

## Doporučení pro vedení anestezie u Proteova syndromu

**Název nemoci:** Proteův syndrom

**ICD 10:** Q87.3

**Synonyma:** Wiedemannův syndrom, Elephant man disease

Proteův syndrom (PS) je vzácná porucha, u které asymetrický růst tělesných tkání způsobuje vážné znetvoření. Jeho globální výskyt je odhaduje se na méně než 1 pacienta na milion. Syndrom, který poprvé popsali Cohen a Hayden v roce 1979, byl pojmenován Wiedemannem v roce 1983 po řeckém bohu Proteovi, který měl schopnost transformovat se do jakéhokoli tvaru.

Nedávno se ještě předpokládalo, že PS je způsoben postzygotickou mozaikovou mutací somatických genů. Vědci nedávno identifikovali mutaci genu AKT1 (14q32.33) jako příčinu neregulovaného růstu buněk zahrnujících tři zárodečné vrstvy. P.Glu17Lys mutace spouští konstitutivní aktivaci AKT1 kinázy, což vede k signálu transdukce z receptoru tyrosinkinázy, což potom způsobuje zrychlený růst buněk s inhibicí apoptózy. Tato mutace není zděděná a je smrtelná ve své nemozaické variantě. Závažnost PS závisí na tom, jak brzy k mutaci došlo během embryonálního vývoje a ve které buněčné linii vznikla. Znamky nemoci vykazují pouze dceřiné buňky z mutované buňky, tzn. neregulovaný růst, takže jedinec roste s kombinací normálních a mutovaných buněk.

---

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](http://www.orpha.net)

## Souhrn o nemoci

---

Syndrom je sporadický, s nonfamiliárním výskytem a má progresivní průběh. Postižený jedinec se rodí bez jakékoli deformity s abnormálním růstem těla, projevujícím se v prvních několika letech po narození. Zrychlené přerůstání některých tkání se začne projevovat v dětství a má tendenci se snižovat během dospívání, protože se zpomaluje růstová aktivita. Nejběžnějším a nejvýraznějším rysem PS je nepřiměřený růst kostry, hemihypertrofie, asymetrické končetiny s nepřiměřenou délkou, makrodaktilie a obratlové anomálie. Mezi další funkce patří asymetrický vývoj svalů, lipomy nebo lipoatrofie, hyperpigmentované kožní léze, epidermální névy, cévní malformace, nádory vaječníků nebo příušních žláz a viscerální postižení, jako je cystická plicní nemoc.

Vzhledem k tomu, že v klinickém projevu existuje velká heterogenita a závažnost klinického stavu je velmi rozmanitá, přesná diagnostika PS může být náročná. Diferenciální diagnostika PS zahrnuje několik poruch, jako je například syndrom mnohočetných hamartomů, neurofibromatóza typu 1, hemihyperplasie, roztroušená lipomatóza, Klippel Trenaunay syndrom, Maffucciho syndrom nebo CLOVE syndrom (vrozený lipomatózní růst, vaskulární anomálie a epidermální névy).

Pro stanovení diagnózy PS jsou kritéria stanovená Národním zdravotním ústavem následující. Vyžaduje se přítomnost tří obecných (povinných) známek – mozaiková distribuce lézí, progresivní průběh a sporadický výskyt společně s přítomností některých specifických klinických rysů. Klinickou diagnózu lze doplnit genetickou analýzou a identifikací mutace genu AKT1. Kromě toho může být genetická analýza užitečný nástroj u pacientů, u nichž jsou klinické příznaky mírné a nejednoznačné. Pro genetické testování je analyzována DNA ze vzorků biopsie z postižených tkání; obvykle se používá biopsie postižené oblasti kůže.

## Typické výkony

---

Pacienti s PS často potřebují podstoupit ortopedické nebo rekonstrukční operace za účelem léčby malformací a fyzické rehabilitace. Nejčastěji prováděnými zákroky jsou epifyzeodéza, osteotomie, korekce skoliózy, náhrady kloubů, úpravy nesrovnalostí digitálního gigantismu nebo délky končetin a debulking přerostlé pojivové tkáně.

Ortodontická léčba zubních abnormalit a malokluze v důsledku asymetrie také často vyžaduje chirurgické řešení při špatném růstu maxily a čelisti.

Pacienti mohou vyžadovat také gastrointestinální chirurgické zákroky kvůli komplikacím, jako je rektální prolaps, překážky ve vyprazdňování žaludku, akutní střevní obstrukce i vznik sekundárních hamartomů nebo lipomů střevní stěny. Pacienti s plicním postižením s velkými bulózními lézemi mohou vyžadovat resekci těchto bul.

Otolaryngologické výkony jsou nutné pro odstranění hyperplastických mandlí a adenoidních vegetací nebo korekci ztráty sluchu způsobené hyperostózou vnějšího zvukovodu. Jedinci s touto diagnózou jsou náchylní také ke vzniku ovariálních cystadenomů, nádorů varlat, meningeomů a adenomů parotidy.

## Typ anestezie

---

V závislosti na chirurgickém zákroku lze použít celkovou nebo regionální anestezii. Pro ortopedické zákroky a rekonstrukční chirurgii u pacientů s PS je využití regionální anestezie s výhodou. Centrální nebo periferní neuraxiální blok oproti celkové anestezii umožní se vyhnout možným problémům s obtížným zajištěním dýchacích cest, dýchacím komplikacím a snižuje riziko výskytu hluboké žilní trombózy. Dříve existovaly obavy při provádění regionálních bloků anestezie kvůli časté přítomnosti nervových a cévních malformací, použití ultrazvuku však tento problém minimalizovalo.

### Nezbytná doplňková předoperační vyšetření (vedle standardní péče)

---

Mezi základní diagnostická vyšetření pacientů s PS patří rentgenový snímek skeletu, CT nebo MRI zobrazení všech klinicky postižených oblastí (např. hrudníku a břicha). Tyto by měly být před operací pečlivě zkontrolovány a případné kostní, neurovaskulární nebo viscerální abnormality je třeba zaznamenat.

Při skolióze mohou sekundárně vznikat cystické plicní malformace a restriktivní plicní poruchy, měl by být vždy proveden rentgen hrudníku. V případech, kdy existuje podezření na základní plicní onemocnění, je vhodné provést HRCT hrudníku. Skutečná závažnost plicních obtíží může být navíc maskována nedostatkem respiračních příznaků v důsledku snížené fyzické aktivity a omezené pohyblivosti pacientů. V takových případech je nutné provést funkční vyšetření plic.

Přestože je srdeční postižení vzácné, byly hlášeny hypertrofické srdeční rbdomyomy a poruchy vedení, proto by mělo být vždy provedeno EKG. Pacienti s příznaky srdečního onemocnění nebo abnormálního EKG by měly absolvovat echokardiografii a konzultaci kardiologa.

Hemimegalocefalie a abnormality bílé hmoty mozku u PS mohou způsobit vývojovou retardaci, mentální retardaci nebo epileptické záchvaty. Tito pacienti vyžadují neurologické vyšetření s MRI mozku a EEG.

CT/ MRI vyšetření páteře by mělo být provedeno, pokud je plánováno použití neuroaxiálního bloku u pacientů s vertebrální anomálií.

### Zvláštní příprava na zajištění dýchacích cest

---

Přerůstání měkkých tkání dýchacích cest, zvětšená epiglottis, asymetrická hyperplázie mandlí a adenoidní vegetace jsou u PS běžné; to může vést k obstrukci dýchacích cest a být důvodem obtížného zajištění dýchacích cest. Hyperostóza a zvětšené krční obratle mohou způsobit kompresi dýchacích cest a omezení pohybů hlavy a krku. Kraniofaciální znetvoření kvůli neobvyklému růstu lebky a kostí obličeje může být pro zajištění dýchacích cest také významné.

U pacientů s PS je tedy nutné důkladné klinické zhodnocení dýchacích cest, které může být doplněno i o rentgenové snímky hlavy a krku. U pacientů s anamnézou nebo klinickým vyšetřením naznačujícím potenciálně obtížné dýchací cesty bychom se měli vyhnout sedativní premedikaci a na sále být připraveni na obtížné zajišťování dýchacích cest. Je nutné si uvědomit, že k potížím může dojít během kterékoli fáze – během ventilace obličejovou maskou, laryngoskopie, intubace nebo umístění supraglotické pomůcky. Jsou známy případy obtížného zajištění dýchacích cest pomocí McCoyova laryngoskopu i fibroskopu.

---

### **Zvláštní příprava před podáním krevních derivátů**

---

U pacientů s PS může dojít ke zvýšenému krvácení z místa chirurgického zákroku v důsledku skrytých malformací cév, vyžadujícímu krevní transfuzi. Perioperační angiografie a radiologická intervence mohou být vhodné postupy k zabránění masivní ztráty krve způsobené krvácením z cévních malformací. Je vhodné zařízení pro peroperační rekuperaci krve v případě, kdy se očekává masivní ztráta krve.

---

### **Zvláštní příprava před zahájením antikoagulace**

---

Přestože koagulační kaskáda by u tohoto onemocnění neměla být ovlivněna, u pacientů s PS je vysoké riziko hluboké žilní trombózy (HŽT) a plicní embolie (PE) v důsledku vaskulárních malformací. Existují zprávy o fatálních embolizacích a náhlých úmrtích v důsledku těchto komplikací. Pacienti jsou zvláště ohroženi během rekonvalescence po operaci. Proto by měla být zvažována profylaxe u zákroků predisponujících k HŽT nebo pokud je prodloužena imobilizace.

---

### **Zvláštní opatření při polohování, transportu a mobilizaci pacienta**

---

Problémy s polohováním, transportem a mobilizací pacientů se mohou objevit kvůli atypickému růstu kostry, zvětšeným končetinám a omezení pohyblivosti kloubů. Pro správnou polohu na operačním stole je nutné využít vhodné podložení.

---

### **Interakce chronické medikace a anesteziologických agens**

---

Pacienti s PS mohou užívat antiepileptika, která není možné z důvodu operace vysadit. Pacienti s anamnézou HŽT by měli užívat antikoagulancia; jejich dávky je třeba upravit a načasovat tak, aby nedošlo k perioperačnímu krvácení a hematomu při provádění neuraxiálního bloku.

## **Anesteziologický postup**

---

Při provádění regionálních bloků mohou vzniknout potíže v důsledku anatomických abnormalit. Často se vyskytují deformace páteře včetně asymetrických obratlových těl a kyfoslózy. Ultrazvuková navigace je pro bezpečné provádění periferních a neuraxiálních bloků a pro zabránění jakýmkoli neurovaskulárním komplikacím zvláště užitečná.

Pokud jsou u pacienta abnormality jako stenóza kanálů kvůli obratlové hypertrofii hlášeny nebo pozorovány na MRI páteře nebo pokud má pacient již existující neurologické deficity, pak je vhodné se centrálním neuraxiálním blokům vyhnout.

Existují případy týkající se neočekávaných problémů se zajištěním dýchacích cest, proto by měl být anesteziolog na tuto skutečnost vždy připraven.

Ačkoli je svalová hypertrofie u pacientů trpících PS běžným příznakem, samotný Proteův syndrom není primárně svalové onemocnění a abnormální hypertermické reakce na spouštěče maligní hypertermie nebyly hlášeny. Z tohoto důvodu není žádné konkrétní anestetikum kontraindikováno.

U pacientů s cystickou chorobou plic by se neměla používat inhalační anestezie s oxidem dusným a ventilace s vyšším tlakem v dýchacích cestách. Anesteziolog by měl reagovat na jakýkoli náhlý vzestup tlaku v dýchacích cestách, kdy by mohl vzniknout spontánní pneumothorax.

## **Zvláštní či doplňující monitorace**

---

Standardní monitorování je nezbytné, a to včetně kapnografie. Tlak v dýchacích cestách by měl být monitorován během ventilace přetlakem u pacientů s cystickou plicní chorobou k brzké detekci pneumotoraxu.

Periferní perfuze musí být monitorována po zavedení arteriálních katetrů, pokud je možná přítomnost vaskulární malformace.

## **Možné komplikace**

---

Cystická malformace plic nebo restriktivní plicní onemocnění sekundárně vzniklé po skolióze může predisponovat pacienty ke snížení respiračních funkcí a poškození sliznice. Slabé respirační rezervy u těchto pacientů mohou vést k perioperačnímu respiračnímu selhání a vzniku sekundární perzistentní bakteriální pneumonie.

Plicní vaskulární malformace mohou být komplikovány krvácením do plic nebo PE. HŽT vedoucí k PE byla hlášena jako příčina předčasné smrti u PS.

---

## Pooperační péče

---

Pooperační péče by měla probíhat na jednotce intenzivní péče, zejména pokud je podezření na respirační selhání. Pro prevenci respiračních komplikací by se měly využívat u pacientů s přítomným cystickým onemocněním plic nebo skoliózou stimulační spirometrie, fyzioterapie hrudníku a drenážní techniky.

U těchto pacientů by měla být podporována včasná mobilizace a zvažena perioperační profylaxe HŽT.

---

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

---

HŽT a PE u těchto pacientů může vést k náhlému kardiorepiračnímu selhání.

---

## Ambulantní anestezie

---

U pacientů s PS je literatura o ambulantní anestezii chudá. Multisystémové postižení je u pacientů s PS běžné, takže ambulantní anestezie není vhodná pro většinu z nich. Rutinně prováděné chirurgické zákroky mohou být také složitější a časově náročnější v důsledku muskuloskeletálních a viscerálních anomálií u těchto pacientů. Použití ambulantní anestezie by mělo být omezeno pouze na některé minimálně invazivní postupy.

Vzhledem k vysokému výskytu případů obtížného zajištění dýchacích cest je u pacientů s PS zvýšené riziko perioperačních problémů s dýchacími cestami. Existují zprávy o závažných, téměř fatálních komplikacích. Ambulantní anestezii by proto měl provádět pouze anesteziolog zkušený v managementu obtížných dýchacích cest. Monitorování musí vždy zahrnovat kapnografii. Pro intravenózní sedaci jsou vhodná léčiva bez efektu na udržení průchodných dýchacích cest (např. dexmedetomidin) a jejichž účinek lze titrovat (např. remifentanil).

---

## Porodnická anestezie

---

O těhotných pacientkách s PS je k dispozici jen málo zdrojů. Tyto případy by však vždy měly být považovány za vysoce riziková těhotenství a porodnická péče o tyto pacienty by měla být prováděna ve specializovaných zařízeních. Specifické problémy, na které by měl být anesteziolog připraven při plánování léčby, zahrnuje obtížné provedení neuraxiálního bloku, obtížné zajištění dýchacích cest, riziko zvýšené perioperační krevní ztráty a pooperační HŽT.

## Reference:

1. Proteus syndrome - Genetic Home Reference. Available at: <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/proteus-syndrome>
2. Biesecker LG, Sapp JC. Proteus Syndrome. 2012 Aug 9. Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015
3. Proteus syndrome – National Organisation for Rare Disease. Available at <https://rarediseases.org/rare-diseases/proteus-syndrome/>
4. Biesecker L. The challenges of Proteus syndrome: Diagnosis and management. *Eur J Hum Genet.*2006;14:1151-7
5. Biesecker LG. The multifaceted challenges of Proteus syndrome. *JAMA.* 2001;285:2240-3
6. Biesecker LG, Happle R, Mulliken JB, Weksberg R, Graham JM, Viljoen DL, Cohen MM. Proteus syndrome: diagnostic criteria, differential diagnosis, and patient evaluation. *Am J Med Genet.* 1999;84:389-95
7. Lindhurst MJ, Sapp JC, Teer JK, Johnston JJ, Finn EM, Peters K, et al. A mosaic activating mutation in AKT1 associated with the Proteus syndrome. *N Engl J Med* 2011;365:611-9
8. Cohen MM Jr. Proteus syndrome review: molecular, clinical, and pathologic features. *Clin Genet. Clin Genet* 2014;85:111-19
9. Turner JT, Cohen MM Jr, Biesecker LG. Reassessment of the Proteus syndrome literature: application of diagnostic criteria to published cases. *Am J Med Genet A.* 2004;130A:111–22
10. Linton JA, Seo BK, Oh CS. Proteus syndrome: a natural clinical course of Proteus syndrome. *Yonsei Med J* 2002;43:259-66
11. Jamis-Dow CA1, Turner J, Biesecker LG, Choyke PL. Radiologic manifestations of Proteus syndrome. *Radiographics* 2004;24:1051-68
12. Cohen MM Jr. Causes of premature death in Proteus syndrome. *Am J Med Genet* 2001; 101:1–3
13. Lublin M, Schwartzenruber DJ, Lukish J, Chester C, Biesecker LG, Newman KD. Principles for the surgical management of patients with Proteus syndrome and patients with overgrowth not meeting Proteus criteria. *J Pediatr Surg* 2002;37:1013-20
14. Sethi D. Proteus syndrome: what the anesthetist should know. *J Clin Anesth.* 2015;27:419-22
15. Kingwill AC, Lamacraft G. Ultrasound guided neural blockade in Proteus syndrome. *South African Journal of Anaesthesia and Analgesia.* 2015; 21: 21-3.
16. Cekmen N, Kordan AZ, Tuncer B et al. Anesthesia for proteus syndrome. *Paediatr Anaesth.* 2004;14:689–92.
17. Quezado Z, Davis-Wilensky S, Turner JT et al. Anesthetic management of children and adolescents with Proteus syndrome. *Anesthesiology.* 2003;99:A1440
18. Pradhan A, Sen I, Batra YK; Biswas G. Proteus Syndrome: A Concern for the Anesthesiologist. *Anesth Analg* 2003;96:915-16
19. Ceyhan A, Gülhan Y, Cakan T, et al. Anaesthesia for Proteus syndrome. *Eur J Anaesthesiol.* 2000;17:645-7
20. Pennant JH, Harris MF. Anaesthesia for Proteus syndrome. *Anaesthesia* 1991;46:126–8.
21. Ring D, Snyder B. Spinal canal compromise in Proteus syndrome: case report and review of the literature. *Am J Orthop* 1997;26:2758-8

22. Slavotinek AM, Vacha SJ, Peters KF, Biesecker LG. Sudden death caused by pulmonary thromboembolism in Proteus syndrome. *Clin Genet* 2000;58:386-89
23. Eberhard DA. Two-year-old boy with Proteus syndrome and fatal pulmonary thromboembolism. *Fetal Pediatr Pathol.* 1994;14:771-9
24. Dietrich RB, Glidden DE, Roth GM, Martin RA, Demo DS. The Proteus syndrome: CNS manifestations. *Am J Neuroradiol* 1998;19:987-90
25. Lim GY, Kim OH, Kim HW, Lee KS, Kang KH, Song HR, Cho TJ. Pulmonary manifestations in Proteus syndrome: pulmonary varicosities and bullous lung disease. *Am J Med Genet A* 2011;15:865-9
26. Nakane M, Sato M, Hattori H, Matsumoto Y, Otsuki M, Murakawa M. Perioperative respiratory complications caused by cystic lung malformation in Proteus syndrome. *J Anest* 2006;20:26-9
27. Shaw C, Bourke J, Dixon J. Proteus syndrome with cardiomyopathy and a myocardial mass. *Am J Med Genet* 1993;46:145-8
28. Proteus syndrome. Available at <http://www.proteussyndrome.net/>



---

**Datum poslední úpravy:** únor 2016 (přeloženo duben 2020)

---

*Toto doporučení bylo připraveno:*

**Autoři**

**Divya Sethi**, Anaesthesiologist, Institute of Medical, Sciences and Research (ESI PGIMSR), New Delhi, India

[divyasth@gmail.com](mailto:divyasth@gmail.com)

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

*Toto doporučení bylo recenzováno:*

**Recenzent 1**

**Aidan Kingwill**, Faculty of Health Sciences, Department of Anaesthesia, School of Medicine, University of the Free State, Bloemfontein, South Africa

[aidankingwill@me.com](mailto:aidankingwill@me.com)

**Recenzent 2**

**Natalia Myakova**, Federal Center for Paediatric Haematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

[nmiakova@mail.ru](mailto:nmiakova@mail.ru)

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

*Toto doporučení bylo přeloženo do českého jazyka:*

**Překladatel**

**Tereza Kramplová**, anesteziolog, Klinika dětské anesteziologie a resuscitace, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno, Česká republika

[kramplova.tereza@fnbrno.cz](mailto:kramplova.tereza@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/>