

Doporučení pro vedení anestezie u Timothyho syndromu

Název nemoci: Timothyho syndrom

ICD 10: I45.8

Synonyma: LQT8, syndrom prodlouženého QT intervalu typu 8, syndaktylní syndrom dlouhého QT

Souhrn o nemoci:

Timothyho syndrom patří do skupiny mnoha syndromů způsobující prodloužení QT intervalu a bývá označován za Syndrom dlouhého QT typu 8. Poprvé byl popsán Timothym a kolektivem v roce 2004 a jedná se o vzácné genetické onemocnění.

Má široké spektrum charakteristik, které zahrnují:

- srdeční arytmie (prodloužený QT/QTc interval, bradykardie, 2:1 AV blok, alternace T vlny)
- vrozené srdeční defekty (perzistentní ductus arteriosus, perzistentní foramen ovale, defekt septa komor, Fallotova tetralogie, hypertrofická kardiomyopatie)
- syndaktylie (variabilní spojení ukazováčku, prostředníčku, prsteníčku a malíčku)
- oboustranná kožní syndaktylie druhého a třetího prstce

Byly popsány také následující rysy:

- kraniofaciální příznaky
- imunodeficience
- opoždění neurologického vývoje
- tendence k hypoglykemiím
- poruchy autistického spektra

Existují dvě formy Timothyho syndromu. Typ 1 zahrnuje všechny charakteristické rysy. Typ 2 způsobuje závažnější formy prodloužení QT intervalu, ale nezdá se, že by způsoboval meziprstní kožní spojení.

Medicína se stále vyvíjí



Možná nové znalosti

Každý pacient je jedinečný

Možná špatná diagnóza



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

Souhrn o nemoci

Všechny příčiny Timothyho syndromu vycházejí z mutace v genu CACNA1C, který je lokalizován na krátkém raménku chromozomu 12. Tento gen kóduje proteinový vápníkový kanál Ca(v)1.2 typu L. Tato genová mutace způsobuje redukcí v inaktivaci vápníkových kanálů během plateau fáze srdečního akčního potenciálu. Výsledkem je, že vápníkové kanály se nikdy neuzavřou správně a umožňují influx nadbytečného množství vápníku dovnitř buňky. To zase vede k prodloužení plateau fáze a tím pádem také QT/QTc intervalu. Klinickými důsledky jsou: vysoké riziko spontánní komorové tachyarytmie, zejména typu Torsades de pointes (TdP) a riziko náhlé smrti.

Recentní studie identifikovaly pět variabilit v genu CACNA1C, které jsou asociovány se syndromem dlouhého QT, ačkoli ne všechny byly asociovány s fenotypovou manifestací Timothyho syndromu. Tento syndrom se dědí autosomálně dominantně, i když většina případů vzniká jako spontánní mutace, a to častěji než jako přímá dědičnost od rodičů.

Tachyarytmie je hlavní příčinou úmrtí, další je pak infekce a komplikace z neustupující hypoglykemie. Předpoklad přežití u pacientů s Timothyho syndromem je 2,5 roku, pacienti však mohou žít i mnohem déle, a proto je možné, že anesteziologové budou potřebovat poskytnout anestezii pacientům různých věkových kategorií s Timothyho syndromem.

Nálezy na EKG:

Pacienti s Timothyho syndromem mohou vykazovat různé změny na EKG, jak je popsáno výše.

Protože se QT interval mění v závislosti na srdeční frekvenci, k výpočtu korigovaného QTc intervalu používáme Bazettovu rovnici:

$$QTc = QT / \sqrt{RR}$$

QT interval obvykle měříme ve svodu II na konci T vlny, protože v tomto svodu je většinou konec T vlny dobře vymezený a interval QT má zde sám o sobě dobrou korelaci s maximální měřenou hodnotou QT intervalu napříč celým 12svodovým EKG.

Alternace T vlny je patognomickým jevem LQTS. Tato změna amplitudy T vlny od jednoho tepu ke druhému má sice pro LQTS vysokou specificitu, avšak velmi nízkou sensitivitu.

Typické výkony

Korekční kardiologické operace: implantace implantabilního automatického defibrilátoru nebo pacemakeru, plastická chirurgie pro úpravu syndaktylie.

Typ anestezie

Existují studie o užití volatilních i intravenosních anestetik bez jednoznačné preference.

Není doporučeno použít ketamin.

Byly popsány všechny způsoby regionální anestezie.

Během chirurgického zákroku bychom se měli vyhnout všem lékům, které způsobují prodloužení QT intervalu a mohou indukovat TdP. Výčet těchto léků je dlouhý. Měli bychom pravidelně sledovat medicínský zdroj, který poskytuje nejnovější seznam takových léčiv, jedná se například o www.qtdrugs.org.

Nezbytná doplňková předoperační vyšetření (vedle standardní péče)

Prvořadý význam má předoperační příprava a měla by zahrnovat multidisciplinární tým, který by se měl skládat z příslušného dětského chirurga, anesteziologa a dětského kardiologa.

Předoperační vyšetření musí obsahovat provedení EKG. Nezbytné je vypočítat klidovou tepovou frekvenci, QTc interval a poznat další elektrické abnormality, avšak nejsou žádná publikovaná doporučení o mezních hodnotách, které by kontraindikovaly operační výkon. Můžeme zvážit ambulantní monitorování EKG k objasnění přítomnosti, frekvence a délky trvání epizod paroxysmálních arytmií.

Pokud má pacient pacemaker nebo implantovaný interní defibrilátor, musíme ho před operací zkontrolovat a chirurgický tým musí zvážit použití diatermie, která může mít vliv na takový přístroj.

K identifikaci nedagnostikovaných vrozených strukturálních srdečních vad a k posouzení funkčnosti srdce by měla být provedena také echokardiografie.

Měl by být odebrán a korigován mineralogram, zejména sérová hladina draslíku, hořčíku a vápníku. Nízká hladina těchto iontů je predispozicí ke zpoždění depolarizace a tím pádem k prodloužení QT intervalu.

Pacienti s potvrzeným LQTS vyžadují předoperační terapii; běžnou formou farmakologické intervence jsou betablokátory. Ty udržují QT interval stabilní a potlačují srdeční sympatickou stimulaci. S betablokátory by se mělo pokračovat i ráno před operací. Efektivita akutního použití betablokátorů při akutní arytmiické krizi během operačního výkonu v současné době není známa.

Stejně jako u jiných pacientů připravujících se k anestezii, je nutné provést důslednou anamnézu a vyšetření respiračního systému. Kromě zhodnocení dýchacích potíží jako následku abnormalit srdeční funkce, je nutné se zaměřit také na příznaky respirační infekce, která může ovlivnit předoperační přípravu.

Zvláštní příprava na zajištění dýchacích cest

Nejsou specifická doporučení kromě standardní péče.

Zvláštní příprava před podáním krevních derivátů

Nejsou specifická doporučení vztahující se k transfuzím nebo k podávání krevních derivátů. Udržení tkáňové oxygenace musí být posuzováno zejména v kontextu vrozených srdečních komorbidit.

Zvláštní příprava před zahájením antikoagulace

U syndromu jako takového není předpokládána nutnost antikoagulace a nebyly popsány žádné koagulopatie.

Nicméně můžou být indikace k antikoagulaci specifické pro určité vrozené srdeční vady a pro jejich následné korekce.

Zvláštní opatření při polohování, transportu a mobilizaci pacienta

Nejsou žádná specifická opatření pro mobilizaci a polohování pacientů s Timothyho syndromem.

Transport pacientů v anestezii s Timothyho syndromem by měl být proveden v rozsahu stejné péče jako u jiných anestetizovaných pacientů, a to s plnou, kontinuální, invazivní monitorací pacienta a s jednoduchým přístupem k resuscitačnímu vybavení a lékům. Zvláštní pozornost musí být věnována zajištění adekvátní hloubky anestezie, jemnému předání pacienta a teplotně stálému prostředí.

Interakce chronické medikace a anesteziologických agens

Běžně se vyskytuje bradykardie související s betablokátory. Použití chronotropních léků může prodloužit QTc a měly by se tedy používat s opatrností.

Anesteziologický postup

Opatření by měla začít již v brzké předoperační fázi a měla by se zaměřit na minimalizaci stresu, který ztěžuje operační proces. Pacienti by měli být v teplém, tichém a podpůrném prostředí. K tomu, aby bylo možné provést punkci žíly je doporučeno použít topické anestetické krémy. Taktéž se doporučuje zvážit předchozí sedaci k venepunkci a kanylaci žíly a to proto, že venepunkce byla potvrzena jako spouštěč arytmí.

Adekvátní sedace a analgezie snižuje uvolňování katecholaminů. Za vhodný přípravek k sedaci je považován midazolam, protože nemá žádný efekt na QTc u zdravých dospělých. Midazolam snižuje sympatickou aktivitu u nestimulovaných pacientů, neotupuje však hemodynamickou odpověď na orální či nazální intubaci. Fentanyl a morfin jsou běžně užívaná analgetika, a přestože účinky fentanylu na QTc jsou rozporuplné, jsou fentanyl i morfin používány u pacientů s vrozeným LQTS bez jakýchkoli nepříznivých účinků.

Některé literární prameny podporují profylaktické podání magnesium sulfátu, a to i u pacientů s normální sérovou hladinou hořčíku.

Použití ventilace s pozitivním přetlakem by mělo zajistit, aby nedocházelo k vysokému intrathorakálnímu tlaku, což by napodobovalo Valsalvův manévr, který může prodloužit QT interval u pacientů, u kterých není dosaženo dostatečné beta blokády.

Bylo popsáno užití centrálních a regionálních nervových bloků a pokud byly úspěšně provedeny, tak poskytovaly excelentní analgezii a sympatolýzu. Avšak pokud blok selže, je vyžadována aditivní analgezie. Epidurální anestezie, kde sympatický blok nastupuje

postupně, je upřednostněna před jednorázovou dávkou spinální anestezie a to proto, že je spojena s nižším rizikem hypotenze a potřebou vasopresorů. Vzhledem k tomu, že se jedná o pacienty v mladém věku, je epidurální katétr zaveden až po úvodu do celkové anestezie.

Léky pro úvod do celkové anestezie:

Úvod do anestezie může být proveden buď použitím halogenových volatilních anestetik nebo intravenózními léky. O celé řadě anesteziologických léků je známo, že prodlužují QTc, přesto jsou všechna anestetika úspěšně používána. Halotan, enfluran, isofluran, desfluran a sevofluran prodlužují QTc, i když data dostupná pro některé z těchto léků jsou kontroverzní. Infuze propofolu je alternativou k inhalačním anestetickým plynům k udržení anestezie a je to lék, který většina anesteziologů dobře zná.

U pacientů s LQTS bychom se měli vyvarovat ketaminu, protože jeho sympatomimetické vlastnosti mohou urychlit nástup TdP.

Svalová relaxancia:

O sukcinylcholinu je známo, že prodlužuje QTc. Rocuronium, vecuronium, atracurium a cisatracurium QTc neprodlužují a jsou považovány za bezpečné k použití u pacientů s Timothyho syndromem.

Intraoperační analgezie:

Případové studie, které se zabývaly použitím remifentanilových infuzí, potvrdily, že navozují excelentní sympatolýzu intraoperačně a také během úvodu do celkové anestezie.

Vasopresory a chronotropika:

Použití vasopresorů v managementu zvládnutí hypotenze je riskantní. Adrenalin, noradrenalin a fenylefrin, jak je o nich známo, prodlužují QTc, ačkoli jejich úspěšné použití bylo publikováno v případových studiích. Autoři doporučují optimalizaci tekutinové rovnováhy společně s použitím metaraminolu, protože o něm není známo, že by prodlužoval QTc.

Atropin a glykopyrolát jsou považovány za bezpečné.

Antiemetika:

Droperidol, domperidon a antagonisté 5-HT₃ (např. ondansetron) prodlužují QTc a měli bychom se jim vyhnout. Metoklopramid kontraindikovaný není. Nicméně dexametason je považován za nejbezpečnější a neúčinnější možnost.

Zvláštní či doplňující monitorace

Potřeba invazivní monitorace u této skupiny pacientů je dána typem prováděného operačního zákroku. Každý pacient, který podstupuje celkovou anestezii, by měl mít kontinuální monitoraci EKG, neinvazivní měření tlaku krve v pravidelných intervalech, pulzní oxymetrii a kapnografii jako běžnou součást úvodu a vedení anestezie.

Anesteziolog by se neměl vyhýbat invazivní monitoraci, zejména zavedení arteriální linky s ohledem na riziko tachyarytmie a přidružené srdeční nestability. Arteriální vstup současně poskytuje možnost pravidelných kontrol glykemie a elektrolytů. Pečlivě musí být monitorován objemový stav, protože pacienti s beta blokátory velmi špatně tolerují hypovolémii.

Možné komplikace

Anesteziolog musí být připraven vypořádat se s maligními arytmiemi, zejména s TdP, a být si vědom toho, že léčba je stále empirická bez přímých důkazů. Je nutná korekce elektrolytových abnormalit, zejména hypokalémie.

Lékem volby jak pro prevenci opakování a také pro léčbu již probíhajících TdP je magnesium. Během prvních 2-3 minut by měl být podán iniciální bolus 30 mg/kg následovaný infuzí v dávce 2-4 mg/kg/hod. Pokud jsou TdP rezistentní, může být po 15 minutách podán ještě další bolus. Abychom se vyhnuli toxicitě, je nutné kontrolovat plazmatické hladiny magnesia. Hořčík působí jako blokátor kalciových kanálů a zajišťuje membránovou stabilitu aktivací sodno-draselné ATPázy.

Doporučen je také intravenózně lidokain v dávce 1-2 mg/kg. Měl by být podán buďto před magnesiem nebo současně s ním a může zabránit degeneraci arytmiie.

Pokud se ukáže, že magnesium je neúčinné, bude nezbytné použít dočasnou stimulaci. V jednom případě se ukázaly účinné blokátory kalciových kanálů a ranolazin.

Jeden z nezávažnějších následků TdP je jejich progresse do komorové fibrilace. Anesteziolog musí dobře ovládat rozšířenou neodkladnou resuscitaci dítěte a být připravený podat asynchronní defibrilační výboj a hrudní komprese.

Pooperační péče

V pooperační fázi je doporučeno kontinuální monitorování EKG na příslušně vybaveném místě. Prostředí pro pacienta by mělo být tiché, klidné a teplé, abychom minimalizovali sympatickou stimulaci. O tuto skupinu pacientů by se měl starat zkušený personál, na místě by měl být rychlý přístup k resuscitačnímu vybavení a lékům. Doba EKG monitorace je vyžadována 24 hodin po operaci.

Důležité je rychle poznat a léčit pooperační bolesti, nauzeu a zvracení, abychom snížili s tím spojenou sympatickou stimulaci.

Také musíme kontrolovat hladinu sérové glykemie, protože hypoglykémie je tady častá a velmi špatně tolerovaná.

Také musíme pravidelně měřit tělesnou teplotu, protože hypotermie prodlužuje QTc, a tedy je nutné udržovat normotermii. Kromě toho může hypotermie zvýšit riziko pooperační infekce.

V dlouhodobějším horizontu vyžadovali pacienti komplexní péči včetně umělé plicní ventilace, pokud nebyli ihned extubováni, a fyzioterapii ke snížení rizika vzniku pneumonie.

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

Žádné.

Ambulantní anestezie

Případy poskytnutí ambulantní anestezie nejsou zaznamenány pravděpodobně vzhledem k povaze syndromu a chirurgických zákroků. Avšak výhody časně pooperační mobilizace pacientů by neměly být přehlíženy.

Porodnická anestezie

V současné době nejsou případové studie nebo záznamy o porodnické anestezii u pacientek s Timothyho syndromem. To je pravděpodobně spojeno s vysokou mírou dětské mortality v důsledku významných srdečních komorbidit. Existuje však větší množství případových studií o porodnické anestezii u pacientů s vrozeným LQTS.

Reference:

1. Splawski I, Timothy KW, Sharp LM, et al. Ca(V)1.2 calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism. *Cell* 2004;119:19-31
2. Fazio G, Vernuccio F, Grutta G, Re GL. Drugs to be avoided in patients with long QT syndrome: Focus on the anaesthesiological management. *World J Cardiol.* 2013;5(4):87-93
3. Hoshino K, Ogawa K, Hishitani T, et al. Successful uses of magnesium sulfate for torsades de pointes in children with long QT syndrome. *Pediatr Int* 2006;48(2):112-7
4. An HS, Choi EY, Kwon BS, et al. Sudden cardiac arrest during anesthesia in a 30-month-old boy with syndactyly: a case of genetically proven Timothy syndrome. *J Korean Med Sci.* 2013;28:788- 791
5. Yates D, Yates A, Collyer T. A life-threatening complication of the arterial tourniquet in Timothy syndrome. *Paed Anaes* 2007;17:492-495
6. Nathan AT, Antzelevitch C, Montenegro LM, Vetter VL Case scenario: anesthesia-related cardiac arrest in a child with Timothy syndrome. *Anesthesiol* 2012;117:1117-26
7. Nathan AT, Berkowitz DH, Montenegro LM, et al. Implications of anesthesia in children with long QT syndrome. *Anesth Analg* 2011;112(5):1163-1168
8. Curry TB, Gaver R, White R. Acquired Long QT syndrome and elective anaesthesia in children. *Pediatr Anesth* 2006;16(4):471-478
9. Kies SJ, Pabelick CM, Hurley HA, et al. Anesthesia for Patients with Congenital Long QT Syndrome. *Anesthesiol* 2005;102:204-10
10. Shan DP et al *Pacing Clin Electrophysiol* 2012
11. Michaloudis DG, Kanakoudis FS, Petrou AM, et al. The effects of midazolam or propofol followed by suxamethonium on the QT interval in humans. *Eur J Anaesthesiol* 1996;13:364
12. Michaloudis DG, Kanakoudis FS, Xatzikraniotis A, Bischiniotis TS. The effects of midazolam followed by administration of either vecuronium or atracurium on the QT interval in humans. *Eur J Anaesthesiol* 1995;12:577-83
13. Al-Refai A, Gunka V, Douglas J. Spinal anesthesia for cesarean section in a parturient with long QT syndrome. *Can J Anaesth* 2004;51:993-6.
14. Booker PD, Whyte SD, Ladusans EJ. Long QT syndrome and anaesthesia. *Br J Anaesth* 2003;90:349-66
15. Staikou C, Chondrogiannis K, Mani M. Perioperative management of hereditary arrhythmogenic syndromes. *Br. J. Anaesth.* (2012) 108(5): 730-744
16. Staikou C, Stamelos M, Stavroulakis E. Impact of anaesthetic drugs and adjuvants on ECG markers of torsadogenicity. *Br J Anaesth.* 2014;112:217-30.
17. Ganta R, Roberts C, Elwood R, Maddineni V. Epidural anesthesia for cesarean section in a patient with Romano-Ward syndrome. *Anesth Analg* 1995;81:425-6.
18. de Kam PJ, van Kuijk J, Smeets J, Thomsen T, Peeters P. Sugammadex is not associated with QT/QTc prolongation: methodology aspects of an intravenous moxifloxacin-controlled thorough QT study. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2012 Aug;50(8):595-604.

Datum poslední úpravy: červenec 2016 (přeloženo srpen 2020)

Toto doporučení bylo připraveno:

Autoři

James Francis, Anesteziolog, York District Hospital, York, United Kingdom
jamesfrancis78@hotmail.com

David Yates, Anesteziolog, York District Hospital, York, United Kingdom
drdavidyates@gmail.com

Toto doporučení bylo recenzováno:

Recenzenti

Recenzent 1

Chryssoula Staikou, Anesteziolog, National and Kapodistrian University of Athens Athens, Greece
c_staikou@yahoo.gr

Recenzent 2

Carlo Napolitano, Department of Molecular Cardiology, IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri, Pavia, Italy
carlo.napolitano@fsm.it

Toto doporučení bylo přeloženo do českého jazyka:

Překladatel:

Marie Venclů, anesteziolog, Anesteziologicko-resuscitační oddělení, Nemocnice Boskovice, Boskovice, Česká republika
marie.venclu@nembce.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

Záštitá překladu do českého jazyka:

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

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