



# MITOKONDRIESJUKDOMAR ÖVERSIKT OCH ALLMÄNNA RÅD

Detta är inte ett vårdprogram baserat på kontrollerade studier. Sådant finns inte för dessa ovanliga sjukdomar.

Detta dokument är råd för beslutsfattandets svåra konst. Råden är baserade på tillgänglig litteratur, fallbeskrivningar, patofysiologisk och genetisk kunskap. 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 klinisk situation.

Sidan 2 är "Akutsida" ger råd att använda i mycket akuta sammanhang, där det är fara i dröjsmål.

Detta dokument är om Kompletterande specifika råd för flera diagnoser finns i separata dokument, Dessa kan nås via länkar på sidan 6 eller i menyn på SFAIs hemsida.

(<https://sfai.se/riktlinje/medicinska-rad-och-riktlinjer/anestesi/perifera-arftliga-neuromuskulara-sjukdomar/>).

Hoppas dessa råd kan vara till hjälp

Gunilla Islander (Anestesi och intensivvård) Överläkare emerita, docent. Skånes Universitetssjukhus Lund 2023-11-17/GI

Mitokondriesjukdom är en grupp relativt ovanliga sjukdomar, med stor klinisk bredd, Sjukdomarna orsakas av dysfunktion i mitokondrierna. Symptomen drabbar primärt metabolt aktiva organ.

## Prevalens

Prevalensen mitokondriesjukdomar skattas till 10/100 000. Många sjukdomar är troligen underdiagnostiserade. Prevalensen för mutationer som potentiellt kan orsaka mitokondriesjukdomar är långt högre.

Referens Manwaring, SoS

## INNEHÅLLSFÖRTECKNING. Klicka fram till önskat ställe

<b>AKUTSIDA</b> .....	2	Preoperativt .....	7
Namn .....	3	Blodtomt fält .....	8
Patofysiologi .....	3	Peroperativt .....	8
<b>KLINIK</b> .....	<b>3</b>	Anestesi-läkemedel .....	8
Behandling .....	4	Generell anestesi .....	9
Farmakologiska farligheter .....	4	Regionalanestesi .....	10
<b>PREOPERATIV BEDÖMNING</b> .....	<b>4</b>	<b>POSTOPERATIV VÅRD</b> .....	<b>10</b>
Riskbedömning mitokondriesjukdomar .....	4	<b>GRAVIDITET och FÖRLOSSNING</b> .....	<b>11</b>
Muskelbiopsier .....	5	<b>Intensivvård</b> .....	<b>13</b>
Anestesikomplikationer .....	5	<b>REFERENSER</b> .....	<b>13</b>
Olika sjukdomsgrupper och risker .....	6	.....	20
<b>PERIOPERATIV HANDLÄGGNING</b> .....	<b>7</b>		



# AKUTSIDA

Detta är mycket kortfattad information som är tänkt att användas när det är mycket bråttom och tid saknas för att skaffa mer information.

Om specifik diagnos saknas, försök ta reda på den, så fort tillfälle gives. Läs på.

## Anestesi

**Lab snarast:** Hb, elektrolyter, blodgas inkl. laktat EKG. Mycket generös indikation på andra prover

### Målsättning

- Normotermi, normovolemi, normoglykemi gäller allt; generell och regional anestesi samt sedering.

### Vätskor

- Glukos (5)-10% med elektrolyter skall gå redan vid induktion. Justera blodsocker med insulin.
- Om patienten står på **ketogen kost ge inte glukos**. Kontrollera blodsocker ofta. Kontakta neurolog snarast möjligt.

## Generell anestesi

### Induktion:

- **Propofol** tiopental är ett bra alternativ. En induktionsdos propofol anses säker men om patienten är mycket metabolt dekompenenserad överväg tiopental eller annan induktionsmetod.

### Relaxation:

- **Rokuronium** reversera med **sugammadex**.
  - Kontrollera reversering både med TOF och klinisk bedömning.

### Underhåll:

- **Sevofluran** eller **isofluran**. Fördel är att de kan monitoreras.
- Opioid. **Lustgas** kan användas. Dexmedetomidin har använts utan problem
- Använd **inte** propofolinfusion.
- Ingen ökad risk för MH känslighet, samma risk som för normalpopulationen

## Regional anestesi

- Monitorering som för generell anestesi.

## Postoperativt

- Individuell bedömning. Vid akut operation bör man övervaka 24 timmar, men undantag kan finnas.
- Förhöjd risk för postoperativa komplikationer.

## Obstetrik

- Ökad risk för obstetriska komplikationer för många diagnoser.
- **Sektio:** spinal om möjligt. Om generell anestesi se ovan

## ANTECKNINGAR

## Introduktion mitokondriesjukdomar

Mitokondriesjukdomar är en kliniskt och genetisk heterogen grupp av många olika sjukdomar vars orsak är mitokondriedysfunktion. Mitokondrier finns i varierande mängd i alla celler. Mitokondriesjukdomar drabbar framför allt metabolt aktiva organ och det kan drabba ett men oftast flera organsystem. Följdsymtom kan drabba ytterligare organsystem och ge t.ex. kontrakturer och skolios.

[LÄNK](#) till tabell över olika symtom

Referens Ng 2016, Socialstyrelsen

## Namn

”Namngivning”/indelning av mitokondriesjukdomar är inte kristallklar. Namnet kan vara baserat på patofysiologi, genetik eller egennamn. Det finns sjukdomar som inte finns med här beroende på att de är extremt sällsynta eller information saknas. Nya sjukdomar tillkommer.

På sidan 6 finns en gruppering av sjukdomarna i olika grupper som har något gemensamt såsom patofysiologi eller genetik. Där finns också författarens subjektiva riskgradering som baserats på tillgängliga fallrapporter patofysiologi.

[LÄNK](#) till information olika sjukdomsgrupper

## GENETIK

Ärftligheten av mitokondriesjukdomar är komplex. Nedärvning sker både med mitokondriellt (m.DNA) och nukelärt DNA (n.DNA) och olika ärftlighetsmönster.

[LÄNK](#): till ytterligare information om genetik

Referens Chinnery, Gorman, Socialstyrelsen

## PATOFYSIOLOGI

Mitokondrierna är cellernas ”kraftverk”, som producerar energi i form av ATP. Kolhydrater och fett är mitokondriens bränsle. Vid mitokondriesjukdomar kan cellernas energireserver vara små eller t.o.m. obefintliga. Mitokondriedysfunktion ökar risken för anaerob metabolism, laktacidosis och organsvikt i metabolt aktiva organ och följdverkningar av detta.

Mitokondriesjukdomar kan för narkosläkaren grovt delas in i tre grupper.

- Fel i elektrontransportkedjan.
- Fel i fettsyrametabolismen ( $\beta$ -oxidation)
- Övrigt

[LÄNK](#): Bild över mitokondriemetabolism

Referens Socialstyrelsen, Suomalainen

## KLINIK

Den kliniska bredden på symtom vid mitokondriesjukdom är mycket stor, alltifrån intrauterin/neonatal debut av livshotande sjukdom till symtomfria anlagsbärare. Många olika symtom från olika organsystem innebär svårigheter i diagnostiken.

Mitokondriesjukdomar kan ”debutera” som en komplikation vid anestesi/gravitetet/förlossning.

[LÄNK](#) till exempel på symtom vid mitokondriesjukdomar

[LÄNK](#): till tabell med exempel på symtom som kan innebära ökad risk

Referens Chinnery, Ng 2016, Shapira, Socialstyrelsen

## BEHANDLING

Det finns ännu ingen bot. Behandlingsmöjligheterna är symtomatisk stöttande behandling t.ex., symtomatisk farmakologisk behandling, sjukgymnastik samt kosttillskott av olika slag t.ex. vitaminer, coenzym Q, L-Carnitin.

Forskningen är intensiv t.ex. inom ”genetisk behandling” och nya farmaka.

**Referens** Bottani, Hsieh 2017

## FARMAKOLOGISKA FARLIGHETER

Det finns många rapporter om ökad känslighet för olika läkemedel.

Läkemedel att notera är

- **Valproat** som kan ge svåra/dödande leverskador samt
- **Propofol** som påverkar mitokondriefunktionen på fyra sätt  
Med största sannolikhet är det mycket stor skillnad i känsligheten för propofol mellan olika diagnoser,
- **MgSO<sub>4</sub>** kan orsaka muskelsvaghet, vilket kan uppträda vid terapeutiska koncentrationer.  
Man bör ha uppmärksamhet och beredskap på muskelsvaghet.

**LÄNK:** till tabell läkemedel

**Referens** Bersselaar, deVries, Hans

### Ett observandum:

I en riktlinje påpekas att vistelse på hög höjd eller flygning kan orsaka en akut eller subakut hypobarisk hypoxi som kan orsaka försämring speciellt vid hjärt- eller andningssvikt. Mitokondrier har en central roll i ”hanteringen” av hypoxi. Bevis saknas men en amerikansk riktlinje rekommenderar observans och beredskap.

*Info:* Kabintryck vid trafikflyg motsvarar vistelse på 2450 m.ö.h.(0,75 atm).

**Referens** Parikh 2017, Transportstyrelsen (info om kabintryck)

### Typisk kirurgi/annan orsak till anestesi

T.ex. Pacemaker, katarakt, kochleaimplantat, muskelbiopsier, ortopedisk kirurgi, bukkirurgi, kejsarsnitt.

## PREOPERATIV BEDÖMNING

I de allra flesta fall är det klokt att diskutera med ansvarig neurolog/mitokondriespecialist. En multidisciplinär bedömning bör göras på generös indikation.

### Riskbedömning mitokondriesjukdomar

Riskbedömning är av största betydelse. Riskerna vid anestesi/graviditet/förlossning kan variera mycket och ibland vara överraskande.

Patienter med mitokondriesjukdom som grupp betraktat, har en signifikant ökad risk för komplikationer orsakade av anestesi/graviditet/förlossning. Anestesi tolereras ofta väl men katastrofala anestesikomplikationer förekommer och kan uppträda även sent i det postoperativa skedet. Alla kända anestesimetoder och läkemedel har använts med olika utfall.

På diagnosnivå, kan man, baserat på antal fallbeskrivningar och patofysiologi, förutsätta att det är mycket stora riskskillnader mellan olika diagnoser. Men statistiskt robusta studier är svåra att göra. Det är därför mycket viktigt att göra en riskbedömning baserat på all tillgänglig information diagnos, anamnes och symptom.

Sjukdomar med debut i unga år är nästan alltid allvarligare, med mer generaliserade symptom och snabbare progress. Mitokondriesjukdomar kan ”debutera” som komplikation under anestesi graviditet eller förlossning.

Det finns nästan inga fallrapporter om mitokondrierelaterade anestesireaktioner hos äldre patienter, sannolikt är mitokondrieorsakad anestesirisk lägre.

Se sidan 6 för olika diagnoser och risker.

[LÄNK](#) till tabell över symptom som kan innebära ökad risk

### Bedömningsskala

I litteraturen har bedömningsskalan NARCO SS rekommenderats kunna vara till hjälp.

[LÄNK](#) till NARCO SS

**Referenser** NC A, Parikh 2017, Hsieh 2017, Malviya Smith, van den Bersselaar

## MUSKELBIOPSIER

En vanlig fråga är vilka är riskerna vid muskelbiopsi under narkos?

Fyra artiklar rapporterar totalt 291 anestasier till 254 patienter (barn). Det uppträdde inga allvarliga anestesirelaterade komplikationer. Ålder på patienterna var 290 patienter under 18 år och en patient 58 år. Dessa patienter var i gott skick vid biopsin.

Det finns många fallbeskrivningar om komplikationer och död i samband med anestesi när patienten varit försämrad i sitt allmänntillstånd.

**Referens** Driessen, Footitt, Hsieh, Gurrieri

## ANESTESIKOMPLIKATIONER

Anestesikomplikationer uppträder oftast, men inte alltid i följande situationer

- Hos patienter med allvarliga pågående symptom innan anestesi (se t.ex. fallbeskrivningar i filen Leighs syndrom) .
- Patienter som inte fått glukostillförsel under anestesi.

**Referens:** Mtaweh, Roe, Saettele

## Olika sjukdomsgrupper och anestisirisker

**+?** anger författarens bedömning av anestisirisker

Diagnos/Diagnoser			Graviditet/förlossnings-
-------------------	--	--	--------------------------

### FEL I OCH KRINGELEKTRONTRANSPORTKEDJAN

Sjukdomar i elektron-transportkedjan	+++	<a href="#">LÄNK</a>	Litteraturen sparsam	Litteratur saknas Förutsatt ökad risk
Leighs syndrom	+++	<a href="#">LÄNK</a>	Postop hjärnstamsnekros har beskrivits hos svårt sjuka	Litteratur saknas. Förutsatt ökad risk
MELAS	++(?)	<a href="#">LÄNK</a>	Risker är kopplade till epilepsi och komorbiditer.	Ökade graviditetsrisker Ökade risker för preeklampsi och prematur förlossning
MERRF	?	<a href="#">LÄNK</a>	Se översiktsdokumentet	Litteratur saknas Förutsatt ökad risk
NARP	++	<a href="#">LÄNK</a>	Kan orsaka Leighs syndrom	Litteratur saknas Förutsatt ökad risk
POLG sjukdomar	+++	<a href="#">LÄNK</a>	Mycket hög anestisirisk. <b>Status epileptikus</b>	Staus epileptikus vanligt. Debut eller försämring under graviditet

### FEL I FETTSYRAOMSÄTTNINGEN ( $\beta$ -oxidationen)

Fel i fettsyra-omsättningen ( $\beta$ -oxidationen)	+++	<a href="#">LÄNK</a>	Induktionsdos av propofol anses OK. Om möjligt troligen klokt avstå t.ex vid allvarlig AFLP	Kraftigt ökad risk för AFLP och HELLP syndrom
---	-----	----------------------	---	---

### SJUKDOMAR ORSAKADE AV DELETIONER I MITOKONDRIE-DNA

Kearn Sayrs syndrom CEP, CPEO Pearsons syndrom	++	<a href="#">LÄNK</a>	KSS CPEO Arytmier inkl AVIII Pearsons - infektionskänsliga	Graviditetshypertension och preklampsi beskrivet. Ökad risk för sektion
--	----	----------------------	---	---

### "PYRUVATSJUKDOMAR"

Pyruvatdehydrogenas- brist	?	<a href="#">LÄNK</a>	Kan orsaka Leighs syndrom	Fostret kan diagnostiseras med MR. Förutsatt ökad risk för graviditets och förlossning komplikationer
Pyruvatkarboxylas brist	?	<a href="#">LÄNK</a>	Litteratur saknas Förutsatt ökad risk	Litteratur saknas. Förutsatt ökad risk. Kontroll av metabolt status under graviditet och förlossning

### "ÖVRIGT"

Barths syndrom Fel på cardiolipin	++	<a href="#">LÄNK</a>	Kardiomyopatier. Arytmier. Infektionsrisk	Pojkfoster hög risk för hjärtsvikt, hydrops och intrauterin fosterdöd
MEPAN	?	<a href="#">LÄNK</a>	Litteratur saknas. Disk med ansvarig neurolog	Litteratur saknas. Förutsatt ökad risk
MNGIE	+++?	<a href="#">LÄNK</a>	Ofta kakexi. Risk för aspiration	Förbättring under graviditet!

Fortsättning på nästa sida

## SJUKDOMAR SOM FRAMFÖR ALLT DRABBAR N OPTICUS

Lebers hereditära optikusneuropati. LHON och LHON plus	<a href="#">LÄNK</a>	LHON drabbar enbart opticus-nerven LHON+ har symtom från CNS eller hjärta.	Litteratur saknas. ←
Autosomt dominant optikusneuropati DOA, ADOA, ADOA plus	<a href="#">LÄNK</a>	DOA och DOA plus drabbar enbart optikusnerven. ADOA plus (20%) av patienterna har extraokulära symtom. Gör en riskbedömning	Litteratur saknas. ←

Referens Duran, Feingold, NC A, NC G, Ng 2015, Regitz-Zagrosek

### Laboratorieundersökningar preoperativt.

Prover som rekommenderas tas på alla markeras i **fetstil**.

(Undantag kan finnas t,ex, för sjukdom som bara drabbar n optikus.)

Laboratorieundersökningar	
<b>Hb, vita, trombocyter</b>	<b>Blodsocker, ev Hb1Ac</b>
<b>Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup></b>	<b>Leverstatus</b>
<b>CK, Myoglobin</b> Utgångsvärde vid misstanke om rbdomyolys.	Laktat taget utan stas eller arteriellt om debut < 30 åå, myopati eller ansträngnings-intolerans
<b>EKG på alla. Preexitation?</b>	EKO karddiografi på vid indikation liksom ProBNP
Övriga undersökningar på vid indikation. Vissa författare rekommenderar <b>spirometri på alla (FVC liggande och stående)</b> . Övriga undersökningar på vid indikation.	
Rtg buköversikt vid bukkirurgi vid pseudoileussympptom där kroniskt dilaterade tarmar finns. bilden kan behövas som utgångsbild	

Referenser NC A

## PERIOPERATIV HANDLÄGGNING

### PREOPERATIVT

- Ingen kaloribrist, normoterm, normovolem vid anestesistart-
- Patienter bör gå först på programmet. Ju sjukare desto viktigare.
- Fastetiden skall respekteras och minimeras. Om fastetiden överstiger 4 timmar sätt Glukos med elektrolyter iv.
  - Preoperativa klara näringslösningar som innehåller fruktos t.ex. *Nutricia Preop* bör inte ges innan anestesi om patienten har en svår sjukdom. Fruktos kan inte utnyttjas direkt utan måste metaboliseras till glukos först.
- En del patienter kan behöva glukos 10% med elektrolyter över natten.

- Generös indikation för aspirationsprofylax. Följ gängse rutiner.
  - NaCitrat kan vara ett komplement/alternativ. Man kan utnyttja NaCitrat till att både höja pH i både magsäck och blod (vanligt dos)
    - NaCitrat kan användas för att behandla acidosis
    - Eftersom det höjer pH bör det ha viss hämmande effekt på utveckling av acidosis. Detta baseras på patofysiologi och farmakologi. Litteratur saknas.

## Preoperativt övriga åtgärder

- Laktacidosis utlösande faktorer skall behandlas snabbt och kraftfullt om möjligt innan anestesistart.
  - Behandla infektioner.
  - Feber bör sänkas innan anestesistart
    - Både farmakologiska och icke-farmakologiska (t.ex. kylning med ”varmluftsvärmning” Bair hugger) metoder kan användas.
    - Använd **inte** dubbel dos av paracetamol då det kan ge leverpåverkan.  
**Referenser** Bersselaare, Danhauser, Kynes, Hsieh 2017, Hsieh 2021, Parikh 2015. Roe, Softic, Niven, Mtaweh, Ørngreen, Sessler

## Malign Hypertermikänslighet

Mitokondriesjukdom är **inte** kopplat till MH känslighet utan risken för en MH reaktion är samma som för normalbefolkningen.

**Referens** Fotitt

## Blodtomt fält

Om möjligt avstå från blodtomt fält eller om nödvändigt, minimera tiden. När blodflödet släpps på frisläpps sura metaboliter vilket kan förvärra eller orsaka acidosis.

**Referens** Hsieh 2017

## Premedicinering/preoperativa förberedelser

Fortsätt ordinarie medicinering, inklusive kosttillskott fram till fasta.

Om patienten har god effekt av karnitin bör man överväga att ge karnitin iv preoperativt.

**Referens** Hsieh 2017

## PEROPERATIVT

### Målsättning

- Håll saturation, normotermi, normoglykemi, normovolemi, normalt pH
- Förebygg shivering och postoperativt illamående. Shivering innebär en metabol belastning.

### Monitorering under anestesi

- Standardmonitorering. Artärnål och övrig monitorering på generös indikation.
- Följ glukos, laktat ev. elektrolyter (elektrolyter alltid vid MELAS).
  - Tempmätning centralt (esofagus, rektum, blåsa, v cava). Perifer tempmätning är inte tillförlitligt. Vid mycket snabba ingrepp kan man mäta före och efter.
  - Använd varmluftstäckor t.ex. Bairhugger som ger möjlighet att reglera temperaturen både uppåt och neråt.

**Referenser** Hsieh 2017, Niven, Sessler

## ANESTESILÄKEMEDEL

Alla anestesiläkemedel påverkar mitokondrierna mer eller mindre.

[LÄNK](#) till information om läkemedel



## Propofol

- En induktionsdos propofol bedöms i litteraturen vara säkert.
  - Det kan finnas situationer baserat på teoretiska grunder kan vara klokt att helt avstå från propofol- T.ex vid allvarliga symtom vid sjukdomar i fettsyracykeln.
- Nyare litteratur avråder från anestesiunderhåll med propofol. Men riskerna kan sannolikt variera mellan diagnoser.
  - Vid ingrepp på en patient med mitokondriesjukdom som innebär stor risk och där en längre totalintravenös anestesi (TIVA) är den enda möjliga anestesimetoden för det ingrepp som skall göras (t.ex vissa intratrakeala ingrepp). Monitorera då laktat, triglycerider och myoglobin peroperativt för att tidigt upptäcka metabol dekomensation.
- Risken för propofol infusion syndrom är sannolikt ökad

Det finns ingen anestesimetod som garanterar komplikationsfritt utfall.

**Referenser** de Vries Driessen, Morgan, NC A, Hsie 2017 o 2021, Kynes, Parikh 2017, Savard, van den Berselaar.

## Potenta inhalationsanestetika (sevofluran, isofluran, desfluran)

Dessa gaser metaboliseras till ringa grad, kan monitoreras kontinuerligt och elimineras snabbt ut via lungorna. Mitokondrierna återfår sin ”normala” funktion, mer förutsägbart och relativt snabbt.

MAC kan vara lägre pga. inhibition av komplex I. Patienter med mutation i komplex I har halverat MAC.

Eventuell ökad känslighet kan hanteras med dosanpassning.

Lustgas kan vara ett bra komplement och det finns ingen ökad känslighet.

**Referens** Hsieh 2017

## Muskelrelaxantia

Anslagstid känslighet och effektduration kan avvika från det normala.

Den neuromuskulära transmissionen kan vara påverkad. Upptäckten är ny och vilken klinisk betydelse det har vid anestesi är inte känt med är sannolikt kliniskt betydelsefullt i vissa situationer.

[LÄNK](#) till mer detaljerad information om relaxantia

**Referens** Braz 2021

## Övriga anestesiläkemedel

Ökad känslighet för andra läkemedel t.ex. opioider och bensodiazepiner kan förekomma.

En ökad känslighet kan oftast hanteras med dositering.

**Referens** Hsieh 2017

## GENERELL ANESTESI

### Intravenös vätska

- Kontinuerlig glukostillförsel (5)-10% med elektrolyter och varma vätskor.

**Referens** Hsieh 2017, Mtaweh, Roe

### Induktion:

- Propofol (endast induktionsdos)
- Tiopental, Bensodiazepiner, Ketamin bedöms vara säkra
- Sevoran kan vara ett alternativ

**Referens** NC A, Hsieh, Kynes, van den Berselaar



## Underhåll:

### Förstahandsval

- Potenta inhalationsanestetika t.ex sevofluran
- Lustgas har synergistisk effekt och försvinner mycket snabbt ur kroppen. Kan användas.
- Remifentanil vid korta till medellånga ingrepp. För långa ingrepp kan andra val göras
- Dexmedetomidin har använts som "tillägg".

Referens deVries, Kam, Kynes, Niezgod

## Intubation/Relaxation/Reversering:

**Intubation** Svårigheter kan förekomma vid t.ex. kontrakturer.

**Relaxation.** Rokuron.

**Reversering.** Sugammadex.

Reversera alltid för att minimera risken för postoperativ andningsdepression. Monitorera relaxationen men använd inte TOF alltför ofta på en myopatisk muskel, då TOF svaret kan bli svårtolkat. Komplettera med en klinisk bedömning. Använd inte neostigmin.

## REGIONALANESTESI

- Vätskor och temperaturkontroll etc. samma som för generell anestesi.
- Regionalanestesi rekommenderas som ett bra val i nya europeiska riktlinjer. I en del äldre arbeten varnar man för stressreaktioner.
  - Regionalanestesi är ingen garanti för att komplikationer inte skall uppstå
- Bupivakain: Översiktsartiklar och riktlinjer har ingen avrådan. Men baserat på fallbeskrivningar och patofysiologiska studier avråder vissa författare från användning av vid defekter i fettsyracykeln. Bupivakain kan ge ökad känslighet för bupivakains myokardtoxiska effekt. Det är oklart hur stor risken är.

Referens Beeselaar, deVries, Niezgod, Weinberg 1997, 2000

## POSTOPERATIV VÅRD

- Övervakning bör ske på postoperativ avdelning/IVA med tillgång till lämplig monitorering. Minimum: SaO<sub>2</sub>, EKG, I vissa fall kan CO<sub>2</sub> (TcCO<sub>2</sub>) vara till hjälp.
- Flera riktlinjer rekommenderar 24 h övervakning, Detta är sannolikt inte nödvändigt i alla situationer t.ex är muskelbiopsier beskrivna polikliniskt.
- Alla patienter med allvarlig sjukdom och metabol dekomensation i anamnesen bör övervakas minst 24h på postoperativ avdelning. Exempel är Leighs syndrom MELAS.
- Gastrointestinal dysmotilitet och pseudolileus kan uppträda och ge problem. Pseudoileus kan vara ett prodromalsymtom för metabol dekomensation vid t.ex. MELAS.

Referens Grattan-Smith, Kynes 2018, NC A

## Dagkirurgi

Individuell bedömning.

Bedömning baseras förutom på diagnos, klinisk bild på om det är rutinprocedur för avdelningen eller inte.

## Sedering

Bedömning som vid anestesi. Skall alltid ske under anestesiloggs ansvar och med beredskap och monitorering. Postoperativ vård se ovan,

# GRAVIDITET och FÖRLOSSNING

Graviditet och förlossning innebär en period av mycket stora fysiologiska förändringar som kan medföra speciella risker för mor och barn.

Riskerna är relaterade till mammans diagnos och symtomatologi. I vissa fall är barnets status också av betydelse för mammans symptom. En multidisciplinär planering av graviditet och förlossning bör göras och ingen möda bör sparas för att identifiera rätt diagnos

Vid en del diagnoser är riskerna allvarliga och kan vara ett hot för både mammans och barnets liv. Vid en del diagnoser är sannolikt graviditet en omöjlighet.

**Tabell Graviditetsrisker** vid några diagnoser.  
(mer information finns i dokumenten för de allra flesta sjukdomarna).

Diagnos	Graviditetsrisk	Referens
MELAS	Preeklampsi, prematur förlossning, grav diabetes, m.m. 53% förlösta innan v 37, 50% normal vaginal förlossning 25% akuta sektio Många barn behöver resuscitation	de Laat Feeney
POLG	De flesta blir försämrade under graviditet. 40% utvecklar status epileptikus 20% utvecklar leverpåverkan	Hikmat
<b>Fel på fatty <math>\beta</math> oxidation</b> Fettsyracykeln <b>Diagnoser</b> LCAD, LCHAD, SCHAD, SCAD, SCADD VCLAD, VLCAD.	<b>Kraftigt ökad risk för</b> <b>AFLP</b> Acute fatty liver during pregnancy <b>HELLP</b> Hemolysis, Elevated liver Enzymes, and Low Platelets Även heterozygota mammor löper ökad risk för AFLP och HELLP	Naothavorn Ramanathan Vishnavath

**Referenser** Bell, de Laat, Feeney, Ko, NC G, Parikh 2017, Santoro, Say.

## Utredning och planering av graviditet/förlossning anpassas till diagnos.

Planeringen och riskbedömning av graviditet och förlossning skall göras multidisciplinärt och baseras på diagnos, sjukdomens allvarlighetsgrad, mammans symptom och för vissa diagnoser även barnets kön eller om mamman är heterozygot symptomfri bärare.

Förlossningen innebär en ökad belastning på metabolism. Hos patienter med mitokondriesjukdom kan det leda till energibrist vilket innebär risk för uttröttnings och i slutändan laktacidosis. Bedömning bör göras med avseende på om glukostillförsel p.o. eller i.v. skall ges under förlossningen.

**Referens:** Karaa

## Andning:

När fundus uteri står högt orsakar det en diastas i diafragmamuskulaturen, vilket kan försämra andningen.

### Cirkulation:

- Patienter hypertrofisk kardiomyopati tolererar ofta graviditet bra. Betablockad bör fortsätta under graviditeten. Kontrollera betablockaden
  - Om betablockad har getts under graviditet är risken för hypoglykemi och/eller bradykardi hos barnet ökad.
- Vid dilaterad kardiomyopati är risken för försämring av vänsterkammarmfunktionen stor.
  - Om dilaterad kardiomyopati finns i mammans släkt är risken för peripartum kardiomyopati ökad.
- All farmakologisk behandling av kardiomyopati bör skötas av specialintresserad kardiolog. ACE hämmare och ARB är kontraindicerat under graviditet.

**Referens:** Bateman, NC G, Regitz-Zagrosek

### Risken för graviditetsdiabetes är förhöjd vid många av diagnoserna.

- Behandlas enligt gängse rutiner. Ge inte metformin.

## PREEKLAMPSI

Risken för preeklampsi är med största sannolikhet ökad vid många diagnoser. Detta baseras på patofysiologisk bedömning. Säkra siffror saknas med ett undantag MELAS.

- $MgSO_4$  i.v. vid behandling av preeklampsi kan orsaka uttalad muskelsvaghet orsakande andningssvikt. Detta fenomen har rapporterats redan vid terapeutiska  $Mg^{2+}$  koncentrationer. Fenomenet verkar inte vara vanligt, men är väl beskrivet. Om  $MgSO_4$  används skall det vara under övervakning och med beredskap att behandla andningssvikt. Störst risk vid sjukdomar med paralytiska symtom.

**Referens** Hosono, Moriarty, NC G

## Förlossning

Mitokondriesjukdom i sig är ingen indikation för sektio.

### Förlossningsanalgesi

Epidural sänker metabolismen under förlossningsarbete med cirka 25%, vilket kan vara en fördel.

### Sektio

Sektio: spinal anestesi är förstahandsval.

Vid generell anestesi följ råden för generell anestesi (tiopental eller propofol, rokuron, sevofluran och ev.  $N_2O$ . Reversera med sugammadex)

# Intensivvård

## Stroke Like Episode (SLE) och Metabol dekomensation

### Stroke Like Episode SLE

- Är extrem metabol stress/dekomensation:
- Symtom: Encefalopati huvudvärk, medvetlöshet, kräkningar, kortikal blindhet, fokala neurologiska bortfallssymptom som inte respekterar ”anatomiska gränser”, uttalad laktacidosis etc.
- Anestesi under en attack av SLE kan på teoretiska grunder bedömas vara mycket riskfullt.

För ytterligare information se Dokument MELAS

## Propofol infusion syndrome PRIS

Sedera inte med propofol. Risken för propofol infusion syndrom är med största sannolikhet ökad vid propofol sedering.

## Blödning och Transfusion

Litteraturen är sparsam. Sannolikt är risken för ökad blödning liten.

Fallbeskrivningar finns för stor blödning vid skolioskirurgi respektive sektio.

## Antikoagulation

Gängse rutiner.

# REFERENSER

**Bateman et al.** Late pregnancy b blocker exposure and risks of neonatal hypoglycemia and bradycardia. *Pediatrics* 2016;138:e20160731

**Bell.** Anesthetic Management of Mitochondrial Encephalopathy With Lactic Acidosis and Stroke-Like Episodes (MELAS Syndrome) in a High-Risk Pregnancy: A Case Report. *A A Case Rep* . 2017 Jul 15;9(2):38-41.

**van den Bersselaere et al** European Neuromuscular Centre consensus statement on anaesthesia in patients with neuromuscular disorders. *Eur J Neurol* . 2022 Dec;29(12):3486-3507

**Bottani et al.** Therapeutic Approaches to Treat Mitochondrial Diseases: “One-Size-Fits-All” and “Precision Medicine” Strategies *Pharmaceutics*. 2020 Nov; 12(11): 1083

**Chinnery PF.** Primary Mitochondrial Disorders Overview. 2000 Jun 8 [updated 2021 Jul 29]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews® [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1224/>

**De Vries et al.** Safety of drug use in patients with a primary mitochondrial disease: An international Delphi-based consensus. *J Inherit Metab Dis* . 2020 Jul;43(4):800-818

**Doherty et al.** Failed Emergence After Pediatric Epilepsy Surgery: Is Propofol-Related Infusion Syndrome to Blame. *Cureus*. 2021 Nov 9;13(11):e19414.

**Duran et al.** Cardiovascular Manifestations of Mitochondrial Disease. *Biology (Basel)* . 2019 May 11;8(2):34.

**Feingold et al.** Management of Cardiac Involvement Associated With Neuromuscular Diseases. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;136:e200–e231

**Footitt et al.** Mitochondrial disorders and general anaesthesia: a case series and review. *Br J Anaesth* . 2008 Apr;100(4):436-41

- Grattan-Smith PJ** et al. Acute respiratory failure precipitated by general anesthesia in Leigh's syndrome. *J Child Neurol*. 1990;5:137–141
- Gorman et al.** Prevalence of nuclear and mitochondrial DNA mutations related to adult mitochondrial disease. *Ann Neurol*. 2015 May;77(5):753-9. doi: 10.1002/ana.24362. Epub 2015 Mar 28.
- Hans G** et al. Intravenous magnesium re-establishes neuromuscular block after spontaneous recovery from an intubating dose of rocuronium: a randomised controlled trial. *Randomized Controlled Trial Eur J Anaesthesiol* . 2012 Feb;29(2):95-9
- Hsieh et al.** Mitochondrial Disease and Anesthesia. *Journal of Inborn Errors of Metabolism & Screening* 2017, Volume 5: 1–5
- Hsieh et al.** Anesthetic Hypersensitivity in a Case-Controlled Series of Patients With Mitochondrial Disease. *Anesth Analg*. 2021 Oct 1;133(4):924-932.
- Kam et al.** Propofol infusion syndrome *Anaesthesia* . 2007 Jul;62(7):690-701.
- Karaa et al.** Effects of mitochondrial disease/dysfunction on pregnancy: A retrospective study *Mitochondrion* . 2019 May;46:214-220
- Ko et al.** Acute fatty liver of pregnancy. *Can J Gastroenterol* 2006;20(1):25-30
- Kynes et al.** Multidisciplinary Perioperative Care for Children with Neuromuscular Disorders. *Children (Basel)*. 2018 Sep 12;5(9). pii: E126.
- Malviya et al.** Does an objective system-based approach improve assessment of perioperative risk in children? A preliminary evaluation of the 'NARCO' *Br J Anaesth* . 2011 Mar;106(3):352-8.
- Manwaring et al.** Population prevalence of the MELAS A3243G mutation. *Mitochondrion* 7 (2007) 230–233
- Mtaweh et 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):NP40-6.
- 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 <http://www.newcastle-mitochondria.com/wp-content/uploads/2016/03/Pregnancy-Guidelines.pdf>
- Ng el al.** Mitochondrial disease: genetics and management. *J Neurol*. 2016 Jan;263(1):179-91
- Niven DJ et al.** Accuracy of peripheral thermometers for estimating temperature: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* . 2015 Nov 17;163(10):768-77
- Parikh et al.** Patient care standards for primary mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. *Genet Med*. 2017 Dec;19(12):10.1038/gim.2017.107
- Regitz-Zagrosek et al.** 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* . 2018 Sep 7;39(34):3165-3241. doi: 10.1093/eurheartj/ehy340
- Roe et al.** Death caused by perioperative fasting and sedation in a child with unrecognized very long chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *J Pediatr* . 2000 Mar;136(3):397-9
- Santoro D et al.** Mitochondrial Disease (MELAS Syndrome) Discovered at the Start of Pregnancy in a Patient with Advanced CKD: A Clinical and Ethical Challenge. *J Clin Med* . 2019 Mar 4;8(3):303
- Savard et al.** Propofol-related infusion syndrome heralding a mitochondrial disease: case report. *Neurology* 2013;81: 770–771
- Say.** Mitochondrial disease in pregnancy: a systematic review. *Obstetric Medicine* 2011; 4: 90–94
- Schapira.** Mitochondrial diseases *Lancet* . 2012 May 12;379(9828):1825-34.
- Smith et al.** A review of anaesthetic outcomes in patients with genetically confirmed mitochondrial disorders. *Eur J Pediatr* . 2017 Jan;176(1):83-88
- Socialstyrelsen** <https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/omraden/sallsynta-halstillstand/mitokondriella-sjukdomar-en-oversikt/>
- Softic et al,** Role of Dietary Fructose and Hepatic De Novo Lipogenesis in Fatty Liver Disease *Review Dig Dis Sci* . 2016 May;61(5):1282-93
- Suomalainen et al.** Mitochondrial diseases: the contribution of organelle stress responses to pathology. *Nat Rev Mol Cell Biol* . 2018 Feb;19(2):77-92
- Transportstyrelsen** personlig kommunikation
- Ørngreen MC et al.** Patients with severe muscle wasting are prone to develop hypoglycemia during fasting. *Neurology* 2003; 61: 997–1000.

Sidorna nedan innehåller den information som det finns länkar till stycken ovan i dokumentet.

## Genetik

Mitokondriens arvs massa byggs upp av

- Mitokondriellt DNA (mDNA). Detta DNA ärvs från mamma till alla barn.
- Nukleärt DNA (nDNA) ”vanligt” DNA med recessiv respektive dominant nedärvning.

Mitokondriesjukdomar kan orsakas av mutationer eller deletioner i mitokondriellt DNA (mDNA) och/eller nukleärt DNA, ibland kombinationer därav. Dessutom kan

- Samma mDNA mutation kan orsaka olika symptombilder
- Olika mDNA mutationer kan ge samma symptombild.
- Ökande ålder innebär att mitokondriefunktionen försämras.

## Heteroplasm

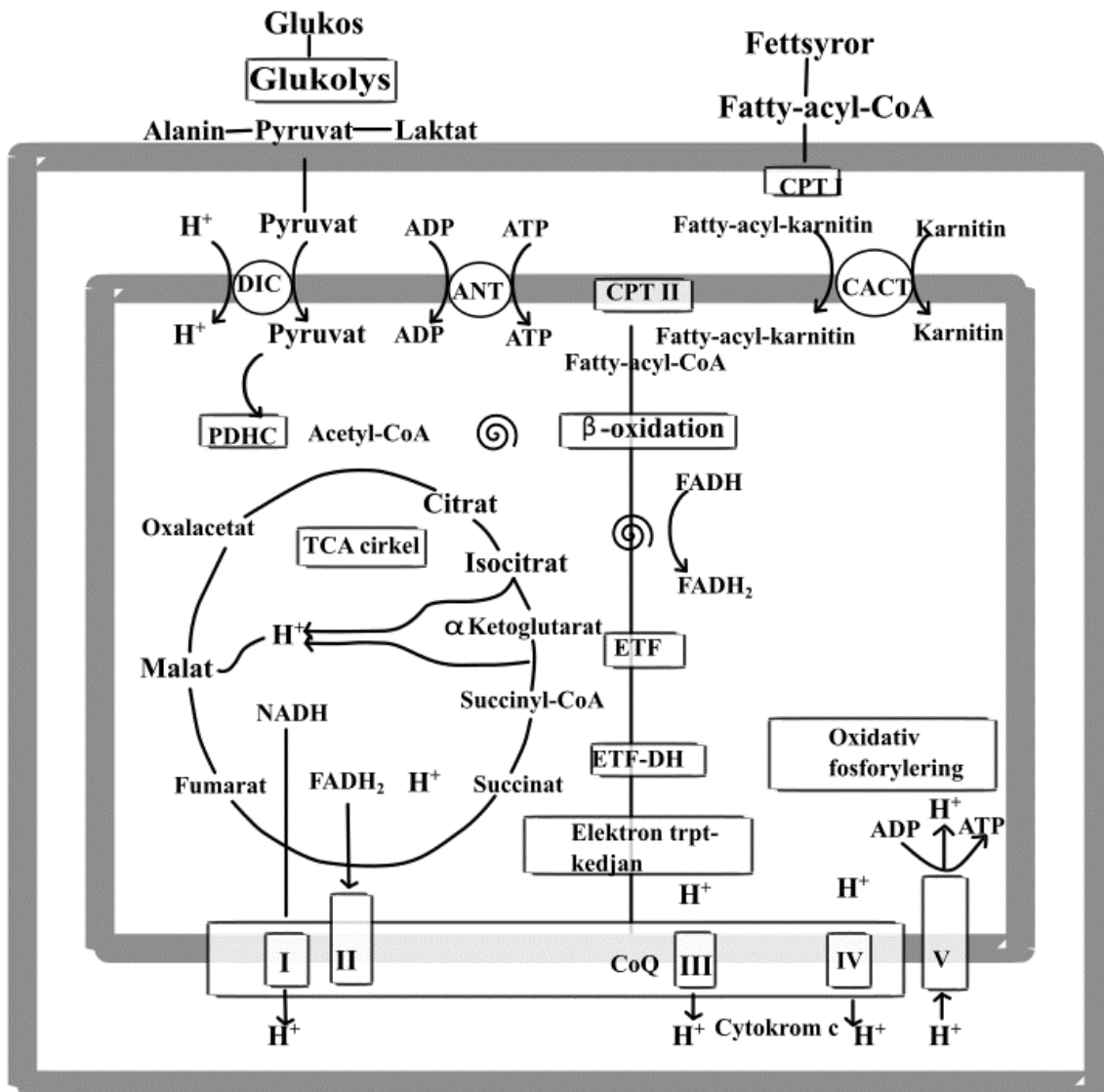
Mitokondrie DNA består av en enda DNA tråd. Mitokondriemutationen uttrycks ofta inte i allt mitokondriellt DNA utan endast i en del av mitokondriens DNA. Hur stor del av mitokondrie DNA som uttrycker mutationen kallas **heteroplasm**. Symtomens allvarlighetsgrad kan vara beroende på graden av heteroplasm. Detta har betydelse för sjukdomens allvarlighetsgrad.

Mitokondriesjukdomar kan också orsakas av nymutationer.

Allt detta gör att genetiken vid mitokondriella sjukdomar är komplicerad.

Referens Chinnery, Gorman, Socialstyrelsen

### Bild översikt mitokondriemetabolism





**Tabell. Exempel på symptom vid mitokondriell sjukdom.**

<b>CNS</b>	Utvecklingsstörning, epilepsi, demens, myoklonier, ataxi, spasticitet. Neurologiska symptom vanligaste debutsymtom.
<b>PNS</b>	Polyneuropati
<b>Skelettmuskulatur</b>	Muskelatrofi, ansträngningsutlöst svaghet, myalgi, ptos
<b>Andning</b>	Svaga andningsmuskler, central hypoventilation
<b>Hjärta</b>	Arrytmier, kardiomyopati som oftast är hypertrofisk. Någon form av hjärtpåverkan drabbar åtminstone hälften av patienterna
<b>Tarm</b>	Nedsatt tarmmotorik (pseudoobstruktion)
<b>Metabolt</b>	Metabol dekomensation, Stroke Like Episodes (SLE)
<b>Endokrint</b>	Kortväxthet, hypogonadism, hypoparatyreodism, diabetes, ökad risk för missfall.
<b>Hörsel</b>	Hörselnedsättning är mycket vanligt
<b>Syn</b>	Synnedsättning, retinitis pigmentosa, katarakt, optikusatrofi, dubbleseende
<b>Lever</b>	Leversvikt, fettlever
<b>Njurar</b>	Nedsatt njurfunktion
<b>Benmärg</b>	Anemi, neutropeni, trombocytopeni, pancytopeni

## Tabell Läkemedels påverkan på mitokondrier

ANESTESIFARMAKA	Effekt på mitokondrien	Att tänka på kliniskt
Propofol	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Komplex I inhibition</li> <li>•Komplex II inhibition</li> <li>•Komplex III inhibition</li> <li>• Påverkan på Acylcarnitin-transferas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Induktionsdos går bra.</li> <li>•Ökas känslighet rapporterad</li> <li>•Avstå från underhåll av anestesi.</li> <li>• Undantag kan finnas.</li> <li>•Hämning av acetylcarnitin transferas innebär svårare att hantera fettsyror</li> </ul>
Barbiturater	Komplex I inhibition	Kan användas
Bensodiazepiner	Komplex I/II/III inhibition	Ingen kontraindikation Ev ökad känslighet
Ketamin	Ökad energikonsumtion	Kan användas
Dexmedetomidin	Inga biverkningar rapporterade	Kan användas
Fentanyl/remifentanyl	Minimal	Bra medel. Ev ökad känslighet
Inhalationsanestetika	Komplex I inhibition	Rekommenderas för underhåll. Titra fram lagom tillförsel.
Morfin	Mild Komplex I inhibition	Dosanpassas vb.
Bupivakain	Acylcarnitine translokas hämning Mild Komplex I inhibition	Anses säkert enligt många. Men försiktighet vid $\beta$ oxidations-sjukdomar rekommenderas. Baserat på fall-beskrivningar och patofysiologiska studier
<b>”ICKE” ANESTESIFARMAKA</b>		
Läkemedel	Risker att ta hänsyn till	
<b>Valproat</b>	Kan orsaka allvarlig leversvikt ”Absolut” kontraindikation vid POLG mutationer Olämpligt vid mitokondrie-sjukdom.	Skall endast ordineras av neurolog med specialkunskap i ämnet.
<b>MgSO<sub>4</sub> iv</b>	Accentuerar nuskelsvagheter → andningsvikt.	Beredskap vid tillförsel
<b>Högdos paracetamol</b>	Leverskada	Använd inte ”högdos”
<b>Aminoglykosider</b>	Hörselskada framförallt för m.1555A>G, och m.1494C > (mitokondrie DNA)	
Linezolid	Laktacidosis. Myelotoxiskt.	Vid ev. användning monitorera laktat ofta
Statiner	Muskelpåverkan Rabdomyolys	
Metformin	Laktacidosis	

De Vries et al. Safety of drug use in patients with a primary mitochondrial disease: An international Delphi-based consensus. *J Inher Metab Dis*. 2020 Jul;43(4):800-818

### Tabell Exempel på symtom och faktorer som kan tyda på ökad anestesirisk

Riskfaktorer	
Organsystem	Symtom
Hjärta	<ul style="list-style-type: none"><li>●Kardiomyopati</li><li>●Risk för takyarytmier (t.ex .känd WPW, m.3243 A&gt;G el. m.8344A&gt;G</li><li>●Risk för bradyarytmier (t.ex. stora deletioner vid Kern-Sayres syndrom)</li></ul>
Muskulatur	<ul style="list-style-type: none"><li>●Svag andningsmuskulatur</li><li>●Diafragmapåverkan</li><li>●Bulbär påverkan</li><li>●Immobilisering</li></ul>
Andning	<ul style="list-style-type: none"><li>●Oftast sekundärt till muskelsvaghet eller CNS.</li><li>●Bulbär dysfunktion, aspiration och sömnapnée syndrom</li></ul>
Laktacidosis	<ul style="list-style-type: none"><li>●Signifikant laktacidosis i vila.</li></ul> (Vanligen m.3234 A>G eller m.8344A>G el. <i>Complex 1 deficiencies.</i> )
Epilepsi/ Kramper	<ul style="list-style-type: none"><li>● POLG orsakad epilepsi. Anestesi förenat med stor risk. Sannolikt högsta periperativa risken. Valproat absolut kontraindicerat. Även symtomfria POLG anlagsbärare har risk för epileptiska anfall perioperativt</li><li>● Patienter med MELAS , pågående stroke like episode eller med epilepsi i anamnesen.</li><li>● Andra mitokondriesjukdomar med epilepsi/kramper</li></ul>
Pågående metabol svikt	<ul style="list-style-type: none"><li>●Pågåender laktacidosis, rabdomyolys etc</li><li>●Strokelike episode (SLE) eller liknande</li></ul>
Mag tarmsymptom	<ul style="list-style-type: none"><li>●Förlångsammat tarmmotilitet, pseudolileus symptom</li><li>●Ofta m.3243 A&gt;G mutation eller MNGIE diagnos</li></ul>
Feber, infektion	Baserat på patofysiologi får man för utsätta ökad risk pga av ökade metabola krav.
Graviditet/förlossning	Baserat på patofysiologi får man för utsätta ökad risk pga av ökade metabola krav.
	* (i dessa sammanhang betyder SLE Strokelike episodes och <u>inte</u> systemisk lupus erythematosus.

**Förkortningar:** m.3234 A>G m. anger mitokondriemutation, **Complex** avser vilket komplex i elektrontransportkedjan felet finns, **POLG** DNA polymerase subunit gamma **MNGIE** Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalopathy

## NARCO SS

En bedömningskala

**N**eurologiska symtom & muskelpåverkan

**A**irway Svår luftväg

**R**espiratoriska symtom sjukdom

**C**ardiac Symtom tecken på hjärtsjukdom

**O**ther andra sjukdomar

**SS** Surgical severity

### Skala

**0** = Inga tecken eller symtom

**1** = Milda eller moderata tecken eller symtom

**2** = Moderata till svåra organspecifika tecken eller symtom

### För Surgical Severity

**0** = Noninvasiva eller ytliga elektiva ingrepp

**1** = Minimalinvasiva elektiva ingrepp beräknad tid < 60 min samt med moderat blodförlust.

**2** = Större kirurgi och all akutkirurgi

### Tolkning

**Låg risk:** Poäng 0-4 Ingen enskild poäng >1

**Moderat risk:** Poäng 5-6 Ingen enskild poäng >1

**Hög risk:** Poäng 7-9 Ingen enskild poäng >2

**Om > 9 poäng överväg indikationen för kirurgi/anestesi**

**Referenser** Malviya, van den Bersselaar,

## Muskelrelaxantia

I en studie över neuromuskulär transmission hos mitokondriesjuka fann man men en defekt neuromuskulär transmission hos 25% av patienterna (n=89).

Det finns påtagliga likheter i en del symtom, mellan vissa *mitokondriesjukdomar* och *myastenia gravis* såsom ptos, oftalmoplegi och proximal muskelsvaghet. Ibland kan differentialdiagnostiken var knepig och några patienter i detta material stod på kolinesterashämmare.

Den kliniska betydelsen av detta är okänd då fynden är nya då detta skrivs. Men sannolikt kan det t.ex. vara en av flera tänkbara förklaringar till onormalt svar på muskelrelaxantia.

**Referens** Braz et al. Neuromuscular Junction Abnormalities in Mitochondrial Disease: An Observational Cohort Study, *Neurol Clin Pract* . 2021 Apr;11(2):97-104