

Recomendações anestésicas para Deficiência da Argininosuccinato Liase

Nome da doença: Deficiência da Argininosuccinato Liase

ICD 10: E72.2

OMIM: 207900

Sinônimos: Deficiência de ASA, deficiência de ASL, deficiência de Argininosuccinase, deficiência de argininosuccinatelase, deficiência de ácido argininosuccínico-liase

Sumário da doença:

Defeito: A deficiência de argininosuccinato liase (ASL), também conhecida como acidúria argininosuccínica (AA), é o resultado de uma enzima argininosuccinato liase mutada ou deficiente. Essa enzima defeituosa ou deficiente leva à ureogênese inadequada, acúmulo de ácido argininosuccínico e produção deficiente de arginina endógena. Além da hiperamonemia generalizada aos distúrbios do ciclo da ureia como um grupo, a deficiência de ASL está especificamente associada a taxas mais altas de déficits neurocognitivos, doença hepática, tricurris nodosa (cabelo áspero e quebradiço), comprometimento da depuração da creatinina, diarreia crônica e hipertensão sistêmica. Desequilíbrios eletrolíticos de etiologia obscura foram identificados, mesmo em pacientes não tratados com drogas eliminadoras de nitrogênio. Isso pode ser devido ao aumento da perda renal. A terapia de eliminação de nitrogênio (como Benzoato de Sódio ou Fenilbutirato de Sódio) pode levar à hipernatremia e hipocalemia. Como outras doenças do ciclo da ureia, esta doença é rara, com incidência de aproximadamente 1/70.000. A deficiência de ASL é transmitida por herança autossômica recessiva e pode se manifestar em uma de duas formas: doença de início neonatal ou uma forma de início tardio menos grave.

Fisiopatologia: O ciclo da ureia é uma via hepática, que converte o excesso de nitrogênio em uréia. A uréia é então excretada pelas vias renais. Como a quebra da proteína resulta em um aumento da carga de nitrogênio, o metabolismo do ciclo da ureia aumenta durante os estados fisiológicos predominadas pelo catabolismo. Fatores estressantes como sepse, cirurgia, jejum, consumo de refeições ricas em proteínas e exercícios pesados podem induzir o metabolismo catabólico.

Se o ciclo da ureia for prejudicado, o nitrogênio se acumula na forma de amônia. A hiperamonemia pode ser prejudicial a vários sistemas orgânicos. Isso pode ser particularmente prejudicial para o sistema neurocognitivo. A hiperamonemia significativa pode causar encefalopatia associada a vômitos, letargia, convulsão, depressão respiratória central e morte.

Além da hiperamonemia que resulta da ureogênese inadequada, os pacientes com deficiência de ASL apresentam sintomas relacionados à diminuição da arginina endógena e aumento do ácido argininosuccínico. O cabelo humano tem mais de 10% de arginina por peso. Sem suplementação, os pacientes apresentam cabelos frágeis e quebradiços, geral-

mente cercados por algum grau de alopecia. A deficiência de arginina também pode causar hipertensão sistêmica devido à síntese secundariamente reduzida de óxido nítrico. Por outro lado, o excesso de ácido argininosuccínico pode ser culpado pela doença hepática observada em alguns pacientes com deficiência de ASL. Além disso, déficits neurocognitivos específicos (incluindo aumento da incidência de TDAH e atividade convulsiva) estão associados ao transtorno, cuja fisiopatologia permanece obscura no momento.

Apresentação: A doença de início neonatal é clinicamente mais grave e se apresenta de maneira semelhante a outros distúrbios do ciclo da ureia, com hiperamonemia de preocupação aguda. Os neonatos costumam ficar assintomáticos nas primeiras 24-48 horas, antes de apresentar letargia, vômitos e dificuldades de alimentação. Os neonatos apresentam inicialmente taquicardia e taquipnéia, que progridem para depressão respiratória, convulsões e morte à medida que a amônia se acumula. Nos estágios iniciais da doença, a deficiência de ASL pode ser difícil de distinguir de outros distúrbios do ciclo da ureia comumente presentes. No entanto, específico para a deficiência de ASL, os casos de início neonatal podem exibir as manifestações marcantes de doença hepática ou tricorrexe nodosa. Alternativamente, a doença de início tardio é caracterizada por hiperamonemia transitória. Os gatilhos podem incluir estresse, infecção, mudanças na dieta ou qualquer outro evento que resulte em um estado predominantemente catabólico.

Manejo: O manejo ao longo prazo se concentra na prevenção de crises metabólicas por meio de modificações significativas no estilo de vida, ao mesmo tempo em que suplementa os pacientes com arginina exógena. Essas modificações no estilo de vida incluem a adesão estrita a uma dieta estável que restringe as proteínas e evita o jejum na tentativa de manter o anabolismo. As descompensações metabólicas que resultam em hiperamonemia requerem atenção médica imediata. Se os níveis de amônia não normalizarem com o manejo médico, a hemodiálise pode ser necessária. O transplante ortotópico de fígado pode ser considerado em pacientes com descompensação recorrente resistente à terapia clínica.

Prognóstico: Devido à raridade da doença e apresentação variável, o prognóstico é difícil de avaliar. Em geral, a expectativa de vida é reduzida, com mais de 65% de sobrevivência a longo prazo (Baruteau et al 2017), 80% dos pacientes morrem antes dos 20 anos, independentemente da idade de início da doença. A implementação de novas estratégias de tratamento resultou em maior capacidade de sobrevivência de bebês com doença de início neonatal. No entanto, esse aumento na sobrevivência é acompanhado por um aumento significativo na deficiência intelectual.

A medicina está em desenvolvimento



Talvez haja novo conhecimento

Cada paciente é único

Talvez o diagnóstico esteja errado



Encontre mais informações sobre a doença, os seus centros de referência e organizações de pacientes na Orphanet: www.orpha.net

Centros

A cirurgia só deve ser realizada em centros preparados para lidar com descompensações hiperamonêmicas agudas e não deve ser realizada em ambiente ambulatorial.

Cirurgia típica

- Os procedimentos otorrinolaringológicos (tubos de miringotomia bilateral, tonsilectomia e adenoidectomia) podem ser realizados para diminuir o risco de infecções recorrentes levando a crises metabólicas.
- Procedimentos de cirurgia geral, como colocação de tubo de gastrostomia, procedimentos anti-refluxo como funduplicatura de Nissen e procedimentos de acesso vascular são comuns.
- Procedimentos odontológicos sob anestesia podem ser necessários devido ao atraso no desenvolvimento
- Pode ser necessária anestesia para procedimentos diagnósticos, como tomografia computadorizada ou ressonância magnética
- Procedimentos de emergência, como apendicectomia ou cirurgia do trauma
- Algumas crianças podem necessitar de transplante de fígado para hiperamonemia recorrente e/ou insuficiência hepática.

Tipo de anestesia

- Não há dados suficientes para apoiar a superioridade de qualquer agente anestésico ou técnica em particular.
- Indução:
 - Sevoflurano, tiopental sódico, isoflurano, propofol e óxido nitroso foram relatados como seguros para indução de anestesia em outras doenças do ciclo da ureia.
- Manutenção:
 - Sevoflurano, isoflurano e óxido nitroso têm sido usados com segurança para manutenção da anestesia em outros distúrbios do ciclo da ureia.
 - Midazolam, s-cetamina, fentanil e morfina em combinação com infiltração cirúrgica de ropivacaína foram relatados como agentes anestésicos seguros em outros distúrbios do ciclo da ureia.
 - Pancurônio, atracúrio, cisatracúrio e vecurônio têm sido usados sem prolongamento do bloqueio neuromuscular em outras doenças do ciclo da ureia.
- Drogas que induzem catabolismo, como dexametasona ou outros esteróides, devem ser evitadas

- Qualquer agente anestésico deve ser usado com cautela e monitoramento pós-operatório vigilante, pois o estresse da cirurgia por si só pode desencadear uma crise metabólica.
- Os procedimentos otorrinolaringológicos ou odontológicos com potencial sangramento para o trato gastrointestinal devem utilizar sondas gastrintestinais e/ou compressas para garganta para minimizar a quantidade de sangue ingerido, pois esta carga de proteína pode representar um estressor metabólico que leva à descompensação.
- A anestesia geral deve ser usada com cautela e monitoramento pós-operatório apropriado em conjunto com um geneticista clínico ou metabologista/ endocrinologista.

Exames adicionais pré-operatórios necessários (além do cuidado padrão)

- Os seguintes valores laboratoriais devem ser avaliados no pré-operatório:
 - Glicose sérica
 - Eletrólitos séricos
 - Os pacientes podem apresentar hipernatremia e hipocalcemia
 - Mais comum em pacientes recebendo terapia com fenilbutirato de sódio ou benzoato de sódio
 - Amônia plasmática
 - Serve como um indicador direto de toxicidade
 - Testes da função hepática
 - Estudos da coagulação
 - Pacientes com deficiência de ASL são predispostos a disfunção hepática com alterações resultante das vias de coagulação.
 - Gasometria arterial ou venosa poderá ser considerada.

Preparação específica para o manejo da via aérea

Não há recomendações específicas ou preocupações relacionadas à doença em relação ao manejo das vias aéreas.

Preparação específica para transfusão ou administração de hemoderivados

Não há recomendações específicas para a transfusão de hemoderivados.

Preparação específica para anticoagulação

Pacientes com deficiência de ASL não requerem anticoagulação rotineira.

Precauções específicos para posicionamento, transporte e mobilização

Não há recomendações específicas ou preocupações relacionadas à doença quanto ao posicionamento desses pacientes.

Interações entre fármacos anestésicos e medicações de uso contínuo

Não existem interações específicas entre medicamentos de manutenção e medicamentos anestésicos de rotina. A hipernatremia iatrogênica deve ser evitada, pois os fluidos IV contendo sódio e o benzoato de sódio, além do fenilbuterato de sódio de manutenção, representam uma carga significativa de sódio. 1g de benzoato de sódio contém 7 mmol de sódio e 1g de fenilbutirato contém 5,4 mmol de sódio. Os medicamentos de longo prazo devem ser mantidos antes e após a cirurgia com conversão para formulações IV, se necessário.

Procedimento anestesiológico

- Solicitar o envolvimento de um geneticista clínico ou metabologista/endocrinologista com antecedência para o planejamento pré-operatório.
 - Os pacientes tomam rotineiramente fenilbutirato de sódio ou fenilbutirato de glicerol ou/e benzoato de sódio (eliminadores de amônia) e arginina (substrato para o metabolismo do ciclo da ureia além da enzima deficiente)
 - O fenilbutirato de glicerol é um medicamento líquido transparente e pode ser tomado no pré-operatório antes da cirurgia eletiva.
 - A medicação de eliminação de amônia não deve ser utilizada antes de cirurgia eletiva.
- A cirurgia eletiva não deve ser realizada em ambiente ambulatorial.
 - Os pacientes não devem jejuar por períodos prolongados.
 - Os pacientes devem ser o primeiro caso na programação cirúrgica.
- Laboratório:
 - Glicose sérica
 - Eletrólitos séricos
 - Amônia plasmática
 - Serve como um indicador direto de toxicidade

- Testes da função hepática
- Estudos da coagulação
 - Pacientes com deficiência de ASL são predispostos a disfunção hepática com alteração resultante das vias de coagulação.
- Identificar estressores catabólicos (por exemplo, infecção, trauma, etc.)
 - Tratar agressivamente
- Evite hipotermia intraoperatória
- Minimizar a ingestão de proteínas
- Otimize a hidratação
 - Na noite anterior à cirurgia, solução de glicose a 10% com eletrólitos deve ser infundida a uma taxa para garantir o metabolismo anabólico.
 - Esta solução deve ser continuada até que o paciente esteja tolerando nutrição enteral.
- Minimizar o metabolismo catabólico
 - O paciente deve preferencialmente ser mantido em um estado de metabolismo anabólico.
- Promover a excreção de nitrogênio
- Foi sugerido evitar a terapia antiemética profilática, pois náuseas e vômitos são um sinal precoce de descompensação metabólica [9].
- A extubação rápida é recomendada para facilitar a avaliação da consciência, náuseas e vômitos como sinais de descompensação metabólica.

Monitorização específica ou adicional

Eletrólitos, níveis de amônia e glicose no sangue devem ser avaliados no pré-operatório. Para procedimentos prolongados, deve-se considerar o monitoramento intra-operatório da gasometria arterial ou venosa, dos níveis de glicose e de amônia/uréia.

Complicações possíveis

Os pacientes são propensos a hiperamonemia com risco de vida, que pode progredir para coma, lesão cerebral e morte em poucas horas.

Cuidados pós-operatórios

- Os pacientes devem ser observados no pós-operatório quanto a sinais de hiperamonemia em coordenação com um geneticista clínico ou metabologista/endocrinologista.
- Gasometria arterial ou venosa, eletrólitos e amônia sérica devem ser avaliados no pós-operatório a cada 6 horas durante as primeiras 24 horas
 - o Essas análises também devem ser verificados se o paciente apresentar sinais de descompensação metabólica, como vômitos, letargia, taquipnéia ou convulsões.
- Os fluidos IV contendo glicose devem ser mantidos até que o paciente tolere a nutrição enteral.
- A alimentação oral deve ser reiniciada o mais rápido possível para garantir a ingestão calórica ideal e o metabolismo anabólico.
- Nas primeiras 24 horas pós-operatórias, recomenda-se seguir o regime de emergência prescrito para momentos de estresse metabólico (como cirurgia, infecção, vômito ou diarreia).
- Nos dias seguintes, as proteínas podem ser introduzidas progressivamente
 - o A administração intravenosa de glicose deve ser interrompida apenas quando o paciente estiver bem e metabolicamente estável.
- Caso haja intolerância à alimentação, devem ser adicionados lipídios à solução intravenosa.
- A cirurgia ambulatorial não é recomendada.

Informações sobre situações de emergência / diagnóstico diferencial

□ Os pacientes são propensos a hiperamonemia com risco de vida, que pode progredir para coma, dano cerebral e morte em horas

o Isso pode ser desencadeado por:

- Jejum
- Má alimentação
- Estresse cirúrgico
- Hipotermia
- Infecções menores
- Desidratação leve
- Vômito / diarreia
- Não conformidade com medicamentos
- Corticosteróides
- Não cumprimento da dieta
 - Alta ingestão de proteínas
 - Falha em tomar a mistura da fórmula metabólica ou baixa ingestão de energia

o Os sinais de crise metabólica incluem:

- Anorexia

Náusea / vômito
Letargia
Padrão respiratório anormal
Espasticidade
Hiperreflexia / clônus

□ Um geneticista clínico ou metabologista/endocrinologista deve ser contatado imediatamente se houver sinais de crise metabólica

o Seguimento recomendado:

Avalie e trate quaisquer gatilhos
Verifique o nível de amônia STAT
Verifique CBC, CMP, ABG

o Tratamento de emergência:

Cessar toda a ingestão de proteínas
O paciente deve estar em NPVO
Hidratação IV generosa para corrigir a desidratação
Bolus de solução salina normal IV
Evitar Ringer lactato
FIV de manutenção com fluidos contendo D10% (ou superior) a uma taxa de manutenção de 1,5x

□ Iniciar terapia intralipídica IV

□ Terapia com carreador de Amônia IV (Ammonul) e Arginina IV

□ A acidose pode ser corrigida lentamente com bicarbonato de sódio

□ Níveis de amônia criticamente altos (> 400 $\mu\text{mol} / \text{L}$ em crianças e > 200 $\mu\text{mol} / \text{L}$ em adultos) podem exigir diálise de emergência.

Anestesia ambulatorial

A cirurgia ambulatorial não deve ser realizada em pacientes com deficiência de ASL devido à possibilidade de estresse cirúrgico desencadear uma crise metabólica que pode não se manifestar até o período pós-operatório.

Anestesia obstétrica

A gravidez bem sucedida foi descrita em pacientes que sofrem de deficiência de ASL [13]. Não há evidências que sustentem a superioridade da anestesia regional ou geral nesses pacientes. A escolha da técnica anestésica deve ser ditada pela situação clínica. Os geneticistas clínicos ou metabologista/endocrinologista devem ser envolvidos desde o início no cuidado pré-natal desses pacientes. Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais de crise metabólica durante o trabalho de parto, parto e pós-parto. A involução do útero pós-parto pode desencadear o catabolismo proteico e a descompensação metabólica. O metabolismo anabólico deve ser assegurado durante o parto e o período pós-parto. As soluções IV contendo glicose devem ser mantidas até que a tolerância à alimentação seja documentada.

Referências e links da internet

1. Erez A, Nagamani S, Lee B. Argininosuccinate lyase deficiency-Argininosuccinic aciduria and beyond. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics* 2011; 157(1),pp.45-53
2. Baruteau J, Waddington SN, Alexander IE, Gissen P. Gene therapy for monogenic liver diseases: clinical successes, current challenges and future prospects. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2017;40(4),497-517. doi:10.1007/s10545-017-0053-3
3. Brusilow SW, Horwich AL. *Online Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease* 2009
4. Tuchman M, Lee B, Lichter-Konecki U, Summar ML, Yudkoff M, Cederbaum SD, Kerr DS, DiazGA, Seashore MR, Lee HS, McCarter RJ, Krischer JP, Batshaw ML. Cross-sectional multicenter study of patients with urea cycle disorders in the United States. *Molecular Genetics and Metabolism* 2008;94(4):397-402
5. Fichtel JC, Richards JA, Davis LS. Trichorrhexis nodosa secondary to argininosuccinic aciduria. *Pediatric Dermatology* 2007;24:25-7
6. Erez A, Nagamani S, Shchelochkov O, Premkumar M, Campeau P, Chen Y, Garg H, Li L, Mian A, Bertin T, Black J, Zeng H, Tang Y, Reddy A, Summar M, O'Brien, W, Harrison D, Mitch W, Marini J, Aschner, J., Bryan, N. and Lee, B. Requirement of argininosuccinate lyase for systemic nitric oxide production. *Nature Medicine* 2011;17(12),pp.1619-1626
7. Mori T, Nagai K, Mori M, Nagao M, Imamura M, Iijima M, Kobayashi K. Progressive liver fibrosis in late-onset argininosuccinate lyase deficiency. *Pediatric and Developmental Pathology* 2002;5:597-601
8. Bachmann C. Outcome and survival of 88 patients with urea cycle disorders: a retrospective evaluation. *European Journal of Pediatrics* 2003;162:410-416
9. Dudoit, et al. Anesthetic implications of ornithine transcarbamylase deficiency. *Pediatric Anesthesia* 2010;20:666-673
10. Häberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Huemer M, Dionisi-Vici C. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2012;7(32). doi:10.1186/1750-1172-7-32
11. Schmidt J, Kroeber S, Irouschek A, Birkholz T, Schroth M, Albrecht S. Anesthetic management of patients with ornithine transcarbamylase deficiency. *Pediatric Anesthesia* 2006;16(3),333-337. doi:10.1111/j.1460-9592.2005.01695.x
12. Schmidt J, et al. Anesthetic management of patients with ornithine transcarbamylase deficiency. *Paediatr Anaesth* 2006;16:333-337
13. Madarch MR, Roe K, Cederbaum SD. Successful pregnancy outcome in a woman with argininosuccinate lyase deficiency. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 1999(22),102-106. Retrieved October 3, 2017, from <https://link.springer.com/content/pdf/10.1023%2FA%3A1005481431955.pdf>.
14. Ficicioglu C, Mandell R, Shih VE. Argininosuccinate lyase deficiency: longterm outcome of 13 patients detected by newborn screening. *Molecular Genetics and Metabolism* 2009;98:273-7
15. Naganami, et al. Argininosuccinate lyase deficiency. *Genetics in Medicine. GeneReviews*. 2012;14(5):501-7.

Data da última modificação: Dezembro de 2017

Esta recomendação foi preparada por:

Autores

Joseph M. Sisk, Assistant Professor of Pediatric Anesthesiology, Assistant Program Director, Pediatric Anesthesiology Fellowship, The Children's Hospital at OU Medical Center
Joseph-Sisk@ouhsc.edu

Laci Scales, Medical Student, University of Oklahoma College of Medicine
Laci-Scales@ouhsc.edu

Michelle B. Polan, Clinical and Medical Biochemical Geneticist, University of Oklahoma Health Science Center, USA
Michelle-Polan@ouhsc.edu

Divulgações Os autores não têm interesse financeiro ou outro interesse concorrente a divulgar. Esta recomendação não foi financiada.

Esta recomendação foi revisada por:

Revisores

Cristina Del Rio Peña, Department of Paediatric Anaesthesia, 12 de Octubre Hospital, Madrid, Spain
crisdrp@yahoo.es

Elena Martín-Hernández, Centro de Referencia Nacional para Enfermedades Metabólicas Hereditarias (C.S.U.R), Unidad Pediátrica de Enfermedades Raras. E. Mitocondriales-E. Metabólicas Hereditarias. Servicio de Pediatría Hospital Universitario 12 de Octubre. Universidad Complutense de Madrid. Edificio Materno Infantil, Madrid, Spain
emartinhernandez@salud.madrid.org

Julien Baruteau, Genetics and Genomic Medicine Programme, UCL Great Ormond Street Institute of Child Health, London, United Kingdom
j.baruteau@ucl.ac.uk

Divulgações Os revisores não têm interesse financeiro ou outro interesse concorrente a divulgar.

Esta recomendação foi traduzida para o português (08/2020) por:

Carlos R Degrandi Oliveira, Anestesiologista, MD, TSA, MSc; Hospital Guilherme Álvaro, Santos, Brasil
degrandi@gmail.com
