

## POLG GEENI MUUTUSEGA SEOTUD HAIGUSED

ORPHA: 726; 254892; 254886; 298; 402082; 94125; 70595; 254881

OMIM\* 174763

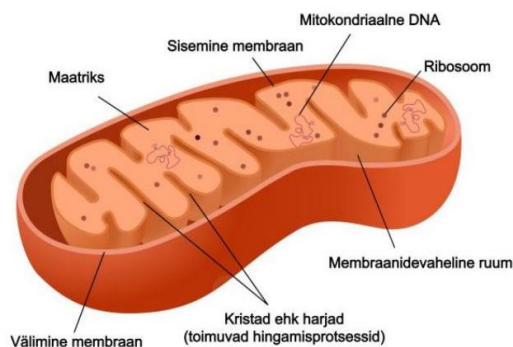
Esinemissagedus 1:10 000

### Ülevaade

*POLG* geeni muutusega seotud haigused on harvaesinevad pärilikud mitokondriaalsed haigused, mida iseloomustavad peamiselt neuroloogilised häired, lihasnõrkus, epilepsia, maksakahjustus ja oftalmoloogilised probleemid. Haiguse kulg võib olla progresseeruv ning ravi on eelkõige suunatud sümptomite leevendamisele ja elukvaliteedi säilitamisele.

### Tekkepõhjused

Inimese pärilik informatsioon paikneb kokkupakitult kromosoomides, mis asuvad kõikides keharakkudes. Geen on DNA lõik kromosoomis, mis määrab päriliku tunnuse. Antud infolehes käsitletud haigust põhjustavad haigusseoselised muutused *POLG* geenis. *POLG* geen kodeerib mitokondriaalset DNA polümeraasi, mis vastutab mitokondriaalse genoomi (mtDNA) replikatsiooni ehk kopeerimise ja vigade parandamise eest. Mitokondrid toodavad rakule vajalikku energiat, muundades toitained (nt glükoos) ATP-ks (adenosiin trifosfaadi molekul). ATP on rakuline energiaühik. Seda protsessi nimetatakse raku hingamiseks, mis on oluline kõigi elutähtsate funktsioonide jaoks - liikumise, ainevahetuse, organismisisene signalisatsiooni ja rakkude jagunemise. Mitokondrid sisaldavad omaenda DNA-d ja nad on ümbritsetud kahekordse membraaniga. Haigusseoselised muutused *POLG* geenis on pärilike mitokondriaalsete häirete kõige levinum põhjus.



Joonis 1. Mitokonder.

### Kliiniline pilt

*POLG* geeni muutusega seotud esmased sümptomid võivad ilmned a imikueast kuni hilise täiskasvanueani. Haigusest haaratud isikute kliiniline pilt on varieeruv, kuid vanus sümptomite esmakordsel avaldumisel on seotud haiguse raskusastmega.

Varajase haiguse algusega (enne 12. eluaastat) isikutel on kõige sagedasemad kliinilised tunnused maksakahjustus, toitmisraskused, epilepsia, hüpotoonia ja lihasnõrkus. Antud alagrupi patsientidel on halvim prognoos.

Noorukiea/täiskasvanu algusega haigusvormi (vanuses 12-40) iseloomustavad tavaliselt perifeerne neuropaatia (võib esineda nõrkus, tuimus, valu; aga ka põie- ja soolefunktsiooni häired), ataksia (võib väljenduda kohmaka kõnnakuna, koordineerimise häiretena; samuti võib kaduda kõne sujuvus ja esineda neelamisprobleemid), epilepsia, insuldilaadsed episoodid ja pikema elueaga isikutel progresseeruv väline oftalmopleegia (PEO) – esineb tavaliselt silmalau allavaje ja tekivad raskused silmalihaste kontrollil. Nimetatud alagrupi isikutel on tavaliselt parem prognoos kui haiguse varajase algusega isikutel.

Hilise algusega haigusele (peale 40. eluaastat) on iseloomulik ptoos (ülemise silmalau allavaje) ja progresseeruv väline oftalmopleegia, lisaks perifeerne neuropaatia, ataksia ja lihasnõrkus. Selle alagrupi patsientidel on üldiselt parim prognoos.

Muud haigusega kaasnevad sümptomid hõlmavad arengu mahajäämist (eriti varajase alguse korral), liikumishäireid (nt müokloonus, düsartria, koreoatetoos, parkinsonism), müopaatiat (nt jäsemete nõrkus koos väsimuse ja koormustalumatusega), episoodilist psühhomotoorset regressiooni (taandarengut), psühhiaatrilisi häireid (nt depressioon, meeleoluhäired). Viimased on sagedasemad täiskasvanuea algusega vormi korral; ja endokrinopaatiaid (nt enneaegne munasarjade puudulikkus).

*POLG* geeni muutusega seotud haigusi jaotatakse ka järgnevatesse alagruppidesse:

- Alpers-Huttenlocheri sündroom (algse nimega Alpersi sündroom)
- Müotserebrohepatopaatia (MCHS)
- Müoklooniline epilepsia müopaatia sensoorne ataksia (MEMSA)
- Ataksia neuropaatia spekter (ANS)
- Sensoorne atakiline neuropaatia, düsartria ja oftalmoparees (SANDO)
- Mitokondriaalne retsessiivne ataksia sündroom (MIRAS)
- Progresseeruv väline oftalmopleegia (PEO ja PEO+)

### **Pärandumine**

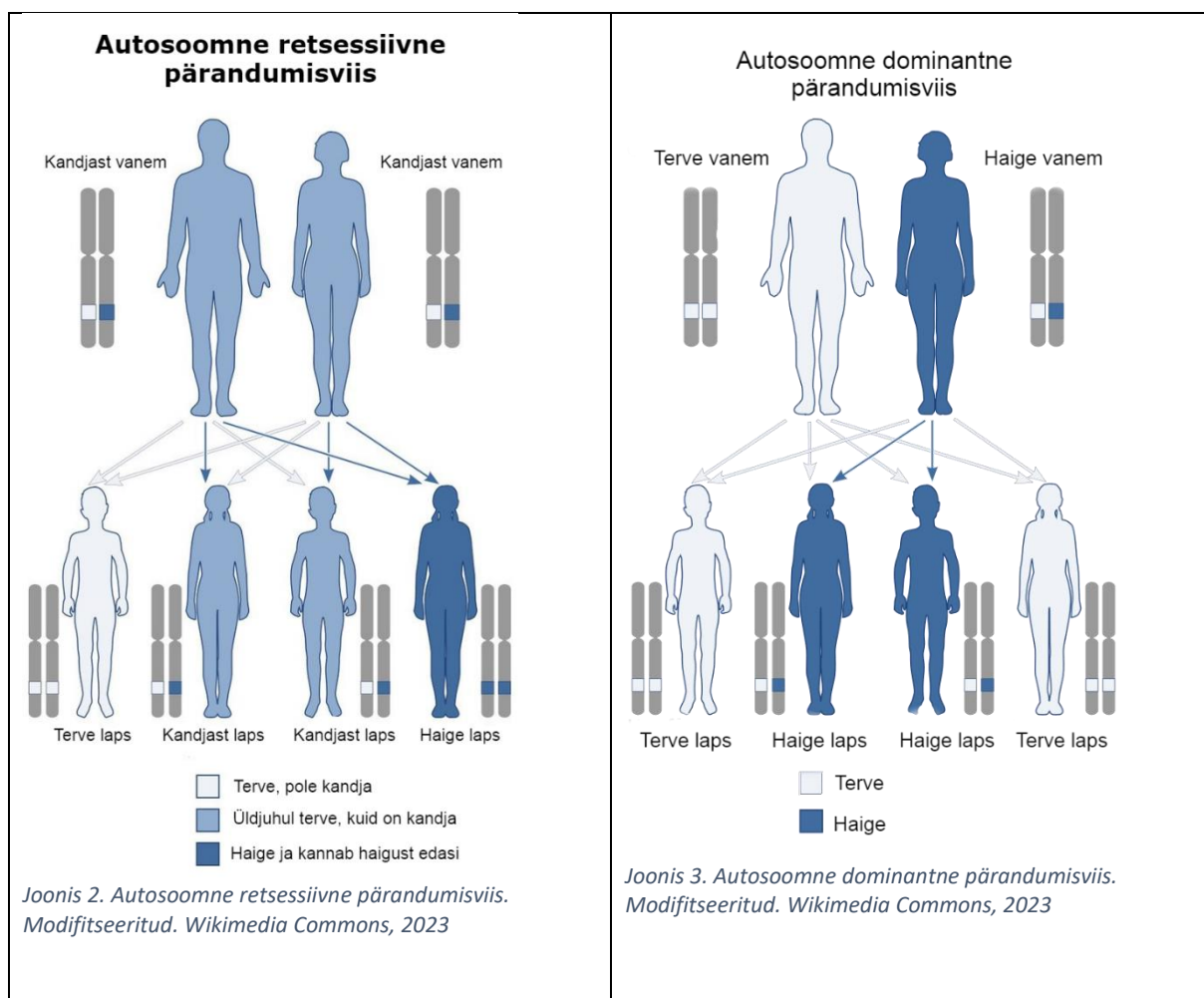
*POLG* geeni muutusega seotud haigus pärandub valdavalt edasi autosoom-retsessiivsel teel. Retsessiivne tähendab, et haigus avaldub, kui haigestunud on mõlemas geeni alleelis ehk geenikoopias haigust põhjustav muutus *POLG* geenis. Sellisel juhul kannab patsiendi kumbki vanem ühes alleelis haigusseoselist muutust, kuid teine alleel on muutusetu ja vanematel seega haigus ei avaldu ning neid nimetatakse haiguse kandjateks. Haigusest haaratud isik pärandab haigust põhjustava muutuse oma lastele:

- kui tema partner kannab samuti ühes alleelis haigusseoselist muutust, siis kordusrisk on 50%;
- kui tema partner on samuti homosügoot (muutus mõlemas geenikoopias), siis kordusrisk on 100%;

- kui tema partner ei kanna haigusseoselist muutust, siis väga madal, risk on võrreldav tavapopulatsiooni riskiga.

Hilise algusega progresseeruv väline oftalmopleegia (PEO) võib olla põhjustatud heterosügootsest (muutus ühes geenikoopias) *POLG* geeni haigusseoselisest variandist ja päranduda edasi autosoom-dominantsel teel. Nimetatud pärandumisviisi korral piisab haiguse avaldamiseks muutusest vaid ühes geeni alleelis.

Allolevatel joonistel on näidatud haiguse võimalikud pärandumisviisid.



## Jälgimine ja ravi

*POLG* geeni muutusega seotud haigused võivad olla väga erineva kliinilise pildiga ja keerulised ravida, mistõttu on ravi individuaalselt kohandatud vastavalt konkreetse haiguse ja patsiendi vajadustele. Üldine ravistrateegia hõlmab järgnevaid aspekte:

- 1) Sümptomaatiline ravi: keskendub konkreetse sümptomi ja komplikatsiooni leevendamisele vastavalt vajadusele. Näiteks epilepsiaravi, füsioteraapia lihasnõrkuse korral, kõneteraapia düsartria korral ning muud sümptomaatilised lähenemised vastavalt vajadusele.

- 2) Toitumistugi: vajalike toitainete saamise tagamine.
- 3) Hingamistugi: Mõned *POLG* geeni muutusega seotud haigused võivad põhjustada hingamisraskusi, mistõttu võib osutuda vajalikuks hingamistugi, sh ventilatsioonravi või hingamisaparaat.
- 4) Tüsistuste ravi: maksapuudulikkuse, südameprobleemide, nägemishäirete jm tüsistuste ravi vastavalt individuaalsetele vajadustele.
- 5) Geneetiline nõustamine: oluline nii patsiendile kui ka nende perekonnaliikmetele, et mõista haiguse pärandumist ja võimalikke riske järglastele.

On oluline, et raviplaani koostamisel oleks kaasatud mitme eriala spetsialistid, sealhulgas neuroloog, meditsiinigeneetik, füsioterapeut ja toitumisspetsialist.

Haigusest haaratud isiku jälgimine hõlmab rutiinset kasvu, toitumise, hingamise seisundi ja maksafunktsiooni jälgimist vastavalt kliinilistele näidustustele; ning epilepsia ravi monitooringut.

### **Prognosis**

*POLG* geeni muutusega seotud haiguste prognoos on individuaalne ja seda mõjutavad mitmed tegurid, sh haigust põhjustav geenivariant, haiguse raskusaste, diagnoosini jõudmise aeg sümptomite tekke järel ja sobiva ravi leidmine. Mõnel juhul võivad *POLG* geeni muutusega seotud haigused olla progresseeruvad ja põhjustada mitmete organite ja süsteemide häireid, mis võivad viia elukvaliteedi olulise languseni ja ka eluohtlike seisunditeni. Mõned patsiendid reageerivad ravile hästi ja võivad elada suhteliselt tavapärasel elul, samas kui teised võivad vajada pidevat meditsiinilist tuge.

### **Kasutatud kirjandus**

GeneReviews

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26471/>

Rahman S, Copeland WC. *POLG*-related disorders and their neurological manifestations. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(1):40-52

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8796686/>

Hikmat O, Naess K, Engvall M. et al. Status epilepticus in *POLG* disease: a large multinational study. *J Neurol* (2024)

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11319559/>