

Doporučení pro vedení anestezie u alternující hemiplegie v dětství

Název nemoci: Alternující hemiplegie v dětství

ICD 10: G98

Synonyma: AHC syndrom (neurologická porucha spojená s mutací genu ATP1A3). Název byl odvozen od nejvýraznějšího a také diagnostického motorického symptomu, nicméně pestré projevy onemocnění ukazují na poruchu CNS postihující různé mozkové dráhy a srdce. Onemocnění progreduje se věkem.

Souhrn o nemoci: AHC je velmi vzácná neurologická porucha poprvé popsána v roce 1971, která v poslední době opět vzbuzuje zájem [1]. Je charakterizována kontralaterální hemiplegií, paroxysmálními tonickými a dystonickými epizodami, okulomotorickými abnormalitami a opožděným vývojem. Onemocnění se projevuje před 18. měsícem věku. Diagnostika probíhá na základě výše popsané symptomatologie, příčinou je obvykle de novo vzniklá mutace v genu ATP1A3, je také popsáno několik případů familiárního výskytu [2-3]. Zatímco nástup i rozvoj neurologické symptomatologie byli dobře popsány, průběh onemocnění a závažnost deficitu je značně variabilní a zdá se, že u některých pacientů s časem progreduje. Diferenciální diagnostika AHC zahrnuje familiární hemiplegickou migrénu (FHM, např. FHM1-CACNA1A; FHM2-ATP1A2), epizodickou ataxii typu 6, poruchu transportu glutamátu (SLC1A3), defekt transportu glukózy, deficit GLUT1 (SLC2A1), infantilní epileptická encefalopatie, závažnou dětskou myoklonickou epilepsii (Dravetův syndrom), mutaci SCN1A, mitochondriální poruchy, poruchy syntézy dopaminu/poruchy neurotransmiterů. Prevalence onemocnění je 1:1 000 000, nejvíce případů je způsobeno de novo vzniklou mutací [4-6]. Existuje celá řada spouštěčů paroxysmálních epizod AHC, např. stres, emocionální vyčerpání, okolní prostředí (jasné světlo, sluneční svit, fluorescentní světlo), nepřiměřené teplo nebo chlad, extrémní hluk, velké množství lidí, expozice vodě při koupání, plavání, určité jídlo nebo vůně, hladovění, excesivní cvičení, nemoc, nedostatek nebo nepravidelný spánek [5-7]. K profylaxi atak AHC se již dvě dekády používá flunarizin. Nicméně, jeho vliv na paroxysmální hemiplegii a dystonii je obvykle pouze částečný a postižení mají navzdory terapii závažné vývojové a neurologické postižení [6-13].

Současný výzkum se zaměřuje na porozumění pestré klinické symptomatologie onemocnění včetně kardiální a radiologické manifestace, vývojových postižení a paroxysmů [5]. Národní a nadnárodní databáze jsou začátkem pro zahájení nových klinických studií zaměřených na terapii. Probíhají také otevření klinické studie. Mezinárodní konsorcium IAHCRC (<https://www.iahcrc.net>) je výzkumná iniciativa založená v roce 2015, jejímž cílem je spojení kliniků, genetiků a vědců ve výzkumných centrech v Evropě, USA, Austrálii, Asii a dalších zemích, za účelem lepšího porozumění projevům a etiologii AHC a příbuzných poruch a případného vývoje efektivní terapie [4,5].

Tab. 1. Klinické prvky, jejichž současný výskyt vzbuzuje podezření na AHC a/nebo poruchy spojené s mutací genu ATP1A3 [7,9].

- | | |
|---|---------------------------------|
| • Opožděný vývoj | • Mozečková atrofie |
| • Paroxysmy hemiplegie | • Neurosenzorická ztráta sluchu |
| • Trvalá / paroxysmální dystonie | • Atrofie optiku |
| • Autonomní dysfunkce | • Pes cavus |
| • Paroxysmy abnormálních očních pohybů | • Epileptická encefalopatie |
| • Specifické spouštěče paroxysmů | • Bulbární symptomy |
| • Ústup paroxysmů při dostačeném spánku | • Apnoe |
| • Kolísavá symptomatologie | • Scoliosa |
| • Zhoršení při onemocnění/ horečce | • Autismus |
| • Ataxie | • Psychóza |

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

Typickými výkony jsou gastrostomie, ortopedické zákroky, uvolnění a přesuny svalových úponů, korekce skoliózy, stomatologické procedury, oční vyšetření, tonsilektomie a adenoidektomie, císařský řez [14-19]. Anestezie nebo analgosedace může být požadována i k diagnostickým výkonům jako je MR.

Typ anestezie

Neexistuje doporučení, které by preferovalo určitý typ anestezie. Anesteziologické poznatky a zkušenosti jsou vzhledem k nízké prevalenci onemocnění omezené.

Kromě profylaxe atak AHC je nezbytné odstranění známých spouštěčů a zajištění kvalitního spánku. Někteří autoři doporučují k navození rychlé sedace perorální podání midazolamu nebo diazepam rektálně [10]. Sedace by měla být podána až po pečlivém zhodnocení individuálního rizika, především respiračního selhání a rizika aspirace. Ostatní benzodiazepiny, jako klonazepam, jsou podle potřeby také používány při akutní epizodě AHC.

Regionální anestezie může být pro možný stres teoretickým spouštěčem akutní ataky, ale v literatuře o tom neexistují žádné zmínky. Je tedy potenciálně, nikoliv absolutně kontraindikována.

Nezbytná doplňková předoperační vyšetření (vedle standardní péče)

Důkladné předoperační vyšetření je prevencí akutních epizod AHC či záchvatů a z nich plynoucích komplikací. Předoperačně by měl být individuálně zhodnocen stupeň závažnosti onemocnění.

Vzhledem k predispozici ke vzniku srdečních arytmií je namístě předoperační kardiologické konsilium. Přibližně polovina postižených s AHC má diagnostikovanou epilepsii, je třeba zajistit pravidelné užívání antiepileptik a toto onemocnění mít během předoperační přípravy na paměti.

Jedinci s AHC mohou trpět obstrukční a/nebo spánkovou apnoí. Anesteziologický tým podávající sedaci nebo anestezii by měl s takto predisponovanými jedinci patřičně zkušenosti [11]. Spánková dysfunkce je u dětí s AHC běžná a lékaři by se měli rutinně provádět vyšetření ve spánkové laboratoři [11].

Zvláštní příprava na zajištění dýchacích cest

U většiny pacientů s AHC lze očekávat obtížné zajištění dýchacích cest. Jsou také postiženi spánkovou apnoí a OSAS [11]. Nemocní mají specifické problémy s polykáním a kontrolou orofaryngu, důvodem je vysoká exprese ATP1A3 v jádrech mozkového kmene [10]. To také může přispívat ke zvýšenému riziku OSAS.

Zvláštní příprava před podáním krevních derivátů

Během operace je důležité udržení normotermie, krevní deriváty by měly být podávány zahřáté, v pomalé infuzi, popřípadě s použitím průtokového ohříváče. Dodržování tohoto všeobecného pravidla je zvláště důležité u pacientů s AHC vysoce citlivých na teplotní změny.

Zvláštní příprava před zahájením antikoagulace

Není známa.

Zvláštní opatření při polohování, transportu a mobilizaci pacienta

Při neopatrném polohování je vysoké riziko poškození oblastí s reziduálním neurologickým deficitem nebo se ztrátou citlivosti.

Interakce chronické medikace a anesteziologických agens

Pacienti mají většinou rozsáhlou chronickou medikaci. Nejčastěji užívaným lékem je flunarizin, selektivní blokátor kalciových kanálů, který, jak se zdá, snižuje trvání a četnost atak. Léčba flunarizinem může způsobit extrapyramidové příznaky, deprese a parkinsonismus. Obvykle u starších pacientů a při vyšším dávkování [6,21]. Při současném podávání antiemetik může docházet k interakci těchto léčiv. U AHC jsou zaznamenány EKG abnormality jako odchylky T vlny, krátký QT interval, změny vlny J, opožděné intraventrikulární vedení, které mohou být teoreticky potencovány některými v anestezii běžně používanými látkami [13]. V současné době jsou popsány pouze dva případy pacientů s AHC podstupujících anestezii. Následující odstavce jsou zaměřeny nejen na ně, ale také na potencionální komplikace spojené s podáním anestezie a analgosedace vycházející ze současných znalostí patofyziologie a projevů AHC.

Při dlouhotrvajících exacerbacích, především v kombinaci se záchvaty, a při přerušení chronické terapie flunarizinem, jsou postižení ohroženi výraznou progresí onemocnění vedoucí k trvalé ztrátě vývojových milníků a změnám na MR [17-19]. Anesteziologický tým by měl adekvátně reagovat na perioperačně vzniklé záchvaty a ujistit se, že nebyla přerušena chronická terapie. Flunarizin má dlouhý poločas [21] a několikahodinová nemožnost perorálního příjmu by neměla ovlivnit jeho hladinu. Měli bychom se ovšem vyvarovat delšímu období bez terapie. Důvodem je fakt, že u některých pacientů s AHC, zejména s mutací E815K, vedlo přerušení užívání flunarizinu k závažným exacerbacím a vývojové regresi [16-17]. Další možnou užívanou medikací jsou beta-blokátory, antikonvulziva, methysergid, amantadin, aripiprazole a haloperidol [5,21]. Antiepileptika jsou účinná pouze při léčbě záchvatů [8].

Anesteziologický postup

Přítomná mitochondriální dysfunkce a porucha kalciových kanálů mohou být důvodem atypických reakcí na anestetika podobných maligní hypertermii (Malignant Hyperthermia-like

reactions). Závažná je výsledná hyperkalémie. I přes podezření na mitochondriální dysfunkci [8] nebyl u pacientů s AHC popsán výskyt maligní hypertermie.

Anestezie může mít u postižených vliv na pooperační svalovou slabost. V jedné z kazuistik je po opakovaném podání volatilních anestetik a suxamethonia pooperačně popisována extrémní slabost končetin, potíže s polykáním a hemiplegie. V následujících letech tatáž pacientka podstoupila císařský řez a interrupci. V prvním případě bylo k rychlému úvodu do anestezie jako alternativa k suxamethoniou použito rocuronium v kombinaci s intravenózními anestetiky [14]. Dále bylo pokračováno v TIVA propofolem s rocuroniem a alfentanilem. V případě druhého zákroku byla pacientka premedikována ranitidinem, metoklopramidem a natrium citrátem. K úvodu do CA byl zvolen midazolam a fentanyl, následovala TIVA propofolem. V obou případech již bez komplikací [16].

Rubio et al. publikovali kazuistiku ambulantní anestezie u 19letého muže s AHC. Pacient byl perorálně premedikován midazolamem a oblast zavedení periferního žilního katetru byla znečítlivěna EMLA mastí (2,5% lidokain a 2,5% prilokain). Po zavedení intravenózního katetru byl podán ranitidin, ondansetron a midazolam. K úvodu do anestezie byl použit propofol, lidokain, fentanyl a rocuronium, dále bylo pokračováno v TCI s propofolem. Po výkonu byl nemocný extubován na operačním sále a po dobu 5 hodin ponechán na dospávacím pokoji, kde nebyly zaznamenány žádné epizody dystonie či jiné pooperační komplikace jako bolest, nauzea a zvracení [14]. Tentýž pacient měl po dvou předešlých narkózách s použitím inhalačních anestetik přechodnou extrémní svalovou slabost a potíže s polykáním.

Regionální anestezie může být stresorem a spustit ataku AHC, není to ale absolutní kontraindikací jejího provedení.

Zvláštní či doplňující monitorace

Monitorace by měla být zaměřena na preexistující orgánové dysfunkce a odpovídat rozsahu a charakteru chirurgického výkonu. Vždy je vhodná monitorace tělesné teploty a úrovně neuromuskulární blokády.

Možné komplikace

U epilepsie všeobecně bylo v souvislosti se záchvatovitou aktivitou pozorováno zvýšené riziko náhlé smrti u epileptiků (SUDEP). Předpokládá se souvislost s autonomní dysfunkcí a se srdečními arytmiemi vznikajícími v důsledku šíření depolarizace mozkovým kmenem, která je jedním z projevů AHC. [5,22-25]. Postižení nesoucí patogenní mutace způsobující AHC jsou zatíženi zvýšeným rizikem náhlé smrti u epileptiků (SUDEP), arytmiemi, abnormalitami vlny T, krátkým QT intervalem, změnami vlny J a zpomalených intraventrikulárním vedením [13,24-28]. Mnoho pacientů uvádí potíže se spánkem, trpí spánkovou apnoí, buď centrální nebo obstrukční [11]. Většina z nich má navíc poruchy chování, obvykle ADHD superponované na kognitivní deficit, občas se objevuje extrémní agresivita, zřídka psychotické epizody, které jsou spontánní nebo vyvolané medikací [9,29-32]. Povědomí o všech těchto potenciálních komplikacích, které mohou během narkózy nastat, je důležité a anesteziologický tým by je měl okamžitě rozpoznat a adekvátně řešit.

Pooperační péče

Pooperačně by měly být minimalizovány všechny potencionální spouštěče záchvatů. Je třeba rychle minimalizovat třes, bolesti, teplotní výkyvy a ostatní stimuly. Měli bychom mít na paměti výše uvedené možné komplikace AHC.

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

AHC je vzácné a nedávno popsané onemocnění s pouze částečně známou základní patofyziologií [24,26,27]. K dispozici jsou pouze výše uvedené kazuistiky, neexistují žádné kontrolované studie.

Ambulantní anestezie

Výhodou ambulantní anestezie je možná přítomnost rodinného příslušníka až do doby předání na operační sál. To výrazně snižuje perioperační úzkost. Benefitem je také minimální invazivita zákroku, která umožňuje časné propuštění a návrat domů [14]. Tyto obecné zásady platí i pro pacienty s AHC.

Porodnická anestezie

K dohledání je kazuistika pacientky podstupující císařská řez a v následujících letech interupci [14,16]. V obou případech byla úspěšně provedena TIVA s propofolem, opioidem a rocuronium. Po přechozích inhalačních narkózách pacientka popisovala extrémní slabost končetin, potíže s polykáním a hemiplegii [14,16].

Reference:

1. Heinzen EL, Arzimanoglou A, Brashear A, Clapcote SJ, Gurrieri F et al. *Lancet Neurol* 2014; 13:503–514
2. Heinzen EL, Swoboda KJ, Hitomi Y, Gurrieri F, Nicole S et al. De novo mutations in ATP1A3 cause alternating hemiplegia of childhood. *Nat Genet* 2012;44:1030–1034
3. Mikati MA, Maguire H, Barlow CF, Ozelius L, Breakefield XO et al. A syndrome of autosomal dominant alternating hemiplegia: clinical presentation mimicking intractable epilepsy; chromosomal studies; and physiologic investigations. *Neurology* 1992;42:2251–2257
4. Panagiotakaki E, De Grandis E, Stagnaro M, Heinzen EL, Fons C et al. Clinical profile of patients with ATP1A3 mutations in Alternating Hemiplegia of Childhood – a study of 155 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:123
5. Masoud M, Prange L, Wuchich J, Hunanyan A, Mikati MA. Diagnosis and Treatment of Alternating Hemiplegia of Childhood. *Current Treatment Options in Neurology* 2017;19:6. DOI:10.1007/s11940-017-0444-7
6. Mikati MA, Kramer U, Zupanc ML, Shanahan RJ. Alternating hemiplegia of childhood: clinical manifestations and long-term outcome. *Pediatr Neurol* 2000;23:134–141
7. D-DEMØ, a distinct phenotype caused by ATP1A3 mutations. *Neurol Genet* 2020;6:e466. DOI: 10.1212/NXG.0000000000000466. PMID: 32802951; PMCID: PMC7413631
8. Uchitel J, Helseth A, Prange L, McLean M, Ghusayni R, Sachdev M, et al. The epileptology of alternating hemiplegia of childhood. *Neurology* 2019;93:e1248–e1259
9. Fernandes C, Mikati MA. The expanding spectrum of ATP1A3 related disease. *Eur J Paediatr Neurol* 2019;23:345–346
10. Masoud M, Gordon K, Hall A, Jasien J, Lardinois K et al. Motor function domains in alternating hemiplegia of childhood. *Dev Med Child Neurol* 2017;59:822–828
11. Kansagra S, Ghusayni R, Kherallah B, Gunduz T, McLean M, Prange L, et al. Polysomnography Findings and Sleep Disorders in Children With Alternating Hemiplegia of Childhood. *J Clin Sleep Med* 2019;15:65–70
12. Pratt M, Uchitel J, McGreal N et al. Alternating Hemiplegia of Childhood: Gastrointestinal Manifestations and Correlation with Neurological Impairments. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15:231. DOI: 10.1186/s13023-020-01474-w. PMID: 32883312
13. Jaffer F, Avbersek A, Vavassori R, Fons C, Campistol J, Stagnaro M, et al. Faulty cardiac repolarization reserve in alternating hemiplegia of childhood broadens the phenotype. *Brain*. 2015;138:2859–2874
14. Parris-Piper TW. Caesarean section under general anaesthetic in a woman with alternating hemiplegia of childhood. *Int J Obstet Anesth* 2002;11:317–320
15. Rubio E, Rodríguez-Navarro MA, García-Muñoz M, Alonso J. Cirugía Mayor Ambulatoria en un paciente con Hemiplejía Alternante Infantil. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2008;55: 59–60
16. Mehrotra R. General anesthesia for a patient with alternating hemiplegia of childhood. *Can J Anesth* 2005;52:1103–1108
17. Sasaki M, Ishii A, Saito Y, Hirose S. Progressive Brain Atrophy in Alternating Hemiplegia of Childhood. *Mov Disord Clin Pract* 2017;4:406–411
18. Sasaki M, Ishii A, Saito Y, Morisada N, Iijima K et al. Genotype-phenotype correlations in alternating hemiplegia of childhood. *Neurology* 2014;82:482–490
19. Tran L, Richards J, McDonald M, McConkie-Rosell A, Stong N et al. Epileptic encephalopathy with features of rapid-onset dystonia Parkinsonism and alternating hemiplegia of childhood: a novel combination phenotype associated with ATP1A3 mutation. *Epileptic Disord* 2020; 22:103–109
20. Ghusayni R, Richardson JP, Uchitel J, Abdelnour E, McLean M et al. Magnetic resonance imaging volumetric analysis in patients with Alternating hemiplegia of childhood: A pilot study. *Eur J Paediatr Neurol* 2020;26:5–19
21. Pledger GW, Sackellares JC, Treiman DM, Pellock JM, Wright FS, et al. Flunarizine for treatment of partial seizures: results of a concentration-controlled trial. *Neurology* 1994; 44:1830–1836
22. Kansagra S, Mikati MA, Vigeveno F. Alternating hemiplegia of childhood. *Handb Clin Neurol* 2013;112:821–826
23. Holt RL, Arehart E, Hunanyan A, Fainberg NA, Mikati MA. Pediatric Sudden Unexpected Death in Epilepsy: What Have we Learned from Animal and Human Studies, and Can we Prevent it? *Semin Pediatr Neurol* 2016;23:127–133

24. Hunanyan AS, Fainberg NA, Linabarger M, Arehart E, Leonard AS, et al. Knock-in mouse model of alternating hemiplegia of childhood: behavioral and electrophysiologic characterization. *Epilepsia* 2015;56:82–93
25. 25. Balestrini S, Mikati MA, Alvarez Garcia-Roves R et al. Cardiac phenotype in ATP1A3 related- syndromes: treatment implications from a multicentre cohort study, *Neurology* 2020;10:1212. DOI: 10.1212/WNL.0000000000010794
26. 26. Helseth AR, Hunanyan AS, Adil S, Linabarger M, Sachdev M, Abdelnour E, et al. Novel E815K knock-in mouse model of alternating hemiplegia of childhood. *Neurobiol Dis* 2018; 119:100–112
27. 27. Hunanyan AS, Helseth AR, Abdelnour E, Kherallah B, Sachdev M, Chung L, et al. Mechanisms of increased hippocampal excitability in the Mash1+/- mouse model of Na+/K+-ATPase dysfunction. *Epilepsia* 2018;59:1455–1468
28. 28. Panagiotakaki E, Gobbi G, Neville B, Ebinger F, Campistol J, Nevsímalová S, et al. Evidence of a non-progressive course of alternating hemiplegia of childhood: study of a large cohort of children and adults. *Brain* 2010;133:3598–3610
29. 29. Wallace K, Uchitel J, Prange L, Jasien J, Bonner M, D'Alli R, et al. Characterization of Severe and Extreme Behavioral Problems in Patients With Alternating Hemiplegia of Childhood *Pediatric Neurology* 2020;111:5e126
30. 30. Prange L, Pratt M, Herman K, Schiffmann R, Mueller DM, McLean M, et al. D-DEMØ, a distinct phenotype caused by ATP1A3 mutations. *Neurol Genet* 2020;6:e466. DOI: 10.1212/NXG.0000000000000466
31. 31. Uchitel J, Abdelnour E, Boggs A, Prange L, Pratt M et al. Social impairments in alternating hemiplegia of childhood. *Dev Med Child Neurol* 2020;62:820–826
32. 32. Jasien JM, Bonner M, D'alli R, Prange L, Mclean M et al. Cognitive, adaptive, and behavioral profiles and management of alternating hemiplegia of childhood. *Dev Med Child Neurol* 2019;61:547–554.

Datum poslední úpravy: září 2020 (přeloženo listopad 2020)

Toto doporučení bylo připraveno:

Autoři

Maria A. Rodriguez-Navarro, JM Morales Meseguer Hospital, Murcia, Spain
marodrigueznavarro@yahoo.es

Mohamad A Mikati, Paediatric Neurologist, Duke University Medical Centre, Durham, NC, USA
mohamad.mikati@duke.edu

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

Toto doporučení bylo recenzováno:

Recenzenti

Carlos R Degrandi Oliveira, Anaesthesiologist, MD, TSA, MSc; Guilherme Alvaro Hospital. Santos, Brasil
degrandi@gmail.com

Tino Münster, Anaesthesiologist, Department of anaesthesiology and intensive care medicine, Hospital Barmherzige Brüder, Regensburg, Germany
Tino.Muenster@barmherzige-regensburg.de

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

Toto doporučení bylo přeloženo do českého jazyka:

Překladatel:

Kateřina Hadrabová, anesteziolog, Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Fakultní nemocnice Plzeň a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Plzni, hadrabovak@fnplzen.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/>