

Doporučení pro vedení anestezie u

Alkaptonurie

Název nemoci: Alkaptonurie

ICD 10: E70.2

Synonyma: dědičná ochronóza, endogenní ochronóza, nedostatek homogentisát-dioxygenázy

Alkaptonurie (AKU) je vzácné autosomální recesivní onemocnění s incidencí 1 : 250 000 až 1 : 1 000 000 na počet živě narozených dětí. AKU je způsobena nedostatkem enzymu homogentisát-1,2-dioxygenázy (HGO). Tento enzym přeměňuje kyselinu homogentisovou (HGA) na kyselinu maleylacetoaceticovou v cestě degradace tyrosinu. Nahromaděná HGA se rychle vylučuje ledvinami a močí. Nízké hladiny HGA v krvi jsou udržovány prostřednictvím renální clearance, ale v průběhu času se HGA ukládá také v chrupavkách po celém těle a je přeměněna na polymer charakteru pigmentu. K tomu dochází enzymaticky zprostředkovanou reakcí ve tkáních obsahujících kolagen, jako jsou vazy, šlachy, chrupavky a skléry.

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

Souhrn o nemoci

AKU se vyznačuje třemi hlavními znaky:

1. Ztmavnutí moči při kontaktu se vzduchem. HGA je oxidován za vzniku polymeru charakteru pigmentu, který způsobuje černou barvu stojaté moči nebo po styku s alkalickým činidlem.
2. Ochronóza (modročerná pigmentace pojivové tkáně). Akumulace HGA a její oxidační produkty (např. kyselina benzochinonooctová) v pojivové tkáni vede k ochronóze. Dále bývá přítomna hnědá pigmentace skléry, která neovlivňuje vidění, modré nebo šedé zbarvení a kalcifikace chrupavky ucha, možné zbarvení na kůži rukou odpovídající průběhu šlach a šedé či černé zbarvení chrupavek v kloubech.
3. Artritida. Často začíná v páteři. Degenerativní změny, zejména u meziobratlových plotének, mohou být přítomny v celé páteři, nejčastěji postižená oblast je bederní oblast. S progresí onemocnění může dojít ke změnám připomínající ankylozující spondylitidu. Pacienti si mohou stěžovat na tuhost ve spodní části zad. Důvodem problémů může být zúžení páteřního kanálu, kalcifikace disku a osteofyty s minimální kalcifikací meziobratlových vazů. Rentgenové snímky velkých kloubů mohou vykazovat zúžení kloubního prostoru, subchondrální cysty a občasnou tvorbu osteofytů. Kolena, boky a ramena jsou postižena nejčastěji. Padesát procent nemocných potřebuje do věku 55 let alespoň jednu kloubní náhradu.

Ukládání pigmentů lze pozorovat také v endokardu, chlopních a ledvinách, pacienti mohou v pozdějším věku trpět chlopenními vadami, nefrolitiázou a jinými renálními komplikacemi.

Poškozená funkce ledvin může urychlit rozvoj artritidy a ochronózy, neschopnost vylučovat HGA a zhoršovat průběh choroby. 50 % pacientů s alkaptonurií nad 60 let má v anamnéze renální kameny.

Typické výkony

Náhrada kyčelního nebo kolenního kloubu, náhrada ramenního kloubu, bederní laminektomie, náhrada srdeční chlopně. Artroplastiku může vyžadovat jakýkoli synoviální kloub. Ledvinové kameny a onemocnění ledvin může vyžadovat nefrostomii, ruptura vazů a šlach mohou vyžadovat chirurgické řešení. Pacienti s alkaptonurií mohou též potřebovat i další operace jako ostatní.

Typ anestezie

Systémové projevy AKU připomínají jiné muskuloskeletální poruchy, jako je osteoartritida, ankylozující spondylitida a kolagenová vaskulární onemocnění nebo revmatoidní artritida. Anesteziologický plán u těchto poruch může sloužit jako užitečný průvodce při péči o pacienta s AKU. Uvedené anesteziologické rozvahy se týkají každého orgánového systému, dle potřeby anestetického managementu pacienta s AKU. Před provedením anestezie těmto pacientům je nezbytné důkladné zhodnocení typu a závažnosti systémové dysfunkce. Postižení orgánů a tkání potom ovlivňuje použití konkrétního anesteziologického postupu.

U pacientů s ochronózou je běžné postižení srdečních chlopní a předoperační vyšetření by se mělo zabývat především určením polohy a závažnosti léze a její hemodynamickou významností. Celková anestezie nemusí být vhodná v případě těžkých chlopenních

regurgitací. Časté omezení rozsahu pohybu krční páteře může působit problémy s tracheální intubací. Hluboká sedace může vyvolat respirační nedostatečnost. Z nejasných důvodů se během a po operačních výkonech, včetně kloubních endoprotéz, může objevovat hypotenze.

Vzhledem k tomu, že mohou nastat problémy související s punkcí, lze pomocí ultrazvuku lokalizovat interspinózní prostory a další anatomické orientační body.

Degenerativní změny bederní páteře mohou způsobit problém při regionálních blokáдах. Kalcifikace interspinálních vazů ztěžuje epidurální přístup, není však nemožný. Při provádění subarachnoideální anestezie je třeba postupovat opatrně, protože dura a arachnoidální membrána mohou být poškozeny HGA, což zvyšuje incidenci postpunkční bolesti hlavy.

Nezbytná doplňková předoperační vyšetření (vedle standardní péče)

- Posouzení pohyblivosti bederní páteře (Schoberův test), krční páteře, rentgen bederní páteře.
- Funkční vyšetření plic u pacientů s dýchacími potížemi, které mohou být způsobeny ochronotickou fibrózou chrupavek a odpovídají restriktivnímu plicnímu onemocnění.
- Zásadní je zhodnocení kardiovaskulárního systému a vyšetření srdečních chlopní. Vhodným postupem je předoperační echokardiografické vyšetření, protože poskytne informace týkající se funkce chlopní, plnění komory, kontraktility a pohybu stěny a regionální a globální funkce komor. U pacientů se závažným postižením (nedávné příznaky a příznaky ischemické choroby srdeční nebo anamnéza městnavého srdečního onemocnění) však může být nutná srdeční katetrizace. Úroveň kardiovaskulárního postižení určí následnou potřebu invazivní monitorace během navrhovaného chirurgického zákroku. S ochronózou mohou být také spojeny kardiovaskulární abnormality, jako je generalizovaná ateroskleróza. Existují zprávy o kalcifikaci a stenóze aortálního prstence vedoucí k onemocnění koronárních tepen. U starších pacientů s ochronózou je riziko infarktu myokardu vyšší než obvykle, proto by mělo být EKG a ECHO srdce provedeno u všech osob starších 40 let.
- Porucha funkce ledvin se může projevit častými infekcemi močových cest a nefrolitiázou. Pro vyhodnocení stavu ledvin se doporučuje ultrazvukové vyšetření nebo CT břicha.

Zvláštní příprava na zajištění dýchacích cest

Omezení rozsahu pohybu krční páteře může působit problémy s tracheální intubací. Je třeba vzít v úvahu management obtížného zajištění dýchacích cest.

Depozita pigmentů způsobují poškození chrupavky kloubů a bolestivost kloubů. U ochronózy může být postižena také chrupavka dýchacích cest a celého respiračního systému. Silné ukládání pigmentu v chrupavkách hrtanu, průdušnice a průdušek může mít za následek chrapot, dysfagii a obtížné zajištění dýchacích cest.

Set pro obtížné zajištění dýchacích cest by měl být tedy snadno dostupný.

Zvláštní příprava před podáním krevních derivátů

U pacientů s alkaptonurií nejsou pro transfuzi nebo podání krevních derivátů žádné speciální požadavky. Tito pacienti však mohou dlouhodobě užívat aspirin nebo NSAID-terapii, která může vést k dysfunkcím krevních destiček, prodlouženému času krvácení a způsobovat gastrointestinální krvácení. Při hypotenzi může být potřeba parenterální podání tekutin.

Zvláštní příprava před zahájením antikoagulace

Neexistují důkazy, které by podporovaly podání konkrétní antikoagulační léčby.

Zvláštní opatření při polohování, transportu a mobilizaci pacienta

Pacienti s alkaptonurií mohou mít v důsledku postižení chrupavek deformity kloubů a páteře, během změn polohy při operaci může dojít k poškození postižených kloubů a tím k dalším obtížím. Je třeba používat polstrované vybavení a pomůcky, aby se zabránilo jakémukoli nepřiměřenému tlaku na nemocné klouby.

Interakce chronické medikace a anesteziologických agens

Pacienti s AKU mohou být dlouhodobě léčeni aspirinem nebo NSAID, což může vést k dysfunkcím krevních destiček, prodlouženým koagulačním časům a gastrointestinálnímu krvácení.

Anesteziologický postup

Dávky intravenózních anestetik a svalových relaxancií by měly být upraveny podle stávající renální dysfunkce.

Při subarachnoidální anestezii lze zvážit použití ultrazvuku před provedením nebo i coby ultrazvukem naváděný přístup.

Zvláštní či doplňující monitorace

Při použití pulzní oximetrie u pacientů s nadměrným pigmentem je třeba zvážit možné zkreslení výsledků.

Depozice produktů HGA v tkáních je činí odolnými vůči infračervenému záření, což způsobuje, že pulzní oxymetrie využívající vlnové délky světla blízko infračervenému spektru, je technicky neproveditelná. Pigmentace čela, degenerace systémových pojivových tkání, pigmentace periostu, nebo dokonce možné poškození dura mater může znemožnit provedení NIRS – fotony neprotrnou do frontálního kortexu.

V případě vysoce rizikového chirurgického zákroku, zejména u pacientů se srdečními abnormalitami, je doporučena kanylace pro invazivní měření krevního tlaku a zavedení centrálního katetru.

Možné komplikace

Byl hlášen případ 24letého muže trpícího alkaptonurií s významně sníženou funkcí ledvin, která se vyvinula ve fatální metabolickou acidózu a intravaskulární hemolýzu. Hemolýza mohla být způsobena rychlou a rozsáhlou akumulací HGA a následnou akumulací melaninů rozpustných v plazmě. Toxické účinky plazmaticky solubilních melaninů, jejich meziproductů a reaktivních kyslíkových radikálů se s množstvím zvyšují, když jsou antioxidační mechanismy zahlceny. U pacientů s AKU bylo hlášeno snížení antioxidační aktivity séra při chronické snížené funkci ledvin. Ani přes podávání velkých dávek antioxidantů, kyseliny askorbové a intenzivní podpory ledvin se nepodařilo hemolýzu a acidózu u tohoto pacienta zvládnout a došlo k smrti pacienta.

Je třeba také myslet na zvýšený výskyt postpunkčních bolestí hlavy, protože dura a arachnoidea jsou poškozeny ukládajícími se HGA.

Často se objevují hypotenze coby komplikace peri- a pooperačně a vyžadují agresivnější tekutinovou terapii.

Pooperační péče

Kvůli ztuhlosti hrudních chrupavek se může pooperačně rozvinout dyspnoe nebo obtížné odpojení od ventilátoru.

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

Herniace disku bederní oblasti je vzácná, ale může způsobit příznaky podobné totální spinální anestezii nebo jiné postpunkční komplikaci.

U alkaptonurie nejsou obvyklé emergentní stavy způsobené triggerem (např. maligní hypertermie atd).

Ambulantní anestezie

Ambulantní anestezii lze provádět za běžných podmínek u pacientů bez závažných srdečních, respiračních a renálních komorbidit.

Porodnická anestezie

Porodnickou anestezii lze provádět podle obecných pokynů u pacientek bez závažných srdečních, dýchacích a renálních abnormalit.

Reference:

1. Abdulrazzaq YM, Ibrahim A, Al-Khayat AI, et al. R58fs mutation in the HGD gene in a family with alkaptonuria in the UAE. *Ann Hum Genet.* 2009 Jan;73(1):125-30. doi: 10.1111/j.1469-1809.2008.00485.x. Epub 2008 Oct 20.
2. Ahmed S, Shah Z, Ali N. Chronic low backache and stiffness may not be due ankylosing spondylitis. *J Pak Med Assoc.* 2010 Aug;60(8):681-3.
3. Al-Mahfoudh R, Clark S, Buxton N. Alkaptonuria presenting with ochronotic spondyloarthropathy. *Br J Neurosurg.* 2008 Dec;22(6):805-7. doi: 10.1080/02688690802226368.
4. Argiriadou H, Anastasiadis K, Antonitsis P, et al. The inability of regional oxygen saturation monitoring in a patient with alkaptonuria undergoing aortic valve replacement. *J Cardiothoracic Vasc Anesth* 2009; 23:586–588.
5. Brueck M, Bandorski D, Kramer W, et al. Aortic valve stenosis due to alkaptonuria. *J Heart Valve Dis.* 2008 Jan;17(1):127-9.
6. Capkin E, Karkucak M, Yayli S et al. Ochronosis in differential diagnosis of patients with chronic backache: a review of the literature. *Rheumatol Int.* 2007 Nov;28(1):61-4. Epub 2007 Jun 13.
7. Carrier DA, Harris CM. Bilateral hip and bilateral knee arthroplasties in a patient with ochronotic arthropathy. *Orthop Rev.* 1990 Nov;19(11):1005-9.
8. Collins E, Hand R. Alkaptonuric ochronosis: a case report. *AANA J.* 2005 Feb;73(1):41-6.
9. Cox TF, Ranganath L. A quantitative assessment of alkaptonuria: testing the reliability of two disease severity scoring systems. *J Inherit Metab Dis.* 2011 Dec;34(6):1153-62. doi: 10.1007/s10545-011-9367-8. Epub 2011 Jul 9.
10. Drakoulakis E, Varvitsiotis D, Psarea G et al. Ochronotic arthropathy: diagnosis and management: a critical review. *Am J Orthop (Belle Mead NJ).* 2012 Feb;41(2):80-3.
11. Effelsberg NM, Hügler T, Walker UA. A metabolic cause of spinal deformity. *Metabolism.* 2010 Jan;59(1):140-3. doi: 10.1016/j.metabol.2009.06.034. Epub 2009 Sep 17.
12. Gercek A, Koc D, Erol B, et al Co-existence of Pott's disease and alkaptonuria in a 21-monthold child. *Paediatr Anaesth,* 2008 Jun;18(6):569-71. doi: 10.1111/j.1460-9592.2008.02495.x. Epub 2008 Feb 2.
13. Gonzales ME. Alkaptonuric aortic stenosis: a case report. *AANA J.* 1999 Apr;67(2):145-51.
14. Grasko JM, Hooper AJ, Brown JW, et al. A novel missense HGD gene mutation, K57N, in a patient with alkaptonuria. *Clin Chim Acta.* 2009 May;403(1-2):254-6. doi: 10.1016/j.cca.2009.03.032. Epub 2009 Mar 21.
15. Gupta A, Jayanti A, Prasanna K. Premature arthritis in an elderly woman. *Int J Clin Pract.* 2006 Jul;60(7):858-60.
16. Hamdulay SS, Finegold J, Boyer L, et al. Clinical images: Magnetic resonance imaging appearance of alkaptonuria. *Arthritis Rheum.* 2012 Jan;64(1):129. doi: 10.1002/art.33357.
17. Hegedus ZL. The probable involvement of soluble and deposited melanins, their intermediates and the reactive oxygen side-products in human diseases and aging. *Toxicology.* 2000 Apr 14;145(2-3):85-101.
18. Heng AE, Courbebaisse M, Kemeny JL, et al. Hemolysis in a patient with alkaptonuria and chronic kidney failure. *Am J Kidney Dis.* 2010 Jul;56(1):e1-4. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.11.023. Epub 2010 Mar 6.
19. Kalevski SK, Haritonov DG, Peev NA. Alcaptonuria with lumbar disc prolapse: case study and review of the literature. *Spine J.* 2007 Jul-Aug;7(4):495-8. Epub 2006 Dec 29.
20. Kastsuchenka S, Mikulka A. Anaesthesia and orphan disease: a patient with alkaptonuria. *Eur J Anaesthesiol* 2013 Dec; Vol 30(12):779-80 doi: 10.1097/01.EJA.0000434959.14590.46
21. Kopeć K, Kusz D, Wojciechowski P, et al. Orthopaedic problems in patients affected by alkaptonuria. A case report. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2007 Mar-Apr;9(2):206-14.

22. Laxon S, Ranganath L, Timmis O. Living with alkaptonuria. *BMJ*. 2011 Sep 29;343:d5155. doi: 10.1136/bmj.d5155
23. Liu W, Prayson RA. Dura mater involvement in ochronosis (alkaptonuria). *Arch Pathol Lab Med*. 2001 Jul;125(7):961-3.
24. Mannoni A, Selvi E, Lorenzini S, et al. Alkaptonuria, ochronosis, and ochronotic arthropathy. *Semin Arthritis Rheum*. 2004 Feb;33(4):239-48.
25. Morava E, Kosztolányi G, Engelke UF, et al. Reversal of clinical symptoms and radiographic abnormalities with protein restriction and ascorbic acid in alkaptonuria. *Ann Clin Biochem*. 2003 Jan;40(Pt 1):108-11.
26. Parambil JG, Daniels CE, Zehr KJ, et al. Alkaptonuria diagnosed by flexible bronchoscopy. *Chest*. 2005 Nov;128(5):3678-80.
27. Paul R, Ylinen SL. The "whisker sign" as an indicator of ochronosis in skeletal scintigraphy. *Eur J Nucl Med*. 1991;18(3):222-4.
28. Raaijmakers M, Steenbrugge F, Dierickx C. Ochronosis, arthroscopy of a black knee: a case report and review of the literature. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2008 Feb;16(2):182-4. Epub 2007 Sep 25.
29. Rallis E, Kintzoglou S. Ashy ears. *ScientificWorldJournal*. 2010 Aug 3;10:1530-1. doi: 10.1100/tsw.2010.147.
30. Ranganath LR, Cox TF. Natural history of alkaptonuria revisited: analyses based on scoring systems. *J Inher Metab Dis*. 2011 Dec;34(6):1141-51. doi: 10.1007/s10545-011-9374-9. Epub 2011 Jul 12.
31. Reddy DR, Prasad VS. Alkaptonuria presenting as lumbar disc prolapse: case report and review of literature. *Spinal Cord*. 1998 Jul;36(7):523-4.
32. Sag AA, Silbergleit R, Olson RE et al. T1 hyperintense disc in alkaptonuria. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012 Oct 1;37(21):E1361-3.
33. Shimizu I, Hamada T, Khalpey Z, et al. Ochronotic arthropathy: pathological evidence of acute destruction of the hip joint. *Clin Rheumatol*. 2007 Jul;26(7):1189-91. Epub 2006 Jun 20.
34. Steinmann B, Gnehm HE, Rao VH, et al. Neonatal severe primary hyperparathyroidism and alkaptonuria in a boy born to related parents with familial hypocalciuric hypercalcemia. *Helv Paediatr Acta*. 1984 May;39(2):171-86.
35. Suwannarat P, O'Brien K, Perry MB et al. Use of nitisinone in patients with alkaptonuria. *Metabolism*. 2005 Jun;54(6):719-28.
36. Suwannarat P, Phornphutkul C, Bernardini I, et al. Minocycline-induced hyperpigmentation masquerading as alkaptonuria in individuals with joint pain. *Arthritis Rheum*. 2004 Nov;50(11):3698-701.
37. Tsunashima T, Arima T, Tsuboi S, et al. A case of alkaptonuria with fatal cardiovascular disturbance. *Acta Med Okayama*. 1976 Apr;30(2):87-94.
38. Yancovitz M, Anolik R, Pomeranz MK. Alkaptonuria. *Dermatol Online J*. 2010 Nov 15;16(11):6.
39. Zaraa I, Labbène I, Trojjet S et al. Endogenous ochronosis with a fatal outcome. *J Cutan Med Surg*. 2012 Sep-Oct;16(5):357-60.
40. Pratheeba N, Singh N, Ranjan RV, et al. Anesthetic management of a case of alkaptonuria. *Anaesth Pain & Intensive Care* 2013;17(2):179-181
41. Pandey R, Kumar A, Garg R et al. Perioperative management of patient with alkaptonuria and associated multiple comorbidities. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2011; 27(2): 259-261 <http://dx.doi.org/10.4103/0970-9185.81839> PMID:21772695 PMCID:PMC3127314
42. Bilgi K, Jagadeeshan S, Venugopal P. Difficult epidural in a patient with undiagnosed alkaptonuria. *Indian J Anaesth* 2016;60:523-5.
43. Argiriadou H, Anastasiadis K, Antonitsis P, et al. The inability of regional oxygen saturation monitoring in a patient with alkaptonuria undergoing aortic valve replacement. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2009;23(4):586-588. doi:10.1053/j.jvca.2008.08.014
44. Kozanhan B. Anesthetic management of two patients with alkaptonuric ochronosis for total knee arthroplasty. *Rev Bras Anesthesiol*. 2018;68(3):307-310

Datum poslední úpravy: září 2020 (přeloženo prosinec 2020)

Toto doporučení bylo připraveno:

Autor

Siarhei Kastsiuchenka, anaesthesiologist, University-hospital Minsk Regional Clinical Hospital, Minsk, Belarus
anesthesiolog@tut.by

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

Toto doporučení bylo recenzováno:

Recenzent 1

Arzu Gercek Irban, Department of Anesthesiology, Medipol University School of Medicine, Istanbul, Turkey.
arzugercek@yahoo.com
arzu.irban@yahoo.com

Recenzent 2

Lakshminarayan Ranganath, Department of Clinical Biochemistry and Metabolic Medicine, Royal Liverpool University Hospital, Liverpool, UK
lrang@liv.ac.uk

John Davidson, Orthopaedic Surgical colleague, Royal Liverpool University Hospital, Liverpool, UK
john.davidson@rlbuht.nhs.uk

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

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/>