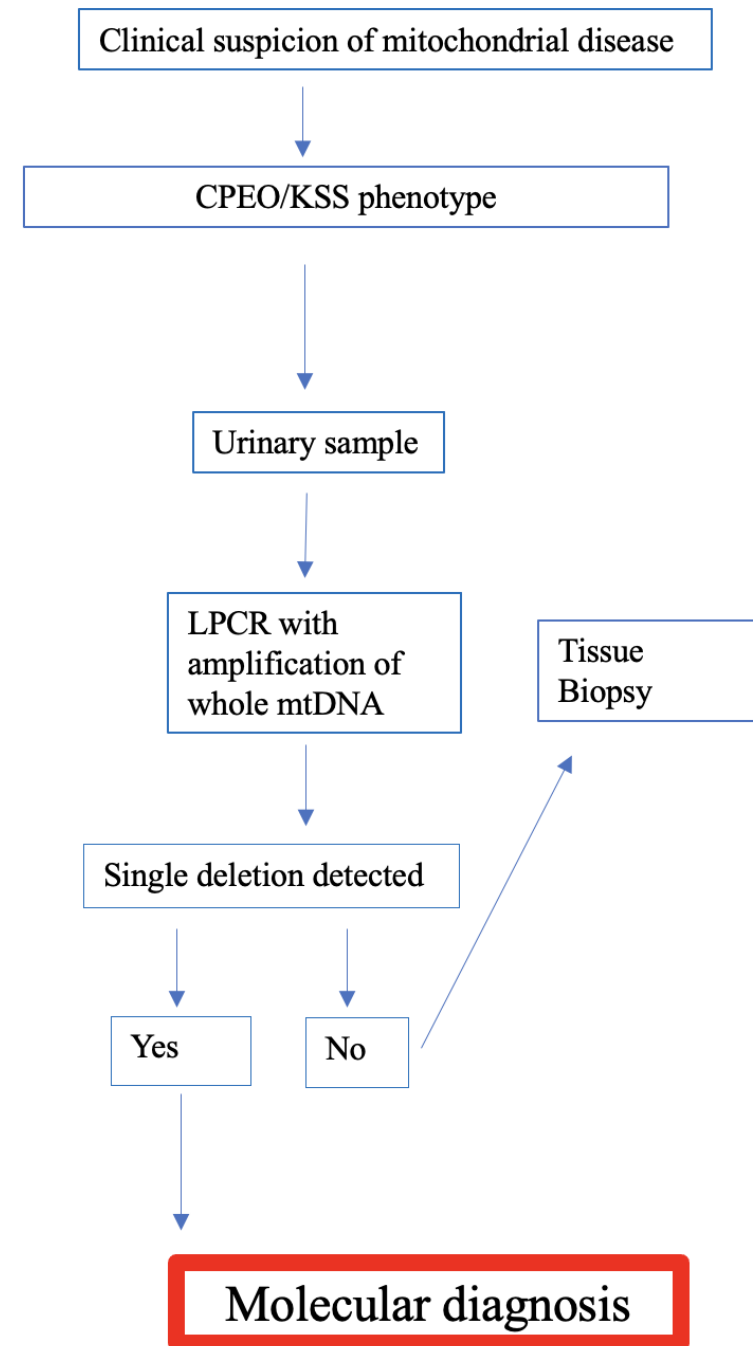


- Delesjonen kan detekteres i urin
- Muskelbiopsi er foreløpig gullstandard



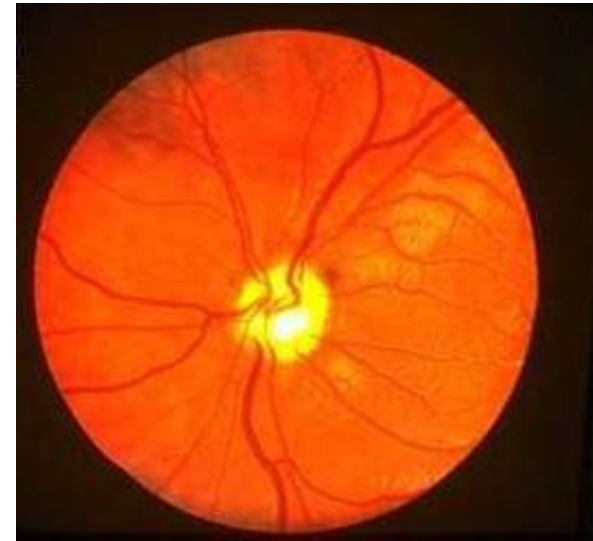
Varhaug KN, Nido GS, de Coo I, Isohanni P, Suomalainen A, et al. 2020. Using urine to diagnose large-scale mtDNA deletions in adult patients. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020 Aug;7(8):1318-1326. doi: 10.1002/acn3.51119. PMID: 32634300

Utredningsalgoritme ved mistanke om CPEO/KSS:



Leber Hereditary Optic Neuropathy (LHON)

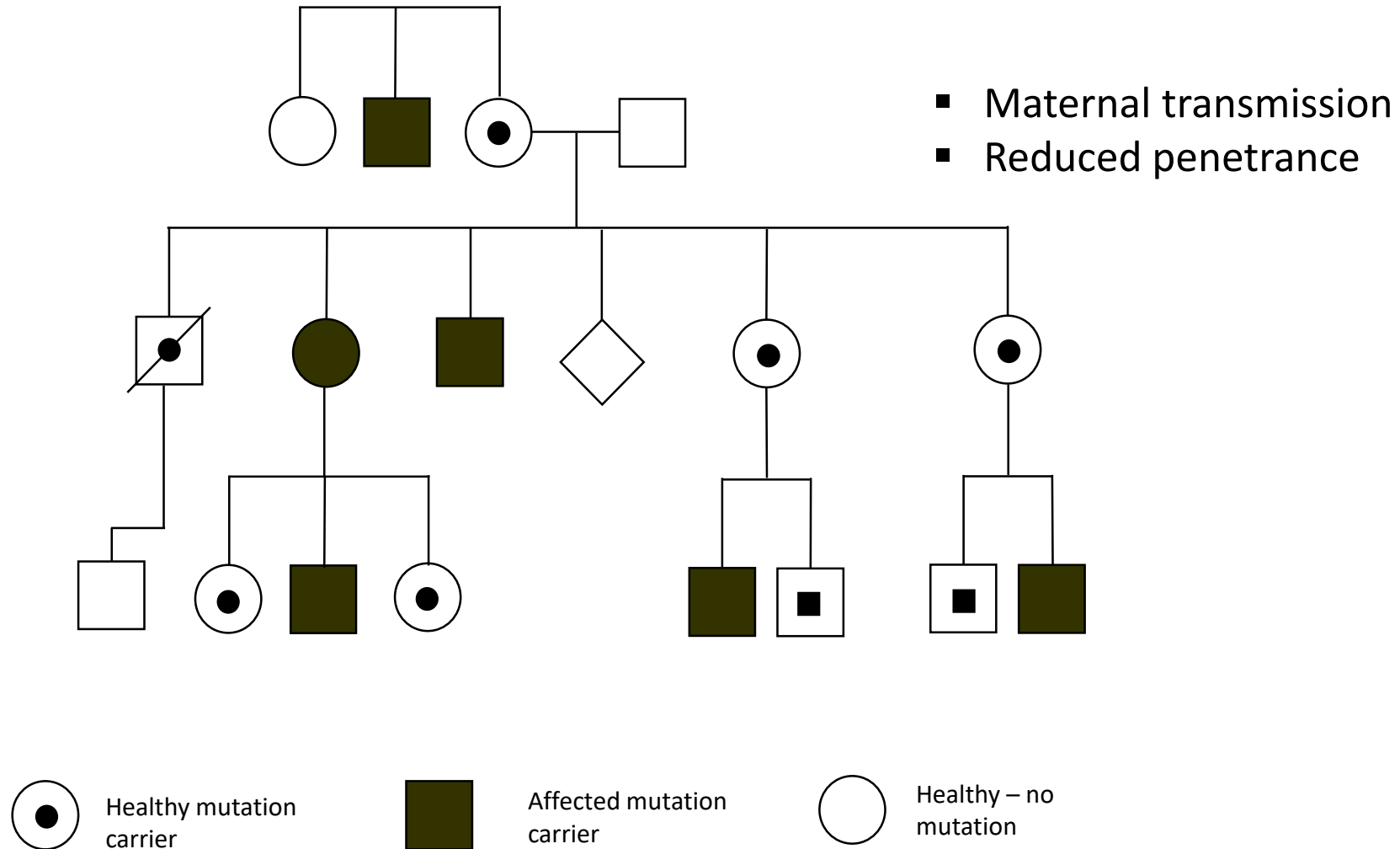
- Commonest cause of blindness in otherwise fit young males
 - Usually starts teens/20's
 - Acute phase can see peri-papillary vascular changes
 - Chronic phase
 - Optic Atrophy, dense central scotoma
- N.E. England (2003)
 - 1:8500 carried mutation
 - 1:31000 visually affected
- Prevalence other
 - 1:39000 Netherlands
 - 1:50000 Finland



Leber Hereditary Optic Neuropathy (LHON)

- Often sequential visual loss
- Painless
- Fluorescein angio.
 - no leakage
- Pathology
 - Loss of retinal ganglion cells
 - Axonal degeneration
- Males >> females affected
 - Life time risk
 - M=50%; F=10%
- Can be associated with both
 - Non-syndromic Optic Neuropathy
 - i.e. just blindness
 - Syndromic
 - With deafness + dystonia
 - Association with MS?
 - Females with LHON mutations

LHON - Typical family



Cause - mtDNA mutations

- >90% cases caused by 3 mtDNA mutations
 - 11778/ND4
 - 3460/ND1
 - 14484/ND6
 - All code for components of complex I

