

Doporučení pro vedení anestezie u **cerebrotendinózní xantomatózy**

Název nemoci: cerebrotendinózní xantomatóza

ICD 10: E75.5

Synonyma: cerebrotendinózní xantomatóza, CTX, cerebrální cholesteróza

Souhrn o nemoci:

Cerebrotendinózní xantomatóza (CTX; OMIM #213700) je vzácné metabolické onemocnění ze střeďání lipidů s autozomálně recesivní dědičností. Je charakterizována deficitem mitochondriálního enzymu sterol-27-hydroxylázy (CYP27), který má zásadní úlohu při biosyntéze žlučových kyselin. Enzym konvertuje cholesterol na žlučové kyseliny a jeho deficit má za následek abnormální ukládání cholesterolu a cholestenolu v různých tkáních. Genový podklad CTX se nachází v genu CYP27A1 na dlouhém raménku 2. chromozomu [1].

Autoři Van Bogaert et al. poprvé popsali CTX v roce 1937 [2]. Incidence se odhaduje na 3–5 na 100 000 osob celosvětově a výskyt je běžnější u populace marockých Židů s incidencí 1 na 108 osob v této skupině. Onemocnění je také častější v populaci Druze v Izraeli s incidencí 1:440.

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

Viz příloha 1.

Typické výkony

- excize xantomů
- osteotomie v rámci otevřené redukce kostní tkáně a vnitřní fixace
- spinální chirurgie
- operace katarakty
- uvolnění kontraktur
- cholecystektomie
- vyšetření magnetickou rezonancí

Typ anestezie

CTX je onemocnění s multiorgánovým postižením. Typ anestezie se odvíjí od postižených orgánových systémů, závažnosti postižení a plánovaného zákroku.

Úvod do celkové anestezie je možné provést intravenózně nebo inhalačně. U pacientů se spasticitou, parézou a periferní senzorio-motorickou neuropatií je vhodné se vyhnout použití sukcinylcholinu. Teoretická pravděpodobnost přítomnosti extrasynaptických acetylcholinových receptorů představuje riziko vzniku hyperkalémie. Pro zajištění bezpečného úvodu a vedení anestezie je nutné provést u pacientů vyšetření na přítomnost ischemické choroby srdeční a autonomní neuropatie.

U pacientů s xantomy v krčních vazech může být obtížná ventilace a intubace [14].

Regionální anestezie u pacientů s periferní neuropatií může mít zdravotně-právní důsledky. Doporučuje se provedení pečlivého neurologického vyšetření a jeho dokumentace. Přítomnost autonomní neuropatie je relativní kontraindikací neuroaxiální blokády. Byly publikovány zprávy o provedení excize xantomů Achillovy šlachy ve spinální anestezii [15].

Pacienti s bulbární obrnou nemusí být schopni udržet průchodné dýchací cesty při sedaci v rámci vyšetření, jako je magnetická rezonance.

Nezbytná doplňková předoperační vyšetření (vedle standardní péče)

Podrobné neurologické klinické vyšetření hraje velmi důležitou roli. Podle výsledků vyšetření může být indikována elektromyografie, elektroencefalografie nebo testy autonomní neuropatie.

U pacientů s ischemickou srdeční chorobou je indikován elektrokardiogram, echokardiogram a zátěžové testy.

U pacientů s krčními xantomy může být nutné CT vyšetření dýchacích cest.

Zvláštní příprava na zajištění dýchacích cest

Při výskytu krčních xantomů je nutné pamatovat na možnost obtížného zajištění dýchacích cest.

Pacienti s bulbární obrnou mají vysoké riziko aspirace.

Zvláštní příprava před podáním krevních derivátů

Není.

Zvláštní příprava před zahájením antikoagulace

Při stanovení diagnózy mohou být zjištěny prodloužené koagulační časy způsobené deficitem vitamínu K. Toto se upraví po zahájení léčby CDCA. Před chirurgickým zákrokem je nutné vyšetřit a případně korigovat hodnoty aPTT a PT.

Zvláštní opatření při polohování, transportu a mobilizaci pacienta

Pacienti s CTX mají vysokou četnost osteopenie a osteoporózy. Chronická léčba pomocí CDCA (chenodeoxycholová kyselina) vede k průjmům a poruchám výživy. Při polohování a transportu pacienta je nutné postupovat zvláště opatrně.

Interakce chronické medikace a anesteziologických agens

Nejsou popsány žádné interakce mezi CDCA a anestetiky. Je nutné brát v úvahu další léčiva, které pacient užívá v rámci léčby příznaků onemocnění.

Anesteziologický postup

Množství literatury o anestezii u pacientů s CTX je velmi malé, proto je obtížné formulovat doporučení.

Je vhodné se vyhnout sukcinylcholinu u pacientů s neuromuskulárním postižením. Nedepolarizující svalová relaxancia lze používat bezpečně. Díky dostupnosti specifické antagonizace rocuronia (sugammadex) je toto svalové relaxans atraktivní volbou.

Neexistuje žádná kontraindikace použití opioidů, intravenózních, inhalačních nebo lokálních anestetik.

Zvláštní či doplňující monitorace

Monitorování neuromuskulární blokády.

Možné komplikace

- Obtížné zajištění dýchacích cest.
- Hyperkalémie u pacientů s motorickou neuropatií nebo parézou.
- Riziko aspirace u pacientů s bulbární obrnou.

Pooperační péče

Je nutné brát v úvahu možnost aspirace. Pacienty s bulbární obrnou je bezpečnější extubovat při plném vědomí po ověření úplného odeznění nervosvalové blokády.

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

Při rychlém úvodu do anestezie u pacientů s neuromuskulárními příznaky je vhodnější použít rocuronium namísto sukcinylcholinu. Je vhodné ověřit okamžitou dostupnost sugammadexu pro případ obtížného zajištění dýchacích cest.

Ambulantní anestezie

Regionální a neuraxiální anestezii se lze vyhnout komplikacím při zajištění dýchacích cest při celkové anestezii. Je nutné pamatovat na možnost neurologických příznaků, zvláště pak na autonomní neuropatii.

Porodnická anestezie

Pro tuto skupinu pacientů neexistují žádná specifická data nebo doporučení.

Reference:

1. Cali JJ, Hsieh CL, Francke U, Russell DW. Mutations in the bile acid biosynthetic enzyme sterol 27-hydroxylase underlie cerebrotendinous xanthomatosis. *J Biol Chem* 1991 Apr 25; 266(12):7779-83
2. Van Bogaert L, Scherer H, Epstein E. Une Forme Cerebrale de la Cholesterinose Generalisee. Paris:Masson et Cie;1937
3. Bhattacharya AK, Lin DS, Connor WE. Cholesterol metabolism in patients with cerebrotendinous xanthomatosis: absorption, turnover and tissue deposition. *J Lipid Res* 2007;48:185-92
4. Inoue K, Kubota S, Seyama Y. Cholesterol induces apoptosis of cerebellar neuronal cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;256(1):198-203
5. Cruysberg JR. Cerebrotendinous xanthomatosis: Juvenile cataract and chronic diarrhoea before the onset of neurological disease. *Arch Neurol* 2002;59:1975
6. Morgan SJ, McKenna P, Bosanquet RC. Case of cerebrotendinous xanthomatosis. I: Unusual ophthalmic features. *Br J Ophthalmol* 1989;73:1011-1014
7. Dotti MT, Rufa A, Federico A. Cerebrotendinous xanthomatosis: heterogeneity of clinical phenotype with evidence of previously undescribed ophthalmological findings. *J Inher Metab Dis* 2001;24:696-706
8. Cruysberg JR, Wevers RA, Van Encel BG, Pinkers A, Van Spreck A, Tolboom JJ. Ocular and systemic manifestations of cerebrotendinous xanthomatosis. *Am J Ophthalmol* 1995;120: 597-604
9. Chen, et al. Neuromuscular abnormality and autonomic dysfunction in patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *BMC Neurology* 2011;11:63
10. Fraidakis MJ. Psychiatric manifestations in cerebrotendinous xanthomatosis- original article. *Transl Psychiatry* 2013;3:e302;doi:10.1038/tp.2013.76
11. Menkes JH, Schimschock JR, Swanson PD. Cerebrotendinous xanthomatosis. The storage of cholesterol within the nervous system. *Arch Neurol* 1968;19:47-53
12. Salen G, Meriwether TW, Nicolau G. Chenodeoxycholic acid inhibits increased cholesterol and cholesterol synthesis in patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Biochem Med* 1975;14: 57-74
13. Berginer VM, Salen G, Shefer S. Long-term treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with chenodeoxycholic acid. *N Engl J Med* 1984;311:1649-52
14. Habaragamuwa BW, Bajekal R. Cerebrotendinous xanthomatosis and anaesthesia. *Br J Anaesth* 2010 Aug;105(2):237-8
15. Kumar MK, Malve Gowda NR, Naveen N, Dhanraj P, Babu KR. A Case of Bilateral Achilles Tendon Xanthomas in Cerebrotendinous Xanthomatosis: Medically Unresponsive Treated by Surgical Excision and Reconstruction. *Int J Sci Stud* 2014;2(7):217-221.

Datum poslední úpravy: duben 2017 (přeloženo září 2020)

Toto doporučení bylo připraveno:

Autoři

Rahul Bajekal, Consultant Anaesthetist, Royal Victoria Infirmary, Newcastle upon Tyne, United Kingdom

rahul.bajekal@nuth.nhs.uk

Ami Merchant, Clinical Observer, Department of Anaesthesia, Royal Victoria Infirmary, Newcastle upon Tyne

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

Toto doporučení bylo recenzováno:

Recenzenti

Recenzent 1

Buddhika Habaragamuwa, Consultant Anaesthetist, Wollongong Hospital, New South Wales, Australia

widyaratna190@yahoo.com

Recenzent 2

H.H. Huidekoper, Paediatrician metabolic diseases, Center for Lysosomal and Metabolic Diseases, University Medical Center Rotterdam, The Netherlands

h.huidekoper@erasmusmc.nl

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

Toto doporučení bylo přeloženo do českého jazyka:

Překladatel:

Martin Vavřina, anesteziolog, Klinika dětské anesteziologie a resuscitace, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno, Česká republika

vavrina.martin@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/>

Příloha 1

Souhrn o nemoci

Patogeneze:

Porucha v metabolismu lipidů způsobuje masivní ukládání cholesterolu ve šlachách, centrálním nervovém systému, cévách, plicích, játrech a ledvinách [3]. Akumulace cholesterolu v mozku indukuje apoptózu neuronů s následnou neurodegenerací [4], což má za následek difuzní snížení celkového objemu mozku, více v kortikální šedé hmotě než v bílé hmotě.

Klinický obraz:

Klinický obraz je variabilní. Široké spektrum příznaků zahrnuje dětský chronický průjem, oboustrannou kataraktu a mentální retardaci. V pozdním adolescentním věku a časně dospělosti se může projevovat jako progresivní cereberální ataxie, pyramidové příznaky, mentální retardace, demence, křeče, předčasná ateroskleróza a rozvoj šlachových xantomů (zvláště v oblasti Achillovy šlachy).

Oko:

Až 75 % pacientů vykazuje přítomnost katarakty v průběhu první dekády života [5]. Další oční příznaky zahrnují spojivkové xantomy, atrofii optického nervu a proptózu [6]. Autoři Dotti et al. rovněž publikovali nález vyblednutí disku n. opticus u přibližně 50 % pacientů a známky předčasné sklerózy cév sítnice a skléry u přibližně 30 % pacientů [7]. U některých pacientů byla pozorována cholesterolová depozita podél myelinizovaných nervových vláken.

Kardiovaskulární systém:

Byla hlášena předčasná ateroskleróza a postižení koronárních cév. Popsána je také lipomatózní hypertrofie síňového septa.

Kostní systém:

Mohou se vyskytovat granulomatózní léze v bederních obratlech a femuru, poruchy vstřebávání kalcia, osteopenie s rizikem zlomenin. Někteří pacienti mají výraznou hrudní kyfózu.

U CTX se běžně vyskytují šlachové xantomy, zvláště v oblasti Achillovy šlachy. Jejich výskyt byl také popsán ve šlachách extenzorů lokte a ruky, svalových úponech pately a krku, v plicích, kostech a centrálním nervovém systému [8].

Endokrinní systém:

V některých případech byl popsán hypothyroidismus.

Centrální nervový systém:

U CTX se běžně vyskytuje postižení CNS a může být hlavním příznakem. Mentální retardace a demence vznikají po fázi pomalého zhoršování intelektuálních schopností v 2. dekádě života, vyskytuje se u více než 50 % pacientů. U některých jedinců se mentální retardace vyskytuje od kojeneckého věku. Kognitivní funkce jsou normální pouze vzácně. Z

neurologických příznaků jsou běžné epilepsie a parkinsonismus. Široké spektrum dalších neurologických příznaků CTX zahrnuje demenci, pyramidové a extrapyramidové příznaky, bulbární příznaky, progresivní ataxii, pseudobulbární a bulbární příznaky, dystonii a patrové myoklony.

U pacientů s CTX je běžná periferní neuropatie, zvláště pak podtyp axonální sensoricko-motorické neuropatie. Histopatologické důkazy rovněž ukazují na mírnou denervaci ve svalových biopsiích. Za předpokladu vhodného vyšetření je možné pozorovat vysokou incidenci abnormalit autonomního nervového systému [9].

Psychiatrické projevy CTX vykazují bimodální/bitemporální vzorec. Může se projevit v časném průběhu onemocnění ve formě poruch chování/osobnosti spojených s poruchami učení nebo mentální retardací. Alternativně se může projevit v pokročilé fázi onemocnění jako demence ve formě bohatého neuropsychiatrického syndromu, jako je frontální, orbitofrontální nebo frontotemporální syndrom kortikálně-subkortikální demence zahrnující poruchy chování/osobnosti, afektivní poruchy, poruchy nálady nebo psychotické poruchy [10].

Gastrointestinální systém:

Běžným úvodním příznakem je chronický kojenecký průjem. Byly také pozorovány žlučové kameny.

Vyšetření

Laboratorní:

Vyšetření ukazují zvýšené hladiny cholesterolu v plazmě a mozkomíšním moku, přítomnost žlučových alkoholů (lathosterol, 7 α -hydroxylované žlučové kyseliny) a žlučové alkoholové glukuronidy v plazmě a moči [11]. Plazmatické hladiny cholesterolu a lipoproteinu však zůstávají normální nebo nižší než normální.

Může se objevit deficit vitamínů rozpustných v tucích (A, D, E, K), což může mít za následek prodloužení koagulačních časů a osteopenii. U malých dětí se mohou objevit znaky cholestatické hepatitidy (zvýšení transamináz, bilirubinu a GGT). Zvýšení hladin transamináz bylo také pozorováno po zahájení léčby CDCA (viz níže), zvláště pak u dětí, protože suplementace žlučových kyselin může mít při vyšším dávkování hepatotoxické účinky.

Neurozobrazovací metody:

MR mozku ukazuje symetrické léze bílé hmoty mozečku.

Neurofyziologie:

Elektrofyziologické vyšetření může pomoci při detekci periferní neuropatie.

Patologie:

Histopatologické vyšetření ukazuje destrukci myelinu, gliózu a přítomnost xantomových buněk v mozkovém kmeni a mozečku s výskytem krystalů cholesterolu v bílé hmotě.

Genetické testování:

K dispozici je také mutační analýza CYP27A1 pro diagnostiku CTX.

Léčba:

Léčba pomocí chenodeoxycholové kyseliny (CDCA) upravuje plazmatické hladiny cholestanolu na téměř normální úroveň [12,13], přestože to může určitou dobu trvat z důvodu vlivu vyplavování cholestanolu z periferních tkání. Časná léčba pomocí CDCA může stabilizovat onemocnění nebo i zabránit vzniku příznaků, je-li zahájena v útlém věku. Krevní hladiny cholestanolu lze dále snížit podáváním inhibitorů HMG-CoA reductázy (např. statiny), které také mohou sloužit jako prevence rozvoje aterosklerózy [12].

Často je nutná léčba poškození koncových orgánů, např. křeče, spasticita a katarakta.