

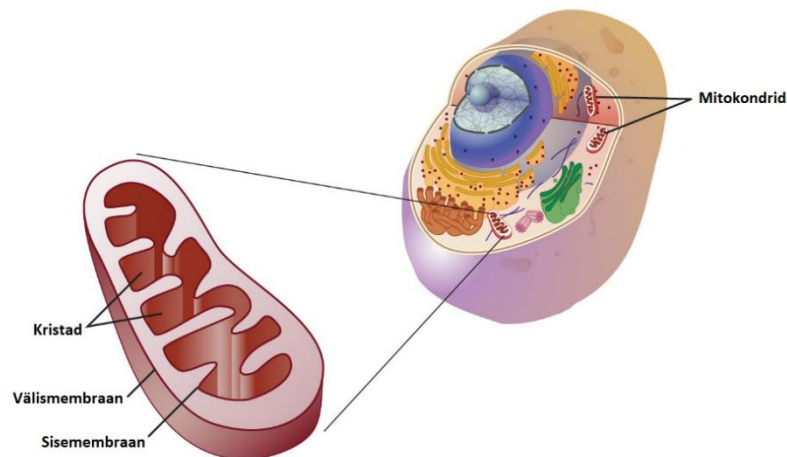
# MITOKONDRIAALSE MEMBRAANI VALGUGA SEOTUD NEURODEGENERATSIOON

ORPHA: 289560; OMIM# 614298

## Ülevaade

Mitokondriaalse membraani valguga seotud neurodegeneratsioon on põhjustatud *C19orf12* geenimuutusest ning kuulub pärilike haiguste gruppi, mille üldnimetus on neurodegeneratsioon raua kuhjumisega ajus (ing. k. *Neurodegeneration with brain iron accumulation* e NBIA). *C19orf12* geenimuutus põhjustab NBIA alagrupis olevat haigust – mitokondriaalse membraani valguga seotud neurodegeneratsiooni (ing. k. *Mitochondrial membrane protein-associated neurodegeneration* e MPAN).

MPAN on närvisüsteemi haarav haigus, mis avaldub üldjuhul lapse- või varases täiskasvanueas ja on progresseeruva e süveneva kuluga.



Joonis 1. Mitokondrid rakus. National Human Genome Research Institute. 2023.

## Tekkepõhjused

MPAN on peamiselt põhjustatud 19. kromosoomil asetseva *C19orf12* geenimutatsioonist. Inimesel on normaalselt 23 kromosoomipaari ehk kokku 46 kromosoomi, mis asuvad rakutuumas. 46-st kromosoomist on kaks sugukromosoomid, mis määravad lapse soo – tütarlapsel kaks X-kromosoomi (46;XX) ja poisslapsel X ja Y kromosoomid (46;XY). Normaalselt pärib laps ühe kromosoomi isalt, teise emalt. Igal kromosoomil on tuhandeid geene, milles sisalduv informatsioon on vajalik organismi toimimiseks. Piltlikult öeldes on geenid nagu retsept, mis annab täpseid juhiseid, kuidas organism peab arenema, kasvama ja funktsioneerima.

*C19orf12* geen toodab samanimelist valku, mis on oluline valk mitokondrite membraanis e mitokondreid ümbritsevas osas (joonis 1). Mitokondrid on rakuorganelid, mis toodavad elutegevuseks

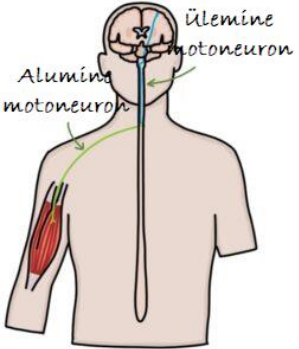
vajalikkude energiat, piltlikult öeldes on nad raku "jõujaamad". C19orf12 valgu funktsioon ei ole täpselt teada, arvatakse, et valk mängib rolli rasva (lipiidide) molekulide homöostaasis. C19orf12 geenimutatsiooni korral ei toodeta valku üldse või on valk ebanormaalselt lühike, mille tagajärjel hakkab raud aju kuhjuma ning kujuneb MPAN kliiniline pilt. Praeguseks on veel täpselt teadmata, kas lipiidide homöostaasi häired ja raua kuhjumine on omavahel seotud.

## Esinemissagedus

MPAN on väga haruldane haigus, mille esinemissagedus ülemaailmselt on ligikaudu 1 juhtum 1 000 000 elussünni kohta.

## Kliiniline pilt

MPAN avaldub üldjuhul lapseeas, harvem täiskasvanueas. Esimeseks sümptomiks on tihti raskused kõndimisel. Haiguse progresseerudes lisanduvad liikumisprobleemid, lihasjäikus, tahtmatud lihaskontraktsioonid ja kognitiivsete võimete langus. Liikumishäired võivad sarnaneda parkinsonismile (liigutuste aeglustumine, lihasjäikus, treemor, posturaalne ebastabiilsus). Allolevas tabelis on toodud MPAN-ile iseloomulikud tervisekaebused esinemissageduse järgi. Haiguse kliiniline pilt ja raskusaste on varieeruvad, mis tähendab, et kõikidel haigusest haaratud inimestel ei pruugi olla kõiki tabelis toodud sümptome. Samuti on erinev prognoos, kuid siiski on leitud, et enam kui pooltel esineb progresseeruvalt halvenev vaimne ja füüsiline võimekus. Haiguse lõppstaadiumit iseloomustab raske dementsus, parkinsonism, spastilisus ja düstoonia.

VÄGA SAGE (>80%)	
<p><b>Ülemise motoneuroni haaratus (spastiline parees)</b></p>	 <ul style="list-style-type: none"> <li>- Spastiline lihastoonus e lihasjäikus on neuroloogiline omapära, kus lihas ei ole võimeline lõdvestuma.</li> <li>- Spastiline paraparees e lihastoonuse tõus.</li> <li>- Hüperrefleksia e reflekside tugevnemine.</li> <li>- Positiivne Babinski refleks – viitab kahjustusele kesknärvisüsteemis.</li> </ul>
<p><b>Alumise motoneuroni haaratus (lihasnõrkus)</b></p>	<p>Sümptomid kujunevad pigem haiguse lõppstaadiumis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lihasnõrkus</li> <li>- Lihasatroofia e kõhetumine</li> <li>- Hüperrefleksia e reflekside nõrgenemine</li> <li>- Fastsikulatsioonid e lihaste tõmblused</li> </ul>

Zero to Finals. 2019

**Psühhiaatrilised häired***Depressioon**Ärevus**Emotsionaalne labiilsus**Tähelepanuhäire**Hüperaktiivsus**Impulsiivsus***Düsartria e kõnepuue***Halvasti arusaadav või arusaamatu kõne.***Kognitiivsete võimete langus***Kognitsioon on üldtermin protsesside kohta, mis on seotud mõtlemise ja tunnetusega (info vastuvõtmine, selekteerimine; info baasil tegutsemine, suhtlemine). Mõnel MPAN patsiendil kujuneb kognitiivsete võimete langus juba nooremas eas, mõnel haiguse progresseerudes. Võib lõppeda raske dementsusega.***SAGE (30-79%)****Düsfaagia e neelamishäire****Düstoonia e tahtmatud lihaskontraktsioonid***Vastutahtelised lihase pingutumised. See põhjustab pööravaid liigutusi ning ebatavalisi poose.***Optiline atroofia e nägemisnärv atroofia***Võib olla asümptomaatiline, võivad esineda nägemishäired.***Parkinsonism***Bradükineesia e liigutuste aeglustumine**Lihastõmbejäikus e lihasjäikus**Treemor e värin**Posturaalne ebastabiilsus**Sagedased kukkumised**Kõnnakuhäired***Uriinipidamatus, harvem roojapidamatus***Haiguse hilisemas staadiumis*

## Pärandumine

MPAN pärandub peamiselt autosoom-retsessiivsena. See tähendab, et haigus avaldub, kui haigestunu mõlemad geeni alleelid kannavad muutust *C19orf12* geenis. Sellisel juhul haigestunud isiku kumbki vanem kannab ühes alleelis haigusseoselist muutust, kuid teine alleel on terve ja vanematel seega haigus ei avaldu. Kordusrisk vanematel *C19orf12* defektiga lapse sünniks on 25%.

*C19orf12* defektiga isik pärandab haigust põhjustava muutuse oma lastele:

- Kui partner kannab ühes alleelis haigusseoselist muutust, siis kordusrisk on 50%
- Kui partner samuti homosügoot (liit-heterosügoot), siis 100%
- Kui partner ei kannata haigusseoselist muutust, siis väga madal, võrreldav tavapopulatsiooniga.

Harvem on MPAN autosoom-dominantne haigus, mis tähendab, et haiguse avaldumiseks piisab muutusest vaid ühes *C19orf12* geeni alleelis. Enamikel juhtudel on autosoom-dominantne muutus *de novo* ehk uustekkeline, mis tähendab, et kumbki vanematest muutust ei kannata. Harvematel juhtudel üks vanematest kannab samuti sama muutust ühes geeni alleelis. Geenimuutusega isik pärandab MPAN-i oma järglasele 50% tõenäosusega.

## Käsitlus ja ravi

MPAN ei ole ravitav, ning käsitlus keskendub sümptomite leevendamisele. Multisüsteemse haaratuse tõttu võib olla vajalik mitme eriarsti jälgimine ja seda eluajaks. Spetsiifilise terviseprobleemi korral on vajalik vastava eriarsti konsultatsioon, kes otsustab ja vajadusel määrab ravi või sekkumise. Düstoonia, spastilisuse ja parkinsonistlike sümptomite ravi määrab ja vajadusel korrigeerib (laste)neuroloog. Psühhiaatriliste häirete korral on vajalik psühhiaatri konsultatsioon. Vajadusel on vaimse ja füüsilise arengu toetamiseks oluline alustada füsio-, kõne-, tegevusteraapiatega või teraapiatega vastavalt vajadusele. Nägemisprobleemide korral on vajalik silmaarsti konsultatsioon.

## Prognosis

MPAN progresseerumine on üldjuhul aeglane. Spastilisuse, düstoonia ja parkinsonistlike sümptomite tõttu võib haigus süveneda iseseisva liikumisvõime kaotuseni. Samuti halveneb ajapikku kognitiivne võimekus kuni raske dementsuseni. Eluiga on varieeruv.

## Kasulikud allikad:

NBIA kogukonna kodulehekülg: <https://www.nbiadisorders.org/>

NBIA kogukonna Facebooki grupp: <https://www.facebook.com/NBIADisorders/>

## Kasutatud kirjandus

<https://medlineplus.gov/genetics/condition/mitochondrial-membrane-protein-associated-neurodegeneration/>

Gregory, A et.al. 2021. Mitochondrial Membrane Protein-Associated Neurodegeneration. GeneReviews

Genetic and Rare Diseases (GARD) Information Center Website

(<https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/12569/mitochondrial-membrane-protein-associated-neurodegeneration/>)

Mitochondrial membrane protein-associated neurodegeneration. 2019. Orphanet