

POLG sjukdomar

POLymerase subunit Gamma (POLG)

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 en POLG sjukdom. 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

2023-11-18/GI

POLG sjukdomar är en grupp mitokondriesjukdomar som har en stor klinisk bredd som är orsakade av mutationer i POLG genen. Sjukdomarna debuterar oftast i barnåren och hos kvinnor även under puberteten eller under graviditeten. Det är vanligt att sjukdomstillståndet försämras under graviditeten. Sjukdomarna är förenade med risker vid anestesi, graviditet och förlossning

SYMPTOM

Debuterar med epilepsi och leversvikt under neonataltiden och senare i livet med oftalmoplegi och muskelsvaghet. Risk för epileptiska anfall under anestesi.

Valproat kan orsaka en letal leversvikt vid dessa sjukdomar. (Valproat =Ergenyl®, Absenor®, Orifil®, Depakine®)

POLG sjukdomar bedöms ha den största anestesi-relaterade morbiditets/mortalitets-risken bland mitokondriesjukdomarna.

Referens NC A

Exempel på diagnoser och symtom vid mutationer i POLG genen

Förk.	Namn	Symtom (viktigaste)	Prevalens
AHS	Alpers-Huttenlocher Syndrome	Encefalopati, intraktabel epilepsi, leversvikt	1/51 000 i Sverige
MCHS	Myocerebrohepatopathy Spectrum	Laktacidosis, myopati, leverpåverkan	1/100 000
MEMSA	Myoclonic Epilepsy Myopathy Sensory Ataxia	Epilepsy, myopati, ataxi	?
SCAE	Spinocerebellar ataxia with epilepsy	Ataxi, retinopati, levpåverkan	?
PEO	Progressiv External Ophthalmoplegia	Ögonmuskelpares, Ataxi myopati, neuropati, parkinson	1-2/100 000
ANS	Ataxia Neuropathy Spectrum	Ataxi, myopati, epilepsi	?
Leigh	Leigh syndrom	Se separat dokument	
MELAS	Mitochondrial Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes	Se separat dokument	
MIRAS	Mitochondrial Recessive Ataxia Syndrome	Cerebellär ataxi, neuro- och retinopati etc	?
SANDO	Sensory Ataxia Neuropathy Dysarthria and Ophthalmoplegia		?

Läkemedel, infektioner, feber, hypovolemi och anorexi/energibrist kan trigga symtom. Observera att riskerna troligen kan variera mellan olika mutationer. Sjukdomen debuterar eller förvärras ofta under graviditet.

I ett material på 26 patienter med POLG mutationerna A467T and W748S så dog 11 huvudsakligen av status epilepticus alternativt leversvikt (median 21 år).

Av de 10 som fått valproat utvecklade 9 en leversvikt.

Referens Rahman, Tzoulis

Prevalens Patofysiologi och Ärftlighet

Prevalensen av POLG mutationer i norra Europa skattas till >1%

Patofysiologi POLG är den polymeras som både replikerar och renoverar mitokondriellt DNA. Den exakta patofysiologiska mekanismerna är inte kända.

Ärftlighet Både dominant och recessiv nedärvning. *POLG* genen finns på kromosom 15. POLG är DNA polymeras för mitokondriellt DNA som POLG både replikerar och reparerar. Svår sjukdom nedärvs huvudsakligen autosomt recessivt. Mer än 200 mutationer är beskrivna

Referens Rahman, Gohrman

Farmakologiska farligheter

Det finns risk att patienten har nedsatt förmåga att metabolisera läkemedel,

- **Valproat** kan ge letal leversvikt och är absolut kontraindicerat.
- All epilepsibehandling skall skötas av neurolog med specialkunskap
- Risk för leversvikt gäller både patienter med POLG sjukdom och friska anlagsbärare
- Patientens antiepileptika bör ges som ordinerat perioperativt, men andra administrationsformer kan bli aktuellt. Diskutera med ansvarig neurolog i god tid.
- Patienten kan ha en ökad känslighet för anestesimedels effekt.
- Litteraturen varnar för antivirala medel med mitokondrietoxiska effekter t.ex zimuvodin. Men även andra läkemedel kan ha toxisk effekt på mitokondrierna

Referens NC A, Rahman

Behandling/Läkemedel

Bot saknas. Epilepsibehandling. Symtomatisk och stödjande behandling.

Valproat absolut kontraindicerat

ANESTESI

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

POLG sjukdomar: Tillägg och kommentarer till de allmänna råden finns här

Anestesi vid POLG sjukdom anses vara den mitokondriesjukdom som har högst morbiditets och mortalitetsrisk vid anestesi. Orsaken är av status epilepticus i det perioperativa förloppet.

Anestesi och epilepsimedicinering bör diskuteras med mitokondriespecialist innan anestesi. Undantag bör göras endast för mycket akuta ingrepp. Ha en plan hur epileptiska anfall skall behandlas.

- Patienter med POLG sjukdom inklusive symptomfria bärare av homozygota eller sammansatt heterozygota mutationer skall bedömas på samma sätt.
- Symptomfria anlagsbärare har också risk att utveckla epilepsi perioperativt.
- Om epileptiskt anfall uppstår i den perioperativa perioden bör det behandlas fortast möjligt. Bestäm om möjligt innan vilka farmaka som skall användas.
- Kontrollera alltid leverstatus pre- och postoperativt.

Graviditet

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

POLG: Tillägg och kommentarer till de allmänna råden finns här

Debut eller sjukdomsförsämring under graviditet ses hos en absolut majoritet av patienterna. Graviditet och förlossning bör planeras multiprofessionellt: neurologspecialist med specialkunskaper om mitokondriesjukdomar, obstetriker, anestesilog, neonatolog.

Ha en plan för hur epileptiska anfall skall behandlas.

En studie av graviditeter hos på 10 patienter med POLG sjukdom visade följande.

- Alla var primigravida utom 1 patient
- 4 pat försämrades i sin sjukdom (3 status epileptikus, 1 ataxi)
- 6 pat sjukdomsdebut vid graviditet (4 Status epileptikus eller ep anfall, 2 ataxi)
- Av de 6 som avlidit då artikeln skrevs, så var medianlivslängden 42 år

Referens Hikmat NC G

Förlossning

Litteratur saknas helt. Det stora problemet är den stora risken för epileptiska anfall.

- Fortsätt ordinarie ordinarie antiepileptika, om det behövs så använd alternativa administrationsvägar. Planering av behandling av eventuella ep-anfall skall göras i god tid.
- Håll patienten normoterm, normovolem.
- Ge glukos (5)-10% med elektrolyter iv undre förlossningen. Monitorera blodsocker och laktat.

Referens Hikmat

Förlossningsanalgesi

Erfarenhet och kunskap om förlossningsanalgesi saknas helt i litteraturen. Individuell bedömning. Överväg blodsockerkontroll under förlossningsarbetet.

Sektio

Spinal i första hand

Vid sektio i generell anestesi skulle, detta dokumentets författare, ha använt tiopental för induktion, rocuron för relaxation och sevoran och N₂O som underhåll. Litteratur saknas.

Dagkirurgi

Olämpligt i de flesta fall.

Individuell bedömning. Om dagkirurgi görs bör det ske efter bedömning och under anestesilogers direkta ansvar och på operationsavdelning med alla dess resurser och med beredskap för epileptiskt anfall.

Sedering

Se ovan.

Referenser

- **Cohen** et al. Gene reviews POLG related disorders <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26471/>
- **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
- **Hikmat** et al. The impact of gender, puberty, and pregnancy in patients with POLG disease. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020 Oct;7(10):2019-2025
- **NC A** Newcastle Mitochondrial Disease Guidelines Anaesthesia & Peri-Operative Care in Adult Patients. <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>
- **Rahman S** et al. POLG-related disorders and their neurological manifestations. *Nature Reviews Neurology* 15 , 40–52
- **Rose et al.** Alpers-Huttenlocher Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.2022 Aug 22. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31082010/>
- **Tzoulis et al.** The spectrum of clinical disease caused by the A467T and W748S POLG mutations: a study of 26 cases. *Brain* . 2006 Jul;129(Pt 7):1685-92. doi: 10.1093/brain/awl097. Epub 2006 Apr 25