

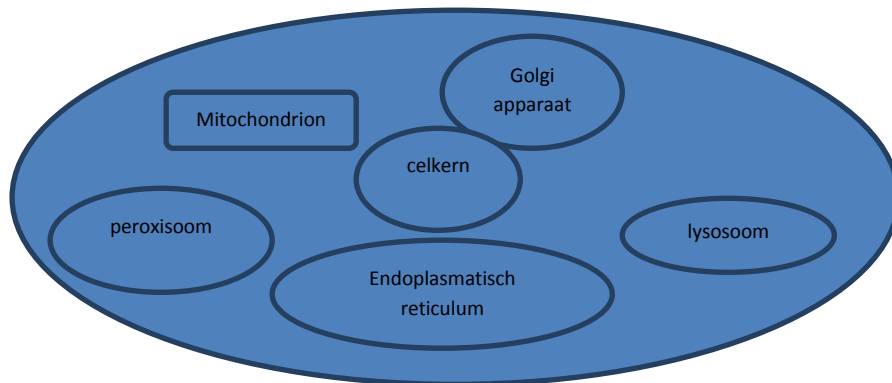
MITOCHONDRIALE ZIEKTEN.

Wat is een mitochondriale ziekte?

Mitochondriale ziekten worden ook respiratoir keten defecten genoemd of defecten in de ademhalingsketen. Om te begrijpen wat deze groep van ziekten inhoudt, moeten we eerst begrijpen wat een mitochondrion is, en wat de functie hiervan is.

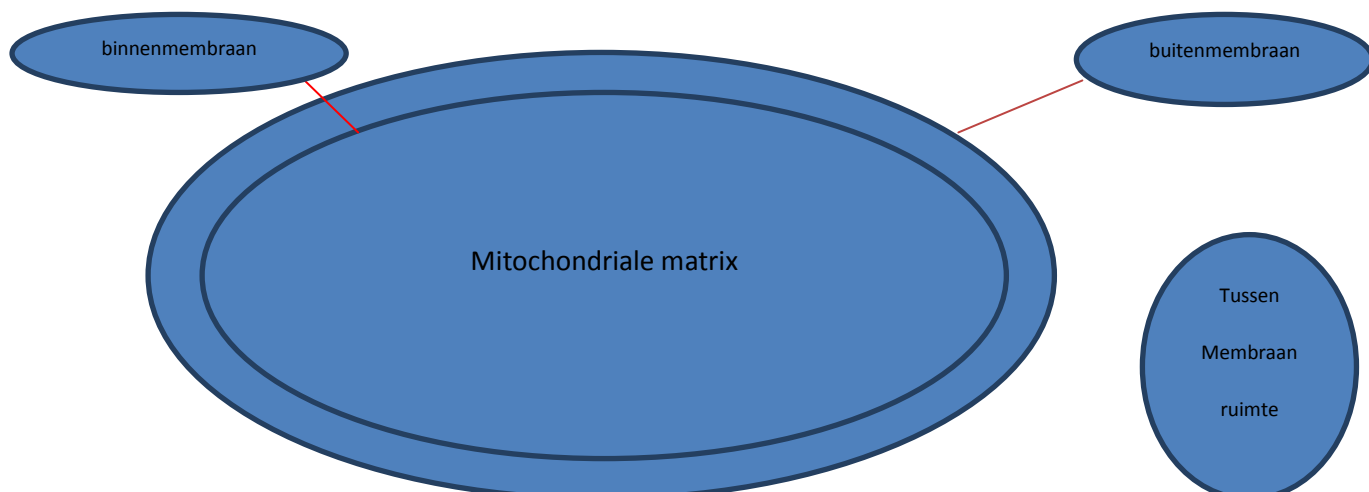
Ons lichaam bestaat uit ontzettend veel cellen. Deze zijn zo klein dat je ze niet met het blote oog kan zien, maar zitten in al onze weefsels en organen. Er zijn verschillende soorten cellen afhankelijk van waar ze zich bevinden; in de spieren, in de hersenen, in de huid, in de lever, in de nieren, ...

Cellen hebben ook een belangrijke functie in de stofwisseling. Een cel bestaat uit een celkern en verschillende cel-onderdelen, ook wel celorganellen genoemd. Ook weer deze celorganellen hebben hun functie binnen de stofwisseling en hebben verschillende namen: peroxisomen, lysosomen, endoplasmatisch reticulum, het golgi apparaat en de mitochondria.



Figuur 1: cel.

In zowat alle cellen zitten dus mitochondria, het aantal is verschillende van cel tot cel, dit kan van enkele mitochondria in een cel gaan tot duizenden. Ook in deze mitochondria vinden heel wat stofwisselingsprocessen plaats. Net als een cel, bestaat ook een mitochondrion uit een aantal onderdelen. Het heeft 2 lagen aan de buitenkant: een buitenmembraan en een binnenmembraan. De ruimte tussen beiden wordt de tussen membraan ruimte genoemd en de ruimte binnen het mitochondrion de mitochondriale matrix.



Figuur 2: Mitochondrion

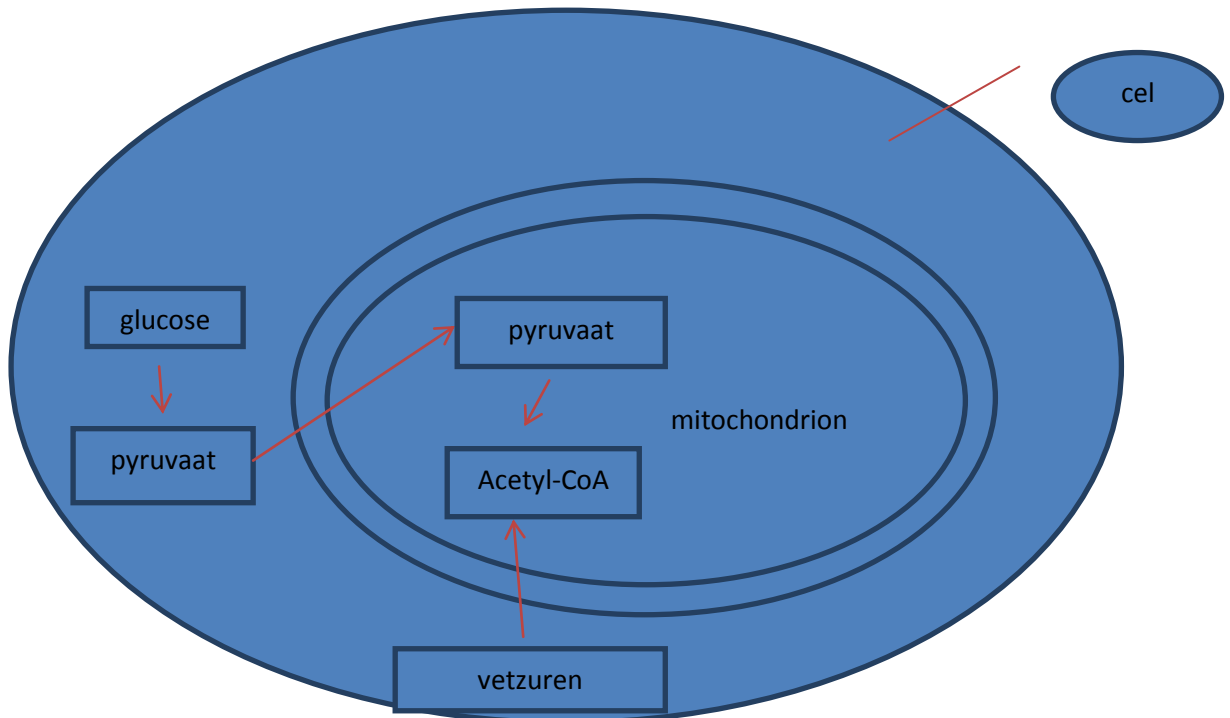
Eén van de belangrijkste taken van het mitochondrion is dat het de energiecentrale van de cel is. Met mitochondriale ziektes worden dan ook ziektes bedoeld waarbij het mitochondrion zijn taak als energiecentrale niet goed kan uitvoeren. Bij deze energieproductie wordt zuurstof verbruikt; het enzymcomplex dat hiervoor instaat wordt de ademhalingsketen genoemd (vandaar ook de benaming ademhalingsketendefecten).

Nu gaan we verschillende stappen bekijken die in deze ademhalingsketen gebeuren om zo dan te begrijpen wat er mis loopt bij personen die lijden aan een mitochondriale ziekte.

Onze energie halen we uit onze voeding, voornamelijk uit suikers en vetten. Deze komen in de cellen terecht, en moeten door het mitochondrion dan omgezet worden in energie.

Suiker of glucose wordt in de cel eerst omgezet in pyruvaat. Eens de glucose omgezet is in pyruvaat, moet dit via een transportsysteem in het mitochondrion gebracht worden. Daar wordt het dan omgezet in acetyl-CoA (acetyl-CoenzymeA). Hiervoor is een bepaald enzym nodig: het pyruvaat-dehydrogenase-complex (PDHc). Als dit enzym niet of onvoldoende werkt, is er ook een probleem met de energiebevoorrading. Deze ziekten lijken dan ook vaak op mitochondriale ziekten.

Uit vetten worden vetzuren gemaakt, die ook net als het pyruvaat, via een transportsysteem in het mitochondrion terecht komen. Ook deze vetzuren worden omgezet in acetyl-CoA.



Figuur 3: cel met mitochondrion.

Dit acetyl-CoA wordt dan via een aantal opeenvolgende scheikundige reacties, ook de citroenzuurcyclus of de Krebscyclus genoemd omgezet in 3 scheikundige stoffen: 1) NADH, wat verder wordt omgezet in energie in de ademhalingsketen, 2) FADH², wat ook verder wordt omgezet in energie in de ademhalingsketen en 3) CO² of koolzuurgas, dit is eigenlijk een afvalstof binnen dit proces en ademen we uit.

Deze ademhalingsketen zit in de binnenmembraan van het mitochondrion, en bestaat uit een heel aantal enzymen die samenwerken om te zorgen dat de energie in het NADH en FADH² omgezet kan worden in energie die de cel kan gebruiken. Deze energie noemen we ATP. Deze verschillende enzymen zijn georganiseerd in 5 enzym-complexen.

Een mitochondriale ziekte ontstaat dus als het in één of meerdere van deze processen misloopt. Doordat het aantal mitochondrieën per cel verschillend is maar wel in alle cellen voorkomen, geeft de ziekte ook diverse symptomen in verschillende organen.

Wat zijn de symptomen?

De symptomen zijn enerzijds het gevolg van het energietekort. Anderzijds wordt het pyruvaat bij een slecht werkende ademhalingsketen ook omgezet in lactaat (melkzuur) wat het bloed en de weefsel kan 'verzuren' en waardoor organen niet goed gaan functioneren.

De symptomen zijn afhankelijk van welke weefsels of organen aangetast zijn. Weefsels en organen die veel energie nodig hebben zoals de hersenen, ogen, hart, nieren en spieren zijn het vaakst en het ernstigst aangetast. Soms is slechts 1 systeem zoals de spieren aangetast maar meestal zijn toch verschillende organen of weefsels aangetast.

Hieronder een overzicht van de verschillende symptomen:

Hersenen: ontwikkelingsachterstand, migraine, epilepsie, beroerte, coördinatiestoornissen.

Ogen: degeneratie van netvlies, atrofie van de oogzenuw, hangende oogleden, staar, blindheid

Oren: gehoorverlies, doofheid

Spieren: spierzwakte en krampen, snel vermoeid bij inspanning

Hart: zwakte van de hartspier, hartritmestoornissen

Lever: leverfalen

Darmen: diarree, obstipatie, slechte opname van voedingsstoffen

Al deze symptomen komen ook voor bij een heel aantal andere ziektes en een goede diagnostiek is dus heel belangrijk.

Verloop van ziekte:

Soms zijn kinderen al direct na de geboorte ernstig ziek, in andere gevallen is pas maanden of jaren later dat de ziekte zich manifesteert. Soms is de ziekte stabiel, vaker is de ziekte progressief wat wil

zeggen dat er een geleidelijke achteruitgang is. De behandeling is er op gericht de ziekte stabiel te houden en deze achteruitgang tegen te houden. Beschadiging aan weefsel die er al is, kan meestal niet ongedaan gemaakt worden.

Indeling:

Gezien er veel verschillende types mitochondriale ziektes zijn, worden deze nog eens opgedeeld.

Er zijn 2 opdelingen, enerzijds naar de verschillende complexen (van de ademhalingsketen) en anderzijds in verschillende syndromen:

Indeling in complexen:

- Complex I deficiëntie
- Complex II deficiëntie
- Complex III deficiëntie
- Complex IV deficiëntie
- Complex V deficiëntie

Regelmatig komen er ook meerdere deficiënties tegelijk voor en spreekt men gecombineerde ademhalingsketen deficiënties.

Indeling in syndromen:

Een syndroom is eigenlijk gewoon een naam die gegeven wordt aan een combinatie van symptomen. Het is echter zo dat niet alle symptomen niet het syndroom dienen voor te komen en dat veel heel patiënten niet binnen één van deze syndroomgroepen kan ondergebracht worden. Soms kan het beeld ook veranderen van het ene beeld naar een andere, of kan er een combinatie van meerdere syndromen zijn.

- Leigh syndroom:
- MELAS syndroom: Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis and Stroke Like Episodes. De encephalopathie uit zich meestal als epilepsie of dementie, vaak in combinatie met andere neurologische symptomen zoals migraine of psychiatrische problemen. Na een stroke (beroerte) hebben sommige patiënten nog steeds een normale intelligentie, bij andere is er een achtergang van de verstandelijke mogelijkheden.
- MERFF syndroom:
- NARP syndroom
- LHON syndroom:
- Kearns-Sayre syndroom:
- Pearson's syndroom:
- MIDD syndroom: Maternally Inherited Diabetes and Deafness. Meestal rond 30jaar ontwikkeling van diabetes en rond 40 jaar doofheid.
- Alpers-Huttenmocher syndroom:
- CPEO syndroom:

- MNGIE syndroom: Mitochondrial Neuro-Gastro-Intestinal Encephalopathy, treedt meestal op tussen de 10 en 30 jaar, met maag-darm problemen (vol gevoel, misselijkheid, reflux, buikpijn, diarree) wat tot een ernstige ondervoeding en ondergewicht kan leiden. Deze symptomen zijn in combinatie met neurologische afwijkingen, of hartproblemen, of kleine gestalte.
- Sengers syndroom:
- MEGDEL syndroom: 3-methylglutaconic aciduria, sensorneural deafness, encephalopathy en Leigh-like neuroradiologische bevindingen. Typisch hebben kinderen met dit syndroom in de neonatale periode ernstige infecties, hypoglycemiën en/of lactaat acidose in combinatie met voedingsproblemen en failure to thrive. Hiernaast een Leigh-like syndroom met encephalopathie met ontwikkelingsachterstand, hypotonie, spasticiteit en retinitis pigmentosa en doofheid.

Een diagnose stellen

- Om een diagnose te kunnen stellen zijn een gedetailleerde en nauwkeurige familiegeschiedenis, een klinisch onderzoek, hersenbeelden en laboratoriumonderzoek nodig.

Laboratoriumonderzoek

- Laboratoriumonderzoek omvat metingen van lactaat in het bloed (normaal minder dan 2-3 mmol/l), en van het ruggenmergvocht (normaal minder dan 2.5 mmol/l).
- De verhouding lactaat/pyruvaat en het suikergehalte kunnen ook nuttig zijn. Zelfs als die normaal zijn, sluit dat een mitochondriale ziekte nog niet uit. Bijkomend onderzoek (zoals levertesten, nierfunctie, echocardiografie) kunnen nodig zijn om na te gaan of andere organen aangetast zijn. Nog andere biochemische testen zijn nodig om andere oorzaken van lactatacidose uit te sluiten. Dit kan door het meten van organische zuren in de urine, acyl carnitines in het bloed, suiker in het bloed, ketonen (plasma) en vrije vetzuren (serum), en biotinidase in het serum.

Hersenbeelden

- CT- en MRI-scans van de hersenen kunnen eveneens belangrijke informatie opleveren.
- Een hersenscan (meestal MRI) kan bijvoorbeeld (soms zeer subtiele) veranderingen aantonen in het basale hersencentrum, de middenhersenen en de hersenstam. Deze veranderingen zijn evenwel niet uniek. Andere aandoeningen kunnen gelijkaardige veranderingen teweegbrengen, vooral in het basale zenuwcentrum, bijvoorbeeld als gevolg van op beroerte lijkende episodes bij methylmalonacidemie.

Enzymologie

- Aangezien mitochondriale ziekten door verscheidene biochemische storingen veroorzaakt kan worden, is meestal uitgebreid onderzoek noodzakelijk. Meestal gaat het om een spier-, lever- en huidbiopsie om de enzymen van de ademhalingsketen te meten, metingen van de complexen I-IV, pyruvaat dehydrogenase en andere. In UZ-Gent worden deze onderzoeken gedaan in het labo van prof. R. Van Coster.

Moleculair genetisch onderzoek

- Mitochondriën hebben een eigen DNA (mitochondriaal DNA) en daarnaast is er veel genetische informatie verspreid over meer dan honderd genen in het DNA van de celkern. De

ziekte kan bijvoorbeeld veroorzaakt worden door mutaties in de celkerngenen die de complexen coderen (bijvoorbeeld complex II), mutaties in het mitochondriaal DNA (verscheidene waaronder MILS en MELAS), mutaties in de genen die nodig zijn voor de samenstelling van complexen zoals SURF 1; en Pyruvaat Dehydrogenase (meestal defecten in E1 α onderdeel) en ook andere. Dit betekent dat er meestal zowel mitochondriaal als celkern DNA onderzoek nodig is.

- Niettegenstaande uitgebreid onderzoek kan het biochemisch defect dat de ziekte veroorzaakt, vaak niet geïdentificeerd worden (bij 60% van de patiënten wordt een duidelijk enzymdefect gevonden). Een mutatie wordt op dit ogenblik gevonden in 20-25 % van de ziekten. Er is dus nog veel werk.

Behandeling

- In slechts enkele gevallen is een mogelijk heilzame behandeling voor handen. Biotinidase- en ubiquinonedeficiëntie kunnen worden behandeld met respectievelijk biotine en ubiquinone (CoQ10). Veel andere behandelingen worden uitgetoetst (carnitine, thiamine, liponzuur, ibedonone, vitamine C, enz.), maar hun waarde is onzeker, gezien het onvoorspelbare verloop van de ziekte. Een dieetbehandeling blijft cruciaal: voldoende calorieëntoevoer, aangepast aan de individuele noden van de patiënt (opgepast: de regel dat mitochondriale ziekten MEER calorieën nodig hebben dan gemiddeld is fout gebleken en kan tot overgewicht aanleiding geven); voorkomen van katabole toestanden als gevolg van een onderbreking in de suikertoevoer wat een verergering of “decompensatie” van de kliniek kan geven; bij complex I defecten kan de verhouding van calorieëntoevoer door suikers en vetten gewijzigd worden in het voordeel van de vetten (gebruik van MCT of middellange keten vetzuren); gebruik van “trage koolhydraten” om schommelingen in de bloedsuiker te voorkomen en pieken in de melkzuurproductie te vermijden.

Erfelijkheid

- De erfelijkheid wordt bepaald door het defect dat de ziekte veroorzaakt. Defecten in Complex II worden recessief overgeërfd, terwijl defecten in pyruvaat dehydrogenase (E1 α) meestal X-gebonden zijn. MELAS en MILS worden door de moeder (mitochondriaal) doorgegeven. Bij veel kinderen is de erfelijkheidsfactor onzeker, en is meest waarschijnlijk recessief. Deze onzekerheid maakt genetisch advies vaak moeilijk.

Prenatale diagnose

- Prenatale diagnose van de meeste stoornissen in het mitochondriaal DNA is moeilijk te stellen omdat het niet mogelijk is de ernst van de stoornis bij de baby te voorspellen. Voor celkerndefecten kunnen mutatieanalyse en enzymanalyse gebruikt worden, maar het defect moet dan eerst volledig duidelijk zijn.