

LEIGHS SYNDROM

Andra namn: Subacute Necrotizing Encephalomyelopathy Infantile subacute necrotizing encephalopathy, Juvenile subacute necrotizing encephalopathy, Leigh disease, Subacute necrotizing encephalomyelopathy

Börja med att läsa dokumentet "*Mitokondriesjukdomar översikt och allmänna råd*".

Detta dokument är diagnosspecifik information för att använda i handläggningen av anestesi/graviditet/förlossning av patienter som har Leighs syndrom. Informationen är baserad på genetisk patofysiologisk kunskap samt klinisk erfarenhet när sådan finns dokumenterad. Några kontrollerade studier finns inte. Alla situationer kan inte förutses. Det går inte att garantera ett komplikationsfritt utfall. De slutliga bedömningarna och besluten måste fattas av ansvarig läkare ofta i samråd med andra specialiteter och patienten och med hänsyn tagen till den kliniska situationen.

Råd att använda i mycket akuta sammanhang, när det är fara i dröjsmål, finns på *sidan 2 = Akutsida* i dokumentet *MITOKONDRIESJUKDOMAR ÖVERSIKT OCH ALLMÄNNA RÅD*

Hoppas dessa råd kan vara till hjälp.

Gunilla Islander (Anestesi o Intensivvård) Överläkare emerita, docent, Skånes Universitetssjukhuset, Lund

2023-11-17/GI

Leighs syndrom karakteriseras av tidigt debuterande progressiva neurodegenerativa förändringar med allvarliga symtom. Gemensamt är speciella förändringar i basala ganglier och hjärnstam vid MR. Tillståndet kan orsakas av mutationer i en mängd olika gener.

SYMPTOM

Åttio procent av patienterna har symtomdebut inom de två första levnadsåren, men det finns även vuxna former. Ju tidigare debut desto sämre prognos. Dödsorsaken är vanligen respiratoriska komplikationer, men även dödande anestesikomplikationer har rapporterats.

Tabell exempel på symtom

Neurologi	<ul style="list-style-type: none"> • Progressiv neurodegenerativ sjukdom ofta med debut under de första åren • Failure to thrive Floppy infant • Epileptiska anfall • "Vuxen" Leigh syndrom förekommer
Andning	<ul style="list-style-type: none"> • Abnormt andningsmönster (apnéer, Cheyne Stoke andning) • Andningssvikt
Hjärta	<ul style="list-style-type: none"> • Kardiomyopati, vanligen hypertrofisk • Överledningsrubbingar förekommer
Muskulatur	<ul style="list-style-type: none"> • Muskelsvagheter
GI kanalen	<ul style="list-style-type: none"> • Bulbär dysfunktion (aspirationsrisk) • Kräkningar diarré
Metabolism	<ul style="list-style-type: none"> • Förhöjt laktat i blod och/eller CSF (mycket vanligt). • Episoder av laktacidosis. (kan påverka njur och leverfunktion)
Immunologi	<ul style="list-style-type: none"> • Ökad risk för allvarligt förlopp av infektioner.
Övrigt	<ul style="list-style-type: none"> • Anestesikomplikation kan vara "debutsymtom"

Referens Brecht, Bakare, Grattan-Smith, OMIM, Sofou

Prevalens Patofysiologi och Ärftlighet

Prevalens 1/32 000 barn i förskoleålder i ett svenskt material. Anses vara en av de vanligaste mitokondriesjukdomarna hos barn.

Patofysiologi Mutationer som orsakar Leighs syndrom ger en skada i något protein involverat i elektrontransportkedjans och som orsakar en dysfunktion i de oxidativa processerna. Vilket leder till en kaskad av patologiska reaktioner

Ärftlighet Mutationer i mer än 75 olika gener kan orsaka Leigh syndrom. Autosomal recessiv nedärvning är vanligast men mitokondriell maternell nedärvning förekommer också. Generna är kodar för proteiner som på något sätt är involverade i elektrontransportkedjan. Det finns fler andra sjukdomar som orsakas av fel i elektrontransportkedjan men Leigh syndrom karakteriseras av speciella fynd vid MR/CT och samma symtombild.

Referens Bakare, Darin, Lake, OMIM, SoS

Farmakologiska farligheter

Sjukdomens allvarliga karaktär gör att man måste ta stor hänsyn till alla de farmakologiska varningar som ges i det allmänna dokumentet (se Mitokondriesjukdomar översikt och allmänna råd).

Behandling/Läkemedel

Bot saknas. Stödande och symtomatisk behandling.

ANESTESI

Vg använd dokumentet ”Mitokondriesjukdomar översikt och allmänna råd” [LÄNK](#)

Leighs syndrom: Tillägg och kommentarer till de allmänna råden finns här

- Risken för perioperativa komplikationer är stor, speciellt vid allvarlig symtomatologi.
- En speciell anestesirelaterad komplikation är postoperativt hastigt progredierande nekrotiserande encefalopati i basala ganglier o hjärnstam. Det uppträder hos patienter med allvarliga symtom. Symtomen uppträder från några timmar till några dygn postoperativt. Mortaliteten är hög. Detta fenomenet har setts i samband med metabol stress såsom anestesi/sepsis/kirurgi.
- Avvikande andningsmönster på ett eller annat sätt synes innebära en risk för postoperativa degenerativa CNS komplikationer. Det baseras på flera författares observationer och beskrivs som suckande andning, eller intermittert stridor, ”noisy breathing”, oregelbundet andningsmönster.
- Propofol intar en särställning då det påverkar mitokondrien på fyra olika sätt och dessutom innebär en fettbelastning.
 - I litteraturen bedöms en induktionsdos propofol som säker, men inte en propofolinfusion.
 - (Författaren av detta dokument skulle starkt överväga annat induktionsmedel vid allvarlig metabol påverkan.)
 - Det finns rapporter där propofol använts utan komplikationer till små barn utan akuta symtom som genomgått mindre rutiningrepp.

Specifikt

- Preoperativa labprover Hb, Na, K, Cl, kreatinin, laktat (arteriellt eller utan stas), kreatinin, CK, ev myoglobin, leverstatus. Generös indikation på övriga.
- EKG ev UKG, spirometri Spirometri (FVC helst stående o liggande)
- Patienten bör ha Glukosinfusion (5)- 10% med elektrolyter gående från fastan inleds (eller över natten) fortsatt under anestesi och hela det postoperativa förloppet tills patienten kan dricka. Kontrollera blodsocker och elektrolyter.
 - Hyponatremi finns rapporterat.

- Vid svårighet att avveckla respiratorbehandling/andningsstöd bör en MR hjärna göras för att söka Leigh specifika förändringar i thalamus/basal ganglier/hjärnstam.
- Leigh syndrom är inte kopplat till MH känslighet
[LÄNK](#) till detaljerad redogörelse för några fall

Referens, Brecht Ellis, Gozal, Kocamanoglu, NC A, Sofou, van den Berzelaar

Graviditet och förlossning

Vg använd dokumentet ”Mitokondriesjukdomar översikt och allmänna råd” [LÄNK](#)

Litteratur saknas helt, kanske beroende på att graviditet är extremt ovanligt Mycket hög risk för alla graviditetskomplikationer får förutsättas

Dagkirurgi

Individuell bedömning. Olämpligt i de flesta fall,

Sedering

Sedering måste behandlas som en generell anestesi och hanteras därefter.

Referenser

- **Cooper** et al. Anesthesia for corrective spinal surgery in a patient with Leigh's disease. *Anesth Analg* . 2003 Nov;97(5):1539-41
- **Bakare et al.** Leigh Syndrome: A Tale of Two Genomes. *Front Physiol* . 2021 Aug 11;12:693734
- **van den Bersselaar et al** European Neuromuscular Centre consensus statement on anaesthesia in patients with neuromuscular disorders. *Eur J Neurol* . 2022 Dec;29(12):3486-3507
- **Darin et al.** The incidence of mitochondrial encephalomyopathies in childhood: clinical features and morphological, biochemical, and DNA abnormalities. *Ann Neurol* . 2001 Mar;49(3):377-83
- **Gozal D et al.** Leigh syndrome: anesthetic management in complicated endoscopic procedures. *Paediatr Anaesth*. 2006 Jan;16(1):38-42.
- **Grattan-Smith PJ, et al.** Acute respiratory failure precipitated by general anesthesia in Leigh's syndrome. *J Child Neurol*. 1990 Apr;5(2):137-41
- **Kocamanoglu et al.** Anesthetic management of a pediatric patient with leigh syndrome. *Braz J Anesthesiol* . 2013 Mar-Apr;63(2):220-2.
- **Lake et al.** Leigh syndrome: One disorder, more than 75 monogenic causes *Ann Neurol* 2016 Feb;79(2):190-203
- **Lopes et al.** Leigh syndrome: A case report with a mitochondrial DNA mutation *Rev Paul Pediatr*. Oct-Dec 2018;36(4):519-523
- **NC A Newcastle Mitochondrial Disease Guidelines Anaesthesia & Peri-Operative Care in Adult Patients: Screening and Subsequent Management** <https://www.newcastle-mitochondria.com/wp-content/uploads/2016/03/Anaesthesia-Peri-Operative-Care-Guidelines.pdf>
- **Sasaki et al.** Perioperative anesthetic managements for the laryngo-tracheal separation and open fundoplication in a 17-year-old patient with Leigh syndrome. *Paediatr Anaesth* . 2008 Nov;18(11):1133-4
- **Tan et al.** Anaesthetic management of a patient with Leigh's syndrome with central hypoventilation and obstructive sleep apnoea. *Singapore Med J* . 2013 Dec;54(12):e250-3
- **SoS Socialstyrelsen Sällsynta diagnoser sökterm Leighs syndrom.** <https://www.socialstyrelsen>
- **OMIM** (On Mendelian Inheritance in Man) www.omim.org entry # 256000

Fallbeskrivningar Leigh syndrom

Pat	Innan	Att notera	Anestesi	Postop	Vad hände till slut
♀ 21 å Ref 1	Svårt sjuk Palliativt ingrepp	Skolios Oväntat lång knivtid 7h. 7 l blödning	Propofol Desfluran Vekuronium	Extub postp dag 1. Reintub inom 1 tim. Aallt sämre andningsmönster. MR = progredierande nekroser i pons och medulla. All andningsdrive borta dag 45.	Dog dag 62 efter avslutad behandling Diagnosen känd innan †
♂ 3½ år Ref 2	Letargisk Suckande andning	Neuroradiologisk utredning	• Tiopental • Suxameton • Halotan	Intialt vaken postoperativt. Påverkad andning som bättrade sig. Några timmar senare oregelbunden andning krampfall samt av apne och cyanos får hjärtstillestånd. Obduktion visar demyelinisering i centrala delar av hjärnan som vid Leighs syndrom	Dog 35 timmar postoperativt. Diagnosen inte känd men misstänkt innan †
♂ 18/12 Ref 2	Intermittent stridor Floppy infant	Muskelbiopsi	Tiopental	Försämrad efter 2 anestesier muskelbiopsi respektive PEG och trakeotomi	Permanent försämring efter anesthesierna. Sjukhusvårdad under 1 år dog därefter. Diagnos post mortem †
♀ 2 år Ref 2	"Noisy breathing" Inspiratorisk stridor	Bronkoskopi	Halotan	Apnoisk i samband med anestesi. Kom sig. Inget onormalt i luftvägarna Gick hem postop dag 1. Återkommer dag 2 med stridorös andning och neurologiska symptom. CT görs i lustgasanestesi utan problem. Diagnosen Leigh syndrom ställdes.	Dog 5 dagar efter anestesi. Behandlingen avslutades. Diagnosen ställdes efter ingreppet †.
♀ 16/12 Ref 3	Hypotoni Laktacidosis	MR undersökning i narkos	?	Efter anestesi episod av cyanos och apne som krävde sjukhusvård.	Diagnos efter ingreppet
♀ 17 å Ref 4	Svårt sjuk väsande andning.	Gastrostomi + fundoduplikatio Oväntat lång knivtid	RSI • Propofol • TIVA • Vekuronium	Behövde respiratorvård 7 dagar efter ingreppet.	Sjukhusvårdad 59 dagar. Diagnosen känd innan
♂ 6 år Ref 5	Femur- fraktur. Vid tidigare anestesi 31 dagers sjh vård	Op femur- fraktur	Induktion Sevofluran. Cisatrakurium propofolinfusion.	Respirator vård 2 dygn	Diagnosen känd.
♀ 17 å Ref 6	Diagnos vid 12 års ålder Dystoni Pneumoni	Trakeotomi	Ketamin	Okomplicerat post op förlopp Hem dag 14	Diagnosen känd.
5 pat Ref 7		5 pat sövda 7 gångar för PEG	Induktion propofol. Propofol- sedering.	Utan komplikationer	Diagnosen känd

Referenser

1 Cooper

2: Grattan-Smith

3: Lopes,

4:Sasaki,

5: Kocamanoglu

6. Tan

7: Goz