



IOSCA

Imeväisiässä alkava pikkuaivo- ja selkäydinperäinen ataksia

IOSCA (infantile onset spinocerebellar ataxia) eli imeväisiässä alkava pikkuaivo- ja selkäydinperäinen ataksia on vaikea, etenevä degeneratiivinen ääreis- ja keskushermostoa vaurioittava sairaus. Sitä sairastavia tunnetaan 24. Nämä kaikki potilaat ovat suomalaisia, ja tauti kuuluu niin sanottuun suomalaiseen tautiperintöön. Ensioireet ovat ataksia, atetoosi, oftalmoplegia, kuulovamma ja lihashypotonia. Sensorinen aksonaalinen neuropatia ja siihen liittyvä optikusatrofia ovat taudille tyypillisiä samoin kuin tyttöjen primaari hypergonadotrooppinen hypogonadismi. Murrosiän jälkeen lisääntyy alttius vaikeaan epilepsiaan, joka puolestaan laukaisee aivoteltan yläpuolisen etenevän aivoatrofian. Potilaat ovat sairastumisensa jälkeen, noin puolentoista vuoden iästä lähtien etenevästi vaikeavammaisia. IOSCA on mitokondriotauti, jonka taustalla ovat mitokondriaalisen DNA:n ylläpitoon osallistuvan Twinkle-helikaasientsyymiä ohjelmoivan tumassa sijaitsevan *C10orf2*-geenin peittyvästi periytyvät mutaatiot. IOSCA-diagnoosi perustuu kliiniseen taudinkuvaan ja geenivirheen osoitukseen. Patogeneesiä ei vielä tunneta eikä tautiin ole parantavaa hoitoa.

Jauhiainen 1985). Kun kliininen taudinkuva opittiin tuntemaan paremmin, kävi ilmeiseksi, että kyseessä on etenevä ataksiaoireyhtymä, johon liittyvät vaikea sensorinen aksonaalinen neuropatia, selkäytimen takasarven sekä spinaaliganglioiden ja edelleen pikkuaivojen ja aivorungon atrofia. Tästä syystä taudin nimeksi muutettiin 1990-luvun alussa IOSCA (infantile onset spinocerebellar ataxia) (Koskinen ym. 1994a). Murrosiän jälkeen tautiin liittyy alttius sairastua vaikeaan epilepsiaan. Epilepsian tai sen laukaisevan prosessin merkitys taudinkulussa on selvinnyt vasta vuosien seurannan myötä.

Yhteistyössä Leena Palotien työryhmän kanssa 2000-luvulla löydetty geenivirhe varmistui IOSCAN mitokondriotaudiksi (Nikali ym. 2005). Suomessa on diagnosoitu 24 IOSCA-potilasta, joista 22:lla on ollut homotsygoottisena *C10orf2*-geenin mutaatio Y508C ja kaksi on ollut niin sanottuja yhdistelmäheterotsygootteja siten, että heillä on ollut yhdeltä vanhemmalta perittynä edellä mainittu mutaatio ja toiselta saman geenin myöhemmin tunnistettu mutaatio A318T (Hakonen ym. 2007). Potilasaineistoomme kuuluu seitsemän sisarusparia. Muualla ei ole kuvattu samoja *C10orf2*-geenin mutaatioita kuin Suomessa, mutta ranskalaiset tutkijat ovat kuvanneet kolmella sisarusella erään toisen homotsygoottisen *C10orf2*-mutaation (T457I), joka aiheutti toisenlaisen taudinkuvan: varhaiseen menehtymiseen johtavan enkefalopatian (Sarzi ym. 2007). Siten IOSCAN katsotaan kuuluvan niin sanottuun suomalaiseen tautiperintöön ja *C10orf2*-geenin mutaatiota Y508C kutsutaan taudin valtamutaatioksi.

Lastenneurologi, professori Pirkko Santavuori (1933–2004) havaitsi 1980-luvulla Kuulonhuoltoliitossa konsultoidessaan, että muutamilla kuulovammaisilla lapsilla esiintyi kuulovamman lisäksi neurologisia löydöksiä, jotka muodostivat yhtenevän kliinisen taudinkuvan: oftalmoplegia, hypoakusia, ataksia, hypotonia ja atetoosi (OHAHA-oireyhtymä) (Kallio ja

Vanhin elossa oleva IOSCA-potilas on 50-vuotias. Vaikea epilepsia ja siihen liittyvä enkefalopatia on todettu 15 potilaalla, ja heistä yhdeksän on menehtynyt. Nuorinta potilasta lukuun ottamatta muut IOSCA-potilaat ovat kuulomonivammaisia nuoria tai aikuisia, jotka tarvitsevat apua kaikissa päivittäisissä toiminnoissaan.

Autosomaalinen *C10orf2*-geeni ohjelmoi mitokondriaalisen DNA:n (mtDNA) ylläpitoon osallistuvaa Twinkle-helikaasientsyymiä. Tämä entsyymi toimii yhteistyössä polymeraasientsyymien, polymeraasigamman (POLG), kanssa. Twinkle-helikaasi avaa DNA-kaksoiskierteen kopiointia varten, ja POLG osallistuu itse kopiointiin. Ei tiedetä, millä tavoin IOSCA-mutaatio haittaa Twinkle-helikaasin toimintaa, mutta tiedämme, että IOSCA-potilaiden aivoissa ja maksassa mitokondriaalisen DNA:n määrä on pienentynyt, eli tauti kuuluu kudosspesifisiin mtDNA:n depleetio-oireyhtymiin (Hakonen ym. 2008).

Kliininen taudinkuva

IOSCA-tautiin sairastuvat lapset syntyvät terveinä. Ensi oireet lihashypotonia, ataksia ja atetoosi ilmenevät puolentoista vuoden ikään mennessä joko akuutisti jonkin infektiotaudin yhteydessä tai vähitellen etenevänä motorisena kömpelyytenä ja kaatuilutaipumuksena. Oftalmoplegia eli silmien liikehäiriö ja kuulovamma todetaan varhain leikki-iässä. Potilaat kuuroutuvat nopeasti: esikouluiässä kuulovamma on tasoa 80–100 dB. Syvät jännevenytysheijasteet ovat puuttuneet potilailta jo ensimmäisen lääkärissä käynnin aikaan, mikä viittaa neuropatiaan, mutta sensoristen johtonopeuksien hidastuminen saattaa näkyä ENMG:ssä vasta murrosiässä. Optikusatrofia eli näköhermon surkastuminen etenee yhteineästi neuropatian kanssa.

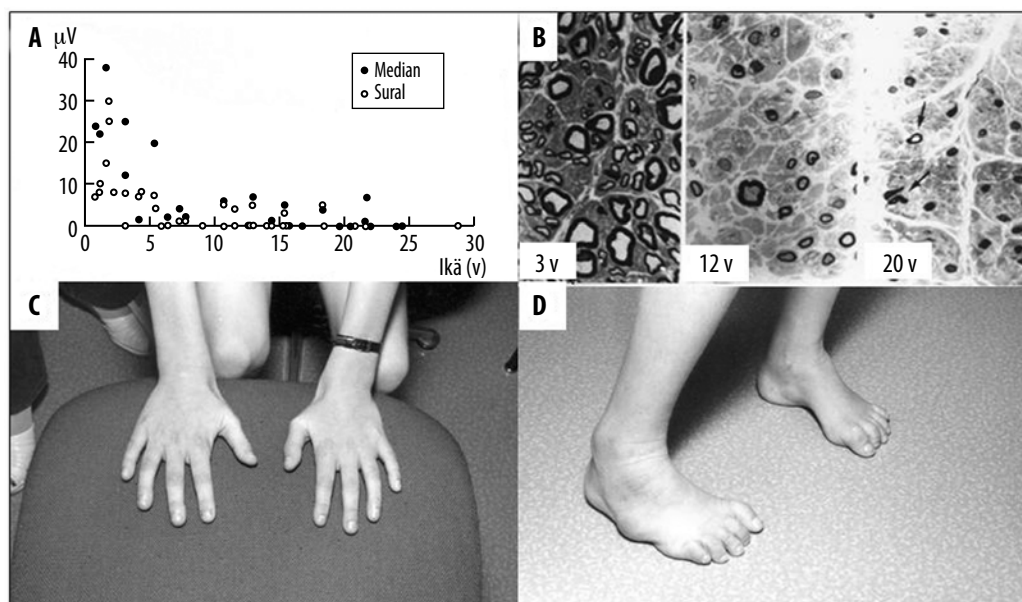
Tyttöjen sekundaariset sukupuoliominaisuudet kehittyvät huonosti tai eivät lainkaan, ja heillä on primaari amenorrea. Tytöiltä puuttuu murrosiän kasvupyrähdys. Heidän kasvunsa jatkuu tasaisena, kunnes he saavuttavat odotuspituutensa. Pojilla on normaali murrosikä ja kasvunopeus (Koskinen ym. 1995b).

Osa IOSCA-potilaista oppii kävelemään itsenäisesti ataksiasta huolimatta mutta osa ei koskaan hallitse pystyasentoa ilman tukea. Viimeistään murrosiässä tai nuorina aikuisina kaikki käyttävät kävelytelineitä tai pyörätuolia tai molempia ja tarvitsevat päivittäisissä toiminnoissaan toisen ihmisen apua ja ohjausta. Lähes kaikille potilaille on kehittynyt neurogeeninen skolioosi, joka on monella potilaalla hoidettu leikkauksella. Neuropatian edetessä erityisesti alaraajojen lihaksisto surkastuu, verenkierto heikkenee ja haavojen paraneminen hidastuu. Pes cavus -virheasento haittaa varamista (KUVA 1D). Ortopedisten korjausleikkausten teho jää usein lyhtyaikaiseksi. Neuropatiaan liittyy myös autonomisen hermoston toiminnanhäiriöitä. Virtsauksen aloittaminen vaikeutuu, rakkoon jää jäännösvirtsaa, ja alttius virtsatieinfektioihin lisääntyy. Estolääkityksestä huolimatta potilailla on esiintynyt vaikeita urosepsiksiä. Suoli laiskistuu, ja ummetus on iän myötä kaikkien potilaiden ongelma. Yhdelle potilaalle on jouduttu tekemään avanne suolitukoksen ja puhkeaman takia. Ruokatorven limakalvoa suojaavaa lääkettä tarvitaan mahanportin löysyyden ja takaisinvirtauksen vuoksi.

Epilepsia alkaa yleensä partialis continua -tyyppisenä yhdestä raajasta, mutta leviää ja yleistyy nopeasti. Tällainen status epilepticus on hyvin lääkeresistentti ja voi kestää viikkoja. Migreenityyppinen päänsärky on tavallista epilepsian lisäksi.

IOSCA-potilaiden primaari älyllinen kapasiteetti on normaali, mutta taudin edetessä heidän henkinen suorituskykynsä heikkenee. Potilaiden vireystila vaihtelee eri päivinä ja vuorokauden aikoina ilman selvää selittävää syytä. Juuttuminen, perseveraatio, levottomuus ja ahdistuneisuus ja jopa psykoottinen käyttäytyminen lisääntyvät taudin edetessä (TAULUKKO 1). Osa potilaista tarvitsee psykosilääkityksen.

Viittomakieli on IOSCA-potilaiden ensisijainen kieli – tosin senkin hallinta on osalla potilaista puutteellista. Polyneuropatian edetessä viittomien käyttö vaikeutuu (KUVA 1C) ja viittomat muuttuvat vaikeiksi tulkita. Pieni osa IOSCA-potilaista osaa tyydyttävästi lukea



KUVA 1. Polyneuropatia IOSCA-taudissa. **A)** Nervus medianuksen ja n. suraliksensensoriset aktiopotentiaalit (μV) ikään suhteutettuina. Aktiopotentiaalit jäävät alle viitealueen (yli 20 μV) jo parin vuoden iästä alkaen (Koskinen ym. 1994b). **B)** Valomikroskooppikuva distaalisen n. suraliksensurakileikkauksista eri-ikäisillä potilailla. Etenevä, erityisesti isojen myelinisoituneiden aksoneiden kato on havaittavissa. Aksoneitiheys on lähes normaali nuorimmalla potilaalla (3 v). Murrosikäisellä (15 v) ne ovat vielä erotettavissa, mutta 20-vuotiaalla näkyy vain pienten säikeiden kertymiä. Muovileikkeet, toluidiinisinivärjäys, alkuperäiset suurennot $\times 425$ (3- ja 15-vuotiaalla) ja $\times 950$ (20-vuotiaalla). **C)** Käden pikkulihassten surkastuminen ja alkava kontraktuura-taipumus murrosiässä. **D)** Saman potilaan jalan pes cavus -virheasento.

ja kirjoittaa. Vain yksi potilas pystyy ilmaise-maan itseään auttavasti puhumalla.

Laboratoriotutkimukset

Laajoissakaan metabolisissa tutkimuksissa ei IOSCA-taudin valtamutaatioissa ole todettu poikkeavia löydöksiä (Koskinen ym. 1994a), mutta yhdistelmäheterotsygoottisilla potilailla on esiintynyt transienteja noin nelinkertaisia aminotransferaasiarvojen suurenemisia, jolloin myös alfafetoproteiinipitoisuus on ollut suurentunut (Hakonen ym. 2007). Laktaattipitoisuus ei ole ollut suurentunut veressä eikä selkädinnesteessä. Poikien hormonipitoisuudet ovat olleet normaalit, mutta tyttöjen postpubertaaliset estradioliarvot ovat pysyneet pieninä huolimatta suurista FSH- ja LH-arvoista. Tyttöjen hypergonadotropioppisen hypogonadismien ja munasarjojen kehittymättömyyden syy on avoin (Koskinen ym.1995b).

Polyneuropatia

Sensorinen aksonaalinen neuropatia on yksi IOSCA-taudin tyypipiirteistä. Syvien jännevenytysheijasteiden puuttuminen on sen ensimmäinen merkki. Tutkimuksissamme sensoristen aktiopotentiaalien amplitudin mataluminen ENMG:ssä näkyi jo parivuotiaana (KUVA 1A), mutta sensoriset johtonopeudet vaihtelivat: joillakin potilailla ne hidastuivat viisivuotiaana mutta toisilla ne pysyivät normaaleina, kunnes ne murrosiässä olivat mittamattomissa. Nervus suraliksensurakileikkauksissa tutkimuksissa (valo- ja elektronimikroskopia) näkyi erityisesti isojen myelinisoituneiden aksoneiden huomattava kato taudin varhaisvaiheista alkaen (KUVA 1B). Löydös varmistui morfometrialla (Koskinen ym.1994b). Motoriset johtonopeudet olivat normaalit taudin alkuvaiheessa, mutta murrosiän jälkeen ne hidastuivat vähitellen alaraajapainotteisesti.

Sensorineuraalinen kuulovamma, oftalmoplegia sekä optikusatrofia ovat osa vaikeaa neuropatiaa (KUVA 1). Potilaat ovat varhain kuuroja, mutta optikusatrofia heikentää näköä vasta aikuisiässä.

Epilepsia

Kaikkiaan 18 potilaalla on esiintynyt epileptisiä kohtauksia, ja 15:llä ne ovat johtaneet pitkittyneisiin statusuksiin ja enkefalopatiaan (TAULUKKO 1).

Valtamutaation suhteen homotsygoottisilla potilailla epilepsia on puhjennut 15 ikävuoden jälkeen, yhdistelmäheterotsygooteilla (potilaat 22 ja 23) varhain leikki-iässä. Kohtaukset manifestoituivat myoklonioina tai paikalliskluisina kloonisina kohtauksina, jotka etenivät epilepsia partialis continuaksi 15 potilaalla ja edelleen yleistyneeksi status epilepticukseksi 13:lla. Epämukava olo, vatsakivut, pahoinvointi ja oksentelu, migreenityyppinen päänsärky, levottomuus tai kiihtyminen ovat usein edeltäneet epilepsian puhkeamista. Stressitekijät, kuten infektio tai kirurginen toimenpide, voivat provosoida kohtauksia. Epileptinen enkefalopatia johtaa supratentoriaalisen degeneraation aktivoitumiseen. Potilaat toipuivat statusistaan hitaasti viikkojen ja kuukausien aikana. Monet jäivät vuodepotilaiksi eivätkä kenneet enää kommunikoimaan viittomakielellä tai näönvaraisesti kuvilla. Joillain potilailla on esiintynyt useita status epilepticuksia, ja toiset ovat menehtyneet pian ensimmäisen jälkeen.

EEG:ssä nähdään statusuksen aikana purkausaktiivisuuden vaihtelua (KUVA 2). Kohtausten välillä rekisteröidyssä EEG:ssä yleishäiriö lisääntyi taudin etenemistä seuraten.

Epilepsian hoito on vaikeaa. Primaaristi käytettiin barbituraattianestesiaa huonolla menestyksellä: kohtaukset jatkuivat, mutta haittavaikutuksena kehittyi joko keuhkokuume tai virtsatieinfektio. Paras teho on saavutettu bentsodiatsepiini-infuusiolla (midatsolaami), jolla status on joskus lauennut parissa päivässä. Valproaatti on vasta-aiheinen IOSCA-taudissa. Se aiheutti kahdelle potilaalle vaikean maksavaurion (josta potilaamme onneksi toipuivat) ennen kuin valproaatin toksisuus täs-

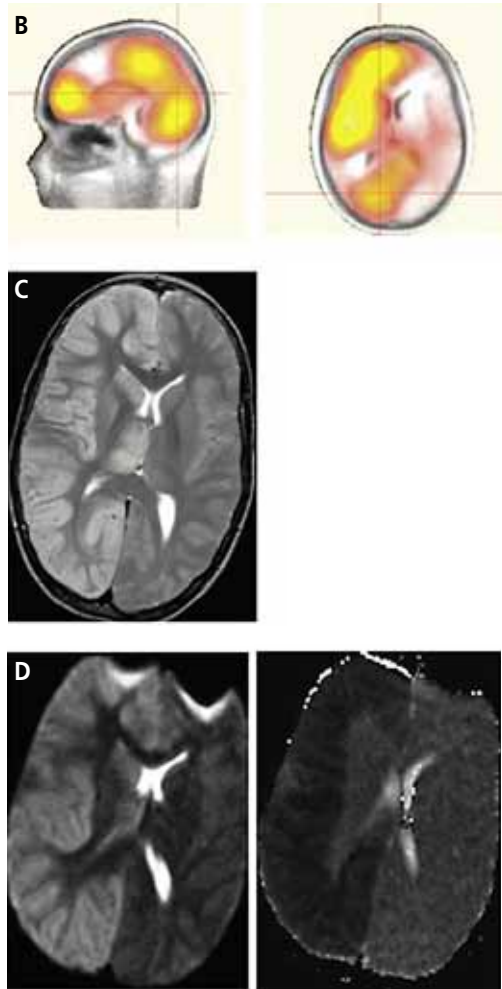
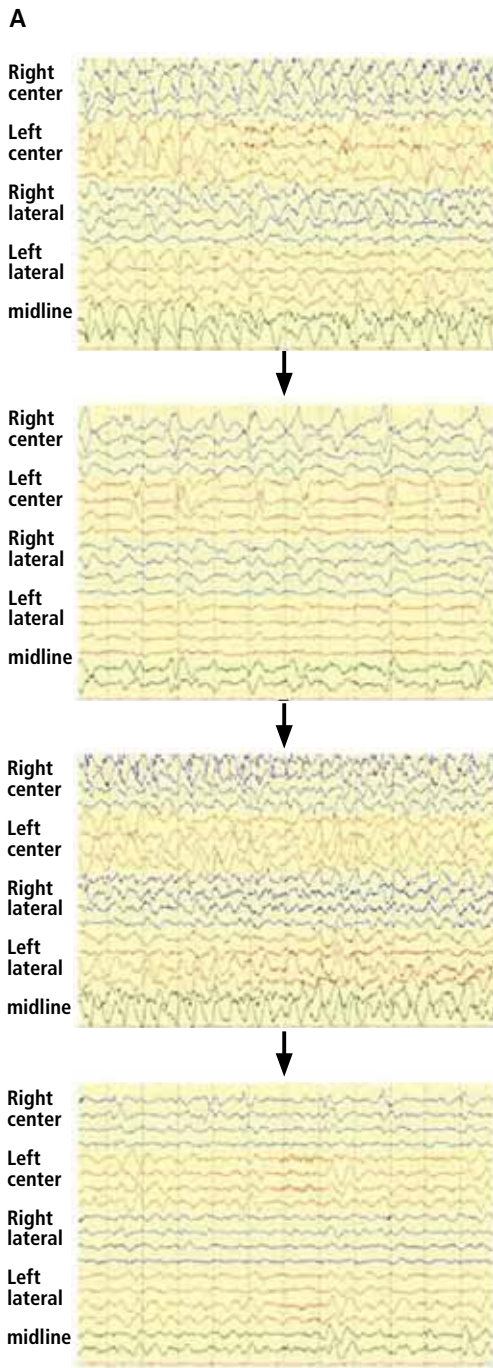
TAULUKKO 1. Epilepsia ja psykiatriset oireet IOSCA-taudissa.

Potilas	Sukupuoli	Psykiatriset oireet	Epilepsian alkamiskä (v)	Status epilepticukset, n:o	Ikä / ikä kuollessa (v)
1	m	–	30	1	30†
2	n	–	ee	0	50
3	m	+	30	6	43†
4	n	+	22	11	43
5	n	+	26	2	26†
6	n	–	12*	0	41
7	m	–	19	5	39
8	m	+	20	4	24†
9	m	+	34	2	38
10	m	+	ee	0	37
11	m	+	27	#	36
12	n	–	23	6	36
13	m	+	31	#	35
14	n	–	21	2	21†
15	n	–	ee	0	30
16	n	–	15	7	21†
17	m	–	ee	0	25
18	m	–	13**	0	24
19	n	–	16	5	17†
20	m	–	11***	0	18
21	n	–	ee	0	16
22	m	–	4,5	1	4,5†
23	m	–	2,0	5	4,5†

Potilaat 1–21 = homotsygootteja ja 22 ja 23 heterotsygootteja. + = lääkitys psykiatrisiin oireisiin, – = ei psykiatrisia oireita tai oireet vähäisiä, ee = ei epilepsiaa, * = kyseisenä vuonna yksi fokaalinen ja yksi yleistynyt kohtaus, EEG:ssä paikallinen muutos, sittemmin kohtaukseton, ** = lyhyitä päiväaikaista poissaolokohtauksia, EEG kohtausten välillä normaali, *** = lyhyitä yöllisiä toonisia kohtauksia, EEG kohtausten välillä normaali, # = vain epilepsia partialis continua, ei kohtauksen yleistymistä

sä taudissa ymmärrettiin. Jotkut potilaat ovat hyötynneet okskarbatsepiinista, mutta siihen liittyvä hyponatremiaaipumus lisääntyy aivoaurion edetessä. Lamotrigiinia ja levetirasetamia on myös käytetty. Epilepsian hoidossa on varottava ylilääkitsemistä, koska mitokondriotautia sairastavilla lääkkeiden sieto voi olla heikentynyt (Finsterer 2006).

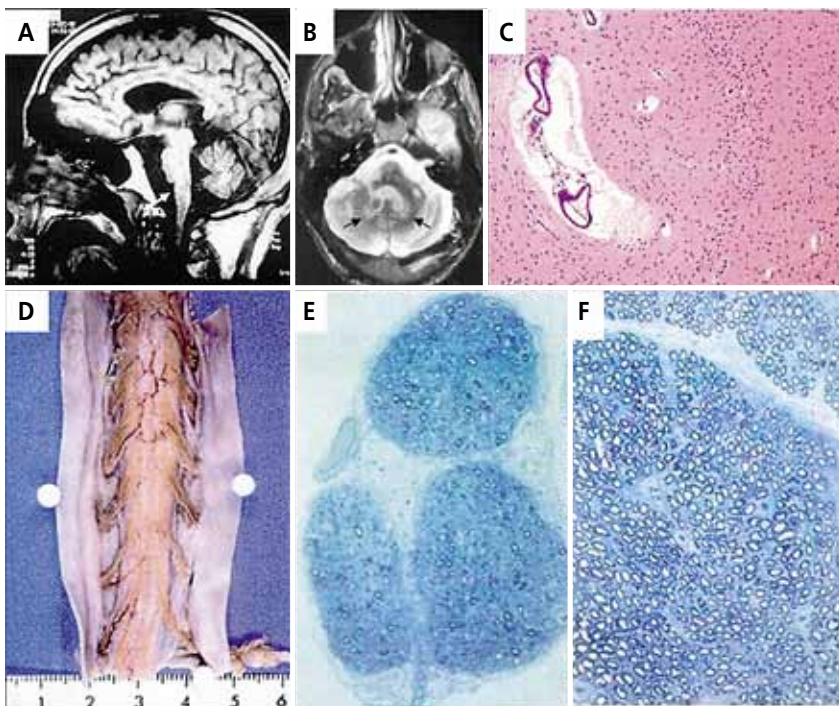
Vanhin potilas on 50-vuotias (potilas 2). Hänellä ei ole epilepsiaa, mutta hänen veljensä (potilas 1) kuoli 30 vuoden iässä status epilepticuksen jälkiseurauksiin. Epilepsiaa lukuun



KUVA 2. Status epilepticukseen liittyvät EEG- ja magneettikuvamuutokset neljä päivää 16-vuotiaan potilaan ensimmäisen status epilepticuksen alusta. **A)** Epileptisen aktiivisuuden vaihtelua pitkittyneen statusuksen aikana ja siihen liittyvät PLED-muutokset (periodic lateralized epileptiformic discharges). Pitkittäinen bipolaarikytkentä, 10 s / ikkuna. **B)** Purkausten kvantifiointi. **C)** T2-magneettikuvassa näkyy signaalinvahvistuma koko oikeassa aivopuoliskossa, tyvitumakkeissa ja talamuksessa. **D)** Iskemiaan sopivat muutokset diffuusiokuvissa: vasemmalla signaalin vahvistuma (trace, b = 1000) ja oikealla signaalin heikentyminen ADC-kartassa (apparent diffusion coefficient). (Lönnqvist ym. 2009).

ottamatta heidän tautinsa ja kliiniset oireensa etenivät samaan tahtiin. Status epilepticuksen syntyyn vaikuttavista tekijöistä voidaan esittää vain oletuksia (Michelson ja Ashwal 2004). Huonovointisuus ennen epilepsian puhkeamista viittaa metaboliseen häiriöön

(Kunz 2002). Yhä enemmän on viitteitä siitä, että vapaat happiradikaalit olisivat mitokondriotautipotilaiden oireiden ja erityisesti epilepsian taustalla (Kovacs ym. 2002, Liang ja Patel 2006).



KUVA 3. A) Nuoren aikuisen IOSCA-potilaan aivojen sagittaalisessa T1-magneettikuvassa näkyy aivorungon (nuoli ponsin kulmassa) ja pikkuaivojen atrofia. B) Aksiaalisessa T2-magneettikuvassa nucleus dentatusten signaalinvahvistuma viittaa neurodegeneraatioon. C) Histologia osoittaa nucleus dentatuksen neuronikadon. Hematoksyliini-eosiinivärjäys. D) Selkäytimen takaosa, jossa takajuuret näkyvät narumaisiksi degeneroituneina. E) Poikkileike tasolta C5. Takajuureissa näkyy huomattava aksonikato. F) Vastaava taso etujuuresta, jossa neuronit ovat hyvin säilyneet. Kuvat E ja F osoittavat IOSCA-taudille tyypillisen sensorisesti painottuvan hermovaurion. Muovileikkeet, alkuperäinen suurennos x 160.

Neuroradiologia

Spinocerebellaariseen degeneraatioon liittyvät neuroradiologiset muutokset, pikkuaivokuoren, aivorungon ja selkäytimen atrofia ovat lisääntyneet seuraten taudin kliinistä etenemistä (Koskinen ym. 1995a) (KUVA 3A ja B), mutta taudin ensi vaiheessa, kun ataksia on ollut jo selvästi nähtävissä, aivojen magneettikuvailtyö on normaali. Taudin edetessä pikkuaivojen valkean aineen syvien tumakkeiden (nucleus dentatus) degeneratiiviset muutokset näkyvät magneettikuvassa T2-signaalin voimistumana (KUVA 3B ja C). Aivoinsultin kaltaiset muutokset (stroke like episodes, SLE) liittyvät status epilepticuksiin (KUVA 2C ja D). SLE on tyypillinen muutos MELAS-taudissa (mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke like episodes) (Iizuka ym. 2003), mutta sitä tavataan myös muissa mito-

kondriotaudeissa, kuten *POLG*-mutaatioiden aiheuttamissa sairauksissa (Engelsen ym. 2008). SLE-muutosten syntymekanismista on erilaisia käsityksiä (Iizuka ja Sakai 2005), mutta ainakin IOSCA-taudissa ne voivat olla vasogeenisia, vaihtaa paikkaa ja resoloitua tai sytotoksisia, pysyvää kudosaauriota aiheuttavia heti alusta alkaen (Lönnqvist ym. 2009).

Neuropatologia

Viidelle potilaalle on tehty neuropatologiset tutkimukset (TAULUKKO 1, potilaat 5, 8, 14, 16 ja 22). Potilaat 5 ja 14 menehtyivät kolme kuukautta ensimmäisen status epilepticuksen jälkeen. Heillä oli kohtalainen pikkuaivo- ja aivorunkoatrofia sekä huomattava selkäytimen takaosaan ja posteriorisiin spinocerebellaarisiin ratoihin ja spinaaliganglioihin painottuva atrofia (Lönnqvist ym. 1998) (KUVA 3D-F)

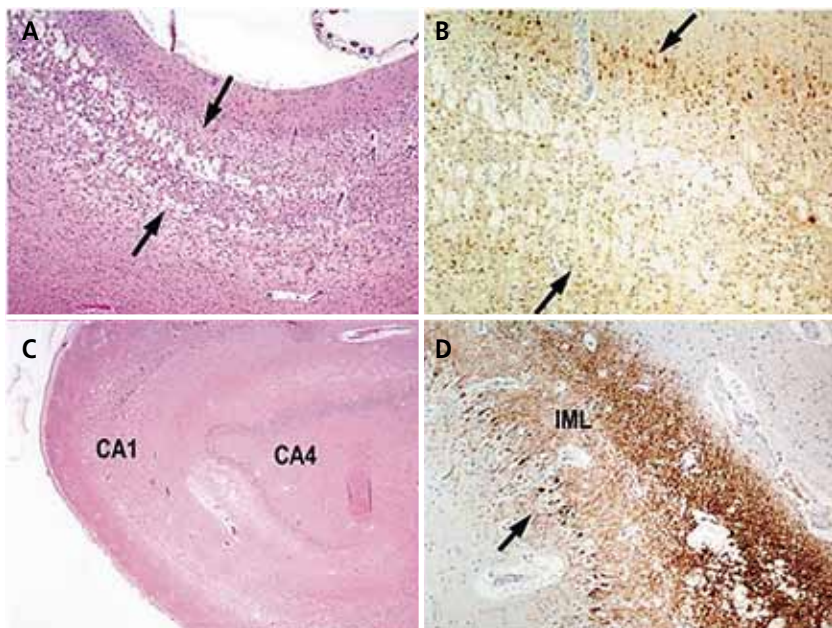
mutta aivoteltan yläpuoliset muutokset olivat vähäiset. Potilas 4 menehtyi neljä vuotta epilepsian puhkeamisen ja kahdeksan viikkoa kestäneen status epilepticuksen jälkeen. Potilas 16 kuoli keuhkokuumeeseen viisi vuotta epilepsian puhkeamisen jälkeen oltuaan täysin vuodepotilaana ensimmäisestä kohtausepidemasta alkaen. Heillä molemmilla oli isoaivoissa kortikaalista laminaarista nekroosia sekä sentraalista atrofiaa ja epilepsiaan liittyviä hermosolumuutoksia hippokampuksessa ja amygdalassa (KUVA 4). Potilas 22 (yhdistelmäheterosygootti) menehtyi kuukauden kuluttua epilepsian alkamisesta, vaikeaan iskeemiseen aivovaurioon, joka ulottui aivokuoresta tyvitumakkeisiin ja talamukseen.

Molekyylogeneettiset tutkimukset

Kaisu Nikali paikansi väitöskirjassaan (1998) IOSCA-taudin geenin *C10orf2* ja siinä olevan valtamutaation Y508C, joka suurimmalla osal-

la potilaista esiintyi molemmilta vanhemmilta perittyinä eli homotsygoottisena (Nikali ym. 2005). Toinen IOSCA-mutaatio (A318T), joka esiintyi yhdessä valtamutaation kanssa, löytyi pari vuotta myöhemmin. Mutaatio oli löydetty, mutta siihen ei näyttänyt liittyvän mitokondriotaudille tyypillisiä kudostuutoksia (repalesyyt ja mtDNA-deleetiot), jotka olivat tyypillisiä löydöksiä *C10orf2*-dominanttien mutaatioiden aiheuttamissa taudeissa (Nikali ym. 2005) sekä niin dominanttien kuin etenkin aikuisiällä alkavien *POLG*-mutaatioiden aiheuttamissa sairauksissa (Hakonen ym. 2005). Lihasnäytteestä tehdyt tutkimukset (morfologia, immunohistokemia, hengitysketjuentsyymianalyysi, PCR-tutkimukset mtDNA-deleetioiden löytämiseksi) antoivat toistuvasti normaalit tulokset.

Koska oli osoitettu, että lapsilla resessiiviset *POLG*-mutaatiot aiheuttivat Alpersin tyyppisen hepatoenkefalopatian ja kudosspesifisen mtDNA:n vähenemän, depleetion



KUVA 4. Histologiset muutokset IOSCA-taudin toistuvien pitkittyneiden kriisivaiheiden jälkeen. **A)** Näköaivokuoren keskikerroksen laminaarinen nekroosi. Nuolien välissä näkyy huokoinen vähäneuroninen nekroottinen alue. **B)** Neurofilamentti-immunovärykässä näkyy toisessa kerroksessa ylimmän nuolen alla joitakin säilyneitä neuroneja, mutta kerrokset 3–5 ovat tuhoutuneet. **C)** Hippokampus, jossa näkyy huomattava neuronikato folium terminalessa (CA4) ja Sommerin alueella (CA1). **D)** MAP-2-immuniväryys näyttää gyrus dentatuksen granulaarisolujen (nuolen yläpuolella) versomisen sisempään molekulaarikerrokseen (IML). Parafiinileikkeet, alkuperäiset suurennot hematoksyliini-eosiniiväryys x 4 (A ja C), SMI-311-neurofilamentti-immunohistokemia: x 100 (B) ja MAP-2: x (D) (Lönnqvist ym. 2009).

(Nguyen ym. 2005), etsittiin Anu Wartiovaaran johdolla vastausta kysymykseen, voisiko IOSCA-potilaiden oireiden taustalla olla mtDNA-depleetio. Depleetio voitiin osoittaa maksasta yhdistelmäheterotsygoottisilla potilailla (Hakonen ym. 2007) ja myöhemmin maksasta ja aivoista valtamutaation suhteen homotsygoottisilla potilailla, joiden hengitysketjun kompleksien I ja IV immunoaktiivisuus oli lisäksi heikentynyt aivojen hermosoluissa (Hakonen ym. 2008). mtDNA:n deleetioita ei löytynyt IOSCA-potilaiden aivokudoksesta. Näin 20 vuoden kuluttua tutkimustyön alkamisesta voitiin osoittaa, että IOSCA-tauti kuuluu kudosspesifisiin mtDNA:n depleetiooireyhtymiin. In vitro -tutkimuksissa ei saatu esiin toiminnan heikentymistä IOSCA-mutaatioineen Twinkle-helikaasissa. Patogeneesin selvitys jatkuu.

Erotusdiagnoosi

Kun lapsella on imeväisässä alkanut esiintyä etenevää liikunnan haparointia, ataksiaa, matomaisia atetootisia pakkoliikkeitä kasvoissa ja käsissä, ylös katsominen on vaikeaa oftalmoplegian ensi oireena ja syvät jännevenytysheijasteet puuttuvat alaraajoista, tulisi IOSCA-tauti pitää mielessä yhtenä diagnoosivaihtoehtona ja harkita *C10orf2*-geenin mutaatiotestiä (B-IOSCA-D, HUSLAB). Taudin alkuvaiheessa voidaan useimmat ataksiaa aiheuttavat neurometaboliset sairaudet sulkea pois veri- ja virtsakokeiden sekä neuroradiologisten kuvausten avulla (aivojen magneettikuvauslöydös on alkuvaiheessa normaali). Ataksioiden taustalta löytyy yhä enemmän tuman geenivirheen aiheuttamia mitokondrioiden toimintahäiriöitä. **TAULUKOSSA 2** on esitetty erotusdiagnostisia vertailuja IOSCA-taudin ja kolmen muun tuman geenivirheestä aiheutuvan mitokondriaalisen ataksian tai ataksia-epilepsiaoireyhtymän välillä. MIRAS (mitochondrial recessive ataxia syndrome) on *POLG*-geenin peittyvien mutaatioiden seurauksena kehittyvä ataksiaoireyhtymä, joka useimmiten manifestoituu varhaisaikuisuudessa ja on Suomessa tavallisin resessiivinen ataksia (Hakonen ym. 2005). MIRAS- ja

YDINASIA

- ▶ IOSCA on peittyvästi periytyvä ataksiaoireyhtymä, johon liittyvät varhainen kuurous ja oftalmoplegia sekä vaikea sensorinen aksonaalinen neuropatia ja epileptinen enkefalopatia.
- ▶ Sen taustalla ovat kromosomissa 10q24 sijaitsevan *C10orf2*-geenin peittyvät mutaatiot.
- ▶ *C10orf2*-geenin koodaama proteiini on Twinkle-helikaasientsyymi, jolla yhdessä polymeraasigaman kanssa on merkittävä rooli mtDNA:n kahdentumisessa ja ylläpidossa. *C10orf2*-geenin IOSCA-mutaatiot aiheuttavat kudosspesifisen mtDNA:n depleetion.
- ▶ IOSCA-tautiin ei vielä ole parantavaa hoitoa.

IOSCA-taudeilla on paljon yhteisiä piirteitä, mutta IOSCA alkaa varhemmin ja siihen liittyy progressiivisempi spinoserebellarinen degeneraatio. Imeväisiällä ilmetessään resessiiviset *POLG*-mutaatiot aiheuttavat Alpersin tyyppisen hepatoenkefalopatian (Ferrari ym. 2005), jota yhdistelmäheterotsygoottisten IOSCA-potilaiden tauti läheisesti muistuttaa. Sensorinen aksonaalinen neuropatia, sensorinen ataksia, yhdistää Friedreichin ataksian (FRDA) ja IOSCA-taudin (Koskinen 1994b), mutta IOSCA-potilailla ei esiinny kardiomyopatiaa eikä diabetesta. Toisaalta kuulovamma on harvinainen FRDA-potilailla eikä heillä ole epilepsiaa (Pandolfo 2008).

Lopuksi

IOSCA-taudin tutkimustyön tavoitteena oli yhden suomalaisen tautiperinnön sairauden klinisen kuvan ja etiologian selvittäminen. Uudet kliiniset löydökset, sensorinen aksonaalinen neuropatia sekä epileptinen enkefalopatia olivat tärkeitä, mutta homotsygoottisen *C10orf2*-mutaation löytyminen ja IOSCA-taudin osoittautuminen tuman geenivirheen ohjaamaksi mitokondriotaudiksi oli merkittävä edistysaskel. Mitokondriotautien tutkimus

TAULUKKO 2. IOSCA-taudin erotusdiagnostiikka.

	IOSCA	FRDA	POLG-MIRAS	POLG-Alpers
Kliiniset oireet ja löydökset				
Ikä oireiden alkaessa	imeväisikä	~25 v	5–50 v	imeväisikä
Ataksia	++	++	++	+
Atetoosi	++	(+)	(+)	+
Oftalmoplegia	++	–	(+)	+
Kuulovamma	++	(+)	(+)	(+)
Sensorinen aksonaalinen neuropatia	++	++	+*	+*
Kardiomyopatia	–	+	–	(+)
Älyllinen taantuminen	+	–	+	++
Psykiatriset oireet	+	–	+	+
Epilepsia	++**	–	++	++
Hepatopatia	+***	–	+	++
Magneettikuvauslöydökset				
Spinaaliatrofia	++	++	+	+
Aivorunkoatrofia	++	+	+	++
Pikkuaivoatrofia	++	+	+	++
SLE	++	–	++	++
Supratentoriaalinen atrofia	+	(+)	+	++
mtDNA				
Kudosspesifinen depleetio	+	–	–	+
Deleetiot	–	–	+	–

FRDA = Friedreichin ataksia, POLG = polymeraasigamma, MIRAS = mitochondrial recessive ataxia syndrome, SLE = stroke like episodes, * = sensomotorinen neuropatia, ** = IOSCA-taudissa epilepsia ilmenee murrosiän jälkeen, *** = vain IOSCA-heterotsygooteilla aminotransferaasiarvojen ohimeneviä suurenemia Alpersin oireyhtymän tapaan, IOSCA-, MIRAS- ja Alpersin taudissa valproaatin indusoima maksatoksisuus, - = ei todettavissa, (+) = harvinainen tai lievä, + = lievä tai kohtalainen, ++ = vaikea

on avannut aivan uuden maailman IOSCA-taudin etiologisiin selvityksiin. Tutkimuksen aikana kerättyjen kudospätkien avulla voitiin osoittaa IOSCA-taudin kuuluvan kudosspesifisiin mtDNA:n depleetio-oireyhtymiin. IOSCA-taudissa patologiset muutokset painottuvat hermokudokseen. Hyvä tutkimusta tukeva työyhteisö ja erityisesti potilaiden ja heidän perheidensä myötämielinen suhtautuminen tutkimukseen ovat tehneet tämän yli 20 vuotta jatkuneen prosessin mahdolliseksi.

Jatkotutkimuksissa selvitetään IOSCA-taudin patogeneesiä ja vähitellen saatetaan löytää parannuskeinoja tähän ja muihin vaikeisiin mitokondriaalisiin neurodegeneratiivisiin tauteihin. ■

TUULA LÖNNQVIST, dosentti
HYKS, naisten ja lastentautien tulosyksikkö,
lastenneurologian klinikaryhmä
PL 280, 00029 HUS

SIDONNAISUUDET
Ei sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

- Engelsen BA, Tzoulis C, Karlsen B, ym. POLG1 mutations cause a syndromic epilepsy with occipital lobe predilection. *Brain* 2008;131:818–28.
- Ferrari G, Lamantea E, Donati A, ym. Infantile hepatocerebral syndromes associated with mutations in the mitochondrial DNA polymerase-gammaA. *Brain* 2005;128:723–31.
- Finsterer J. Central nervous system manifestations of mitochondrial disorders. *Acta Neurol Scand* 2006;114:217–38.
- Hakonen AH, Heiskanen S, Juvonen V, ym. Mitochondrial DNA polymerase W7485 mutation: A common cause of autosomal recessive ataxia with ancient European origin. *Am J Hum Genet* 2005;77:430–41.
- Hakonen AH, Isohanni P, Paetau A, Herva R, Suomalainen A, Lönnqvist T. Recessive twinkle mutations in early onset encephalopathy with mtDNA depletion. *Brain* 2007;130:3032–40.
- Hakonen AH, Goffart S, Marjavaara S, ym. Infantile-onset spinocerebellar ataxia and mitochondrial recessive ataxia syndrome are associated with neuronal complex I defect and mtDNA depletion. *Hum Mol Genet* 2008;17:3822–35.
- Iizuka T, Sakai F, Kan S, Suzuki N. Slowly progressive spread of the stroke-like lesions in MELAS. *Neurology* 2003;61:1238–44.
- Iizuka T, Sakai F. Pathogenesis of stroke-like episodes in MELAS: analysis of neurovascular cellular mechanisms. *Curr Neurovasc Res* 2005;2:29–45.
- Kallio AK, Jauhiainen T. A new syndrome of ophthalmoplegia, hypoacusis, ataxia, hypotonia and athetosis (OHAHA). *Adv Audiol* 1985;3:84–90.
- Koskinen T, Santavuori P, Sainio K, Lappi M, Kallio AK, Pihko H. Infantile onset spinocerebellar ataxia with sensory neuropathy: a new inherited disease. *J Neurol Sci* 1994(a);121:50–6.
- Koskinen T, Sainio K, Rapola J, Pihko H. Sensory neuropathy in infantile onset spinocerebellar ataxia (IOSCA). *Muscle Nerve* 1994(b);17:509–15.
- Koskinen T, Valanne L, Ketonen L, Pihko H. Infantile-onset spinocerebellar ataxia: MR an CT findings. *AJNR Am J Neurodiol* 1995(a);16:1427–33.
- Koskinen T, Pihko H, Voutilainen R. Primary hypogonadism in females with infantile onset spinocerebellar ataxia. *Neuropediatrics* 1995(b);26:263–6.
- Kovacs R, Schuchmann S, Gabriel S, Kann O, Kardos J, Heinemann U. Free radical-mediated cell damage after experimental status epilepticus in hippocampal slice cultures. *J Neurophysiol* 2002;88:2909–18.
- Kunz WS. The role of mitochondria in epileptogenesis. *Curr Opin Neurol* 2002;15:179–84.
- Liang LP, Patel M. Seizure-induced changes in mitochondrial redox status. *Free Radic Biol Med* 2006;40:316–22.
- Michelson DJ, Ashwal S. The pathophysiology of stroke in mitochondrial disorders. *Mitochondrion* 2004;4:665–74.
- Lönnqvist T, Paetau A, Nikali K, von Boguslawski K, Pihko H. Infantile onset spinocerebellar ataxia with sensory neuropathy (IOSCA): Neuropathological features. *J Neurol Sci* 1998;161:57–65.
- Lönnqvist T, Paetau A, Valanne L, Pihko H. Recessive twinkle mutations cause severe epileptic encephalopathy. *Brain* 2009;132:1553–62.
- Nguyen KV, Ostergaard E, Ravn SH, ym. POLG mutations in Alpers syndrome. *Neurology* 2005;65:1493–5.
- Nikali K. Molecular genetics of infantile onset spinocerebellar ataxia. Väitöskirja. Helsingin yliopisto 1998.
- Nikali K, Suomalainen A, Saharinen J, ym. Infantile onset spinocerebellar ataxia is caused by recessive mutations in mitochondrial proteins twinkle and twinkly. *Hum Mol Genet* 2005;14:2981–90.
- Pandolfo M. Friedreich ataxia. *Arch Neurol* 2008;65:1296–303.
- Sarzi E, Goffart S, Serre V, ym. Twinkle helicase (PEO1) gene mutation causes mitochondrial DNA depletion. *Ann Neurol* 2007;62:579–87.

Summary

IOSCA – Infantile onset spinocerebellar ataxia

IOSCA is a difficult, progressive degenerative disease causing damage to the peripheral and central nervous system. All known 24 patients are Finnish. Initial symptoms include ataxia, athetosis, ophthalmoplegia, hearing disability and muscular hypotonia. Sensory axonal neuropathy and associated optic atrophy are typical of the disease, as well as primary hypergonadotropic hypogonadism in girls. The patients are progressively severely disabled from the age of approx. eighteen months. The pathogenesis is unknown and there is no curative treatment for the disease.