

80 t.e.m. 84 Mitochondriële syndromen

Synoniemen voor complex 1 :

Mitochondriële ademhalingsketen complex 1 deficiëntie
Mitochondriële complex 1 deficiëntie
Deficiency of mitochondrial respiratory chain complex 1
Mitochondrial complex 1 deficiency
NADH:Q(1)oxireductase deficiency / deficiëntie

Meest gebruikte naam

Oxidatieve fosforylering complex 1 (mitochondriële ademhalingsketen)

Synoniemen voor complex 2:

Mitochondriële ademhalingsketen complex 2 deficiëntie
Mitochondriële complex 2 deficiëntie
Deficiency of mitochondrial respiratory chain complex 2
Mitochondrial complex 2 deficiency
Succinate CoQ reductase deficiency

Meest gebruikte naam

Oxidatieve fosforylering complex 2 (mitochondriële ademhalingsketen)

Synoniemen voor complex 3:

Mitochondriële ademhalingsketen complex 3 deficiëntie
Mitochondriële complex 3 deficiëntie
Deficiency of mitochondrial respiratory chain complex 3
Mitochondrial complex 3 deficiency
Deficiency of ubiquinol-cytochrome C reductase binding protein

Meest gebruikte naam

Oxidatieve fosforylering complex 3 (mitochondriële ademhalingsketen)

Synoniemen voor complex 4:

Mitochondriële ademhalingsketen complex 4 deficiëntie
Mitochondriële complex 4 deficiëntie
Deficiency of mitochondrial respiratory chain complex 4
Mitochondrial complex 4 deficiency
Cytochrome C oxidase deficiency / deficiëntie
COX deficiency / deficiëntie

Meest gebruikte naam

Oxidatieve fosforylering complex 4 (mitochondriële ademhalingsketen)

Synoniemen voor complex 5:

Mitochondriële ademhalingsketen complex 5 deficiëntie
Mitochondriële complex 5 deficiëntie
Deficiency of mitochondrial respiratory chain complex 5
Mitochondrial complex 5 deficiency
ATP synthase deficiency / deficiëntie
ATPase deficiency / deficiëntie
Meest gebruikte naam

Oxidatieve fosforylering complex 5

Andere benamingen

Afhankelijk van het optreden van de eerste verschijnselen kunnen ook de volgende (syndroom)namen worden gebruikt:

Syndroom van Leigh

MELAS

MERRF

Kearns Sayre Syndroom

PEO

OXPHOS-defect

Inleiding

Mitochondriële ziekten zijn zeldzame, erfelijke stofwisselingsziekten. Met 'stofwisseling' wordt het omzetten en verwerken van stoffen in ons lichaam bedoeld. Dat is nodig voor de opbouw van weefsels, zoals spieren, botten en organen en voor het vrijmaken van energie. De stofwisseling vindt plaats in alle cellen van ons lichaam, waar enzymen hun werk doen. Als er iets mis is met een enzym, is de stofwisseling verstoord. Soms heeft dat tot gevolg dat een bepaalde stof niet meer kan worden omgezet en zich ophoopt in de cel. Maar bij andere stofwisselingsziekten kan een stof juist niet meer worden geproduceerd, of ontstaat er een energietekort. Als dit tot klachten leidt, noemen we het een stofwisselingsziekte.

Achtergrond

Cellen zijn de bouwstenen van het lichaam. Het menselijk lichaam bestaat uit verschillende typen cellen, passend bij het orgaan of weefsel waarbij de cel hoort. De cellen van de huid hebben andere taken (zoals de bescherming van het lichaam tegen schadelijke invloeden van buitenaf) dan de cellen van de lever (bijvoorbeeld de verwerking van de stoffen, die in de darm zijn opgenomen en het maken van hormonen en bloedstollingsfactoren).

Elke cel heeft een aantal onderdelen die een rol spelen bij de energievoorziening, bij de productie van eiwitten en bouwstoffen voor het lichaam of bij speciale functies van de specifieke cel. Een voorbeeld van zo'n celonderdeel is het mitochondrion. Dit is eigenlijk de energiefabriek van de cel.

Mitochondriën

Je lichaam heeft energie nodig voor alles wat je doet: voor bewegen, denken en het laten kloppen van je hart. Die energie haalt je lichaam uit eten, of uit opgeslagen voorraden in spieren en vet. De koolhydraten, vetten en eiwitten die we eten en opslaan, kunnen niet direct gebruikt worden. Ze moeten eerst omgezet worden in een energievorm waar de lichaamscellen mee uit de voeten kunnen. Die stof heet ATP en wordt gemaakt in de energiecentrales van je cellen: de mitochondriën.

De energiecentrales worden allereerst gevoed met suikers (koolhydraten) uit het bloed. Als die opraken, worden de suikervoorraden in de lever en de spieren aangesproken. Pas daarna schakelen de mitochondriën over op de verbranding van vetten. Vetten zijn in feite de energievoorraad voor noodgevallen. Al die verschillende vormen van energieproductie worden geregeld door specifieke enzymen. Het eindproduct van de energieproductie is ATP, een handig energiepakketje dat naar plaatsen in de cel kan gaan, waar de energie nodig is.

Afwijkingen in de mitochondriën

Bij een afwijking van de mitochondriën ontstaat er over het algemeen een tekort aan energie. De oorzaak van dit energietekort kan op verschillende plaatsen in het mitochondrion zitten. De energiefabriek maakt namelijk niet in één keer ATP. Voedingsstoffen worden in heel veel verschillende stapjes afgebroken en omgezet in ATP. De verschillende processen zijn: het pyruvaatdehydrogenase Complex (PDHC), de vetzuuroxidatie, de citroenzuurcyclus en als laatste de ademhalingsketen (die tezamen met of complex V ook oxidatieve fosforylering wordt genoemd). In elk van die processen in de energiefabriek kan 'iets' mis zijn, waardoor het lichaam een energietekort heeft. Hieronder wordt beschreven hoe het mitochondrion normaal gesproken ATP maakt.

Pyruvaatdehydrogenase Complex

Al vóórdat ze in het mitochondrion terecht komen, worden voedingsstoffen (zoals suiker) afgebroken tot pyruvaat. Dat komt vervolgens het mitochondrion binnen en wordt verder afgebroken tot acetyl CoA. Die omzetting in het mitochondrion wordt door een groep enzymen gedaan. Deze groep enzymen heet het pyruvaatdehydrogenase complex (PDHC).

Vetzuuroxidatie

Een andere manier om acetyl CoA te vormen is via de verbranding van vetten. Dat noemen we de vetzuuroxidatie. Bij het omzetten van vetten wordt er geen gebruik gemaakt van de enzymen van het pyruvaatdehydrogenase Complex. De afbraak van vetten gebeurt wel in het mitochondrion, maar met andere enzymen. (Zie voor meer informatie bij 'vetzuuroxidatieziekten'.)

Citroenzuurcyclus

Acetyl CoA wordt verder afgebroken in de citroenzuurcyclus. Dit is een door verschillende enzymen gereguleerde serie reacties, waardoor CO₂, water en energiebouwstoffen vrijkomen. Dit is de laatste stap in de afbraak van de vetten en de koolhydraten.

Uiteindelijk ontstaan er na de citroenzuurcyclus een aantal kostbare energiebouwstoffen: NADH en FADH. Ook deze stoffen zijn in de cel nog niet direct te gebruiken als energiebron voor de cel.

De oxidatieve fosforylering

NADH en FADH, worden via de ademhalingsketen omgezet in ATP. Dat is een handig energiepakketje dat naar plaatsen in de cel kan gaan, waar energie nodig is. De oxidatieve fosforylering (OXPHOS) bestaat uit vijf groepen van enzymen, complexen genoemd. Aan het eind van deze ademhalingsketen is het product ATP.

Zeldzaamheid

Mitochondriële ziekten zijn de meest frequent voorkomende stofwisselingsziekten. Elke ziekte apart is zeldzaam, maar voor alle verschillende mitochondriële ziekten samen geldt dat ze bij ongeveer 1 op de 5000 pasgeborenen voorkomen.

Ontdekking en naamgeving van mitochondriële ziekten

De eerste patiënt met een mitochondriële ziekte werd beschreven in 1962. In de jaren die volgden zijn verschillende groepen patiënten gevonden waarbij de ziekteverschijnselen te maken hadden met afwijkingen in de mitochondriën. Ondanks dat de oorzaak voor al die verschijnselen in de mitochondriën zat, waren ze heel uiteenlopend. Er werden voor de mitochondriële ziekten verschillende ziektenamen bedacht, die meestal gebaseerd waren op een combinatie van bepaalde symptomen. Een voorbeeld is de ziekte MERFF, wat staat voor 'Myoclonic Epilepsy and Ragged Red Fibers' (spiersamentrekkingen, epilepsie en typische spiervezelafwijkingen).

Omdat mitochondriële ziekten zich bij elke patiënt weer anders manifesteren, moesten steeds nieuwe namen bedacht worden, met nieuwe combinaties van symptomen. De combinatie van symptomen hoeft daarnaast niets te zeggen over het precieze onderliggende defect, dus over welk enzym in het mitochondrion niet werkt. Nu het meer en meer mogelijk is om het enzymdefect of de fout in het DNA op te sporen, hebben artsen er de voorkeur voor om dat te gebruiken bij de indeling van de ziekten.

In dit document worden de mitochondriële ziekten in algemene zin beschreven.

Symptomen

Mitochondriële ziekten kunnen op elke leeftijd beginnen. Het blijkt dat in een derde van de gevallen, de ziekte begint voor de eerste levensmaand. In bijna de helft van de gevallen krijgen patiëntjes de eerste symptomen op de kinderleeftijd, als ze tussen één maand en twee jaar oud zijn. De overige twintig procent van de patiënten krijgt pas na de leeftijd van twee jaar klachten. Hierbij zijn ook patiënten die op volwassen leeftijd pas symptomen krijgen.

In deze beschrijving maken we onderscheid tussen patiënten die als kind al symptomen hebben en patiënten waarbij de symptomen op latere leeftijd zijn gekomen. Binnen die groepen, zijn er tussen patiënten soms grote verschillen in de ernst van de symptomen en welke onderdelen van het lichaam zijn aangedaan door de ziekte.

Vrijwel altijd is bij een mitochondriële ziekte het zenuwstelsel aangedaan door de ziekte, maar in principe kan de ziekte tot uiting komen in alle organen die na de geboorte 'af' zijn. In de meeste organen vindt na de geboorte niet of nauwelijks celvernieuwing plaats. Een uitzondering hierop is de huid: huidcellen worden vrijwel continu vernieuwd. In deze cellen ziet men meestal geen effect van een mitochondriële ziekte, d.w.z. geen symptomen maar wel afwijkende enzymactiviteit.

Mitochondriële ziekten bij kinderen

Bij een groot deel van de kinderen met een mitochondriële ziekte, zijn de eerste verschijnselen al vanaf de geboorte of in het eerste levensjaar duidelijk. De leeftijd waarop de symptomen beginnen, is niet altijd een indicatie van de ernst van de symptomen. Hierin zijn tussen patiënten grote verschillen.

Eén orgaan aangedaan

De spieren en de hersenen zijn de onderdelen van het lichaam die het meeste energie nodig hebben. Als bij een mitochondriële ziekte één orgaan is aangedaan, is dat daarom meestal het zenuwstelsel of de spieren.

Wanneer voornamelijk de spieren zijn aangedaan door de mitochondriële ziekte, spreken we van een mitochondriële myopathie. Kinderen met een mitochondriële myopathie zijn vaak zeer slap en hebben weinig spierkracht. Soms zijn die symptomen er al vanaf de geboorte, soms treden ze iets later op.

Wanneer zij opgroeien hebben ze vaak een achterstand in hun motorische ontwikkeling, omdat ze veel meer moeite hebben om bijvoorbeeld te leren zitten en staan. Sommige kinderen leren dit uiteindelijk wel, maar bij anderen zijn de spieren zo zwak dat zij afhankelijk blijven van een rolstoel.

De kinderen kunnen ook last hebben van andere spierklachten, zoals kramp, vermoeidheid en snelle uitputting. Ook de hartspier kan verzwakt zijn. Soms zijn ook de oog(lid-)spieren verlamd, wat kan leiden tot een hangend ooglid, scheelzien of slechtziendheid. Andere oogafwijkingen die kunnen voorkomen, zijn staar of afwijkingen van het netvlies, waardoor slechtziendheid of blindheid kan ontstaan.

Als met name het zenuwstelsel is aangedaan, spreken we van een mitochondriële encefalopathie. De problemen kunnen zich zowel in het centrale zenuwstelsel (hersenen en grote zenuwbanen) als in het perifere zenuwstelsel (de zenuwen die onder andere de spieren aansturen) voordoen.

Bij kinderen uit deze vorm van mitochondriële ziekte zich vaak als een verstandelijke en/of lichamelijke ontwikkelingsachterstand. Hierin zijn grote verschillen tussen patiënten.

Voorbeelden van andere problemen die deze patiëntjes kunnen hebben, zijn epileptische aanvallen, doofheid, evenwichtstoornissen of gedragsstoornissen.

Meerdere organen aangedaan

Wanneer meerdere organen zijn aangedaan door de mitochondriële ziekte, zijn dat meestal de hersenen (zenuwstelsel) en de spieren. In dat geval spreken we van een mitochondriële encefalomyopathie. In dat geval heeft de patiënt een combinatie van de boven beschreven symptomen. Bij kinderen is vaak sprake van een ontwikkelingsachterstand die kan variëren van mild tot zeer ernstig.

Ook elke combinatie van problemen in de spieren of het zenuwstelsel met een ander orgaan is mogelijk. Voorbeelden van organen die een rol kunnen spelen zijn: de lever, het hart, de nieren, de alveesklier (pancreas) en / of de darmen.

Het hele lichaam aangedaan

Soms werken de mitochondriën in alle delen van het lichaam minder goed, waardoor het hele lichaam is aangedaan door de mitochondriële ziekte. Het is niet altijd zo dat alle symptomen tegelijkertijd beginnen. Vaak gaan mitochondriële ziekten gepaard met een slechte groei in lengte en / of gewicht. Het ziektebeloop is vaak (langzaam) progressief. Dat wil zeggen dat de klachten erger worden naarmate de tijd verstrijkt.

Mitochondriële ziekten bij volwassenen

De symptomen van een mitochondriële ziekte bij volwassenen ontwikkelen zich vaak heel geleidelijk. Omdat de verschijnselen in het begin mild kunnen zijn, kan het soms lang duren voordat ze herkend worden als mitochondriële ziekte.

Eén orgaan aangedaan

De spieren en de hersenen zijn de onderdelen van het lichaam die het meeste energie nodig hebben. Als bij een mitochondriële ziekte één orgaan is aangedaan, is dat daarom meestal het zenuwstelsel of de spieren.

Als met name het zenuwstelsel is aangedaan, spreken we van een mitochondriële encefalopathie. De problemen kunnen zich zowel in het centrale zenuwstelsel (hersenen en grote zenuwbanen) als in het perifere zenuwstelsel (de zenuwen die onder andere de spieren aansturen) voordoen.

Doordat hersen- of zenuwcellen minder goed werken, kunnen patiënten last hebben van achteruitgang in het denk vermogen, verminderd spraakvermogen of een slechte coördinatie van bewegingen. Andere voorbeelden van symptomen zijn toevallen, doofheid of evenwichtstoornissen.

Wanneer voornamelijk de spieren zijn aangedaan door de mitochondriële ziekte, spreken we van een mitochondriële myopathie. Patiënten met een mitochondriële myopathie kunnen zeer uiteenlopende spierklachten hebben. Zo hebben ze vaak last van spierzwakte en -slapte in de skeletspieren. Andere spierklachten zijn kramp, vermoeidheid en snelle uitputting. Ook de hartspier kan verzwakt zijn. De oogspieren zijn vaak verlamd, wat kan leiden tot een hangend ooglid, scheelzien en / of slechtziendheid. Andere oogwijkingen die kunnen voorkomen, zijn staar of afwijkingen van het netvlies, waardoor slechtziendheid of blindheid.

Meerdere organen aangedaan

Wanneer meerdere organen zijn aangedaan door de mitochondriële ziekte, zijn dat meestal de hersenen (zenuwstelsel) en de spieren. In dat geval spreken we van een mitochondriële encefalomyopathie. In dat geval heeft de patiënt een combinatie van de boven beschreven symptomen. In veel gevallen leidt dat ertoe dat de patiënt rolstoel-afhankelijk wordt.

Maar ook elke combinatie van problemen in de spieren of het zenuwstelsel met een ander orgaan is mogelijk. Voorbeelden van organen die vaak een rol spelen zijn: de lever, de nieren, en / of de alvleesklier. Diabetes mellitus (suikerziekte) komt bij mitochondriële ziekten geregeld voor.

Het hele lichaam aangedaan

Soms werken de mitochondriën in alle delen van het lichaam minder goed, waardoor het hele lichaam is aangedaan door de mitochondriële ziekte. Bij volwassenen gaat het dan vaak om een progressieve ziekte, die mild begint en langzamerhand erger wordt. De snelheid waarmee dat gaat, kan per patiënt verschillen.

Diagnose

Als een arts denkt dat een patiënt mogelijk een mitochondriële ziekte heeft, vraagt hij in eerste instantie een screenend onderzoek aan van bloed, urine en / of hersenvocht. In zo'n 'screenend metabool onderzoek' worden de

lichaamsvloeistoffen op een heleboel stofwisselingsproducten onderzocht. Sommige stofwisselingsproducten zijn een aanwijzing dat de patiënt een mitochondriële ziekte heeft. Dat zijn bijvoorbeeld:

- het aminozuur alanine (onderdeel van veel eiwitten): een verhoogde hoeveelheid alanine kan wijzen op afwijking in de ademhalingsketen.
- lactaat (melkzuur): een langdurig verhoogde hoeveelheid melkzuur in het bloed (lactataacidemie) kan wijzen op een afwijking in de ademhalingsketen.

Als uit het screenend metabool onderzoek afwijkende waarden komen, is verder onderzoek nodig om de diagnose te bevestigen, namelijk een spierbiopsie. Dan wordt een klein stukje spier (meestal uit het bovenbeen) van de patiënt verwijderd voor onderzoek. In de spier wordt gekeken onder de microscoop hoe de spier is opgebouwd en wordt gemeten hoeveel energie er geproduceerd wordt. Vervolgens worden de enzymen gemeten die betrokken zijn bij de productie van energie. Aanvullend worden de enzymcomplexen soms ook nog in een huidbiopsie gemeten. Het is niet altijd mogelijk om met een spier- of huidbiopsie het precieze enzymdefect te bepalen dat de ziekte veroorzaakt.

Een laatste stap in de diagnostiek is het proberen op te sporen van een genetische fout. Die informatie kan belangrijk zijn met het oog op erfelijkheidsadviesing, voor het bepalen van de prognose en voor prenatale diagnostiek van een volgende zwangerschap. Op termijn is deze informatie ook van belang voor het ontwikkelen van mogelijke behandeling van de ziekten.

Behandeling

Het is moeilijk om bij mitochondriële ziekten het ziektebeloop van te voren te voorspellen, omdat de ziekte zich bij elke patiënt anders uit, en ook anders verloopt. In veel gevallen is de ziekte progressief, wat wil zeggen dat de klachten in de loop van de tijd verergeren. Met name kinderen met ernstige symptomen en een progressief verloop van de ziekte, komen vaak op jonge leeftijd te overlijden als gevolg van de ziekte. Een verslechtering van het ziektebeeld kan ook optreden door een externe factor, zoals een infectie.

Het is echter ook mogelijk dat de ziekteverschijnselen zich stabiliseren, waardoor de ziekte chronisch wordt. In zeldzame gevallen is er zelfs sprake van een geleidelijke verbetering.

Het is niet mogelijk om mitochondriële ziekten te genezen en er is nog geen effectieve behandeling gevonden die het ziekteverloop beïnvloedt. Wel kunnen patiënten baat hebben bij ondersteunende behandelingen. Dat zijn behandelingen die ervoor zorgen dat de conditie van de patiënt zo optimaal mogelijk is, zoals fysiotherapeutische begeleiding. Die behandelingen kunnen bij sommige patiënten een heel goed resultaat geven, maar van geen enkele behandeling staat vast dat hij werkt voor alle patiënten. Vaak is het een kwestie van uitproberen of een behandeling aanslaat.

Enkele mogelijkheden voor de behandeling zijn:

- Hoge doses vitamine B1 (Thiamine), ter verbetering van de restfunctie van het enzym bij bijvoorbeeld PDHc-deficiëntie.
- bicarbonaat ter compensatie van de zuurvergiftiging door melkzuur.
- Vitamine E, beta caroteen, coenzym, Q10, riboflavine en/of carnitine toediening

voor het verbeteren van de restfunctie van de enzymactiviteit en/of het wegvangen van schadelijke stoffen.

Erfelijkheid

Mitochondriële ziekten zijn erfelijk. Dat betekent dat kinderen die de ziekte krijgen ermee geboren worden en er niet van kunnen genezen. Het betekent niet altijd dat de ouders van te voren hadden kunnen weten dat hun kind ziek zou worden. In de meeste gevallen hebben beide ouders nergens last van.

Mitochondriële ziekten kunnen op diverse manieren overerven, zoals autosomaal recessief, autosomaal dominant, X-gebonden en overerving van moeder op kind. Deze variatie in overerving komt doordat de vele genen, die coderen voor enzymen van de ademhalingsketen, zijn gelokaliseerd op het DNA van verschillende chromosomen of op het mitochondriale DNA.

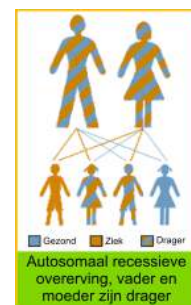
Autosomaal recessief

In elke cel van het lichaam is het erfelijke materiaal in tweevoud aanwezig en is verdeeld in chromosoomparen. Er zijn per cel 22 gelijke paren (autosomen), terwijl het 23e paar geslacht-bepalend is en verschilt tussen een vrouw, die twee X chromosomen heeft en een man die een X en een Y chromosoom heeft.

Deze stofwisselingsziekte erft 'autosomaal recessief' over.

Autosomaal betekent dat het afwijkende gen op één van de 22 gewone chromosomen ligt. Zowel jongens als meisjes kunnen ziek zijn. Daarnaast is een afwijkend gen op een van de twee chromosomen

ondergeschikt aan het normale gen op het andere chromosoom (recessief), die in dat geval compenseert. Het normale gen zorgt ervoor dat het benodigde enzym bij hen voldoende aangemaakt wordt. Dit gebeurt bij een "gezonde dragers", die de ziekte dus niet zal krijgen. Een kind met de ziekte heeft twee afwijkende genen en mist het normale gen. Daardoor wordt het enzym niet of onvoldoende aangemaakt. Een kind met een stofwisselingsziekte heeft van allebei zijn ouders een afwijkend gen geërfd.



De ouders zijn niet ziek, maar zijn wel drager van het afwijkende gen. Daardoor hebben ze 25% kans (1 op 4) bij elke zwangerschap op een kind met de ziekte. Ook hebben ze 75% (3 op 4) kans op een kind dat niet ziek is. Daarvan zal 2/3, net als de ouders, gezonde drager zijn. Deze kinderen kunnen de ziekte alleen doorgeven als hun partner ook dezelfde afwijking heeft op zijn DNA.

Sommige patiënten met een mitochondriële ziekte kunnen met een goede behandeling normaal volwassen worden en zelf kinderen krijgen. Het hangt van hun partner af of hun kinderen dezelfde ziekte ook zullen hebben. Als de partner de genafwijking niet heeft, wordt geen van de kinderen ziek, maar zijn ze wel allemaal drager van het afwijkende gen. Als de partner de genafwijking wel heeft, is er 50% kans op een ziek kind en 50% kans op een gezond kind dat wel drager is. Wanneer de partner geen familie is, is de kans dat hij of zij dezelfde genafwijking heeft, zeer klein.

Autosomaal dominant

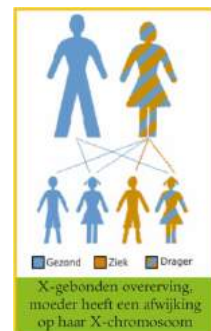
In elke cel van het lichaam is het erfelijke materiaal in tweevoud aanwezig en is verdeeld in chromosoomparen. Er zijn per cel 22 gelijke paren (autosomen), terwijl

het 23e paar geslacht-bepalend is en verschilt tussen een vrouw, die twee X chromosomen heeft en een man die een X en een Y chromosoom heeft. Deze stofwisselingsziekte erft 'autosomaal dominant' over. Autosomaal betekent dat het afwijkende gen op één van de 22 gewone chromosomen ligt. Zowel jongens als meisjes kunnen ziek zijn. Daarnaast zorgt één afwijkend gen al voor de ziekte (dominant). In dit geval compenseert het normale gen onvoldoende. Een kind met een autosomaal dominante ziekte heeft van één van zijn ouders een afwijkend gen voor een bepaald enzym geërfd. Die ouder heeft de ziekte zelf ook. Iemand met een autosomaal dominante ziekte heeft 50% kans op een kind dat dezelfde ziekte krijgt.

X-gebonden recessief

In elke cel van het lichaam is het erfelijke materiaal in tweevoud aanwezig en is verdeeld in chromosoomparen. Er zijn per cel 22 gelijke paren (autosomen), terwijl het 23e paar geslacht-bepalend is en verschilt tussen een vrouw, die twee X chromosomen heeft en een man die een X en een Y chromosoom heeft.

Deze stofwisselingsziekte erft 'geslachtsgebonden (X-gebonden) recessief' over. Geslachtsgebonden betekent dat het afwijkende gen op een geslachtschromosoom ligt, vrijwel altijd op het X-chromosoom. Deze ziekten komen vrijwel alleen bij jongens en mannen voor, omdat zij maar één X-chromosoom hebben. Er is voor die ziekte geen gen op zijn Y-chromosoom dat compenseert. Daardoor wordt het enzym niet of onvoldoende aangemaakt. Als hun moeder op één van haar X-chromosomen een afwijkend gen heeft, is zij meestal zelf niet ziek, want op haar andere X-chromosoom heeft ze nog het normale gen. Het normale gen zorgt ervoor dat het benodigde enzym bij haar voldoende aangemaakt wordt. Haar zonen hebben 50% kans om de ziekte te erven. Haar dochters zijn gezond, maar hebben 50% kans dat ze draagster zijn van het afwijkende gen. Zij kunnen de ziekte ook weer aan hun zonen doorgeven. Ook hier is het vaak onbekend dat vrouwen draagster zijn, totdat er een zoon met een stofwisselingsziekte wordt geboren. De zieke man geeft alleen het afwijkende gen door aan zijn dochters, die alle draagster zullen zijn. De kans dat de zieke man de ziekte aan zijn kinderen doorgeeft is heel erg klein, omdat zijn partner dan drager moet zijn van dezelfde genafwijking. Wanneer de partner geen familie is, is de kans dat zij dezelfde genafwijking heeft, zeer klein.



Sommige patiënten met een mitochondriële ziekte kunnen met een goede behandeling normaal volwassen worden en zelf kinderen krijgen. Wanneer een man met een mitochondriële ziekte kinderen krijgt, hangt het van zijn vrouw af of de kinderen ook ziek zullen zijn. Wanneer de vrouw geen draagster is, zullen alle kinderen gezond zijn. Wel zijn alle dochters draagster van het afwijkende gen. Als de vrouw wel draagster is, is er voor alle kinderen een kans van 50% om de ziekte te krijgen. Wanneer de partner geen familie is, is de kans dat zij dezelfde genafwijking heeft, echter zeer klein.

Mitochondriële overerving

Bij sommige mitochondriële ziekten zit het gen dat het enzymdefect veroorzaakt, op het mitochondriële DNA. Dat wordt van alléén moeder op kind overgeërfd, via de bevruchte eicel. De mitochondriën worden willekeurig verdeeld over de eicellen. Sommige eicellen bevatten afwijkende mitochondriën en andere eicellen bevatten

normale mitochondriën en weer andere hebben een aantal afwijkende en een aantal normale mitochondriën. Dit betekent dat het moeilijk is te voorspellen of een volgend kind van dezelfde moeder de aandoening krijgt, hoe ernstig het ziektebeeld zal verlopen, en in welke organen de ziekte zich zal openbaren.