

Doporučení pro vedení anestezie u Deficitu argininosukcinát lyázy

Název nemoci: Deficit argininosukcinát lyázy

ICD 10: E72.2

Synonyma: deficit ASL, deficit argininosukcinázy, deficit lyázy kyseliny argininosukcinové, argininosukcinová acidurie, argininojantarová acidurie

Souhrn o nemoci: Deficit argininosukcinát lyázy (ASL), také známý jako argininosukcinová acidurie (AA), vzniká na podkladě mutace či chybění enzymu argininosukcinát lyázy, což vede k poruchám ureageneze, akumulaci kyseliny argininosukcinové a nedostatečné endogenní produkci argininu. Kromě hyperamonémie, vzniklé v důsledku poruchy močovinového cyklu, se u deficitu ASL často vyskytují neurokognitivními poruchy, onemocněním jater, trichorrhexis nodosa (hrubé lámavé vlasy), zhoršená kreatininová clearance, chronické průjmy a systémová hypertenze. Elektrolytový rozvrat neznámé etiologie bývá častým doprovodným symptomem, a to i u pacientů, kteří nejsou léčeni preparáty ze skupiny dusíkových scavengerů. Důvodem může být zvýšené vylučování iontů ledvinami. Preparáty ze skupiny dusíkových scavengerů (benzoát sodný, fenylbutyrát sodný) mohou způsobovat hypernatremii a hypokalemii. Podobně jako ostatní poruchy močovinového cyklu, i toto onemocnění je raritní, s incidencí kolem 1/70 000. Dědičnost je autosomálně recesivní. Rozeznáváme dvě formy tohoto onemocnění: neonatální forma a mírnější forma s pozdním nástupem.

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

Patofyziologie:

Močovinový cyklus je biochemická dráha v játrech umožňující konverzi přebytečného dusíku na ureu (močovinu), která je následně vylučována ledvinami. Jelikož rozklad bílkovin vede ke zvýšené produkci přebytečného dusíku, narůstá kapacita močovinového cyklu vždy, když se organismus ocitne v katabolickém stavu. Tento stav může být navozen i významnými stresory jako sepse, chirurgický výkon, hladovění, konzumace vysoko-proteinové stravy či náročné cvičení.

Pokud dojde k poruše močovinového cyklu, začne se přebytečný dusík hromadit ve formě amoniaku. Vzniklá hyperamonémie je nebezpečná pro řadu orgánů, zejména pak pro nervový systém. Významně vysoká hyperamonémie může způsobit encefalopatii doprovázenou zvracením, letargií, záchvaty, útlumem dechového centra a vést až k úmrtí pacienta.

Kromě hyperamonémie vzniklé v důsledku poruchy ureageneze, má pacient projevy, které jsou výsledkem snížené endogenní produkce argininu a zvýšené koncentrace kyseliny argininsukcinové. Lidský vlas je tvořený argininem z více než 10 %. Pokud není arginin doplňován z exogenní zdrojů, jsou vlasy pacienta slabé a lámavé a místy může dojít až k alopecii. Na druhé straně, přebytek kyseliny argininsukcinové může být zodpovědný za onemocnění jater, které se často u pacienta s deficitem ASL vyskytuje. Navíc existují určité specifické projevy onemocnění jako neurokognitivní deficit (vyskytuje se i zvýšená incidence ADHD a sklon k záchvatům), jejichž patofyziologie je prozatím neznámá.

Projevy:

Neonatální forma onemocnění je klinicky závažnější a projevuje se, podobně jako ostatní poruchy močovinového cyklu, hyperamonémií, která vyžaduje akutní léčbu. Novorozenci jsou často asymptomatictí během prvních 24-48 hodin, pak se u nich rozvíjí letargie, zvracení a problémy s příjmem potravy. Dále často mívají při prvních projevech onemocnění tachykardii a tachypnoe, která následně, se stoupající koncentrací amoniaku, progreduje do dechového útlumu, křečových stavů až úmrtí pacienta. V počáteční fázi je obtížné odlišit deficit ASL od jiných poruch močovinového cyklu. Typické pro neonatální formu deficitu ASL je onemocnění jater a trichorrhaxis nodosa. Pro formu s pozdějším nástupem je zase typická přechodná hyperamonémie. Spouštěčem může být v tomto případě stres, infekce, diety či jakýkoliv jiný stav, díky němuž je organismus v katabolickém stavu.

Léčba:

Dlouhodobá léčba má za cíl předejít metabolickými krizím. Skládá se zejména z režimových opatření a exogenního přísunu argininu. Režimová opatření zahrnují dietu s omezením bílkovin a přísným zákazem hladovění za účelem udržení organismu v anabolickém stavu. Metabolická krize s rozvojem hyperamonémie je závažný stav, který vyžaduje akutní léčbu. Pokud se nedaří upravit koncentraci amoniaku medikací, lze využít hemodialýzu. Řešením u pacientů s rekurentními epizodami metabolického rozvratu, které jsou navíc rezistentní na medikaci, je ortotopická transplantace jater.

Prognóza:

Stanovení prognózy je obtížné s ohledem na fakt, že se jedná o vzácné onemocnění s různorodým průběhem. Obecně je střední délka života snížena a dlouhodobého přežití dosahuje přibližně 65 % pacientů (Baruteau et al 2017), z nichž se 80 % nedožije 20. roku života bez ohledu na věk, ve kterém se nemoc poprvé projevila. Zavedené nových léčebných metod pomohlo zvýšit přežívání dětí s neonatální formou onemocnění. Zvýšené přežívání je však doprovázeno významným intelektuálním deficitem.

Centra

Chirurgické výkony by měly být prováděny pouze v centrech, která jsou vybavena na řešení akutně vzniklé hyperamonémie. Ambulantním výkonům bychom se měli vyhnout.

Typické výkony

- ORL výkony (bilaterální myringotomie s inzercí ventilační trubičky, tonzilektomie, adenoidektomie) jsou prováděny s cílem odstranit potenciální fokusy infekce, které by mohly vyvolat metabolickou krizi.
- Mezi běžné chirurgické výkony patří zavedení PEG, antirefluxní operace (např. fundoplikace podle Niessena) či kanylace cévního řečiště.
- Často bývají v celkové anestezii prováděny zubní výkony z důvodu opožděného vývoje.
- Někdy je vyžadována anestezie pro provedení CT nebo MRI.
- Setkáme se i s akutními výkony jako apendektomie nebo traumatologické operace.
- U některých dětí se provádí transplantace jater z důvodů rekurentní hyperamonémie či jaterního selhání.

Typ anestezie

- V současnosti nemáme dostatek dat k tomu, abychom určili, který způsob anestezie je u tohoto onemocnění nejvhodnější.
- Úvod do anestezie:
 - Mezi agens, která jsou bezpečná pro úvod do anestezie u jiných poruch močovinového cyklu, patří sevofluran, isofluran, thiopental sodný, propofol a rajský plyn.
- Vedení anestezie:
 - Mezi agens, která jsou bezpečná pro vedení anestezie u jiných poruch močovinového cyklu, patří sevofluran, isofluran, rajský plyn.
 - Dále se k anesteziologickým agens, která jsou hlášena jako bezpečná u jiných poruch močovinového cyklu, řadí midazolam, ketamin, fentanyl a morfin v kombinaci s ropivakainem, užívaným zejména pro infiltrační anestezii.
 - Při použití pankuronia, atrakuria, cisatrakuria a vekuronia nedochází u jiných poruch močovinového cyklu ke vzniku reziduální neurosvalové blokády.
- Léky, které navozují katabolický stav (např. dexametazon), by neměly být používány.
- Jakéhokoliv anestetikum by mělo být použito s obezřetností. Jelikož operace představuje určitou formu stresu pro organismus, která je schopna spustit metabolickou krizi, je nezbytná řádná pooperační monitorace pacienta.
- Při výkonech v ORL a stomatologii by měla být zavedena orogastrická sonda a provedena tamponáda hypofaryngu. Obojí slouží k minimalizaci množství krve, které během výkonu zateče do GI traktu. Krev totiž představuje proteinovou zátěž organismu a může vést k metabolické dekompenzaci.

- Celková anestezie by měla být pacientovi podávána s obezřetností a doplněna o řádnou pooperační monitoraci pacienta. Rovněž je vhodná spolupráce s klinickým genetikem a odborníkem na metabolickou péči.

Nezbytná doplňková předoperační vyšetření (vedle standardní péče)

- Předoperačně by měla být provedena tato vyšetření:
 - Hladina glukózy v krvi
 - Sérové ionty
 - U pacientů se může vyskytnout hypernatremie a hypokalemie.
 - Často to nastává u pacientů léčených fenylobutyratem sodným nebo benzoátem sodným.
 - Hladina amoniaku v plazmě
 - Používá se jako přímý ukazatel toxicity.
 - Jaterní testy
 - Vyšetření koagulace
 - Pacienti s deficitem ASL jsou predisponováni k dysfunkci jater s výslednou poruchou koagulace.
 - Analýza arteriálních nebo venózních plynů

Zvláštní příprava na zajištění dýchacích cest

Není specifické doporučení.

Zvláštní příprava před podáním krevních derivátů

Není specifické doporučení.

Zvláštní příprava před zahájením antikoagulace

Pacientům s deficitem ASL rutinně antikoagulancia nepodáváme.

Zvláštní opatření při polohování, transportu a mobilizaci pacienta

Není specifické doporučení

Interakce chronické medikace a anesteziologických agens

Není popsána interakce mezi běžnými anesteziologickými agens a chronickou medikací. Je ovšem zapotřebí dávat pozor na vznik iatrogenní hypernatremie, jelikož podávání benzoátu sodného a fenylbutyrátu sodného společně s tekutinami, které obsahují sodíkové kationty, může představovat významně zvýšený přísun sodíku. 1 g benzoátu sodného obsahuje 7 mmol sodíku a 1 g fenylbutyrátu sodného obsahuje 5,4 mmol sodíku. V chronické medikaci by se mělo pokračovat v před- i pooperační péči a mělo by se zvážit použití intravenózních preparátů.

Anesteziologický postup

- V rámci předoperačního vyšetření proveďte konzilium s klinickým genetikem a odborníkem na metabolickou péči
 - Pacienti rutinně užívají fenylbutyrát sodný nebo glycerol fenylbutyrát v kombinaci s benzoátem sodným (dusíkové scavengery) a argininem (substrát pro část močovinového cyklu za defektním enzymem)
 - Glycerol fenylbutyrát je v tekuté formě a může být podán před elektivním výkonem.
 - Ostatní dusíkové scavengery by si neměl pacient brát bezprostředně před elektivním výkonem.
- Žádné elektivní výkony by neměly být prováděny ambulantně
 - Pacient by neměl hladovět dlouhou dobu před operací
 - Měl by být vypsán první v operačním programu
- Laboratorní vyšetření:
 - Hladina glukózy v krvi
 - Sérové ionty
 - Hladina amoniaku v plazmě
 - Slouží jako přímý ukazatel toxicity
 - Jaterní testy
 - Vyšetření koagulace
 - Pacienti s deficitem ASL jsou predisponováni k dysfunkci jater s výslednou poruchou koagulace.
- Myslete na stresory vyvolávající katabolický stav (např. infekce, trauma apod.)
 - Potřeba řešit agresivně
- Vyhněte se perioperační hypotermii
- Minimalizujte příjem proteinů
- Optimalizujte hydrataci
 - Noc před výkonem by měla být podána infuze s 10 % glukózou a ionty k navození anabolického stavu.
 - S infuzí by se mělo pokračovat do doby, než pacient začne plně tolerovat enterální výživu

- Minimalizujte katabolismus
 - Pacient by měl být udržován v anabolickém stavu
- Podpořte vylučování dusíkatých látek
- Je doporučeno nepodávat antiemetiky, jelikož nauzea a zvracení jsou prvními symptomy metabolického rozvratu [9].
- Extubace by měla být provedena rychle z důvodu časného zhodnocení stavu vědomí a možnosti pozorovat nauzeu a zvracení coby symptomy metabolického rozvratu.

Zvláštní či doplňující monitorace

Předoperačně by měly být zhodnoceny ionty, hladina amoniaku a glukózy v krvi. U dlouhých výkonů zvažte perioperační analýzu arteriálních nebo venózních plynů a rovněž vyšetření hladiny glukózy a amoniaku.

Možné komplikace

U pacienta se může objevit život ohrožující hyperamonémie s rizikem progresse do komatu, poškozením mozku a úmrtí v řádu hodin.

Pooperační péče

- Pacient by měl být pooperačně observován ve spolupráci s klinickým genetkem a odborníkem na metabolickou péči. Pátrat bychom měli zejména po známkách hyperamonémie.
- Arteriální či venózní krevní plyny, ionty a amoniak by měly být hodnoceny každých 6 hodin v průběhu první 24 hodin.
 - Stejně parametry je třeba zhodnotit, když se u pacienta objeví známky metabolického rozvratu jako zvracení, letargie, tachypnoe nebo záchvaty.
- Měli bychom pokračovat v intravenózním podávání glukózy až do momentu plné tolerance enterální výživy.
- Příjem potravy per os by se měl obnovit co nejdříve po výkonu, aby se zabezpečil dostatečný energetický příjem, a tím i anabolický stav.
- V prvních 24 hodinách by se měla dodržovat zvláštní režimová opatření, která byla předepsána pro stresové situace (jako např. operace, infekce, zvracení či průjem).
- V následujících dnech lze postupně navyšovat příjem proteinů.
 - Intravenózní příjem glukózy smí být zastaven až v momentě stabilizovaného metabolismu.
- Pokud přetrvává intolerance příjmu potravy, měly by být do podávaného intravenózního roztoku přidány lipidy.
- Ambulantní chirurgie není doporučena.

Informace o naléhavých stavech / diferenciální diagnóza

- U pacienta se může objevit život ohrožující hyperamonémie s rizikem progresu do komatu, poškozením mozku a úmrtí v řádu hodin
 - Tento stav může být spuštěn:
 - Hladověním
 - Nedostatečnou výživou
 - Stresem z operace
 - Hypotermií
 - Infekcí (může být i malá)
 - Zvracením/průjmem
 - Nespoluprací pacienta s dodržováním medikace
 - Kortikosteroidy
 - Nespoluprací pacienta s dodržováním diety
 - Vysoký příjem proteinů
 - Neschopnost přijmout danou formuli či nízký kalorický příjem
 - Symptomy metabolické krize:
 - Nechuť k jídlu
 - Nausea/zvracení
 - Letargie
 - Abnormální charakter dýchání
 - Spasticita
 - Hyperreflexie/klonus
- Při symptomech metabolické krize by měl být okamžitě kontaktován klinický genetik nebo specialista na metabolickou péči
 - Doporučená vyšetření:
 - Zhodnotit a vyloučit všechny možné spouštěče
 - Vyšetřit hladinu amoniaku
 - Vyšetřit diferenciální krevní obraz. Všechny metabolické parametry a krevní plyny
 - Léčba naléhavých stavů:
 - Zastavit veškerý proteinový příjem
 - Pacient by neměl nic přijímat ústy
 - Dostatečná intravenózní hydratace
 - Bolus fyziologického roztoku
 - Vyhněte se Ringer-laktátu
 - Podávejte tekutiny s obsahem dextrózy 10 % a více v 1,5násobku udržovací rychlosti
 - Zahajte intravenózně terapii Intralipidem

- Podejte intravenózně dusíkové scavengery a arginin
- Acidózu lze upravit pomalým podáváním bikarbonátu
- Kriticky vysoká hladina amoniaku (>400 $\mu\text{mol/l}$ u dětí a >200 $\mu\text{mol/l}$ u dospělých) vyžaduje urgentní hemodialýzu

Ambulantní anestezie

Žádný operační výkon nesmí být u pacienta s deficitem ASL proveden ambulantně z důvodu stresové zátěže, která může vyvolat metabolickou krizi, a to zejména v pooperačním období.

Porodnická anestezie

Úspěšné průběhy těhotenství byly popsány u rodičky s deficitem ASL [13]. Nemáme však dostatek dat k tomu, abychom rozhodli, který typ anestezie (regionální či celková) je u takto nemocných rodiček výhodnější. Výběr typu anestezie by se měl řídit klinickou situací. Již v rámci prenatální péče by měla být navázána spolupráce s klinickým genetikem nebo odborníkem na metabolickou péči. Rodička by měla být pravidelně observována na symptomy metabolické krize, a to jak v průběhu porodu, tak i v období po něm. Involuce dělohy po porodu může vést ke katabolickému stavu a vyvolat tak metabolický rozvrat. Během i po porodu by měl být u rodičky zajištěn anabolický stav. Intravenózní podávání glukózy by mělo přetrvat až do momentu plné tolerance enterální výživy.

Reference:

1. Erez A, Nagamani S, Lee B. Argininosuccinate lyase deficiency-Argininosuccinic aciduria and beyond. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics* 2011; 157(1),pp.45-53
2. Baruteau J, Waddington SN, Alexander IE, Gissen P. Gene therapy for monogenic liver diseases: clinical successes, current challenges and future prospects. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2017;40(4),497-517. doi:10.1007/s10545-017-0053-3
3. Brusilow SW, Horwich AL. *Online Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease* 2009
4. Tuchman M, Lee B, Lichter-Konecki U, Summar ML, Yudkoff M, Cederbaum SD, Kerr DS, DiazGA, Seashore MR, Lee HS, McCarter RJ, Krischer JP, Batshaw ML. Cross-sectional multicenter study of patients with urea cycle disorders in the United States. *Molecular Genetics and Metabolism* 2008;94(4):397-402
5. Fichtel JC, Richards JA, Davis LS. Trichorrhexis nodosa secondary to argininosuccinic aciduria. *Pediatric Dermatology* 2007;24:25-7
6. Erez A, Nagamani S, Shchelochkov O, Premkumar M, Campeau P, Chen Y, Garg H, Li L, Mian A, Bertin T, Black J, Zeng H, Tang Y, Reddy A, Summar M, O'Brien, W, Harrison D, Mitch W, Marini J, Aschner, J., Bryan, N. and Lee, B. Requirement of argininosuccinate lyase for systemic nitric oxide production. *Nature Medicine* 2011;17(12),pp.1619-1626
7. Mori T, Nagai K, Mori M, Nagao M, Imamura M, Iijima M, Kobayashi K. Progressive liver fibrosis in late-onset argininosuccinate lyase deficiency. *Pediatric and Developmental Pathology* 2002;5:597-601
8. Bachmann C. Outcome and survival of 88 patients with urea cycle disorders: a retrospective evaluation. *European Journal of Pediatrics* 2003;162:410-416
9. Dudoit, et al. Anesthetic implications of ornithine transcarbamylase deficiency. *Pediatric Anesthesia* 2010;20:666-673
10. Häberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Huemer M, Dionisi-Vici C. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2012;7(32). doi:10.1186/1750-1172-7-32
11. Schmidt J, Kroeber S, Irouschek A, Birkholz T, Schroth M, Albrecht S. Anesthetic management of patients with ornithine transcarbamylase deficiency. *Pediatric Anesthesia* 2006;16(3),333-337. doi:10.1111/j.1460-9592.2005.01695.x
12. Schmidt J, et al. Anesthetic management of patients with ornithine transcarbamylase deficiency. *Paediatr Anaesth* 2006;16:333-337
13. Madarch MR, Roe K, Cederbaum SD. Successful pregnancy outcome in a woman with argininosuccinate lyase deficiency. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 1999(22),102-106. Retrieved October 3, 2017, from <https://link.springer.com/content/pdf/10.1023%2FA%3A1005481431955.pdf>.
14. Ficicioglu C, Mandell R, Shih VE. Argininosuccinate lyase deficiency: longterm outcome of 13 patients detected by newborn screening. *Molecular Genetics and Metabolism* 2009;98:273-7
15. Naganami, et al. Argininosuccinate lyase deficiency. *Genetics in Medicine. GeneReviews*. 2012;14(5):501-7.

Datum poslední úpravy: prosince 2017 (přeloženo srpen 2020)

Toto doporučení bylo připraveno:

Autoři

Joseph M. Sisk, Assistant Professor of Pediatric Anesthesiology, Assistant Program Director, Pediatric Anesthesiology Fellowship, The Children's Hospital at OU Medical Center
Joseph-Sisk@ouhsc.edu

Laci Scales, Medical Student, University of Oklahoma College of Medicine
Laci-Scales@ouhsc.edu

Michelle B. Polan, Clinical and Medical Biochemical Geneticist, University of Oklahoma Health Science Center, USA
Michelle-Polan@ouhsc.edu

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

Toto doporučení bylo recenzováno:

Recenzenti

Cristina Del Rio Peña, Department of Paediatric Anaesthesia, 12 de Octubre Hospital, Madrid, Spain crisdrp@yahoo.es

Elena Martín-Hernández, Centro de Referencia Nacional para Enfermedades Metabólicas Hereditarias (C.S.U.R), Unidad Pediátrica de Enfermedades Raras. E. Mitocondriales-E. Metabólicas Hereditarias. Servicio de Pediatría Hospital Universitario 12 de Octubre. Universidad Complutense de Madrid. Edificio Materno Infantil, Madrid, Spain
emartinhernandez@salud.madrid.org

Julien Baruteau, Genetics and Genomic Medicine Programme, UCL Great Ormond Street Institute of Child Health, London, United Kingdom
j.baruteau@ucl.ac.uk

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

Toto doporučení bylo přeloženo do českého jazyka:

Překladatel

Roman Kula, anesteziolog, Klinika dětské anesteziologie a resuscitace, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno, Česká republika
kula.roman@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/>