



Tidsskriftet

DEN NORSKE LEGEFORENING

# Polymerase gamma-relatert mitokondriesykdom

---

## KLINISK OVERSIKT

### OMAR HIKMAT

omar.hikmat@uib.no

Seksjon for barnenevrologi

Barne- og ungdomsklinikken

Haukeland universitetssjukehus

og

Klinisk institutt 1

Universitetet i Bergen

Omar Hikmat er overlege og ph.d.-stipendiat. Han er ansvarlig for Norsk kvalitetsregister for polymerase gamma-relatert sykdom og medlem av forskergruppen for mitokondriemedisin og nevrogenetikk.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### KRISTIN NIELSEN VARHAUG

Nevrologisk avdeling

Haukeland universitetssjukehus

og

Klinisk institutt 1

Universitetet i Bergen

Kristin Nielsen Varhaug er lege i spesialisering og ph.d.-stipendiat. Hun er medlem av forskergruppen for mitokondriemedisin og nevrogenetikk.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### LAURENCE ALBERT BINDOFF

Nevrologisk avdeling

Haukeland universitetssjukehus

og

Klinisk institutt 1

Universitetet i Bergen

Laurence Albert Bindoff er spesialist i nevrologi, overlege og professor. Han er leder for forskergruppen for mitokondriemedisin og nevrogenetikk.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt konsultasjonshonorar fra Stealth Biotherapeutics for komitearbeid som avgjør pasientinkludering i studier av medikamenter mot mitokondriesykdommer, og mottatt foredragshonorar fra Santhera.

Omar Hikmat og Kristin Nielsen Varhaug har bidratt like mye til artikkelen.

---

Polymerase gamma (POLG) er et enzym som replikerer og reparerer mitokondrie-DNA. Mutasjoner i genet som koder for den katalytiske delen av enzymet, *POLG*-genet, er en av de hyppigste årsakene til mitokondriesykdom. *POLG*-relatert sykdom kan ramme flere organsystemer, har overlappende fenotyper og kan debutere i alle aldre. Sykdomsgruppen kan tjene som et paradigme for forståelse av mitokondriesykdommer generelt.

Mitokondrier er livsviktige organeller med mange funksjoner. Den viktigste funksjonen er sannsynligvis energiproduksjon, og enzymene bak energiomsetningen utgjør respirasjonskjeden. Denne kjeden er bygget opp av fem komplekser bestående av mer enn 90 proteiner. Mitokondrier har sitt eget DNA (mitokondrie-DNA, mtDNA) som koder for 13 av proteinene som inngår i respirasjonskjeden. Alle andre proteiner kodes for av kjerne-DNA. Mitokondriesykdommer kan derfor skyldes både mutasjoner i kjerne-DNA (mendelsk arvegang) eller mitokondrie-DNA (maternell arvegang).

Polymerase gamma (POLG) er et enzym med ansvar for replikasjon og reparasjon av mitokondrie-DNA. Mutasjoner i *POLG*-genet er en hyppig årsak til mitokondriesykdom og omtales i denne kliniske oversikten.

## Forekomst

Mitokondriesykdom regnes som den hyppigste medfødte metabolske sykdommen, med forekomst på minst 1 per 5 000 hos voksne (1) og 1 per 2 000 hos barn (2). *POLG*-relatert sykdom er en av de vanligste variantene av mitokondriesykdom.

Fordi *POLG*-genet er kjernekodet, kan *POLG*-relatert sykdom både ha en autosomal recessiv og dominant arvegang, men hyppigst er autosomal recessiv.

Det er beskrevet mer enn 180 mutasjoner innen *POLG*-genet (2), hvorav enkelte forekommer hyppig i den norske befolkningen (3,4). Her har enkelte mutasjoner en bærerfrekvens på 1 per 50 (2).

## Klinisk presentasjon

### KLINISKE MANIFESTASJONER

*POLG*-relatert sykdom kan debutere i alle aldre og kan ramme flere organsystemer. Det vanligste er affeksjon av hjernen med epilepsi, ataksi og encefalopati. Men leveraffeksjon, muskelsvakhet og øyesymptomer er også hyppig forekommende. Forløpet kan variere fra mildt til raskt progredierende og dødelig.

Hos små barn kan debutsymptomene ved *POLG*-relatert sykdom være diffuse. Det kan dreie seg om forsinket utvikling, vekstavflating, hypotoni eller hemming og tap av ferdigheter (5). Det kan også starte brått med status epilepticus.

De to vanligste *POLG*-sykdomstilstandene hos barn er Alpers-Huttenlochers syndrom og myocerebrohepatopatispektrumtilstand. Ved begge tilstander forekommer leveraffeksjon, men pasienter med myocerebrohepatopatispektrumtilstand utvikler aldri epilepsi (5). Disse pasientene har de alvorligste respirasjonskjededefektene, og det er mulig at de dør før de rekker å få epilepsi (5).

Ved debut av sykdom i ungdomsårene er de nevrologiske symptomene mer fremtredende, og fellestrekket er oftest en kombinasjon av ataksi og epilepsi. Ataksien skyldes en blanding av cerebellære og sensoriske (perifere) forstyrrelser. Myokloni kan være

fremtredende. Leveraffeksjon sees, og kognitiv svikt, depresjon og psykose forekommer (4).

Gruppen med debut i voksen alder har ofte et mildere sykdomsforløp som domineres av progressiv ekstern oftalmoplegi, myopati, polyneuropati og ataksi. Parkinsonisme og dystoni er sjeldne tegn, men forekommer særlig hos eldre pasienter.

#### EPILEPSI

Epileptiske anfall arter seg likt hos barn og voksne med *POLG*-relatert sykdom (5). Oftest starter anfallene fokalt og går over i bilaterale krampeanfall (6). Hodepine, oppkast og visuelle fenomener er vanlige forvarslers før anfall (6,7). Både klinisk og ved elektroencefalografi (EEG) fremstår epilepsien med en preferanse for bakhodelappen (7).

Flere av pasientene utvikler behandlingsrefraktær fokal epilepsia partialis continua. Dette er langvarige epileptiske anfall med kloniske rykninger som involverer arm, skulder og hals (7).

#### AKUTTE FORVERRINGSEPIDODER

Pasienter med *POLG*-relatert sykdom kan oppleve episoder med akutt forverring. Disse er fra tidligere kalt «slaglignende anfall». Tilgrunnliggende årsak er ikke iskemi (8), men avspeiler akutt nevrologisk dysfunksjon grunnet energimangel i nevronene (9). Anfallene både utløses og forverres av epileptisk aktivitet, muligens grunnet økt energiforbruk (9).

#### IKKE-NEVROLOGISKE SYMPTOMER

Gastrointestinale symptomer forekommer i alle aldersgrupper. Ernæringsvansker, pseudoobstruksjon i tarmen, avmagring og leveraffeksjon er vanlige manifestasjoner. Det hyppigste oftalmologiske funnet er oftalmoplegi, men man kan også finne katarakt og retinopati (2).

## Utredning

Kombinasjon av epilepsi (særlig med bakhodelappsfokus) og leverpåvirkning bør gi mistanke om *POLG*-relatert sykdom.

Det finnes ingen biomarkør i blod eller cerebrospinalvæske som er spesifikk for *POLG*-relatert sykdom. Forhøyet laktat forekommer, men normale verdier utelukker ikke sykdommen. Forhøyet nivå av cerebrospinalvæskeprotein finnes hos ca. 70 % (10).

De vanligste MR-funnene er hyperintense lesjoner ved T2-vekting i bakhodelappens hjernebark, talamus, lillehjernen og hjernestammen. MR kan være normal, også hos pasienter med epilepsi.

EEG bør gjøres hos alle, selv de uten epilepsi. Aktivitet i bakhodelappen kan sees i forkant av epileptiske og slaglignende anfall, og uavhengig av tilhørende MR-funn (6).

Diagnosen avklares ved funn av *POLG*-mutasjon(er). Screening for de fire vanligste mutasjonene (såkalte founder-mutasjoner) er oftest førstevalg i den genetiske utredningen. Hos barn kan man imidlertid ha normale funn ved screening, da de gjerne har andre mutasjoner (5), og fullstendig sekvensering av *POLG*-genet bør derfor vurderes individuelt. Genet inngår i flere tilgjengelige genpaneler i Norge. En slik paneltesting kan være mer hensiktsmessig i tilfeller der mutasjonsscreening ikke har gitt diagnostisk avklaring, men arvelig nevrologisk sykdom allikevel mistenkes.

Ramme 1 inneholder i korte trekk hva vi, basert på egen erfaring, mener en utredning ved mistenkt *POLG*-relatert sykdom bør inneholde.

---

### Ramme 1 Utredning og mulige funn ved mistenkt *POLG*-relatert sykdom basert på forfatterenes egne erfaringer.

#### Standard blodprøver

Hematologiske prøver, leverfunksjon og nyrefunksjon indikerer grad av systemsykdom.

### **Spesielle biomarkører**

Laktat kan være forhøyet, men normale verdier utelukker ikke *POLG*-relatert sykdom.

Fibroblastvekstfaktor 21 (FGF-21) og vekstdifferensieringsfaktor 15 (GDF15) er proteiner som er forhøyet ved mitokondriesykdom som rammer muskelvev. De vil ikke være forhøyet hos pasienter med *POLG*-relatert sykdom som kun har utfall som ataksi/epilepsi.

### **Lumbalpunksjon**

Økt konsentrasjon av cerebrospinalvæskeprotein finnes hos noen *POLG*-pasienter, og identifiserer pasienter med høy epilepsirisiko.

### **Genetiske analyser**

Fire «foundermutasjoner» kan screenes for først.

Full sekvensering bør gjøres ved normale funn i screeningen og sterk klinisk mistanke om *POLG*-sykdom.

### **Muskelbiopsi**

Man kan se klassiske funn som ved mitokondriedysfunksjon med cytokrom-c-oksidasenegative fibre og «ragged-red-fibre». I tillegg til økt lipidmengde og nedsatt aktivitet i respirasjonskjedens komplekser. Multiple delesjoner av mitokondrie-DNA kan også sees.

Normale funn er vanlig, og utelukker ikke *POLG*-sykdom.

### **Nevrofysiologiske undersøkelser**

EEG-utredning er viktig hos alle pasienter. Aktivitet sees hyppigst over bakhodelappsregionen og kan også forekomme hos pasienter uten epileptiske anfall.

EMG/nevrografi er aktuelt ved perifere sykdomstegn.

### **Radiologi**

MR-undersøkelse av hjernen kan være normal. De vanligste MR-forandringer er hyperintense lesjoner ved T2-vekting i bakhodelappens hjernebark, talamus, lillehjernen og hjernestammen.

MR-spektroskopi av hjernen kan påvise laktatoppbygging.

---

## **Behandling**

*POLG*-relatert sykdom er uhelbredelig, og behandling blir symptomatisk. Ulike fenotyper har ulike behandlingsbehov. Det finnes ingen nasjonale eller internasjonale retningslinjer for behandling, og derfor baseres behandlingen på klinisk erfaring.

Ved diagnose av *POLG*-relatert sykdom bør tverrfaglige team etableres, bestående av nevrolog, barnelege, gastroenterolog, øyelege, ernæringsfysiolog, fysioterapeut og ergoterapeut. Genetisk veiledning må tilbys pasient og familie.

Veksthemming og ernæringsproblemer er fremtredende trekk hos barn, mens kvalme, oppkast og svikt i tarmmotilitet er problematisk i alle aldersgrupper (5, 11). Både sondeernæring og gastrostomi bør vurderes (12). Leveraffeksjonen er varierende, og regelmessig oppfølging med måling av leverenzymene og -funksjonstester bør gjennomføres hver tredje-fjerde måned (12). Levertransplantasjon bør vurderes individuelt (13).

Ptose og oftalmoplegi kan behandles med kirurgi, men har tendens til å residivere.

Behandling av parkinsonisme med levodopa kan være effektivt (12). Dystoni behandles med botulinumtoksin.

Behandlingen av epilepsi må ansees som det viktigste for overlevelse. En betydelig andel av pasientene utvikler en terapieresistent epilepsi, uavhengig av behandling. Standard epilepsibehandling forsøkes, men ofte trengs polyfarmasi. Valproat er absolutt kontraindisert, da det kan føre til levernekrose. Generelt bør serumnivåer av leverenzymmer måles to–fire uker etter oppstart av nye antiepileptika (12).

Status epilepticus behandles etter vanlige retningslinjer, men man bør ha lav terskel for å benytte generell anestesi.

Epilepsia partialis continua er vanligvis behandlingsrefraktær. Transkraniell likestrømsstimulering kan forsøkes (14), men vi har ikke kunnet bekrefte effekt. Mange forsøker ketogen diett, men det er ikke vist effektivt i denne sammenheng. Forskjellige vitaminer og/eller næringsstoffer som ubikinon, karnitin o.l. har ikke dokumentert effekt.

## Prognose

Prognosen avhenger av alder og kliniske manifestasjoner. Generelt er tidlig debut assosiert med høy morbiditet og mortalitet (6). Ataksi og nevropati alene kan være assosiert med lengre overlevelse (12).

Epilepsi og status epilepticus er forbundet med dårlig prognose (6). Tidlig diagnose og aggressiv behandling av epilepsi er vesentlig.

Ved slaglignende anfall vil en gradvis tilbakegang av lesjonene på MR gi håp om bedring og overlevelse av anfallet (9).

Forhøyet konsentrasjon av cerebrosposinalvæskeprotein predikerer utvikling av epilepsi og er forbundet med dårlig prognose (10). Tilstedeværelse av anemi ved oppstart av sykdom er et dårlig prognostisk tegn (15). Genotype spiller også en rolle: Prognosen er dårligere hos blandete heterozygote enn hos de som er homozygote (16).

## POLG-registeret

Det er etablert et nasjonalt kvalitetsregister for pasienter med *POLG*-relatert sykdom (17). Formålet er å kvalitetssikre diagnostikk og klinisk oppfølging og å øke kunnskap om sykdommene.

Klassifikasjon av *POLG*-relaterte sykdommer baseres i dag på forskjellige kliniske syndromer (2), noe vi synes er unødvendig komplekst og tungvint. En enklere inndeling basert på debutalder kan være klinisk nyttig (tabell 1).

### Tabell 1

Forfatternes forslag til forenklet klassifisering av *POLG*-relatert sykdom basert på alder ved sykdomsdebut.

Alderskategori	Fenotype	Kliniske funn	Arvegang
Barn	Myocerebrohepatopatispektrumtilstand	Myopati/hypotoni, utviklingshemming, encefalopati, leverdysfunksjon, katarakt, optikusatrofi, nyreaffeksjon. Sjelden etter tre år. Utvikler ikke epilepsi.	Autosomal recessiv

Alderskategori	Fenotype	Kliniske funn	Arvegang
	Alpers-Huttenlochers syndrom	Progredierende encefalopati, refraktær epilepsi og ofte leverdysfunksjon.	Autosomal recessiv
Ungdom / unge voksne	Myoklon epilepsi, myopati og sensorisk ataksi, overlapper med mitokondriell spinocerebellær ataksi med epilepsi	Epilepsi, myopati, ataksi, leverdysfunksjon, hodepine og slaglignende episoder.	Autosomal recessiv
	Ataksi-nevropati-spektrum, overlapper med mitokondrielt recessivt ataksisyndrom	Ataksi, nevropati, psykiatriske symptomer, kognitiv svikt, epilepsi og oftalmoplegi.	Autosomal recessiv
Voksne og eldre	Progressiv ekstern oftalmoplegi	Oftalmoplegi ptose, myopati, ataksi.	Autosomal recessiv eller autosomal dominant

## Konklusjon

*POLG*-relatert sykdom er en gruppe med alvorlige og progressive mitokondriesykdommer. Den innbefatter et spekter av delvis overlappende syndromer og fenotyper. Alle aldersgrupper kan rammes, alvorlighetsgraden varierer, og klinisk krysser sykdommene en rekke medisinske spesialiteter. Grunnet spekteret av symptomer og tegn, og dessuten det genetiske mangfoldet, er tilstandene potensielt underdiagnostiserte. Det er viktig å stille korrekt diagnose både for støttende behandling og overvåking av pasienten, og dessuten ut fra et familiært, genetisk perspektiv.

*Artikkelen er fagfellevurdert.*

## LITTERATUR

- Gorman GS, Schaefer AM, Ng Y et al. Prevalence of nuclear and mitochondrial DNA mutations related to adult mitochondrial disease. *Ann Neurol* 2015; 77: 753–9. [PubMed][CrossRef]
- Saneto RP, Naviaux RK. Polymerase gamma disease through the ages. *Dev Disabil Res Rev* 2010; 16: 163–74. [PubMed][CrossRef]
- Winterthun S, Ferrari G, He L et al. Autosomal recessive mitochondrial ataxic syndrome due to mitochondrial polymerase gamma mutations. *Neurology* 2005; 64: 1204–8. [PubMed][CrossRef]
- Hakonen AH, Heiskanen S, Juvonen V et al. Mitochondrial DNA polymerase W748S mutation: a common cause of autosomal recessive ataxia with ancient European origin. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 430–41. [PubMed][CrossRef]

5. Hikmat O, Tzoulis C, Chong WK et al. The clinical spectrum and natural history of early-onset diseases due to DNA polymerase gamma mutations. *Genet Med* 2017; 19: 1217–25. [PubMed][CrossRef]
6. Engelsen BA, Tzoulis C, Karlson B et al. POLG1 mutations cause a syndromic epilepsy with occipital lobe predilection. *Brain* 2008; 131: 818–28. [PubMed][CrossRef]
7. Anagnostou ME, Ng YS, Taylor RW et al. Epilepsy due to mutations in the mitochondrial polymerase gamma (POLG) gene: A clinical and molecular genetic review. *Epilepsia* 2016; 57: 1531–45. [PubMed][CrossRef]
8. Tzoulis C, Henriksen E, Miletic H et al. No evidence of ischemia in stroke-like lesions of mitochondrial POLG encephalopathy. *Mitochondrion* 2017; 32: 10–5. [PubMed][CrossRef]
9. Tzoulis C, Neckelmann G, Mørk SJ et al. Localized cerebral energy failure in DNA polymerase gamma-associated encephalopathy syndromes. *Brain* 2010; 133: 1428–37. [PubMed][CrossRef]
10. Hikmat O, Naess K, Engvall M et al. Elevated cerebrospinal fluid protein in POLG-related epilepsy: Diagnostic and prognostic implications. *Epilepsia* 2018; 59: 1595–602. [PubMed][CrossRef]
11. Van Goethem G, Schwartz M, Löfgren A et al. Novel POLG mutations in progressive external ophthalmoplegia mimicking mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. *Eur J Hum Genet* 2003; 11: 547–9. [PubMed][CrossRef]
12. Cohen BH, Naviaux RK. The clinical diagnosis of POLG disease and other mitochondrial DNA depletion disorders. *Methods* 2010; 51: 364–73. [PubMed][CrossRef]
13. Hynynen J, Komulainen T, Tukiainen E et al. Acute liver failure after valproate exposure in patients with POLG1 mutations and the prognosis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2014; 20: 1402–12. [PubMed][CrossRef]
14. Ng YS, van Ruiten H, Lai HM et al. The adjunctive application of transcranial direct current stimulation in the management of de novo refractory epilepsy partialis continua in adolescent-onset POLG-related mitochondrial disease. *Epilepsia Open* 2018; 3: 103–8. [PubMed][CrossRef]
15. Hikmat O, Tzoulis C, Klingenberg C et al. The presence of anaemia negatively influences survival in patients with POLG disease. *J Inher Metab Dis* 2017; 40: 861–6. [PubMed][CrossRef]
16. Tzoulis C, Engelsen BA, Telstad W et al. The spectrum of clinical disease caused by the A467T and W748S POLG mutations: a study of 26 cases. *Brain* 2006; 129: 1685–92. [PubMed][CrossRef]
17. Helse Berge. Norsk kvalitetsregister for polymerase-gamma (POLG) relatert sykdom. <https://helsebergen.no/avdelinger/nevroklinikken/nevrologisk-avdeling/norsk-kvalitetsregister-for-polymerase-gamma-polg-relatert-sykdom/> Lest 12.11.2019.

---

Publisert: 13. januar 2020. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.19.0368

Mottatt 24.5.2019, første revisjon innsendt 25.9.2019, godkjent 12.11.2019.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2023. Lastet ned fra tidsskriftet.no 4. juni 2023.