

Doporučení pro vedení anestezie u Methylmalonové acidémie

Název nemoci: Methylmalonová acidémie (MMA)

ICD 10: E71.1

Synonyma: Methylmalonic aciduria, MMA, isolated methylmalonic acidemia

Souhrn o nemoci: Methylmalonová acidémie (MMA) je vzácné (asi 1 případ na 50 000) autosomálně recesivní postižení metabolismu aminokyselin zahrnující defekt přeměny methylmalonyl-CoA na sukcinyl-CoA (který normálně vstupuje do Krebsova cyklu). Defekt je geneticky heterogenní, může vzniknout díky nedostatku methylmalonyl-CoA mutázy (mut^0), částečnou redukcí její aktivity (mut), nebo defektem metabolismu kobalaminu (vit. B12 je nezbytným kofaktorem přeměny methylmalonyl-CoA na sukcinyl-CoA). Tyto defekty vedou k akumulaci methylmalonové kyseliny.

Různý klinický obraz závisí na genetické diagnóze. Nejzávažnější formou je mut^0 , která se manifestuje již po narození, zatímco ostatní formy se projeví až v pozdějším dětství. Tyto formy, při zvýšeném proteinovém katabolismu (infekce, dehydratace, trauma, operace, stres), způsobí metabolickou dekompenzaci. Klinický obraz může být nespecifický, jako například zvracení, letargie a tachypnoe. Mezi neurologické projevy patří encefalopatie, záchvaty, hypotonie a mrtvice. Mezi gastrointestinální potíže patří opakované zvracení, neprospívání a pankreatitida. Neléčený akutní stav může vést až ke kómatu a smrti.

Biochemickými znaky akutní metabolické dekompenzace jsou metabolická acidóza, zvýšený anion gap (způsobený laktátem, ketony a organickými kyselinami), zvýšená hladina laktátu a ketonů +/- hyperamonémie.

Mezi dlouhodobé komplikace patří neprospívání, chronické onemocnění ledvin, nebo jejich selhání, pankreatitida, pancytopenie, osteopenie a mentální postižení. Postižení srdce je vzácné, ale zahrnuje dilatační kardiomyopatii s prodlouženým QTc intervalem. Bylo hlášeno několik pacientů s metabolickou mrtvicí a atrofií optiku.

Dlouhodobá léčba je zaměřena na prevenci metabolické dekompenzace. Pacienti jsou na dietě s omezeným obsahem bílkovin, jsou jim podávány doplňky karnitinu (na podporu zvýšeného vylučování toxických metabolitů) a hydroxykobalamin, pokud reagují na kobalamin. Účelem podávání metronidazolu je snížit bakteriemi produkující kyseliny ve střevech. K léčbě hyperamonémie lze použít léky zachycující amoniak, včetně kyseliny karglumové, syntetického analogu N-acetylglutamátu.

U pacientů s MMA se stále častěji provádí transplantace ledvin, jater, nebo kombinované transplantace ledviny a jater. I když transplantace jednoho, nebo obou orgánů tuto nemoc „nevyléčí“, cílem je poskytnout určité množství chybějícího enzymu. Methylmalonyl – CoA mutáza je převážně exprimována v játrech, transplantace ledvin však částečně nahradí určitou aktivitu mutáz. Transplantace ledvin u pacientů s MMA a renálním selháním obnovuje poškozenou funkci ledvin a zlepšuje defekt enzymu, čímž se snižuje počet epizod metabolické dekompenzace s hospitalizací a umožňuje liberalizaci stravy. Nezabrání však neurologickým komplikacím. Transplantace jater je považována za možnost léčby zejména u pacientů s častými dekompenzacemi. Kombinovaná transplantace jater a ledvin je

potenciální možností léčby, ovšem je spojena s více pooperačními komplikacemi než transplantace jednotlivých orgánů.

Medicína se stále vyvíjí

Možná nové znalosti

Každý pacient je jedinečný

Možná špatná diagnóza



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

Typické výkony

- Zavedení i.v. vstupů a portů (k podávání léků, tekutin, odebírání vzorků krve a podání totální parenterální výživy)
- Gastrostomie a zavedení gastro-jejunální sondy
- Zobrazovací metody (CT, MRI)
- Kožní biopsie (obvykle v lokální anestezii)
- Vyšetření v anestezii (např. očí nebo sluchu BERA)
- Zavádění hemodialyzačních katetrů
- Transplantace (ledvin, jater, či obou)

Typ anestezie

V případě potřeby lze využít celkové i regionální anestezie.

Nezbytná doplňková předoperační vyšetření (vedle standardní péče)

Krevní testy:

- Krevní plyny, laktát, amoniak (metabolická acidóza/hyperamonemie je znakem dekompenzované choroby a měla by vést k diskusi o odložení plánované operace).
- Glukóza a ketony k ozřejmění anabolického stavu.
- Krevní obraz (pátráme po chronické anémii, neutropenii a trombocytopenii).
- Urea a elektrolyty – až u 50 % případů dochází k chronickému renálnímu selhání, což je nejlépe odhalitelné vyšetřením glomerulární filtrace. Hyperkalémie způsobuje komorovou tachykardii a srdeční zástavu po úvodu do anestezie u dětí s MMA.

Zhodnocení funkce srdce: zatímco srdeční postižení je považováno za vzácné, bylo popsáno prodloužení QTc intervalu a kardiomyopatie. Doporučuje se provést základní EKG vyšetření a echokardiogram (děti mohou být asymptomatické, pokud jsou omezeně pohybově aktivní).

Operaci bedlivě načasujeme pouze v době metabolické stability. Před elektivním chirurgickým zákrokem optimalizujeme pacientův metabolický stav.

Zvláštní příprava na zajištění dýchacích cest

Nejsou popisovány žádné specifické komplikace při zajištění dýchacích cest u pacientů s MMA.

Zvláštní příprava před podáním krevních derivátů

Pacienti s MMA mohou trpět chronickou anémií, nebo být pancytopeničtí jako důsledek akutní či chronické suprese kostní dřeně. Dle typu operace mohou vyžadovat transfúzi.

Zvláštní příprava před zahájením antikoagulace

Nejsou popisovány žádné specifické potíže s antikoagulací. Onemocnění není typicky spojováno s rizikem trombózy či nutností antikoagulace.

Zvláštní opatření při polohování, transportu a mobilizaci pacienta

Pacienti s osteopenií mají vyšší riziko fraktur a špatného hojení ran. Je třeba polohovat opatrně.

Interakce chronické medikace a anesteziologických agens

Pacienti mohou užívat antikonvulziva, která mohou pozměňovat metabolismus některých anestetik. Pacienti s poruchou hybnosti mohou užívat L-dopa, clonazepam a baclofen.

Anesteziologický postup

Předoperačně se snažíme vyhnout dlouhodobému hladovění, což může vést ke katabolismu proteinů a metabolické krizi. Pacienti by měli lačnit dle standardních postupů, ovšem protrahovanému lačnění a dehydrataci bychom se měli vyhnout. Lačnění zvažujeme dle individuální tolerance. Povzbuzujeme v příjmu čirých tekutin obsahujících glukózu do 2 hodin před operací, nebo podáváme intravenózně 10 % glukózu v 0,45 %, nebo 0,9 % roztoku NaCl dle schématu:

- 8-10 mg/kg/min u novorozenců a kojenců
- 6-7 mg/kg/min u dětí
- 5-6 mg/kg/min u adolescentů
- 4-5 mg/kg/min u dospělých

Je doporučeno pokračovat v infúzi i během operace, dokud nedojde pooperačně k obnovení příjmu potravy. Pokračujeme v totální parenterální výživě, pokud je na ní pacient závislý.

Se vši chronickou medikací pokračujeme i pooperačně.

Pokud se dítě necítí dobře, nebo dojde k metabolické dekompenzaci (metabolická acidóza, elevovaný laktát a hyperamonémie v předoperačních výsledcích), neprovádíme elektivní operaci. Pokud se jedná o akutní výkon, zvážíme před- a perioperační hemodialýzu.

Perioperačně:

- Je možný inhalační i intravenózní úvod.
- Některé děti mohou být obézní, což komplikuje intravenózní úvod.
- Nejsou žádné kontraindikace k užití volatilních anestetik.
- Oxid dusný při inhalačním úvodu nevádí, pokuste se mu však vyhnout při vedení anestezie, především u pacientů s defektem metabolismu kobalaminu, jelikož inhibuje na vitamínu B12 dependentní enzymy.
- Ačkoli býval propofol tradičně považován za kontraindikovaný u pacientů s MMA,

nedávno se ukázalo, že je bezpečný jak v úvodu, tak na vedení anestezie či sedace u metabolicky stabilních pacientů. U velkých operací, jako jsou například transplantace, či u těžce nemocných dětí, je považováno za rozumné se propofolu raději vyhnout kvůli jeho účinkům na mitochondrie.

- Dehydratace a hypotenze může spustit metabolickou krizi. Pacienti by měli být dobře hydratováni glukózou ve fyziologickém roztoku. I přes teoretické obavy při užití roztoků obsahujících laktát, nebyla prokázána asociace mezi užitím Ringer laktátu a metabolickou dekompenzací.
- Užití katecholaminů může vést k metabolické dekompenzaci. Měli bychom se jim snažit vyhnout a pokud jsou nutné, bedlivě monitorujeme všechny parametry.
- Držíme dostatečnou hloubku anestezie a analgezie abychom se vyhnuli chirurgickému stresu.
- Zvažte užití léků snižujících hladinu amoniaku v kontinuální infúzi perioperačně.
- Monitorujte krevní plyny, laktát, elektrolyty, glukózu a amoniak během dlouhých výkonů.
- U pacientů s hyperglykémií kontrolujte hladinu infúzí s inzulinem. Mějte na paměti, že pacienti mohou být velice senzitivní vůči inzulinu, ačkoli jejich pankreas funguje normálně a je zde riziko hypoglykémie. S inzulinem začínejte na nízké dávce, např. 0,02 IU/kg/hod a titrujte dle efektu.
- Snažte se zabránit přítomnosti krve v gastrointestinálním traktu, která může působit jako proteinová nálož a spustit dekompenzaci. Zvažte zavedení tamponády či nasogastrické sondy, kde je to indikováno (zubní výkony, tonzilektomie).
- Vyvarujte se užití steroidů, kvůli jejich katabolickému efektu a riziku spuštění akutní dekompenzace. (Neexistují důkazy zodpovídající, jestli je i jediná profylaktická dávka steroidů PONV bezpečná nebo ne, proto bude lepší se jí vyhnout.)
- Nepoužívejte nefrotoxické léky, kvůli jejich potenciálu precipitovat a zhoršovat onemocnění ledvin.
- Neutropeničtí pacienti mají zvýšené riziko sepse a katérové infekce. Sledujte místní protokol prevence infekcí a užití antibiotik.
- Prodloužený QTc interval je vzácnou komplikací. Pozor na používání léků, které prodlužují QT interval.
- Antiemetika: vyhýbáme se metoclopramidu, užíjte raději ondansetron.
- Paracetamol, opioidy a techniky lokální anestezie jsou bezpečným způsobem anestezie. Vyhněte se nesteroidním antiflogistikům.
- Užití svalových relaxancií není kontraindikováno. Monitorujte jejich efekt a využijte antagonistů u hypotonických dětí.

Zvláštní či doplňující monitorace

Je doporučeno pravidelné měření glukózy, arteriálních krevních plynů, laktátu, amoniaku a draslíku.

Možné komplikace

Dehydratace, hypotenze, hypoxie, stres z operace a anestezie a přítomnost souběžných onemocnění či infekcí mohou spustit metabolickou krizi vedoucí k metabolické acidóze, hyperlaktatémii a/nebo hyperamonémii. Je popsáno, jak hyperkalémie, sekundárně k metabolické acidóze, způsobuje perioperační komorovou tachykardii a srdeční zástavu.

Pooperační péče

Pacienty po operaci bedlivě monitorujeme na dostatečně vybaveném pracovišti. Sledujeme jakékoli známky zhoršení klinického stavu.

S intravenózními tekutinami pokračujte až do doby, kdy je dítě schopné přijímat stravu enterálně. Můžeme začít krmit ihned, jak to povaha chirurgického výkonu dovolí. Pacienti by neměli zůstat bez příjmu proteinů déle než 48 hodin. Pokud není enterální příjem možný, zvažujeme zavedení totální parenterální výživy. Dítě propouštíme po plném zotavení až když dokáže přijímat svoji běžnou potravu a léky a když má normální laboratorní výsledky. Pacient je před propuštěním poučen o stravě metabolickým týmem, který ho propouští.

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

Diferenciální diagnostika při akutní metabolické krizi při MMA zahrnuje sepsi, respirační tíseň a diabetickou ketoacidózu. MMA se může také prezentovat záchvaty a sníženou úroveň vědomí. Jakkoli prodloužené zotavování z anestezie by mělo vést k vyšetření krevních plynů, glukózy, elektrolytů a amoniaku.

Management akutní krize zahrnuje rehydrataci, podání glukózy jakožto metabolického substrátu, za současné opatrnosti k riziku hyperglykémie a korekci iontových abnormalit a poruch acidobazické rovnováhy. V případě přetrvávající acidózy a hyperamonémie zvažte dialýzu.

Ambulantní anestezie

Pacienti s MMA nejsou typickými kandidáty pro ambulantní anestezii. Neměli by být propuštěni, dokud nejsou zpět v plné formě, včetně normálních laboratorních výsledků. Před podáním ambulantní anestezie konzultujte nejprve metabolický tým.

Porodnická anestezie

Epidurální anestezie je považována za bezpečnou. Nebyly popsány žádné komplikace během císařského řezu.

Reference:

1. Baumgartner M, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic academia. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014, 9:130
2. Baum VC, O'Flaherty JE. *Anesthesia for Genetic, Metabolic and Dysmorphic Syndromes of Childhood*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2007
3. Stuart G, Ahmad N. Perioperative care of children with inherited metabolic disorders. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain* 2011, 11(2): 62-68
4. Bodamer O, et al. Organic acidemias. <http://www.uptodate.com/contents/organic-acidemias>
5. <http://www.omim.org/entry/251000>
6. Ktena YP et al. Propofol administration in patients with methylmalonic academia and intracellular cobalamin metabolism disorders: a review of theoretical concern and clinical experiences in 28 patients. *Journal of inherited metabolic disease* 2015, May 19 (Epub ahead of print)
7. Ruzkova K et al. Anesthesia and organic aciduria: is the use of lactated Ringer's solution absolutely contraindicated? *Paediatric Anaesthesia* 2015, May 5 (Epub ahead of print)
8. Raval DB et al. Methylmalonic acidemia (MMA) in pregnancy: a case series and literature review. *Journal of inherited and metabolic disease* 2015, Jan 8 (Epub ahead of print)
9. Chao PW et al. Acute life-threatening arrhythmias caused by severe hyperkalemia after induction of anesthesia in an infant with methylmalonic acidemia. *J Chin Med Assoc* 2012, 75(5): 243– 245
10. Ho D et al. Anaesthesia for liver transplantation in a patient with methylmalonic acidemia. *Paediatr Anaesth* 2000, 10(2):215–218
11. Kasahara M et al. Current role of liver transplantation for methylmalonic acidemia: a review of the literature. *Pediatr Transplant* 2006, 10(8): 943–947
12. Manzoni D et al. Anaesthesia for liver transplantation in two infants with an organic acidemia. *Pediatr Transplant* 2006, 10(5): 623–628
13. Prada C et al. Cardiac disease in Methylmalonic Acidemia. *Journal of Pediatrics* 2011; 159: 862-4
14. McGuire PJ et al. Combined liver-kidney transplant for the management of methylmalonic aciduria: A case report and review of the literature. *Molecular Genetics and Metabolism* 2008; 93: 22-29
15. Stevenson T et al. Long-term outcome following pediatric liver transplantation for metabolic disorders. *Pediatric Transplant* 2010 Mar; 14(2): 268-75
16. Babe C et al. Perioperative management of living-donor liver transplantation for methylmalonic acidemia. *Pediatric Anesthesia* 2016; 26: 694-702

Datum poslední úpravy: leden 2017 (přeloženo červenec 2020)

Toto doporučení bylo připraveno:

Autoři

Clover-Ann Lee, Anaesthesiologist, Great Ormond Street Hospital for Children, London, United Kingdom
cloverann.lee@gmail.com

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

Toto doporučení bylo recenzováno:

Recenzenti

Recenzent 1

Chiaki Baba, Department of Anaesthesia and Intensive care, National Center for Child Health and Development, Okura, Setagaya-ku, Tokyo, Japan
karaki-c@ncchd.go.jp

Recenzent 2

Anupam Chakrapani, Department of Metabolic Medicine, Great Ormond Street Hospital, Great Ormond Street, London, United Kingdom
anupam.chakrapani@gosh.nhs.uk

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

Toto doporučení bylo přeloženo do českého jazyka:

Vladislav Nezval, anesteziolog, Klinika dětské anesteziologie a resuscitace, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno, Česká republika
nezval.vladislav@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/>