

Doporučení pro vedení anestezie u Homocystinurie

Název nemoci: Homocystinurie

ICD 10: E72.11

Synonyma: homocystinémie, klasická homocystinurie, deficit cystathionin b-syntázy, deficit CBS

Souhrn o nemoci:

Klasická homocystinurie je vzácné autozomálně recesivní dědičné onemocnění. Je způsobeno deficitem enzymu cystathionin- β -syntázy, což vede k hromadění homocysteinu a methioninu. Vysoké plazmatické hladiny homocysteinu souvisejí s poškozením cév mechanismem oxidačního poškození, s proliferací hladké svaloviny cév, s aktivací a agregací trombocytů a s narušením normální prokoagulační a antikoagulační rovnováhy ve prospěch trombózy. Aktuální četnost výskytu deficitu CBS je 1:344 000. Klasická homocystinurie postihuje čtyři hlavní orgánové systémy – zrak, kosti, centrální nervový systém a kardiovaskulární systém. Může také postihovat játra, kůži a vlasy. Diagnózu obvykle potvrdí přítomnost zvýšených hladin celkového homocysteinu a methioninu v plazmě. Stanovení diagnózy v časném věku by mělo být zaměřeno na prevenci očních, muskuloskeletálních a intravaskulárních komplikací a na zajištění normálního vývoje pacienta. Stanovení diagnózy v pozdějším věku by se mělo zaměřovat na snížení výskytu život ohrožujících tromboembolických komplikací. Pro homocystinurii neexistuje žádný lék. Jedna třetina pacientů s deficitem CBS odpovídá na léčbu vitamínem B6 a nepotřebují žádnou další terapii. Pacienti s CBS bez odpovědi na vitamín B6 jsou léčeni dietou s nízkým obsahem methioninu, vitamínem B6, vitamínem B12, folátem a betainem. U těchto pacientů se často provádí oční chirurgické zákroky v rámci léčby ektopie čočky. U těchto pacientů může po celkové anestezii dojít k fatálním tromboembolickým příhodám, pokud u nich před zákrokem není stanovena diagnóza nebo pokud je onemocnění nedostatečně metabolicky kontrolováno. Pro minimalizaci těchto rizik doporučujeme přísné dodržování diety a léčby, prevenci dehydratace a hypoglykémie, medikamentózní snížení viskozity krve a agregace trombocytů (je-li onemocnění nedostatečně metabolicky kontrolováno), zajištění dostatečného žilního návratu, nepoužívání oxidu dusného a časná pooperační mobilita pacienta.

Medicína se stále vyvíjí



Možná nové znalosti

Každý pacient je jedinečný

Možná špatná diagnóza



Více informací o nemoci, referenčním centru a organizační informace naleznete na webu Orphanet: www.orpha.net

Typické výkony

Oční chirurgické zákroky v rámci jednostranné nebo oboustranné extrakce oční čočky pro ektopii.

Typ anestezie

Chirurgický zákrok lze provést v lokální nebo celkové anestezii. Vzhledem ke zvýšenému riziku tromboembolických příhod při celkové anestezii je metodou volby pro oční výkony lokální anestezie. Nicméně s ohledem na výskyt mentální retardace a nespolupráce u některých pacientů může být nutné provedení výkonu v celkové anestezii.

Regionální anestezie představuje také určité riziko tromboembolické příhody, neboť subarachnoidální anestezie může podporovat stázu krve v periferních cévách sekundárně po vytvořené blokáde sympatiku. Epidurální anestezie s sebou nese stejné riziko, ale v menší míře.

Každá nervová blokáda provedená v těsné blízkosti velkých nebo středních cév, např. blok plexus brachialis, může způsobit poškození cévy s možným následným rozvojem tromboembolické příhody.

Cílem anesteziologické péče by mělo být: (a) udržení vysokého srdečního výdeje a rychlé cirkulace, (b) prevence tromboembolismu, (c) snížení periferní cévní rezistence a zlepšení periferní perfuze, (d) prevence dehydratace a hypoglykémie, (e) rychlé vyvedení z anestezie a časná mobilizace.

Je nutné se vyhnout použití oxidu dusného, protože způsobuje inhibici enzymu methionin syntázy s následným zvýšením krevní hladiny homocysteinu.

Titrované použití krátkodobě účinných sedativ u těchto pacientů není kontraindikováno. Nicméně je vhodné se vyhnout použití opioidů a léčiv způsobujících depresi dechu s následnou opožděnou mobilizací.

Nezbytná doplňková předoperační vyšetření (vedle standardní péče)

Diagnóza se stanoví pomocí analýzy aminokyselin v plazmě (zvýšená hladina methioninu a nízká hladina cysteinu) a celkové plazmatické hladiny homocysteinu (zvýšená).

Kromě rutinních vyšetření je vhodné stanovit hematokrit, dobu srážení, protrombinový čas, parciální tromboplastinový čas a počet trombocytů.

U těchto pacientů je nutné zkontrolovat glykémii, aby nedocházelo k hypoglykémii.

Je vhodné provést echokardiografické a elektrokardiografické vyšetření k vyloučení srdečních anomálií, neboť mnoho kazuistik popisuje u těchto pacientů onemocnění srdečních chlopní.

Zvláštní příprava na zajištění dýchacích cest

U těchto pacientů může být obtížné zajištění dýchacích cest vzhledem k výskytu gotického patra a „marfanoidního“ habitu, nicméně dosud nebyla publikována žádná data týkající se obtížného zajištění dýchacích cest u těchto pacientů.

Zvláštní příprava před podáním krevních derivátů

Dosud nebyla publikována žádná data.

Nejběžnějším chirurgickým zákrokem u těchto pacientů jsou oční výkony, které nejsou zatíženy vysokými krevními ztrátami, takže nutnost podání transfuze je málo pravděpodobná.

Zvláštní příprava před zahájením antikoagulace

Předoperační opatření zahrnují následující:

- a) Správné dodržování léčby a diety pro snížení nebo kontrolu sérových hladin methioninu a celkového homocysteinu (<45 $\mu\text{mmol/l}$ podle autorů Carrillo-Carrasco et al. 2012).
- b) Dostatečná předoperační intravenózní hydratace.
- c) Farmakologická opatření popsaná v literatuře jsou následující: nízká dávka kyseliny acetylsalicylové (100 mg/den), dipyridamol (100 mg čtyřikrát denně) předoperační podání nízkomolekulárního heparinu, nicméně neexistují žádná formální doporučení. Nutnost podání takové léčby by měla být vyhodnocena přísně individuálně. Je nutné se vyhnout léčivům, která predisponují k hyperkoagulačnímu stavu (např. perorální kontraceptiva).

Perioperační opatření zahrnují následující:

- a) Udržování perioperačního srdečního výdeje.
- b) Kompresivní ponožky pro prevenci stagnace krve na periférii.
- c) Použití Dextranu 40 pro snížení adhezivitu trombocytů.
- d) Použití roztoků s glukózou pro prevenci hypoglykémie.

Pooperační období – časná mobilizace.

Zvláštní opatření při polohování, transportu a mobilizaci pacienta

Nejsou publikována.

Interakce chronické medikace a anesteziologických agens

Nejsou žádné důkazy o interakci anestetik s chronickou medikací pacientů.

Anesteziologický postup

Je nutné se vyhnout dlouhému předoperačnímu lačnění s následnou dehydratací.

V anesteziologické literatuře je popsáno použití různých preventivních opatření pro prevenci tromboembolie před chirurgickým zákrokem, včetně dostatečné intravenózní hydratace a farmakologických opatření zahrnujících podávání antiagregační a antikoagulační léčby. Někteří autoři úspěšně použili Dextran 40 a kompresivní ponožky během celkové anestezie pro zvýšení žilního návratu a prevenci žilní stázy.

Je nutné se u těchto pacientů vyhnout použití oxidu dusného (N₂O), neboť N₂O inhibuje enzym methionin syntázu a zvyšuje tak celkovou hladinu homocysteinu v plazmě.

Je vhodné upřednostnit anestetika s vazodilatačním účinkem, jako např. halotan (*pozn. editora: „V našich podmínkách se používá sevofluran, halotan již není dostupný.“*).

U těchto pacientů je přínosné použití krátce účinkujících anestetik.

Perioperační infuze glukózy může minimalizovat riziko hypoglykémie, která se u těchto pacientů běžně vyskytuje z důvodu zvýšené hladiny inzulínu.

Zvláštní či doplňující monitorace

Dosud nebylo publikováno.

Možné komplikace

U pacientů s homocystinurií je vyšší riziko rozvoje spontánních tromboembolických příhod. Mezi vážné komplikace tromboembolických příhod patří atrofie optiku, hemiparéza, hypertenze po infarktech ledvin, fokální záchvaty a fatální plicní embolie.

Použití oxidu dusného může zvýšit adhezivitu trombocytů s následným tromboembolismem.

Vzhledem k narušení vylučování inzulínu v souvislosti s vysokou hladinou methioninu se může objevit hypoglykémie. Té se lze vyhnout exogenním příívodem glukózy v době lačnění.

Pooperační péče

U pacientů je pooperačně nutné sledovat výskyt tromboembolických příhod po dobu 48–72 hodin.

Pooperačně lze podkožně podávat nízkomolekulární heparin až do mobilizace.

Monitorujte glykémii, aby nedošlo k hypoglykémii. Je nutné zajistit dostatečnou hydrataci.

U těchto pacientů je nutná časná mobilizace, je-li možná.

Po probrání rizika krvácení s chirurgem pokračujte v antikoagulační a antiagregační léčbě.

Akutní komplikace spojené s nemocí a její vliv na průběh a zotavení z anestezie

Nejsou hlášeny.

Ambulantní anestezie

U těchto pacientů je vhodná ambulantní anestezie, neboť snižuje riziko tromboembolické příhody.

Porodnická anestezie

Ženy odpovídající na léčbu pyridoxinem vykazují lepší výsledky těhotenství. U žen bez odpovědi na tuto léčbu existuje mnohem méně zkušeností. U těchto pacientek je hlavní obavou tromboembolismus a cévní mozková příhoda. Normální těhotenství je samo o sobě hyperkoagulační stav, proto může být u těchto pacientek před porodem nutná antikoagulace, např. nefrakcionovaný heparin nebo nízkomolekulární heparin. Dle literatury dostávaly některé pacientky nízkomolekulární heparin v průběhu posledních dvou týdnů těhotenství a prvních šesti týdnů poporodního období. Rovněž byla podávána kyselina acetylsalicylová v nízkých dávkách. Regionální anestezii je v případě potřeby možné provést po přerušení podávání LMWH nebo nefrakcionovaného heparinu na doporučenou dobu.

Reference:

1. Mudd SH, Levy HL, Skovby F. Disorders of transulfuration. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle O, editors. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 7th ed. New York: McGraw-Hill, 1995:1279-327
2. Rosenberg LE. Disorders of amino acid metabolism: the homocysteines. In: Isselbacher KH, Adams RD, Braunwald E, Petersdorf RG, Wilson JD, eds. *Harrison's principles of internal medicine*. 9th ed. New York: McGraw-Hill, 1950:463-5
3. Rosenberg LE, Scriver CR. Disorders of amino acid metabolism. In: PK Bondy, LE Rosenberg, eds. *Metabolic control and disease*. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1950:662-7
4. Harker LA, Slichter SJ, Scott CR, Ross R. Homocysteinemia. Vascular injury and arterial thrombosis. *N Engl J Med* 1974; 291:537-43
5. Carey MC, Donovan DE, FitzGerald O, McAuley FD. Homocystinuria. I. A clinical and pathological study of nine subjects in six families. *Am J Med* 1968;45:7-25
6. Yap S, Naugten ER, Wilcken B, Wilcken DE, Boers GH. Vascular complication of hyperhomocysteinaemia in patients with homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency: effects of homocysteine-lowering therapy. *Semin Thromb Hemost* 2000;26:335-40
7. Gupta KK, Sethi S. A case of homocystinuria: anesthetic implications. *Anaesth Pain & Intensive Care* 2014;18(4):443-5
8. Teng YH, Sung CS, Liao WW, Kao SC, Huang YY, Tsou MY, et al. General anesthesia for patient with homocystinuria- A Case Report. *Acta Anaesthesiol. Sin* 2002;40:153-6
9. Lowe S, Johnson DA, Tobias JD. Anesthetic implications of the child with homocystinuria. *J Clin Anesth* 1994;6:142-4
10. Grover VK, Malhofra SK, Kaushik S. Anaesthesia and homocystinuria. *Anaesthesia* 1979; 34:913-4
11. Crooke JW, Towers JF, Taylor WH. Management of patients with homocystinuria requiring surgery under general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1971;45:96-9
12. Johnson MC, Swartz HM, Donati RM. Hematologic alterations produced by nitrous oxide. *Anesthesiology* 1971; 34:42-8
13. Badner NH, Drader K, Freeman D, Spence JD. The use of intraoperative nitrous oxide leads to postoperative increases in plasma homocysteine. *Anesth Analg* 1998;87:711-3
14. Badner NH, Beattie WS, Freeman D, Spence JD. Nitrous oxide-induced increased homocysteine concentrations are associated with increased postoperative myocardial ischemia in patients undergoing carotid endarterectomy. *Anesth Analg* 2000 91:1073-9
15. Yamada T, Hamada H, Mochizuki S, Tsuji M, Kawamoto M, Yuge O. General anaesthesia for patient with type-III homocystinuria. *J Clin Anesth* 2005;17:565-7
16. Stoelting RK, Dierdorf SF. Nutritional diseases and inborn errors of metabolism. In: Hines RL, Marschall KE, editor. *Anaesthesia and coexisting diseases*. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2002:467
17. Gogate V, Nag K, Kedareshwar, Sanikop CS, Singh N. Anaesthesia management of a patient with homocystinuria. *Srilankan J Anaesthesiol* 2010;18:84-6
18. Saxena KN, Kapoor S, Chopra N, Dua CK. Anaesthetic management of case of homocystinuria. *Indian J. Anaesth.* 2006;50(6):476-8
19. Lockwood CJ. Inherited thrombophilias in pregnant patients: detection and treatment paradigm. *Obstet Gynecol* 2002;99:333-41
20. Calven SM, Rand RJ. A successful pregnancy in a patient with homocystinuria and a previous near- fatal postpartum cavernous sinus thrombosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:751-2.

Datum poslední úpravy: listopad 2015 (přeloženo září 2020)

Toto doporučení bylo připraveno:

Autoři

Kewal Krishan Gupta, Anaesthesiologist, GGS Medical College & Hospital,
Faridkot, Punjab, India
doc.krishan31@yahoo.co.in

Prohlášení: Autoři **nemají** žádný finanční ani jiný konkurenční zájem na zveřejnění. Příprava tohoto doporučení nebyla honorována.

Toto doporučení bylo recenzováno:

Recenzenti

Recenzent 1

Nuria García Segarra, Centre des maladies moléculaires (CMM), Clinique Infantile 02-32
Lausanne, Switzerland
Nuria.Garcia-Segarra@chuv.ch

Recenzent 2

Sufin Yap, Consultant Paediatrician in Metabolic Medicine, Sheffield Children's
Hospital, NHS Foundation Trust, Sheffield, UK
Sufin.Yap@sch.nhs.uk

Recenzent 3

John Walter, Honorary Clinical Professor of Inherited Metabolic Medicine, Central
Manchester University Hospitals NHS Foundation Trust. St Mary's Hospital,
Manchester, UK
john.walter@cmft.nhs.uk

Prohlášení: Recenzenti neměli žádný finanční ani jiný prospěch z provedení recenze.

Toto doporučení bylo přeloženo do českého jazyka:

Překladatel:

Martin Vavřina, anesteziolog, Klinika dětské anesteziologie a resuscitace, Fakultní
nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno, Česká republika
vavrina.martin@fnbrno.cz

Editoři českého překladu

Martina Kosinová, **Martin Vavřina**, **Martina Klincová**, **Petr Štourač**, Klinika dětské
anesteziologie a resuscitace, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy
univerzity, Brno, Česká republika, **Olga Smékalová**, Klinika anesteziologie, resuscitace a
intenzivní medicíny, Fakultní nemocnice Plzeň a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Plzni,
Plzeň, Česká republika

Záštita překladu do českého jazyka:

<https://www.csarim.cz/>
<https://www.akutne.cz/>