



GRACILE-oireyhtymä – vastasyntyneen vakava mitokondriotauti

Suomalaiseen tautiperintöön kuuluva GRACILE-oireyhtymä johtuu mitokondriaalista valkuaisainetta koodaavan geenin pistemutaatiosta (*BCS1L*-geenin homotsygoottinen 232A>G-muutos), joka johtaa hengitysketjussa kompleksin III:n toimintahäiriöön. Huomattava sikiön kasvuhäiriö on ensilöydös. Vastasyntyneelle kehittyä ensimmäisen vuorokauden aikana vakava laktasidoosi. Hypoglykemia, ferritiinin ja konjugoituneen bilirubiinin suurentuneet pitoisuudet sekä aminohappovirtsaisuus viittaavat mitokondriaaliseen maksatautiin ja tubulopatiaan. Diagnoosi tehdään Suomessa 232A>G-mutaation perusteella. Muissa maissa esiintyy monenlaisia *BCS1L*-geenin mutaatioita, jotka johtavat erilaisiin fenotyyppeihin. Ne ilmenevät kuitenkin vastasyntyneisyyskaudella yleensä maksan ja munuaisten toiminnan poikkeavuutena. GRACILE-oireyhtymä on taudeista vakavin, ja se johtaa varhaiseen kuolemaan. Oireenmukainen hoito parantaa yleisvointia, mutta spesifistä hoitoa ei ole. Käytössä on siirtogeeninen 232A>G-mutaatiota kantava hiirimalli, jonka avulla voidaan tutkia tautimekanismeja ja hoitomenetelmien tehoa.

Suomalainen tautiperintö käsittää ryhmän harvinaisia yhden geenin määräämiä perinnöllisiä sairauksia, jotka ovat rikastuneet Suomeen alkuperäisväestön pienen määrän ja niin sanotun pullonkaulailmiön aiheuttaman geenivirhevalikoiman takia (Kestilä ym. 2010).

Niin sanotut Perheentuvan portaat luotiin 1970-luvun alussa suomalaisen tautiperinnön taudeista. Ne kirjattiin ensimmäisen suomalaisen julkaisun ajankohdan mukaan alkaen syn-

nynnäisestä nefroosista 1956 (Kere ym. 2010). Kliinisen taudinkuvan julkaisemisen jälkeen (Fellman ym. 1998) GRACILE-oireyhtymä (Fellmanin tauti) sisällytettiin suomalaiseen tautiperintöön vuonna 1998. Ennen sitä ainakin jo 1960-luvulta alkaen HYKS:n lastenkliniikassa oli hoidettu tuntematonta vakavaa maitohappoasidoosia sairastavia vastasyntyneitä muutaman vuoden välein. Huolelliset histopatologiset selvitykset ja näyttöiden säätäminen mahdollistivat takautuvan aineiston analysoimisen yhdessä etenevästi kerätyn, 1980–1990-luvulla syntyneistä potilaista koostuvan aineiston kanssa. Näin muodostui riittävän laaja potilasaineisto oireyhtymän kuvaamiseksi, sukulaisuussuhteiden selvittämiseksi ja geenimutaation toteamiseksi.

Taudin akronyymi (GRACILE) muodostettiin sen pääoireiden perusteella. Nimi viittaa lasten hentoon rakenteeseen ja koostuu tyypillisten löydösten (englanninkielisistä) alkukirjaimista (Fellman ym. 1998, Visapää ym. 2002):

- Growth Restriction (sikiökaudella alkava huomattava kasvuhäiriö)
- Aminoaciduria (aminohappovirtsaisuus, joka johtuu Fanconin oireyhtymän tyyppisestä proksimaalisesta tubulopatiasta)
- Cholestasis (maksan kolestaasi ja kirroosi)
- Iron overload (rauta-aineenvaihdunnan häiriönä rauta kertyy maksaan, ja plasman ferritiinipitoisuus lisääntyy)
- Lactacidosis (maitohappoasidoosi)
- Early death (varhainen kuolema).

Genetiikka

Sairaiden lasten vanhempien sukuselvitykset osoittivat sukulaisuussuhteita monen sukupolven takaa. Lisäksi useiden isoisovanhem-

pien syntymäpaikat sijaitsivat samoilla alueilla Pohjois- ja Itä-Suomessa, mikä viittaa vahvasti valtamutaation olemassaoloon (Fellman ym. 1998). GRACILE-oireyhtymää aiheuttava geeni paikannettiin kromosomin 2 lyhyeen haaraan 2q33-q37 (Visapää ym. 1998). Potilailla esiintyvä haplotyyppi auttoi löytämään *BCS1L*-geenin, jonka pistemutaation (232A>G) aiheuttamaksi taudin toiminnallisen häiriö osoitettiin (Visapää ym. 2002).

Kaikilla GRACILE-oireyhtymää sairastavilla sukujuuriltaan suomalaisilla potilailla on ollut sama *BCS1L*-geenin toisen eksonin 232A>G-mutaatio, joka johtaa yhden aminohapon muutokseen geenin koodaamassa valkuaisaineessa (seriini korvautuu glysiinillä, S78G).

Viime vuosikymmenen aikana on kuvattu yli 20 patogeneettistä eli tautia aiheuttavaa *BCS1L*-mutaatiota eri maista (de Lonlay ym. 2001, Visapää ym. 2002, De Meirleir ym. 2003, Fernandez-Vizarra ym. 2007, Hinson ym. 2007, Blazquez ym. 2009, Fernandez-Vizarra ym. 2009, Gil-Borlado ym. 2009, Ramos-Arroyo ym. 2009, Tuppen ym. 2010, Diaz ym. 2011). Osalla potilaista on ollut homotsygoottinen mutaatio, osalla kahden eri mutaation yhdistelmä (yhdistelmäheterotsygootti). Moni mutaatio sijaitsee ”suomalaisen” mutaation (232A>G) läheisyydessä. Toistaiseksi vain yhdellä englantilaisella potilaalla on todettu 232A>G-mutaatio yhdistyneenä toisen alleelin kolmannessa eksonissa sijaitsevaan mutaatioon (529G>A) (Visapää ym. 2002).

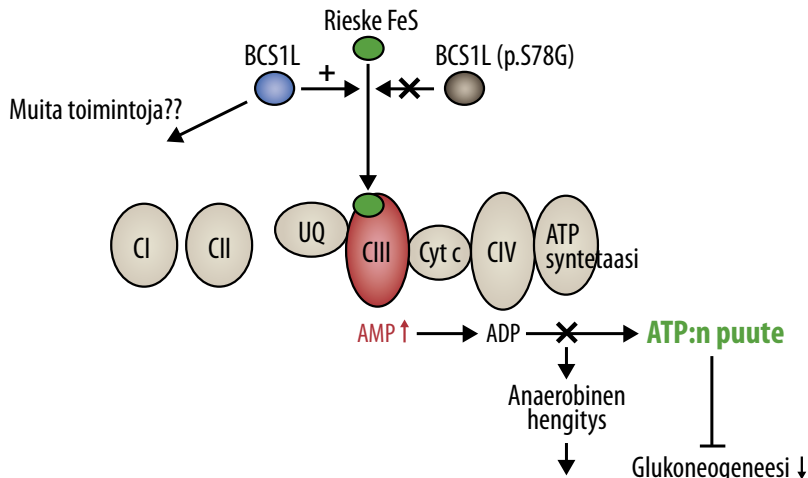
BCS1L-valkuaisaineen tehtävä

BCS1L-geenin koodaama BCS1L-proteiini kuuluu niin sanottuun AAA-perheeseen

(adenosiinitrifosfataaseja, joilla on erilaisia solutoimintoja) ja sijaitsee mitokondrion sisäkalvossa (Nobrega ym. 1992, Hanson ja Whiteheart 2005). Hiivan vastaavan proteiinin (BCS1) tutkiminen on valaissut ihmisen BCS1L:n toimintaa, koska proteiini on evoluutiossa pysynyt huomattavan samankaltaisena eri lajeilla (Nobrega ym. 1992, Nouet ym. 2009). BCS1-proteiineilla on kolme selkeää osaa: sisäkalvoon kiinnittyvä N-terminaaliosa, niin sanottu BCS1-spesifinen osa ja C-terminaalinen iso AAA-domeeni. Proteiinin ainoa tunnettu tehtävä on osallistua hengitysketjun kompleksi III:n kokoamiseen (kaitsijaproteiini eli saperoni) toiminnalliseksi yksiköksi (KUVA 1). Hiivan *bcs1*-mutaatiot aiheuttavat kompleksi III:n Rieske-proteiinin puutetta ja sen seurauksena vähentynyttä oksidatiivista fosforylaatiota. Mitokondrioissa tapahtuva soluhengitys on riippuvainen viidestä kompleksista ja niiden muodostamista yhdistelmäkomplekseista (superkompleksi). Lisäksi tarvitaan monia muitakin tekijöitä, etenkin proteiineja, jotka osallistuvat kompleksien kokoamiseen (Diaz ym. 2011), mitokondriaalisen DNA:n ylläpitoon ja ilmentymiseen, sekä kofaktoreita ja elektronin kantajia (DiMauro ym. 2008). Rieske-proteiinilla on keskeinen rooli kompleksi III:ssa tapahtuvassa elektronien siirrossa ja happiradikaalien muodostumisessa (Guzy ym. 2005).

Tautimekanismit

Erikoismenetelmillä olemme osoittaneet, että 232A>G-mutaatio johtaa hengitysketjun kompleksi III:n puutteelliseen rakenteeseen (KUVA 1) ja sen aktiivisuuden vähenemiseen (Kotarsky ym. 2010). Tavanomaiset kliiniset mitokondriotutkimukset eivät kuitenkaan



KUVA 1. GRACILE-oireyhtymän aiheuttama toiminnallinen häiriö mitokondriossa. Hengitysketjun kompleksit (CI–CIV) sijaitsevat mitokondrion sisäkalvossa. Oireyhtymässä yhden aminohapon muutos BCS1L-kokoajaproteiinissa (seriini muuttunut glysiiniksi kohdalla 78, S78G) johtaa Rieske-proteiinin (Rieske FeS) puuttumiseen kompleksi III:sta (CIII). Tämän takia elektronien siirtyminen eteenpäin kompleksi IV:ään (CIV) ei suju normaalisti, mikä johtaa ATP-tuotannon ja glykoneogeneesin vajeeseen. BCS1L-proteiinilla saattaa olla toinenkin tehtävä, joka on eri tavalla häiriintynyt eri mutaatioissa. Tämä selittäisi vaihtelevat fenotyypit.

osoittaneet kompleksi III:n vähentynyttä aktiivisuutta (Fellman ym. 1998, Visapää ym. 2002), vaikka kliiniset löydökset selvästi viittasivat hengitysketjun vajaatoimintaan. Suurin osa muista *BCS1L*-mutaatioista on löydetty tutkimalla potilaita, joilla oli jo osoitettu kompleksi III:n toimintahäiriö (de Lonlay ym. 2001, Fernandez-Vizarra ym. 2009). Kaikki mutaatiot eivät kuitenkaan vähennä *BCS1L*:n kompleksi III:n kokoamistoimintaa. Björnstadin oireyhtymän geneettisenä taustana on *BCS1L*-mutaatio, ja sen pääoireet ovat synnynnäinen kuurous ja hauraat hiukset. Häiriötä kompleksi III:n toiminnassa ei tässä oireyhtymässä ole osoitettu esiintyvän. Sairautta potevilla ei ole todettu muita ongelmia aikuisenakaan. Tautimekanismiksi on esitetty liiallista happiradikaalituotantoa mitokondrioissa (Hinson ym. 2007). Näkemykset kuitenkin vaihtelevat, emmekä ole voineet osoittaa GRACILE-oireyhtymää potevilla oksidatiivista stressiä (Kotarsky ym. 2010).

Kliininen kuva

Suomalaisten potilaiden genotyyppi-fenotyyppivastaavuus on hyvä (Fellman ym. 1562

2008). Kolmenkymmenen yhden lapsen tutkimustulokset on esitetty **TAULUKOSSA 1**. Muissa *BCS1L*-mutaatioissa fenotyyppi sen sijaan vaihtelee suuresti. Osalla on GRACILE-tapainen taudinkuva (vastasyntyneen lievä tai kohtalainen kasvuhäiriö, maksa- tai munuaistauti ja laktasidoosi, **TAULUKKO 1**), osalla Leighin taudin kaltainen enkefalopatia. Toistaiseksi lievin todettu fenotyyppi on Björnstadin oireyhtymä (Hinson ym. 2007, Fernandez-Vizarra ym. 2009). Tyypillistä mitokondriotaudeille on, että saman geenin mutaatio aiheuttaa vaihtelevia taudinkuvia. Toisaalta AAA-ryhmän valkuaisaineilla on usein monta tehtävää, joten on mahdollista, että *BCS1L*:lläkin on jokin muu vielä tunnistamaton toiminto, joka on häiriintynyt homotsygoottisessa 232A>G-mutaatioissa, ja siksi GRACILE-oireyhtymä on muita *BCS1L*-tauteja selvästi vakavampi.

On esitetty, että taustagenomi voi vaikuttaa mitokondriotaudin ilmentymiseen, mikä osaltaan voisi selittää suomalaisen oireyhtymän erityispiirteet. Kokeelliset tutkimuksemme eivät kuitenkaan tue tätä. Tuottamamme muuntogeenisen (geenissä 232A>G-mutaatio) hiirikannan kaikille homotsygooteille kehittyi syntymän jälkeen GRACILE-oireyhtymää

TAULUKKO 1. GRACILE-oireyhtymän sairastaneiden lasten (kaikilla *BCS1L*-geenin homotsygoottinen 232A>G-mutaatio) ensimmäisen elinvuorokauden löydökset ja laboratoriolöydökset (veri, seerumi tai plasma) (lukumäärä annettu, jos joltakin puuttuu tieto). Vertailuksi esitetty ensimmäisen elinvuorokauden vastaavat löydökset muiden *BCS1L*-mutaatioiden aiheuttamissa hepatopatioissa (de Lonlay ym. 2001, Visapää ym. 2002, De Meirleir ym. 2003, Ramos-Arroyo ym. 2009). Viitearvot suluissa.

	GRACILE (n = 31)		Muu <i>BCS1L</i> -mutaatio (n = 10)
	Mediaani/n	Interkvartiiili	Vaihteluväli/n
Sikiön kasvuhäiriö	31		8
Raskauden kesto, viikkoja	37,9	36,3–39,2	38–41
Syntymäpaino, g	1715	1465–1870	1830–3330
Standardipoikkeama	–3,7	–4,2––3,5	tp
Syntymäpituus, cm	44	41–45	40–48,5
Yhden minuutin Apgarin pisteet	8	8–9	tp
Fancon-tyyppinen tubulopatia	31		8
Kolestaasi, fibroosi	31		5
Suurentuneet aminotransferaasiarvot			10
ASAT, n = 15 (< 80 U/l)	135	80–210	tp
ALAT, n = 16, (< 40 U/l)	65	50–100	tp
Hemosideroosi	31		2
Rauta, n = 13 (19–48 µmol/l)	16	12–17	tp
Transferrini, n = 11 (1,1–1,8 g/l)	0,8	0,72–1,18	tp
Transferrinin rautakylläisyys, n = 9 (20–60 %)	81	36–91	tp
Ferritiini, n = 13 (< 150 µg/l)	1260	980–1700	tp
Laktasidoosi	31		10
pH, n = 25 (7,35–7,43)	7,02	6,96–7,10	tp
Emäsyylimäärä, n = 21 (–5–+5)	–22	–25––20	tp
Laktaatti, n = 24 (0,7–1,8 mmol/l)	12,8	7,6–20	tp
Laktaatti-pyruvaattisuhde, n = 17 (< 25)	80	50–135	tp
Kuolinikä, vrk	31	2,25–63	3 viikosta 2 vuoteen (n = 8) 2 lasta elossa

tp = tieto puuttuu

muistuttava taudinkuva, johon liittyivät tyypilliset maksalöydökset (Levéen ym. 2011).

Kasvuhäiriö. Sikiön kasvuhäiriö on GRACILE-oireyhtymän ensimmäinen ilmentymä. Kaikukuvauksen perusteella usealle sairaalle sikiölle on tehty 1–2 viikon lasketun ajan muutos, koska jo ensimmäisen raskauskolmanneksen lopulla kasvu on hidastunut (Fellman ym. 2002). Vakavasta kasvuhäiriöstä huolimatta hapenpuutteesta ei ole merkkejä, ja siksi riskiraskauden annetaan yleensä jatkua lähes täysiaikaisuuteen. Kasvuhäiriö on hie-man epäsymmetrinen: pään kasvu ei ole yhtä vakavasti hidastunut kuin painon ja pituden lisäys (TAULUKKO 1). Poikia (10) on ollut sel-

västi tyttöjä (24) vähemmän, ja äidin tiedossa olevat keskenmenot ovat harvinaisia. Tämä viittaa siihen, että poikasikiöt todennäköisesti menehtyvät tyttösikiöitä useammin ja luultavasti hyvin varhaisessa vaiheessa. Vastasyntyneen painonlisäys syntymän jälkeenkin on hyvin vähäistä.

Laktasidoosi. Oireyhtymälle on tyypillistä vastasyntyneen virkeys ja oireettomuus välittömästi syntymän jälkeen, ja napaveren pH sekä Apgarin pisteet ovat normaalit. Vanhemmille kerrotaan, että kyseessä on terve mutta pieni lapsi. Ilo terveestä vauvasta muuttuu kuitenkin pian suureksi huoleksi, kun lapselle kehittyy ensimmäisen vuorokauden aikana

1563

vaikea asidoosi (TAULUKKO 1) ja hän tarvitsee tehohoitoa. Ilman asidoosin korjausta pH on noin 7 ja lapsella esiintyy kompensoivaa hyperventilaatiota. Veren laktaattipitoisuus on huomattavan suuri (TAULUKKO 1).

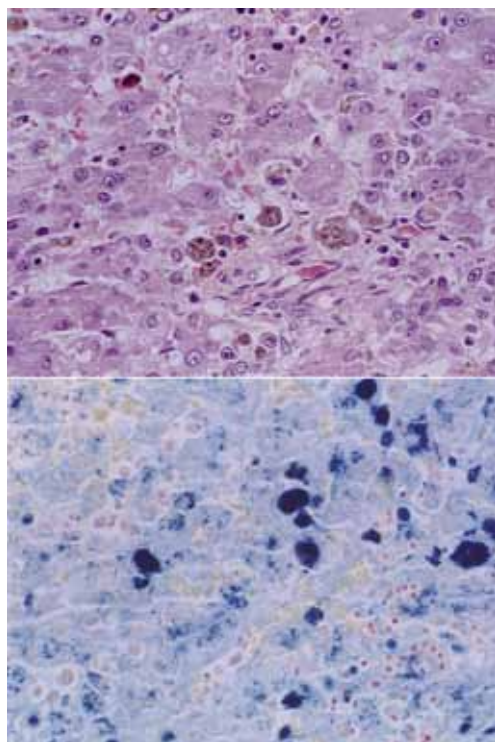
Aminohappovirtsaisuus. Vastasyntyneellä on samantapainen tubulopatia kuin Fanconin oireyhtymässä. Se johtaa ennen kaikkea bikarbonaatin, aminohappojen ja karnitiinin menetykseen. Virtsan tavanomainen aminohappotutkimus paljastaa tubulopatian.

Kolestaasi. Maksan toimintahäiriö on hiipivä, eikä sitä yleensä ole huomattu heti, koska lievät laboratorioarvojen poikkeavuudet voidaan tulkita fysiologiseksi epäkypsyydeksi. Kokonaisbilirubiiniarvo ei yleensä ole lähellä valohoitorajaa. Konjugoituneen bilirubiinin tutkiminen paljastaa kuitenkin selvän kolestaasin. Toimintakokeiden tulokset ovat lievästi poikkeavia, mutta maksan kudospäyte osoittaa huomattavan kolestaasin, fibroosin ja vanhemmilla lapsilla selvän kirroosin (KUVA 2).

Raudan kertyminen. Rautavärjäys maksan kudospäytteestä on erittäin poikkeava (KUVA 2). Maksassa on kauttaaltaan runsaasti rautaa (Rapola ym. 2002). Rautakertymät sisältävät ferritiiniä (Kotarsky ym. 2010), ja veren ferritiinipitoisuus on selvästi suurentunut (TAULUKKO 1). Transferriniarvo on pieni ilmeisesti maksan heikentyneen synteessin takia. Transferrinin rautakylläisyys onkin huomattavan suuri, koska veren rautapitoisuus on normaaliaalueella (TAULUKKO 1). Raudan kertymistä maksaan on todettu jo raskausviikolla 13 abortoiduilla sikiöillä (Fellman ym. 2002). Istukan poikkeava raudan aineenvaihduntaan osallistuvien valkuaisaineiden ilmentyminen viittaa raudan istukkaperäiseen kuljetushäiriöön (Kotarsky ym. 2010).

Varhainen kuolema. Lähes puolelle lapsista kehittyä hoitoresistentti asidoosi, ja he menehtyvät ensimmäisten päivien aikana. Osa hyötyy oikeenmukaisesta hoidosta, mutta eri tekijöiden vaikutuksesta ilmenee pahenemismaiheita. Kukaan potilaista ei ole elänyt yli neljän kuukauden ikään.

Keskushermosto. Moni *BCSIL*-geenin mutaatio johtaa keskushermosto-oireisiin. Seurauksena voi olla Leighin tauti, kehitysviivästy-



KUVA 2. Ensimmäisenä elinviikkona otetun maksakudospäytteen histologia. Ylempi kuva on HE-värjäys, joka osoittaa fibroosia, steatoosia ja kolestaasia. Alempi kuva on Perlin rautavärjäys, joka näyttää neljännen asteen raudan kertymän.

mä tai lievimmässä muodossa pelkkä synnynäinen kuulohäiriö (Hinson ym. 2007, Fellman ja Kotarsky 2011). GRACILE-oireyhtymään ei ole todettu liittyvän selvää keskushermoston poikkeavuutta. Vaikeassa asidoosissa EEG on ollut epäspesifisesti poikkeava, mutta se on voinut normalisoitua myöhemmin. Aivojen magneettikuvauksessa yhdellä lapsella todettiin tyvitumakkeessa lievää poikkeavuutta. Usean viikon eläneet lapset ovat olleet neurologisesti normaaleja, kun asidoosivaihe on lievä. Muutamilla potilailla on todettu poikkeava kuulohäiriöön sopiva aivorunkovaste. Tämä viittaa siihen, että GRACILE-potilailla on mahdollisesti samantapainen sisäkorvavaurio kuin Björnstadin oireyhtymässä (Hinson ym. 2007).

Diagnostiikka

Geenialueen löytäminen mahdollisti diagnoosin ennen syntymää, ensin haplotyyppimää-

rityksen avulla (Visapää ym. 1998) ja myöhemmin pistemutaation perusteella (Visapää ym. 2002). Siten syntyvien sairaiden lasten määrä on vähentynyt. Taudin ilmaantuvuus Suomessa 1990-luvun tietojen perusteella on ainakin 1/50 000 (Visapää ym. 2002). Vuosituhannen vaihtumisen jälkeen kaikki sairastuneet ovat todennäköisesti saaneet oikean diagnoosin. Sairautta tulisi epäillä huomattavan kasvuhäiriöisellä lapsella, jolla todetaan vaikea laktasidoosi, kolestaasiin ja raudan kertymiseen viittaavat laboratorioarvot sekä metabolisessa seulassa aminohappovirtsaisuus. GRACILE-oireyhtymä varmistetaan *BCS1L*:n homotsygoottimutaation (232A>G) avulla (GRACILE-SNP, HUSLAB, Helsinki). Toistaiseksi kaikilla GRACILE-oireyhtymän sairastaneilla lapsilla on ollut tämä mutaatio molemmissa alleeleissa, eikä muita *BCS1L*-mutaatioita ole löydetty Suomesta (Fellman ym. 2008). Varhaisraskaudessa voidaan tehdä pistemutaatioon perustuva sikiödiagnosi, jos perheessä on jo ollut oireyhtymän sairastanut lapsi (Fellman ym. 2008). Mikäli kolmannen trimesterin aikana sikiön kasvuhäiriö on luokkaa -4 SD eikä siihen ole löydetty syytä, kannattaa tutkia GRACILE-SNP, jos vanhemmat ovat suomalaisia.

Mikäli vanhemmat eivät ole suomalaista sukujuurta ja oireet muistuttavat GRACILE-oireyhtymää, on sekvensoitava koko geeni, koska monenlaisia mutaatioita on kuvattu (Gil-Borlado ym. 2009). Hiljattain useassa maassa on todettu GRACILE-oireyhtymän kaltainen vastasyntyneen tauti, ja etiologiaksi on paljastunut erilaisia *BCS1L*-mutaatioita (julkaisematon tieto).

Kun kyseessä on tuman DNA:n geeni, mahdollinen mutaatio löytyy kaikista solulinjoista. Toiminnallinen häiriö hengitysketjussa sen sijaan on yleensä todettavissa vain oireisesta kudoksesta. Yleensä kliinistä mitokondriodiagnosia varten on tehty lihasbiopsia. Viimeaikaiset tutkimukset ovat kuitenkin osoittaneet, että vastasyntyneen mitokondriotauti ilmenee usein maksatautina (Fellman ja Kotarsky 2011). Siten lihasbiopsiassa ei välttämättä löydy poikkeavaa. Nykyään suositellaankin mitokondriotautiepäilyssä sekä

YDINASIA

- ▶ GRACILE-oireyhtymä johtuu homotsygoottisesta pistemutaatiosta (232A>G) hengitysketjun kompleksin III:n kokoojaproteiinin eli *BCS1L*:n geenissä.
- ▶ Suomessa on toistaiseksi löydetty vain tämä mutaatio, joka homotsygoottisena johtaa aina samanlaiseen fenotyyppiin.
- ▶ Tauti todetaan pistemutaation avulla, mikä mahdollistaa diagnoosin ennen syntymää.
- ▶ Muista maista on löydetty runsaasti muita *BCS1L*:n mutaatioita, joista osa aiheuttaa GRACILE-oireyhtymän kaltaisia oireita, osa Leighin tautia ja osa vain kuulohäiriön ja hauraat hiukset (Björnstadin oireyhtymä).
- ▶ Maksatauti on tavallinen kudosismentymä vastasyntyneen mitokondriotauksissa.

lihas- että maksabiopsian tekemistä ja tutkimusten viemistä läpi erityisissä mitokondriotauteihin perehtyneissä laboratorioissa (Wong ym. 2010). GRACILE-oireyhtymässä maksan histologinen löydös on huomattavan poikkeava (KUVA 2), mutta lihaskudokset ovat hyvin lieviä. Sydämessä histologia löydöksiä ei todeta lainkaan.

Hoito

Hoito on oireenmukaista ja perustuu asidoosin korjaamiseen ja munuaisten kautta tapahtuvien menetysten korvaukseen (alkuun suomensisäisesti). Energiavajeen ja glykokeenin puutteen takia lapsi voi hyötyä tiheistä aterioista ja hiilihydraattilisästä. Tieteellistä näyttöä mitokondriotauteihin kokeiltujen yhdistelmä lääkkeiden hyödyistä ei ole (Suomalainen 2011). Raudan poistaminen yhdistämällä apotransferriinin anto verenvaihtoon onnistui, mutta kirroosi kehittyi silti eikä lasten elinikaari varmuudella pidetty (Fellman ym. 2000).

Erotusdiagnostiikka

Vakava asidoosi ja veren suuri laktatipitoisuus viittaavat hengitysketjun toiminnan puutteellisuuteen. Mitokondriotauti ilmenee vastasyntyneisyyskaudella usein aineenvaihdunnallisena kriisinä ja ilmentymänä yhdessä tai useassa elimessä. Vastasyntyneellä lapsella esiintyy monen muunkin sairauden yhteydessä lievästi poikkeavaa maksan toimintaa, ja siksi mitokondriaalinen hepatopatia voi jäädä huomaamatta. Siihen viittaavia löydöksiä ovat laktasidoosi, veren pieni glukoosipitoisuus, suurentuneet aminotransferaasiarvot ja lisääntynyt konjugoituneen bilirubiinin pitoisuus.

Mikäli lapsella on laktasidoosi, maksatauti ja Fanconin tubulopatia sekä kompleksi III:n toiminnallinen häiriö, on todennäköisintä, että *BCSIL*-geenissä on mutaatio. On tärkeää muistaa, että suurin osa muista *BCSIL*-mutaatioista ei aiheuta yhtä vakavaa tautia kuin *GRACILE*-oireyhtymä (TAULUKKO 1). Osa lapsista on elänyt usean vuoden ikään.

Vastasyntyneen primaarisen mitokondriaalisen maksataudin syyt ovat monenlaisia (TAULUKKO 2). Taudin syyn osoittamiseksi on tutkittava hengitysketjun kompleksien rakennetta ja toimintaa sekä selvittävä, onko määrittämissä kandidaattigeneissä mutaatio.

Lopuksi

BCSIL-geenistä löydetään yhä enemmän mutaatioita, ja tautikirjo laajenee. Epäselvää on, miksi *GRACILE*-oireyhtymä on muita *BCSIL*-mutaatioita vaikeampi sairaus. Monella kokoojaproteiinilla on useita toimintoja, joten on mahdollista, että jokin toinen *BCSIL*:n tehtävä on häiriintynyt *GRACILE*-oireyhtymässä. Proteiinin toiminnan ja tautimekanismien tutkimiseksi olemme kehittäneet siirtogeenisen hiirimallin, jossa *Bcs1l*-geenissä on 232A>G-mutaatio (Levéen ym. 2011). Homotsygoottinen hiiri on terve kolmen viikon ikään saakka, minkä jälkeen kasvu hidastuu ja kehittyy maksatauti ja proksimaali-

TAULUKKO 2. Vastasyntyneen primaarisen mitokondriaalisen maksataudin syyt.

Hengitysketjun vajaatoiminta
Mitokondriaalisen DNA:n geenimutaatio (pistemutaatiot ja yksittäisistä deleetioista johtuva Pearsonin oireyhtymä)
Mutaatio tuman DNA:n koodaamissa hengitysketjun proteiineissa tai kofaktoreissa
Mitokondrio-DNA:n depleetio-oireyhtymää aiheuttavat mutaatiot (<i>POLG1</i> , <i>MPV17</i> , <i>DGUOK</i>)
Kompleksien kokoamiseen vaadittavien proteiinien mutaatiot, joista tavallisin on <i>BCS1L</i> -geenin 232A>G-mutaatio (<i>GRACILE</i> oireyhtymä)
Translaatiotekijöiden mutaatiot (<i>TRMU</i> , <i>EFG1</i> , <i>EFTu</i>)
Rasvahappojen beetaoksidaation häiriöt (<i>LCAD</i> , <i>MCAD</i> , <i>LCHAD</i> , <i>MADD</i>)
Ureakierron entsyymipuutteet
Mitokondriaalisen fosfoenolipyruvaattikarboksikinaasin puute

nen tubulopatia. Hiirikanta on siis *GRACILE*-oireyhtymän tutkimiseen erinomainen kokeellinen malli, jossa hoitokokeiluja voidaan suorittaa. Uudet mitokondriotoinintoja tehostavat hoitokeinot, kuten erilaiset ruokavaliot, antioksidantit ja mitokondriobiogeneesiä parantavat lääkeaineet, ovat kokeellisissa tutkimuksissa olleet lupaavia. On mahdollista, että jollakin näistä menetelmistä tai niiden yhdistelmällä voidaan parantaa maksan mitokondrioiden toimintaa siten, että potilaan ennuste paranee. Hiirimallissa oireet ilmenevät, kun kompleksi III:n toiminta heikentyy alle puoleen verrokkien toiminnasta (Levéen ym. 2011). Vaikka *GRACILE*-oireyhtymä on harvinainen tauti, tautimekanismien selvittäminen on tärkeää sekä potilaiden hyväksi että yleisesti rasvamaksan synnyn ymmärtämiseksi hengitysketjun vajaatoiminnan yhteydessä. ■

VINETA FELLMAN, LKT, Pohjoismainen neonatologian professori, ylilääkäri
Lundin yliopisto, lastentautien osasto
ja Helsingin yliopisto, lastenkliniikka

SIDONNAISUUDET

Ei sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

- Blazquez A, Gil-Borlado MC, Moran M, ym. Infantile mitochondrial encephalomyopathy with unusual phenotype caused by a novel BCS1L mutation in an isolated complex III-deficient patient. *Neuromuscul Disord* 2009;19:143–6.
- de Lonlay P, Valnot I, Barrientos A, ym. A mutant mitochondrial respiratory chain assembly protein causes complex III deficiency in patients with tubulopathy, encephalopathy and liver failure. *Nat Genet* 2001;29:57–60.
- De Meirleir L, Seneca S, Damis E, ym. Clinical and diagnostic characteristics of complex III deficiency due to mutations in the BCS1L gene. *Am J Med Genet A* 2003;121:126–31.
- Diaz F, Kotarsky H, Fellman V, Moraes CT. Mutations in OXPHOS chaperones. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011;16:197–204.
- DiMauro S, Schon EA. Mitochondrial disorders in the nervous system. *Annu Rev Neurosci* 2008;31:91–123.
- Fellman V, Kotarsky H. Mitochondrial hepatopathies in the newborn infant. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011;16:222–8.
- Fellman V, Lemmela S, Sajantila A, Pihko H, Järvelä I. Screening of BCS1L mutations in severe neonatal disorders suspicious for mitochondrial cause. *J Hum Genet* 2008; 53:554–8.
- Fellman V, Rapola J, Pihko H, Varilo T, Raivio KO. Iron-overload disease in infants involving fetal growth retardation, lactic acidosis, liver haemosiderosis, and aminoaciduria. *Lancet* 1998;351:490–3.
- Fellman V, Visapää I, Vujic M, Wennerholm UB, Peltonen L. Antenatal diagnosis of hereditary fetal growth retardation with aminoaciduria, cholestasis, iron overload, and lactic acidosis in the newborn infant. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:398–402.
- Fellman V, von Bonsdorff L, Parkkinen J. Exogenous apotransferrin and exchange transfusions in hereditary iron overload disease. *Pediatrics* 2000;105:398–401.
- Fernandez-Vizarra E, Bugiani M, Goffrini P, ym. Impaired complex III assembly associated with BCS1L gene mutations in isolated mitochondrial encephalopathy. *Hum Mol Genet* 2007;16:1241–52.
- Fernandez-Vizarra E, Tiranti V, Zeviani M. Assembly of the oxidative phosphorylation system in humans: what we have learned by studying its defects. *Biochim Biophys Acta* 2009;1793:200–11.
- Gil-Borlado MC, Gonzalez-Hoyuela M, Blazquez A, ym. Pathogenic mutations in the 5' untranslated region of BCS1L mRNA in mitochondrial complex III deficiency. *Mitochondrion* 2009;9:299–305.
- Guzy RD, Hoyos B, Robin E, ym. Mitochondrial complex III is required for hypoxia-induced ROS production and cellular oxygen sensing. *Cell Metab* 2005;1:401–8.
- Hanson PI, Whiteheart SW. AAA+ proteins: have engine, will work. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005;6:519–29.
- Hinson JT, Fantin VR, Schonberger J, ym. Missense mutations in the BCS1L gene as a cause of the Bjornstad syndrome. *N Engl J Med* 2007;356:809–19.
- Kere J, Meri S, Wartiovaara A. Molekyyligenetiikan huima neljännen vuosisata. *Duodecim* 2010;126:2297–9.
- Kestilä M, Ikonen E, Lehesjoki AE. Suomalainen tautiperintö. *Duodecim* 2010; 126:2311–20.
- Kotarsky H, Karikoski R, Mörgelin M, ym. Characterization of complex III deficiency and liver dysfunction in GRACILE syndrome caused by a BCS1L mutation. *Mitochondrion* 2010;10:497–509.
- Levéen P, Kotarsky H, Mörgelin M, ym. The GRACILE mutation introduced into Bcs1l causes postnatal complex III deficiency; a viable mouse model for mitochondrial hepatopathy. *Hepatology* 2011;53: 437–47.
- Nobrega FG, Nobrega MP, Tzagoloff A. BCS1, a novel gene required for the expression of functional Rieske iron-sulfur protein in *Saccharomyces cerevisiae*. *EMBO J* 1992;11:3821–9.
- Nouet C, Truan G, Mathieu L, Dujardin G. Functional analysis of yeast bcs1 mutants highlights the role of Bcs1p-specific amino acids in the AAA domain. *J Mol Biol* 2009;388:252–61.
- Ramos-Arroyo MA, Hualde J, Ayechu A, ym. Clinical and biochemical spectrum of mitochondrial complex III deficiency caused by mutations in the BCS1L gene. *Clin Genet* 2009;75:585–7.
- Rapola J, Heikkilä P, Fellman V. Pathology of lethal fetal growth retardation syndrome with aminoaciduria, iron overload, and lactic acidosis (GRACILE). *Pediatr Pathol Mol Med* 2002;21:183–93.
- Suomalainen A. Treatment of mitochondrial disorders. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011;16:236–40.
- Tuppen HA, Fehmi J, Czermin B, ym. Long-term survival of neonatal mitochondrial complex III deficiency associated with a novel BCS1L gene mutation. *Mol Genet Metab* 2010;100:345–8.
- Visapää I, Fellman V, Varilo T, ym. Assignment of the locus for a new lethal neonatal metabolic syndrome to 2q33-37. *Am J Hum Genet* 1998;63:1396–403.
- Visapää I, Fellman V, Vesa J, ym. GRACILE syndrome, a lethal metabolic disorder with iron overload, is caused by a point mutation in BCS1L. *Am J Hum Genet* 2002; 71:863–76.
- Wong LJ, Scaglia F, Graham BH, Craigen WJ. Current molecular diagnostic algorithm for mitochondrial disorders. *Mol Genet Metab* 2010;100:111–7.

Summary

GRACILE syndrome – a severe neonatal mitochondrial disorder

GRACILE syndrome belongs to the Finnish disease heritage, and is caused by a point mutation in the *BCS1L*-gene encoding a mitochondrial protein. This leads to dysfunction of the complex III in the respiratory chain. Significant fetal growth disturbance is the primary manifestation. Within the first day the newborn infant develops severe lactic acidosis. Hypoglycemia, elevated serum ferritin and conjugated bilirubin values and aminoaciduria imply mitochondrial liver disease and renal tubulopathy. In Finland, the diagnosis is based on the 232A>G mutation in the *BCS1L*-gene. No specific treatment is available. GRACILE syndrome leads to early death.