



MELAS

Mitochondrial encephalomyopathy with lacticidosis and stroke-like episodes

Börja med att läsa dokumentet ”Mitochondriesjukdomar översikt och allmänna råd”.

Detta dokument är diagnosspecifik information för att använda i handläggningen av anestesi/graviditet/förlossning av patienter som har MELAS. 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

MELAS är en allvarlig progressiv mitkondriesjukdom med många olika symtom. De flesta har inte fullt utvecklad sjukdom utan sk *MELAS-spektrum* tillstånd med diabetes, hörselnedsättning och kortvuxenhet som vanliga symtom. Den allvarligaste formen karakteriseras av laktacidosis och *stroke like episodes* (SLE), ett tillstånd som karakteriseras av strokeliknande symtom och ger specifika förändringar på CT eller MR.

Obs blanda inte ihop *Stroke Like Episodes* (SLE) och Systemisk Lupus Erythematosus (SLE)

SYMPTOM

Exempel på symtom och tecken vid MELAS

Debut i barndom eller tidigt i vuxenlivet .
▲ Stroke like episodes Fokala neurologiska bortfallsymtom, Förändringar på MR som inte respekterar anatomiska gränser som förväntat. Detta är specifikt för en <i>stroke like episode</i>
Episoder av encefalopati
Endokrin svikt t.ex. diabetes
▲ Laktacidosis (kardinalsymtom)
▲ Epilepsi, och/eller demens
▲ Myopati (kardinalsymtom)
▲ Migränliknande svår huvudvärk
Kräkningar
Förstoppning → Pseudoileus Pseudoileus kan vara tecken på uppseglande strokelike episode
Hjärta: Kardiomyopati, arrytmier överledningsrubbingar
Njurpåverkan
Hörselnedsättning,
Psykiatriska symtom
Allteftersom sjukdomen progredierar kan ha symtom från andra organsystem utvecklas
▲ I histopatologisk undersökning ses ofta s.k. <i>red ragged fibres</i>

▲ = vanliga symtom och tecken



Det är stor bredd av symtomen och antalet symtomfria mutationsbärare är stort. Sannolikt skiljer sig symtombilden mellan MELAS orsakat av olika gener och mutationer.

Referenser, El-Hattab, Finsterer, HPO, Pia, Seed, Socialstyrelsen

Prevalens Patofysiologi Ärftlighet

Prevalens

Sjukdomsprevalens i Sverige skattas till 1-2/100 000.

Patofysiologi

MELAS mutationer orsakar ofta en dysfunktion i elektrontransportkedjan, mest vanligt i komplex I. Mutationen m.3243A>G är den vanligaste orsaken och leder till en minskad syntes av proteiner involverade i elektrontransportkedjan. Dessutom uppträder sannolikt en brist på NO (kväveoxid).

Ärftlighet

MELAS kan orsakas av mutationer i ett trettiotal gener. Den gemensamma faktorn är symtombilden. Ärftlighetsmönstret är vanligen mitokondriellt. I 80% av fallen orsakas sjukdomen av en mitokondriell mutation m.3243A>G mutation, som har en prevalens i befolkningen på 1/4200 (sic!) jämför prevalens av sjukdomen MELAS

Referens El-Hattab, Manwaring, Mtaweh Kaufman, Seed, Socialstyrelsen, Uusimaa

Behandling/Läkemedel

Bot saknas. Behandling inriktas på att lindra symtomen och motverka medicinska komplikationer. Ofta ges olika vitaminer, co-enzymmer och spårämnen.

Behandling av *stroke like episodes* v.g se stycket om intensivvård

ANESTESI

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

MELAS: Tillägg och kommentarer till de allmänna råden finns här

Enligt New Castle guidelines tolererar patienter som haft *stroke like episodes* ofta anestesi förvånande väl med hänsyn taget till sjukdomens karaktär. Anestisiriskerna är framförallt kopplade till epilepsi och komorbiditeter såsom hjärtpåverkan, muskelsvaghet med risk för andningssvikt eller aspiration och laktacidosis och elektrolytstörningar. Hyponatremi och ibland hyperkalemi kan uppträda även postoperativt. Anestesi under pågående *stroke like episode* är sannolikt förenat med kraftigt ökade risker (förf bedömning).

En induktionsdos propofol anses säker. Tiopental, bensodiazepiner och inhalationsinledning har också använts. Des/Iso/Sevo/ N₂O är rekommenderas för anestesiunderhåll vid generell anestesi, Patienterna kan ha ökad känslighet för olika anestesifarmaka, inte minst inhalationsanestetika. Detta hanteras dosanpassning.

- Litteraturen avråder helt från användning av propofolinfusion för underhåll av anestesi.
- Vid pågående *stroke like episode* och anestesi bör man mycket starkt överväga att avstå helt från propofol.

Referens Berzelaar, Gurrieri Hsieh 2017 o 2021, NC A, Parikh 2015 o 2017.

GRAVIDITET OCH FÖRLOSSNING

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

MELAS: Tillägg och kommentarer till de allmänna råden finns nedan

Ökade graviditets och förlossningsrisker risker vid alla olika mutationer som kan orsaka *stroke like episodes*. Graviditet och förlossning bör planeras multiprofessionellt av obstetiker, neurolog, anesthesiolog och neonatolog. Patienterna bör följas noga.

Kvinnor med MELAS och även anlagsbärande kvinnor (m.A>G3243) har en statistiskt ökad risk för graviditets- och förlossningskomplikationer. Mutationen m.A>G3243 är sjukdoms orsakande hos 80% av MELAS fallen. Hur stora riskerna är med andra mer sällsynta mutationer är okänt, men bäst är att utgå från ökade risker.

Tabell Graviditets- och förlossningskomplikationer hos patienter med MELAS sjukdom orsakat av m.A<G 3243 och symtomfria anlagsbärare

	Graviditet vid Mitokondriesjukdom orsakad av m.A<G 3243 mutationen	Graviditet hos Bärare av m.A<G 3243 mutationen
Diabetes	16%	11%
Preeklampsi	-	12%
Hypertoni	35%	-
Andningsproblem	11%	-
Partus Normalis	50%	-
"Emergency" sectio	25%	-
Gravidetslängd < 37v	53%	23%
Intrauterin död	-	4%
Antal graviditeter	n=52	n=98
Författare	Feeney 2015	deLaat 2015

MgSO₄

MgSO₄ kan förvärra en muskelsvaghet och orsaka andningsdepression.

Om MgSO₄ iv används för behandling av t.ex. preeklampsi, måste man ha observans och beredskap för andningsdepression orsakad av MgSO₄ utlöst muskelsvaghet. Detta fenomen kan uppstå även vid terapeutiska koncentrationer.

Referens Balachandran, Feeney. deLaat, Moriarty, NC G

INTENSIVVÅRD

Behandling av *stroke like episode* SLE.

Behandling bör alltid ske i samråd med mitokondriespecialist.

Stroke like episode Vård på intensivvårdsavdelning rekommenderas vid

- Generaliserat konvulsivt status epileptikus
- Frekventa fokala motoriska anfall med genombrott av generaliserade kramper som inte svarar på anti-epileptika i.v.
- Allvarlig encefalopati med medvetandepåverkan och risk för aspiration
- Fokala motoriska kramper med bevarat medvetande men som inte svarar på intravenös behandling (bensodiazepiner och två anti-epileptika i.v.)

Undersökningar vid Stroke Like Episode

Lab undersökningar

- Hb, Vita Diff
- Kreatinin Na, K, Cl, Mg
- Leverstatus
- Blodsocker HbA1c (vid diabetes)
- Laktat (utan stas el arteriellt)
- Blodgas om högt laktat eller andningspåverkan
- CRP
- Blododling, Urinodling
- Om patienten står på anti epileptika - mät koncentrationen
- Koagulationsstatus framför allt om POLG mutation
- CK, myoglobin

Röntgen och klin fys

- MR skalle (skall inkludera (T1, T2, FLAIR, DWI och ADC)
- EEG
- Rtg Pulm om aspirationspneumoni misstänks
- Rtg Buköversikt vid misstanke om pseudoobstruktion av tarmen.
- Pseudoobstruktion kan vara ett första tecken på ett metabolt skov.

Referenser Ng 2019, Stefanetti

Åtgärder

- Bensodiazepiner är förstahandsval vid behandling av status epileptikus.
- Nutrition och energitillförsel är mycket viktigt då sjukdomen i sig innebär en försämrad energiomsättningen. Följ blodsocker. Eftersträva normoglykemi
- Elektrolytstörningar ffa hyponatremi ibland hyperkalemi förekommer ofta i det perioperativt/IVA förloppet. Kontrollera elektrolyter
- Vid användning av sondnäring, gör en bedömning av aspirationsrisken. Vid total parenteral nutrition var försiktig med fetttillförseln och monitorera triglycerider
- Allvarliga psykiatriska symptom kan uppträda under en *stroke like episode*. Vid tillförsel av antipsykotika skall patienten vara EKG övervakad pga. risken för arytmier. Detta gäller speciellt vid m.A>G 3243.
- Vid allvarlig acidosis (pH<7,1) kan natriumbikarbonat användas med försiktighet.
- Håll patienten normovolem, normoterm.

LÄKEMEDEL

Det finns inga medel som har en statistisk säkerställd effekt vid behandling av *stroke like episode*. En orsak är att det är mycket svårt att göra statistiskt tillförlitliga studier.

- **L-arginin** iv rekommenderas i flera artiklar men i nyare litteratur går åsikterna isär.
 - Vissa artiklar avstår från att ge några rekommendationer beroende på att tillförlitliga studier saknas.
 - Andra rekommenderar snabb tillförsel efter symtomdebut med utvärdering efter tre dagar,
 - Följ syra-bas vid argininbehandling, en del patienter utvecklar metabol acidosis
- **Dikloracetat** sänker effektivt laktat och är ett annat ovanligt och potent farmaka som inte används så mycket nu pga. möjlig risk för neuropati vid långtidsanvändning. Preparatet kan vara ett tillfälligt alternativ.
-

Referenser Parikh 2015, 2016, Stefanetti,

Dagkirurgi och sedering

Individuell bedömning. Alltid under anesthesiologiska direkta ansvar och på operationsavdelning eller plats med omedelbar tillgång till operationsavdelningens utrustning.



Referenser

- **Balachandran** et al, Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) syndrome in pregnancy *BMJ Case Rep* . 2021 Apr 7;14(4):e235111
- **El-Hattab AW** et al. MELAS syndrome: Clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. *Mol Genet Metab*. 2015 Sep-Oct;116(1-2):4-12
- **Feeney CL** et al. A case-comparison study of pregnant women with mitochondrial disease - what to expect? *BJOG*. 2019 Oct;126(11):1380-1389
- **Finsterer J**. Mitochondrial metabolic stroke: Phenotype and genetics of stroke-like episodes. *J Neurol Sci*. 2019 May 15;400:135-141
- **Gurrieri** et al. Anesthetic considerations in mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes syndrome: a case series. *Can J Anaesth* . 2011 Aug;58(8):751-63
- **HPO The Human Phenotype Ontology** <https://hpo.jax.org/app> Sökterm MELAS
- **Kaufmann** et al. Natural history of MELAS associated with mitochondrial DNA m.3243A>G genotype. *Neurology*. 2011;77(22):1965-1971
- **Manwaring**. Population prevalence of the MELAS A3243G mutation. *Mitochondrion* 7 (2007) 230–233
- **Mtaweh H e** al. Effect of a single dose of propofol and lack of dextrose administration in a child with mitochondrial disease: a case report. *J Child Neurol*. 2014 Aug;29(8)
- **Ng et al**. Consensus-based statements for the management of mitochondrial stroke-like episodes *Wellcome Open Res* . 2019 Dec 13;4:201. doi: 10.12688/wellcomeopenres.15599.1. eCollection 2019
- **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>
- **NC G** Newcastle Mitochondrial Disease Guidelines Pregnancy in Mitochondrial Disease <https://www.newcastle-mitochondria.com/wp-content/uploads/2016/03/Pregnancy-Guidelines.pdf>
- **Pia S**, et al. Melas Syndrome. [Updated 2022 Jul 4]. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532959/>
- **Seed** et al. Molecular and neurological features of MELAS syndrome in paediatric patients: A case series and review of the literature. *Mol Genet Genomic Med* . 2022 Jul;10(7):e1955.
- **Socialstyrelsen** Socialstyrelsen sällsynta hälsotillstånd MELAS
<https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/omraden/sallsynta-halsotillstand>
- **Stefanetti** et al. L-Arginine in Mitochondrial Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like Episodes: A Systematic Review *Neurology* . 2022 Jun 7;98(23):e2318-e2328
- **Uusimaa J**, Moilanen JS, Vainionpää L, et al. Prevalence, segregation, and phenotype of the mitochondrial DNA 3243A>G mutation in children. *Ann Neurol*. 2007;62(3):278-287.