

# Mitokondrie- sygdomme

## En orientering for tandlæger

**Elsebet Østergaard og Flemming Wibrand**

Mitokondriesygdomme er en gruppe sygdomme som skyldes nedsat funktion af respirationskæden. Respirationskæden findes i mitokondrierne, som er små organeller der findes i alle celler. Den nedsatte respirationskædefunktion resulterer i en nedsat energi-produktion, hvilket kan medføre meget forskelligartede symptomer fra stort set ethvert organ. Sygdommene kan debutere fra neonatalperioden til voksenalderen. Mitokondriesygdomme blev tidligere anset for at være sjældne, men man ved nu at det er nogle af de hyppigst forekommende metaboliske sygdomme. Tandlæger og børnetandlæger, der er i kontakt med et bredt patientgrundlag, kan således møde patienter med sygdommen.

I artiklen beskrives mitokondriesygdommens klinik, genetik, udredning, diagnostik og behandling, og specielle forhold vedr. anæstesi af patienter med mitokondriesygdom berøres.

**M**itokondrier findes i cytoplasmaet i alle celler. Det er små organeller, hvis funktion er at producere energi. »Mitokondrion« stammer fra græsk *mitos* (tråd) og *kondros* (korn). Navnet skyldes mitokondriets udseende under spermatogenesisen.

Mitokondriet blev opdaget for over hundrede år siden. Det antages at mitokondriet for mange mio. år siden kom ind i cellerne fra bakterier, som de levede i symbiose med.

I 1962 blev den første patient med en mitokondriesygdom beskrevet af den svenske læge *Rolf Luft* (1). Siden har det vist sig at mange andre sygdomme, også velkendte sygdomme som Friedreichs ataksi og Wilsons sygdom, skyldes forandringer i mitokondriets struktur eller funktion. I 1988 blev de første patienter med forandringer i mitokondriets eget DNA (mtDNA) beskrevet (2). I 1995 blev den første mutation i et gen i kerne DNA (nDNA) fundet hos en patient som havde nedsat funktion af respirationskædens kompleks II (3).

Mitokondriesygdomme er en heterogen gruppe sygdomme, som kan give mange forskellige symptomer. Typisk er centralnervesystemet eller skeletmuskulaturen involveret, men næsten ethvert organ kan være påvirket.

Man har tidligere anset mitokondriesygdomme for at være sjældne, men det er i de senere år blevet klart at det formentlig er nogle af de hyppigst forekommende metaboliske sygdomme. Tandlæger og børnetandlæger, der er i kontakt med et bredt patientgrundlag, kan således møde patienter med sygdommen. Specielt i forbindelse med bedøvelse er det vigtigt at være opmærksom på de specielle krav patienter med en mitokondriesygdom stiller.

### Mitokondriets funktion

Hver celle indeholder mellem ca. 1.000 og 10.000 mitokondrier. Det største antal findes i cellerne i kroppens mest energikrævende væv, såsom skeletmuskel, hjerte og centralnervesystem.

Mitokondrierne indeholder mange forskellige enzym-systemer, bl.a.  $\beta$ -oxidationssystemet og Krebs' cyklus, men begrebet mitokondriesygdomme dækker traditionelt sygdomme som skyldes nedsat funktion af respirationskæden.

Respirationskæden findes i den indre mitokondriemembran (Fig. 1). Den består af fem enzymkomplekser (I-V), som hver er opbygget af mellem fire og 35 proteiner. Selve energi-produktionen kaldes oxidativ fosforylering og består i dannelse af ATP (adenosintriphosphat) via kompleks V, som også kaldes ATP-syntasen.

Nedsat funktion af respirationskæden kan skyldes både arvelige og ikke-arvelige faktorer. Af ikke-arvelige faktorer kan nævnes virus, bestråling og pesticider (4). De arvelige former skyldes mutationer i mtDNA eller nDNA.

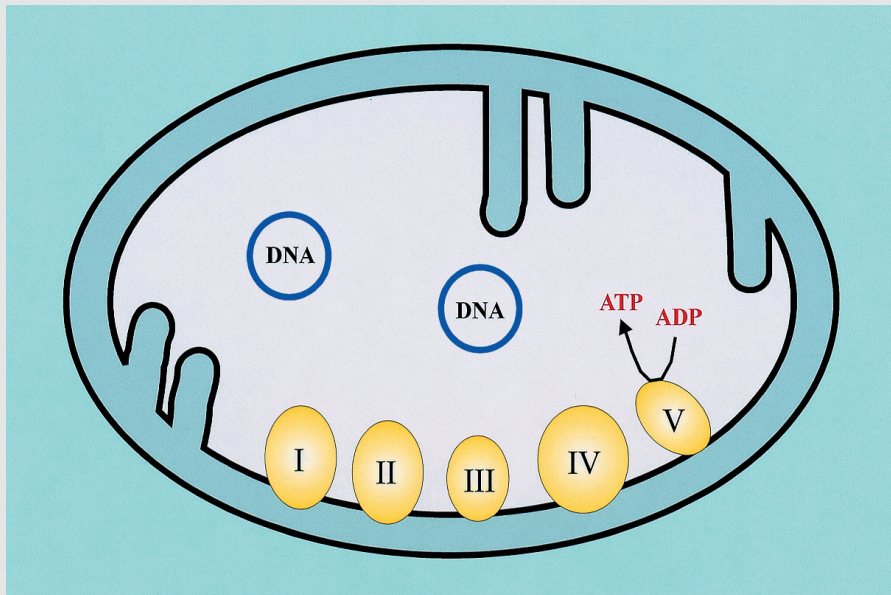


Fig. 1. Skematisk figur af et mitokondrie med indre og ydre membran. I-V: respirationskædens komplekser I-V. DNA: mtDNA.

Fig. 1. Schematic drawing of a mitochondrion with the inner and outer membranes. I-V: complex I-V of the respiratory chain. DNA: mtDNA.

Ved en defekt respirationskædefunktion påvirkes en stor del af de processer som finder sted i en celle, fx ATP-produktion, og formentlig apoptose (programmeret celledød) og dannelse af frie iltradikaler.

### Genetik

Mitokondriet er unikt ved at indeholde sit eget DNA, mtDNA, som er et lille dobbeltstrengt, ringsluttet molekyle (Fig. 1). MtDNA er det eneste DNA uden for cellekernen. Det koder dels for en mindre del af de proteiner som findes i respirationskæden, dels for proteiner som er nødvendige for transkription og translation af gener i mtDNA.

De øvrige proteiner i mitokondriet kodes af nDNA og transporteres efter syntese i cytoplasmaets Golgiapparat ind i mitokondriet, hvor de bl.a. indgår i respirationskæden.

Sygdomme som skyldes mutationer i mtDNA, nedarves enten maternelt eller optræder sporadisk. Man har hidtil antaget at mtDNA udelukkende nedarves fra mor til barn, da sædcellens mitokondrier formentlig ødelægges i forbindelse med befrugtningen, men der er for nylig beskrevet en enkelt patient som havde arvet mtDNA fra begge sine forældre (5). Ved mutationer i mtDNA findes typisk en blanding af normalt og muteret mtDNA, et fænomen som kaldes heteroplasm. Mængden af muteret mtDNA varierer fra væv til væv og skal overskride en vis grænse for at vævet udtrykker defekten. Dette er medvirkende til at mitokondriesygdomme udviser vævsspecificitet.

Ved sygdomme som skyldes mutationer i nDNA, er der beskrevet både autosomal dominant, autosomal recessiv og X-bunden arvegang (6-8).

### Klinik

For mitokondriesygdomme som ytrer sig i barnealderen, er der fundet en incidens på 1 per 11.000 (9). Det betyder at mitokondriesygdomme er nogle af de hyppigst forekommende metaboliske sygdomme hos børn. Hos voksne anslås minimumsprævalensen til 6,7 per 100.000 (10). Karakteristisk for mitokondriesygdomme er at stort set alle organsystemer kan rammes, og at der ofte er mere end ét organsystem som er involveret. De mest energikrævende væv, såsom skeletmuskulatur, hjerte og centralnervesystemet, er hyppigst ramt. Sygdomsdebut kan være fra neonatalperioden til voksenalderen.

Mitokondriesygdomme kan ytre sig forskelligt hos børn og voksne. En del af forskellen skyldes at voksne hyppigst har mtDNA-mutationer, mens nDNA-mutationer er hyppigere hos børn. Hos voksne ses ofte veldefinerede kliniske syndromer associeret med specifikke mtDNA-mutationer, mens børn oftere har uspecifikke symptomer, såsom dårlig trivsel, væksthæmning eller hypotoni, evt. kombineret med mere specifikke symptomer, fx kardiomyopati. I nogle tilfælde ses dog også specifikke mtDNA-syndromer. I Tabel 1 ses nogle af de symptomer som kan forekomme ved mitokondriesygdomme.

Tabel 1. Eksempler på symptomer og fund ved mitokondriesygdomme.

Centralnervesystemet	Mental retardering, bevægeforstyrrelser, halvsidig lammelse, epilepsi, migræne
Skeletmuskel	Udtrætning, muskelsvaghed, hypotoni
Hjerte	Kardiomyopati, overledningsforstyrrelser
Perifere nervesystem	Neuropati
Øjne	Opticus-atrofi, progredierende ekstern oftalmoplegi, ptose, retinitis pigmentosa
Ører	Døvhed
Endokrinologisk	Diabetes mellitus
Lever	Leversvigt
Nyrer	Nyresvigt, Fanconis syndrom
Gastrointestinalt	Diarré
Generelt	Væksthæmning, dårlig trivsel

## Sygdomme som skyldes mutationer i mtDNA

Typisk ses kombinationer af symptomer fra to eller flere forskellige organer, men mtDNA-sygdomme kan også optræde monosymptomatisk. Et eksempel er A1555G-mutationen i mtDNA, som kan give hørenedsættelse, specielt hvis personer med mutationen behandles med aminoglykosider.

Der findes en række veldefinerede syndromer som skyldes specifikke mutationer i mtDNA. Eksempler på sådanne er MELAS, MERRF og NARP. MELAS (mitokondriel encefalopati, laktatacidose og »stroke«-lignende episoder) starter i barnealderen eller senere med episodisk hovedpine, opkastninger og apopleksilignende symptomer, ledsaget af laktatacidose. Sygdommen skyldes oftest en specifik mutation i mtDNA, A3243G-mutationen i tRNA<sup>Leu</sup> (11).

Symptomerne ved MERRF (myoklon epilepsi med *ragged red fibres*) omfatter myoklonier, ataksi, høretab, muskelsvaghed og krampetilfælde. Typisk ses ved Gomori Trichromfarvning af muskelfibre, de såkaldte *ragged red fibres*, som skyldes ophobning af abnorme mitokondrier. 80% af MERRF-tilfældene skyldes A8344G-mutationen i tRNA<sup>lys</sup>-genet i mtDNA (4).

NARP (neurogen muskelsvaghed, ataksi, retinitis pigmentosa) skyldes T8993G-mutationen i ATPase6-genet og ledsages af sensorisk neuropati, krampetilfælde og mental retardering (4).

## Sygdomme som skyldes mutationer i nDNA

Hos børn kan symptomerne ved mitokondriesygdom som nævnt være uspecifikke, men de er ofte kombineret med mere specifikke symptomer. I nogle tilfælde ses et fulminant forløb med svær laktatacidose.

Symptomerne ved sygdomme med nDNA-mutationer er generelt mere ensartede, både mellem beslægtede og ikke-beslægtede patienter sammenlignet med patienter med mtDNA-mutationer (12). Sygdomme som skyldes nDNA-mutationer, starter typisk tidligere og har et mere alvorligt forløb.

Det hyppigst optrædende veldefinerede syndrom hos børn er Leighs syndrom eller subakut nekrotiserende encefalomyelopati. Sygdommen starter ofte før étårsalderen med motorisk eller mental retardering, abnormt respirationsmønster, nystagmus, oftalmoplegi, opticus-atrofi, ataksi og dystoni. Børnene dør ofte inden for to år efter sygdomsdebut. Diagnosen stilles på baggrund af de typiske hjerneabnormiteter, som enten ses ved CT-/MR-skanning eller postmortelt ved hjernesektion: fokale, bilaterale spongiforme læsioner, specielt i thalamus og hjernestamme. Leighs syndrom skyldes oftest mutationer i nDNA-gener, men sygdommen kan også skyldes mutationer i mtDNA eller pyruvatdehydrogenase (13).

De hyppigst involverede nDNA-gener har betydning for funktionen af hhv. kompleks I og IV. Der er også fundet mutationer i gener som giver mtDNA depletion, dvs. en nedsat mængde ellers normalt mtDNA. Ved MNGIE (mitokondriel neuro-gastro-intestinal encefalopati) kan der forekomme både mtDNA-depletion og deletioner i mtDNA, dvs. der mangler nogle stykker af mtDNA-genomet. MNGIE er en multisystemsygdom der som regel debuterer i 20-50-årsalderen. Symptomerne består bl.a. af ptose, progressiv ekstern oftalmoplegi, gastrointestinal dysmotilitet, leukoencefalopati, spinkel kropsbygning, perifer neuropati og myopati (14).

## Udredning og diagnostik

De symptomer som bør give mistanke om en mitokondriesygdom, er 1) en uforklarlig kombination af neuromuskulære og/eller ikke-neuromuskulære symptomer, 2) et progredierende forløb og 3) påvirkning af tilsyneladende ikke-relaterede organer eller væv (4). Mistanken kan yderligere understøttes af andre abnorme fund, fx ved hjerneskaning, eller laboratorieundersøgelser, især forhøjet laktat.

I udredningsprogrammet indgår næsten altid undersøgel-

se af dyrkede fibroblaster, muskelbiopsi og evt. andre afficerede væv. Da mitokondriesygdomme ofte er vævsspecifikke er det vigtigt at undersøge mindst to væv. Undersøgelserne omfatter måling af enzymaktivitet i respirationskædens komplekser, måling af den samlede ATP-produktion i respirationskæden og antistofbaseret undersøgelse af proteiner i respirationskæden. De histologiske undersøgelser af muskel- og levervæv omfatter bl.a. lysmikroskopi med farvning for kompleks II og IV aktivitet og elektronmikroskopi af mitokondrier. Hvis ovenstående undersøgelser viser nedsat aktivitet af et eller flere komplekser, kan man gå videre med molekylærgenetiske undersøgelser af mtDNA- og nDNA-gener. En molekylærgenetisk diagnose er dog langt fra altid mulig pga. det store antal gener som har betydning for respirationskædens funktion.

Der findes ingen veletablerede diagnostiske kriterier, men de fleste steder baserer man diagnosen på en blanding af biokemiske, kliniske og histologiske data. Tabel 2 er baseret på kriterier, som for nylig er publiceret (15), specifikt for børn.

## Behandling

Der findes ingen behandling som kan kurere mitokondriesygdomme. Hos enkelte patienter med Friedreichs ataksi og

kardiomyopati er der beskrevet gavnlige effekt ved behandling med koenzym Q10 (16). Derudover er behandlingen ved mitokondriesygdomme symptomatisk og består bl.a. af korrektion af laktatacidose med bikarbonat.

Som nævnt i indledningen bør man ved patienter med mitokondriesygdomme være opmærksom på specielle forhold ved generel anæstesi; det kan fx dreje sig om mental retardering, spastiske muskler og tendens til laktatacidose. Data fra både dyre- og menneskeforsøg tyder på at forskellige medikamenter som anvendes ved generel anæstesi medfører nedsat funktion af kompleks I og formentlig kompleks IV (17). Valg af medikamenter til bedøvelse af patienter med mitokondriesygdomme bør derfor overvejes nøje.

## English summary

*Mitochondrial disorders. A survey for dental practitioners*

Mitochondrial disorders are a group of diseases that are caused by a decreased function of the respiratory chain. The respiratory chain is located in the mitochondria, which are small organelles found in all cells. The decreased respiratory chain function results in a decreased energy production, which can lead to various symptoms from almost any organ. The onset of mitochondrial disorders is from the neonatal period to adulthood. Mitochondrial disorders were previ-

Tabel 2. Diagnostiske kriterier for mitokondriesygdomme. Efter (15).

	Major-kriterier	Minor-kriterier
Klinisk	Veldefineret klinisk syndrom eller multisystemsygdom med et progressivt forløb, eller positiv familieanamnese hvor anden ætiologi er udelukket	Symptomer forenelige med en respirationskædedefekt
Enzymundersøgelse	Svært nedsat enzymaktivitet i respirationskæden eller abnorm farvning ved histologi	Moderat nedsat enzymaktivitet i respirationskæden eller nedsat ekspression af respirationskædekomplekser med antistoffer
Histologi	Svært abnorm muskelhistologi med <i>ragged red fibers</i>	Moderat abnorm muskelhistologi
Funktionelle undersøgelser	Svært nedsat ATP-produktion i fibroblaster	Moderat nedsat ATP-produktion i fibroblaster
Molekylærgenetisk	Påvisning af en sygdomsfremkaldende mutation	Påvisning af en mutation som muligvis er sygdomsfremkaldende
Metaboliske undersøgelser		En eller flere metaboliske indikatorer på nedsat respirationskædefunktion

ously considered as rare, but it is now known that they are some of the most frequently occurring metabolic disorders. Dentists and pediatric dentists who see various groups of patients may therefore encounter patients with the diseases. In this article we describe the clinical characteristics, genetics, investigations, diagnostic criteria and treatment of mitochondrial disorders, and we briefly discuss special considerations regarding anesthetic procedures.

## Litteratur

- Luft R, Ikkos D, Palmieri D, Ernster L, Afzelius B. A case of severe hypermetabolism of nonthyroid origin with a defect in the maintenance of mitochondrial respiratory control: a correlated clinical, biochemical and morphological study. *J Clin Invest* 1962; 41:1776-804.
- Holt IJ, Harding AE, Morgan-Hughes JA. Deletions of muscle mitochondrial DNA in patients with mitochondrial myopathies. *Nature* 1988; 331: 717-9.
- Bourgeron T, Rustin P, Chretien D, Birch-Machin M, Bourgeois M, Viegas-Pequignot E, et al. Mutation of a nuclear succinate dehydrogenase gene results in mitochondrial respiratory chain deficiency. *Nat Genet* 1995; 11: 144-9.
- Munnich A, Rustin P. Clinical spectrum and diagnosis of mitochondrial disorders. *Am J Med Genet* 2001; 106: 4-17.
- Schwartz M, Vissing J. Paternal inheritance of mitochondrial DNA. *N Engl J Med* 2002; 347: 576-80.
- Kaukonen J, Juselius JK, Tiranti V, Kyttala A, Zeviani M, Comi GP, et al. Role of adenine nucleotide translocator 1 in mtDNA maintenance. *Science* 2000; 289: 782-5.
- Zhu Z, Yao J, Johns T, Fu K, De B, I, Macmillan C, et al. SURF1, encoding a factor involved in the biogenesis of cytochrome c oxidase, is mutated in Leigh syndrome. *Nat Genet* 1998; 20: 337-43.
- Allikmets R, Raskind WH, Hutchinson A, Schueck ND, Dean M, Koeller DM. Mutation of a putative mitochondrial iron transporter gene (ABC7) in X-linked sideroblastic anemia and ataxia (XLSA/A). *Hum Mol Genet* 1999; 8: 743-9.
- Darin N, Oldfors A, Moslemi AR, Holme E, Tulinius M. The incidence of mitochondrial encephalomyopathies in childhood: clinical features and morphological, biochemical, and DNA abnormalities. *Ann Neurol* 2001; 49: 377-83.
- Taylor RW, Hayes CM, Chinnery PF, Johnson MA, Kler RS, McFarland R, et al. Diagnosis and incidence of mitochondrial respiratory chain disease in adults. *J Inher Metab Dis* 2000; 23 (Suppl 1): 136.
- Ciafaloni E, Ricci E, Shanske S, Moraes CT, Silvestri G, Hirano M, et al. MELAS: clinical features, biochemistry, and molecular genetics. *Ann Neurol* 1992; 31: 391-8.
- Rubio-Gozalbo ME, Dijkman KP, van den Heuvel LP, Sengers RC, Wendel U, Smeitink JA. Clinical differences in patients with mitochondriocytopathies due to nuclear versus mitochondrial DNA mutations. *Hum Mutat* 2000; 15: 522-32.
- Rahman S, Blok RB, Dahl HH, Danks DM, Kirby DM, Chow CW, et al. Leigh syndrome: clinical features and biochemical and DNA abnormalities. *Ann Neurol* 1996; 39: 343-51.
- Nishino I, Spinazzola A, Papadimitriou A, Hammans S, Steiner I, Hahn CD, et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy: an autosomal recessive disorder due to thymidine phosphorylase mutations. *Ann Neurol* 2000; 47: 792-800.
- Bernier FP, Boneh A, Dennett X, Chow CW, Cleary MA, Thorburn DR. Diagnostic criteria for respiratory chain disorders in adults and children. *Neurology* 2002; 59: 1406-11.
- Lodi R, Hart PE, Rajagopalan B, Taylor DJ, Crilley JG, Bradley JL, et al. Antioxidant treatment improves in vivo cardiac and skeletal muscle bioenergetics in patients with Friedreich's ataxia. *Ann Neurol* 2001; 49: 590-6.
- Miro O, Barrientos A, Alonso JR, Casademont J, Jarreta D, Urbano-Marquez A, et al. Effects of general anaesthetic procedures on mitochondrial function of human skeletal muscle. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55: 35-41.

## Forfattere

Elsebet Østergaard, læge, ph.d.-studerende, og  
Flemming Wibrand, cand.scient., ph.d.  
John F. Kennedy Institutet, Gl. Landevej 7, 2600 Glostrup