

Anästhesiologische Handlungsempfehlung für Patienten mit

Morbus Hurler

Disease name: Morbus Hurler

ICD 10: E 76.0

Synonyms: Mucopolysaccharidosis (MPS) I-H, Alpha-L-Iduronidase Deficiency; Pfaundler-Hurler Syndrome

Der Morbus Hurler ist eine seltene lysosomale Speicherkrankheit, die in die Gruppe der Mukopolysaccharidosen Typ I (MPS I) mit autosomal rezessivem Erbgang einzuordnen ist. Es werden drei Phänotypen von zunehmendem Schweregrad unterschieden: Das Scheie-Syndrom als mildeste, das Hurler-Scheie-Syndrom (MPS I-HS) als intermediäre und das Hurler-Syndrom (MPS I-H) als schwerste Verlaufsform. Der genetische Defekt bei Patienten mit einem Hurler-Syndrom führt zu einem kompletten Fehlen der α -L-Iduronidase-Aktivität. Dies resultiert in einer zunehmenden Akkumulation von Glykosaminoglykanen und einer dadurch bedingten Multiorgandysfunktion. Die Prävalenz des Hurler-Syndroms wird auf 0,7-1,6/100.000 geschätzt.

Medizin entwickelt sich weiter



Ggf. neue Erkenntnisse

Jeder Patient ist einzigartig

Ggf. Diagnose überprüfen



Mehr Informationen zur Erkrankung, Referenzzentren und Patientenorganisation unter www.orpha.net

Zusammenfassung

Patienten mit MPS I-H zeigen progressive kognitive Einschränkungen und somatische Störungen. Die auftretenden Abnormalitäten des Skeletts (HWS-Instabilität, reduzierte Gelenkbeweglichkeit, eingeschränkte Mobilität, Wachstumsverzögerung oder Wachstumsstopp in der Kindheit, typische faziale Dysmorphien mit kurzem und bewegungslimitiertem Hals) werden zusammenfassend als Dysostosis multiplex bezeichnet. Weitere Zeichen und Symptome beinhalten kardiale Erkrankungen (Kardiomyopathien, Klappendysfunktionen), restriktive Lungenerkrankungen, häufige respiratorische Infekte, verschiedene Typen von Hernien, kommunizierende Hydrozephalien, Rückenmarkskompressionen, Trübungen der Cornea, Hörverlust sowie alle Arten von Organomegalien. Eine Atemwegsobstruktion kann aufgrund der Hypertrophie des Weichteilgewebes auf allen Ebenen (choanale Enge, adenotonsilläre Hypertrophie, Makroglossie, verdickte pharyngeale und laryngeale Strukturen, subglottische Stenosen und Tracheobronchomalazien) auftreten. Diese Veränderungen resultieren häufig in schwerwiegenden obstruktiven Schlafstörungen (OSAS). Dysplasien des Dens und deutlich bewegungseingeschränkte Kiefergelenke mit reduzierter Mundöffnung können ebenfalls auftreten.

Die Lebenserwartung für das unbehandelte Hurler-Syndrom liegt gewöhnlich unter zehn Jahren. Obwohl eine hämatopoetische Stammzelltransplantation mit schwerwiegenden Risiken verbunden ist, stellt sie die einzige therapeutische Option dar, die die intellektuelle Entwicklung ermöglicht und die kardiopulmonale Funktion verbessert. Hierzu sollte sie vor Vollendung des zweiten Lebensjahres durchgeführt werden. Die Veränderungen des Skeletts zeigen hierdurch jedoch keine Verbesserung.

Seit Mitte 2013 steht mit Laronidase ein Medikament zur Enzym-Substitutions-Therapie zur Verfügung. Es wird einmal pro Woche verabreicht und führt zur Verbesserung der Lungenfunktion und der Gelenkbeweglichkeit. Die neuropsychologischen Manifestationen der Erkrankung werden hierdurch nicht beeinflusst.

Typische Operationen

- Inguinale, umbilicale und ventrale Hernien
- Adenotonsillektomie
- Kardiochirurgische Eingriffe
- Karpaltunnelsyndrom
- Hornhauttransplantationen
- VP-Shunt-Anlagen
- Fusionen der Halswirbelsäule
- Operative Lösung von Kontrakturen der großen Gelenke
- Knochenmarktransplantationen
- Herzkatheteruntersuchungen

Anästhesieverfahren

Die Indikation zu operativen Eingriffen oder diagnostischen Verfahren mit der Notwendigkeit einer anästhesiologischen Betreuung muss in allen Fällen kritisch überprüft werden. Die 30 Tages-Mortalität im Rahmen von operativen Eingriffen liegt bei Patienten mit Morbus Hurler bei bis zu 4,2%! Diese hohe Mortalität ist hauptsächlich durch respiratorische Probleme (schwierige Maskenbeatmung, schwierige Intubation, restriktive und obstruktive Ventilationsstörungen) bedingt. Grundsätzlich sind alle Verfahren der Allgemein- und Regionalanästhesie möglich.

Die Prämedikation mit Benzodiazepinen und Clonidin ist in Abhängigkeit der Schwere der obstruktiven Schlafapnoe kritisch zu betrachten.

Bezüglich der üblicherweise verwendeten Medikamente bestehen darüber hinaus keine krankheitsspezifischen Kontraindikationen. Nach Sicherung des Atemwegs können unter Beachtung der vorliegenden Organdysfunktionen prinzipiell alle Anästhetika, Analgetika und Muskelrelaxantien verwendet werden.

Kurzwirksame Medikamente wie Sevofluran, Desfluran, Propofol und Remifentanyl sollten bevorzugt werden. Für kurze Interventionen bietet sich die Kombination aus Ketamin und Propofol mit der Möglichkeit einer erhaltenen Spontanatmung an. In jedem Fall sollte man auf schwerwiegende Obstruktionen der Atemwege vorbereitet sein.

Wann immer möglich, sollten Verfahren der Regional- oder Lokalanästhesie zur Reduktion des Verbrauchs an kardiopulmonal depressiv wirkenden Medikamenten verwendet werden. Fallberichte über Regionalanästhesieverfahren bei Patienten mit Morbus Hurler sind dennoch rar. Für Spinal-, Epidural- und Kaudalanästhesien existieren sowohl Berichte über erfolgreiche als auch erfolglose Anwendungen. Eine mögliche Erklärung für gescheiterte Regionalverfahren könnte die Ablagerung von Mukopolysacchariden im Epiduralraum oder in den Myelinscheiden der Nervenfasern sein.

Die Durchführung ist häufig durch anatomische Veränderungen erheblich erschwert. Die Kontrolle mittels Ultraschall sollte von daher wann immer möglich angewendet werden.

Präoperative Untersuchungen

Vor der Durchführung einer Narkose müssen die Patienten systematisch auf kardiovaskuläre, pulmonale, neurologische Auffälligkeiten sowie auf Besonderheiten des muskuloskeletalen Systems untersucht werden.

Präoperativ sollten folgende Untersuchungsergebnisse vorliegen:

- Arterielle Blutgasanalyse, Blutbild, Gerinnung, Nierenfunktion, Elektrolyte
- Röntgen-Thorax, Röntgen der HWS (in Flexion und Extension zur Beurteilung der Stabilität)
- Neurologische Untersuchung (klinische Zeichen von Myelonkompression oder Hydrozephalus? Ggf. Bildgebung mittels CT oder MRT)

- EKG, Echokardiografie (ggf. Herzkatheteruntersuchung) mit der Frage nach Kardiomyopathien, endokardialer Fibroelastose, Klappendysfunktionen, Koronarstenosen.
- Ggf. flexible Bronchoskopie
- Lungenfunktionstests
- Polysomnografie

Vorbereitungen bezüglich des Atemwegsmanagements

Patienten mit Morbus Hurler stellen möglicherweise die Patientengruppe mit den schwierigsten Atemwegen dar. Schwierigkeiten beim Atemwegsmanagement werden in über 50% der Fälle, frustrane Intubationsversuche in bis zu 23% der Fälle berichtet. Die konventionelle Laryngoskopie wird in 30-40% der Patienten als schwierig ($C+L \geq 3$) beschrieben. Eine hämatopoetische Stammzelltransplantation vor Vollendung des zweiten Lebensjahres reduziert die Anzahl an Atemwegskomplikationen (durch eine Reduktion der Ablagerung von Glykosaminoglykanen im Bereich der oberen Atemwege) signifikant!

Bedingt durch die typischen fazialen Dysmorphien passen die üblicherweise verwendeten Beatmungsmasken häufig nicht wie gewohnt. Bei Ventilationsproblemen sollte als erste Maßnahme in der Regel die Insertion eines oropharyngealen Tubus und das Halten der Maske mit zwei Händen in Kombination mit einem Esmarch-Handgriff erfolgen. Das wichtigste Hilfsmittel bei Patienten mit Morbus Hurler ist jedoch die Larynxmaske. Auch wenn die Ventilation mittels LMA mitunter schwierig sein kann, ist eine Oxygenierung in fast allen Fällen möglich.

Zusätzlich zum Standardequipment sollten vorgehalten werden:

- Verschiedene Arten von Beatmungsmasken und Larynxmasken
- Flexibles Bronchoskop
- Tracheoskop nach Bonfils/Brambrink
- Videolaryngoskopie

Die Tracheotomie stellt wie gewohnt die letzte Option der Atemwegssicherung dar. Aufgrund der hohen Rate an Atemwegskomplikationen sollte der HNO-Arzt jedoch im „Stand-by“ sein! In manchen Fällen kann die präoperative Beurteilung eine elektive Tracheotomie in Spontanatmung notwendig werden lassen. Die Tracheotomie kann durch das veränderte Weichteilgewebe jedoch enorm erschwert sein. Ebenso kann eine Trachealstenose distal der Tracheotomiestelle vorliegen und die Ventilation enorm erschweren!

Spezielle Vorbereitungen bezüglich der Transfusion von Blutprodukten

Es ist keine krankheitsspezifische Blutungsneigung bekannt.

Nach allogener Stammzelltransplantation ist bezüglich der Transfusion zellulärer Blutkomponenten Vorsicht geboten! Die Bundesärztekammer empfiehlt nach HSCT für

mindestens sechs Monate bzw. bis zur vollständigen Rückkehr der immunologischen Funktion die Transfusion von bestrahlten Blutprodukten.

Spezielle Aspekte der Antikoagulation

Es existiert keine Evidenz, die eine routinemäßige Antikoagulation unterstützt. Das Ausmaß der Prophylaxe richtet sich nach der jeweiligen Operation/Intervention.

Spezielle Aspekte bezüglich der Lagerung, des Transports und der Mobilisation

Durch Spinalkanalstenosen kann es vor allem im kraniozervikalen Bereich (aber auch in allen anderen Bereichen) zu Myelonkompressionen kommen. Eine atlanto-occipitale Instabilität (wenn auch eher typisch bei MPS IV und VI) ist bei Patienten mit MPS I-H beschrieben und sollte ausgeschlossen bzw. beachtet werden.

Mögliche Interaktion zwischen im Rahmen der Narkose verwendeten Medikamenten und der Dauermedikation der Patienten

Es sind keine spezifischen Interaktionen bekannt. Allerdings sind aktuell keine pharmakokinetischen oder -dynamischen Daten bzw. Untersuchungen bezüglich Interaktionen verfügbar.

Durchführung des Anästhesieverfahrens

Anästhesiologische Verfahren an Patienten mit einem MPS I-H sollten von einem sehr erfahrenen Team, bestehend aus zwei Narkoseärzten und mindestens einer Fachpflegekraft, durchgeführt werden. Die anatomischen Besonderheiten der Erkrankung lassen einen umfangreichen Plan bezüglich des Atemwegsmanagements als auch bezüglich der verschiedenen Handlungsoptionen im Falle des Auftretens von Komplikationen notwendig werden.

Im Falle elektiver Eingriffe sollten die Patienten frei von respiratorischen Infekten sein. Dementsprechend ist es angebracht, den Eingriff im Falle eines bestehenden Infekts des Respirationstrakts zu verschieben. Mitunter kann eine präoperative Atropingabe zur Verminderung exzessiver Sekretion sinnvoll sein.

Die Einleitung der Narkose selbst kann intravenös oder inhalativ erfolgen.

Im Falle einer inhalativen Einleitung sollte jedoch aufgrund der hohen Anzahl von Atemwegsproblemen ein sicherer intravenöser Zugang bereits vor Beginn der Einleitung vorhanden sein. Da die Anlage häufig deutlich erschwert ist, muss das für einen intraossären Zugang notwendige Material jederzeit unmittelbar verfügbar sein.

Einige Anästhesisten bevorzugen eine inhalative Einleitung mit erhaltener Spontanatmung unter Applikation eines PEEP. Dieses Vorgehen bietet häufig eine bessere Stabilität und Kontrolle der oberen Atemwege.

Mittels einer vorsichtigen Titration von Propofol 0,5% gelingt jedoch in den meisten Fällen ebenfalls eine sichere und sanfte Einleitung.

Die Gabe von Muskelrelaxantien sollte bis zur Sicherung des Atemwegs vorsichtig erfolgen. Rocuronium bietet hier den Vorteil der Kombination einer kurzen Anschlagszeit mit der Möglichkeit einer sofortigen Reversierung mittels Sugammadex. Dies kann in Notfällen von entscheidender Bedeutung sein.

Larynxmasken bieten durch die Schienung der oberen Atemwege in der Mehrzahl der Fälle ausreichende Ventilationsbedingungen. Im Falle einer ausreichenden Ventilation sollte die Larynxmaske, falls für den entsprechenden Eingriff geeignet, das Mittel der Wahl zur Sicherung des Atemwegs sein. Sollte eine endotracheale Intubation notwendig sein, kann die LMA gut als Führung für flexible Endoskope zur fiberoptischen Intubation genutzt werden. Die hierfür geeignete Tubusgröße muss vor Beginn der Einleitung bekannt sein.

Wenn die Maskeneinleitung problemlos möglich ist, kann die fiberoptische Intubation alternativ auch über einen „Mainzer-Adapter“ oder eine „Frei-Maske“ erfolgen. Auch wenn die fiberoptische Wachintubation beim Erwachsenen als Mittel der Wahl beim schwierigen Atemweg gilt, ist die hierfür notwendige Kooperation des Kindes mit MPS I-H nahezu niemals erreichbar. Eine Sedierung der kleinen Patienten ist von daher so gut wie immer notwendig.

Patienten mit MPS haben empfindliche Schleimhäute und kontakt-induzierte Blutungen können die Sicht über die Fiberoptik deutlich erschweren. Eine Verletzung der subglottischen Strukturen in einem schon vorher eingeengten Atemweg kann zu deletären Konsequenzen führen und sollte durch eine umsichtige Wahl der Tubusgröße, eine Minimierung der Anzahl der Intubationsversuche und eine konsequente Messung des Cuffdrucks möglichst vermieden werden.

Eine direkte Laryngoskopie sollte nur mit äußerster Vorsicht erfolgen und eine Reklination des Kopfes muss aufgrund der möglichen atlanto-occipitalen Instabilität vermieden werden. Die Verwendung von Videolaryngoskopen mit altersentsprechenden Spateln bietet gute Möglichkeiten einer atraumatischen Intubation unter Vermeidung einer Reklination des Kopfes.

Ausleitung und Extubation stellen einen weiteren kritischen Punkt in der Versorgung der Kinder mit MPS I-H dar. Eine „multilevel airway obstruction“ kann in dieser Phase jederzeit auftreten. Die Extubation sollte aus diesem Grund beim wachen Patienten erfolgen.

Zusätzliches Monitoring

Die Indikation zu einem erweiterten Monitoring hängt letztlich vom operativen Eingriff und vom Stadium der Erkrankung ab. Bei Patienten mit schweren Einschränkungen der kardiopulmonalen Funktion sollte dementsprechend die Anlage eines zentralvenösen und eines arteriellen Katheters erfolgen.

Mögliche Komplikationen

- Obstruktionen des Atemwegs auf allen Ebenen

- Ein Kollabieren der Atemwege ist häufig und unterdruckbedingte Lungenödeme (NPPE) sind beschrieben
- Obstruktive und restriktive Ventilationsstörungen
- Kardiozirkulatorische Probleme durch vorbestehende Pathologien
- Myelonkompressionen (vor allem im Bereich der Halswirbelsäule)

Postoperative Versorgung

Das Ausmaß der postoperativen Überwachung hängt vom operativen Eingriff und vom präoperativen Zustand des Patienten ab. Die Überwachung auf einer Intensivstation ist bei präoperativ wenig beeinträchtigten und zeitgleich postoperativ stabilen Patienten nicht zwingend notwendig. Sie muss jedoch auch bei „kleinen“ operativen Eingriffen aufgrund der hohen Anzahl respiratorischer Komplikationen jederzeit verfügbar sein.

Informationen über Notfallsituationen/Differentialdiagnostik

durch die Krankheit selbst bedingt. Als Hilfe zur Unterscheidung zwischen Nebenwirkungen der Narkose und Manifestationen der Krankheit

Bis ca. 3 Stunden nach Gabe von Laronidase sind massive Obstruktionen der oberen Atemwege und Urtikaria beschrieben. Diese scheinen allergisch bedingt und IgE-vermittelt zu sein. Von daher sollten elektive Eingriffe niemals an den Tagen der Applikation der Enzymsubstitution stattfinden!

Ambulante Anästhesie

Einige in der Behandlung von Patienten mit MPS erfahrene Zentren führen bei wenig beeinträchtigten Patienten auch ambulante Eingriffe durch. Daten über Komplikationen bei ambulanter Behandlung liegen allerdings keine vor.

Geburtshilfliche Anästhesie

Abgesehen von drei Fallberichten gibt es bislang keine Daten zu Schwangerschaften bei Frauen mit MPS I-H. Einer davon beschreibt die erfolgreiche Durchführung einer Sectio caesarea in Epiduralanalgesie. Andere Berichte über geburtshilfliche Anästhesieverfahren sind nicht verfügbar. Aufgrund der bekanntermaßen hohen Rate an Atemwegsprobleme bei Patienten mit Morbus Hurler erscheint die Durchführung eines Regionalanästhesieverfahrens als sinnvollste Maßnahme.

Literatur und Internetlinks

1. Aucoin S, Vlatten A, Hackmann T. Difficult airway management with the Bonfils fiberscope in a child with Hurler syndrome. *Pediatr Anesth* 2009; 19:422-423
2. Braunlin EA, Harmatz PR, Scarpa M, et al (2011) Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: presentation, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis* 34:1183–1197
3. Boelens JJ, Wynn RF, O'Meara A, et al. Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for Hurler's syndrome in Europe: a risk factor analysis for graft failure. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40:225–233
4. Frawley G, Fuenzalida D, Donath S, et al. A retrospective audit of anesthetic techniques and complications in children with mucopolysaccharidosis. *Pediatr Anesth* 2012; 22:737-744
5. Genetics home reference (<http://ghr.nlm.nih.gov/condition/mucopolysaccharidosis-type-i>)
6. Kamin W. Diagnosis and management of respiratory involvement in Hunter syndrome. *Acta Paediatr Suppl* 2008; 97:57-60
7. Khan FA, Khan FH. Use of the laryngeal mask airway in mucopolysaccharidoses. *Paediatr Anaesth* 2002; 12:468
8. Kirkpatrick K, Ellwood J, Walker RWM. Mucopolysaccharidosis type I (Hurler syndrome) and anesthesia: the impact of bone marrow transplantation, enzyme replacement therapy, and fiberoptic intubation on airway management. *Pediatr Anesth* 2012; 22:745-751
9. Mahoney A, Soni N, Vellodi A. Anaesthesia and the mucopolysaccharidoses: a review of patients treated by bone marrow transplantation. *Paediatr Anaesth* 1992; 2:317–324
10. Martins AM, Dualibi AP, Norato D, et al. Guidelines for the management of mucopolysaccharidosis type I. *J Pediatr* 2009; 155:32–46
11. Megens JM, de Wit M, van Hasselt PM, et al. Perioperative complications in patients diagnosed with mucopolysaccharidosis and the impact of enzyme replacement therapy followed by hematopoietic stem cell transplantation at early age. *Pediatr Anesth* 2014; 24:521-527
12. Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. *Pediatrics* 2009; 123:19–29
13. Muenzer J. Overview of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology* 2011; 50:v4-v12
14. Muhlebach MS, Wooten W, Muenzer J. Respiratory manifestations in mucopolysaccharidosis. *Paediatr Respir Rev* 2011; 12:133–138
15. Orchard PJ, Milla C, Braunlin E, et al. Pre-transplant risk factors affecting outcome in Hurler syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45:1239–1246
16. OrphaNet (http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=DE&Expert=93473)
17. Osthaus WA, Harendza T, Witt LA, et al. Paediatric airway management in Mucopolysaccharidosis 1: a retrospective case review. *Eur J Anaesthesiol* 2012; 29:204–207
18. Schroeder L, Orchard P, Whitley CB et al. Cardiac ultrasound findings in infants with severe (Hurler Phenotype) untreated mucopolysaccharidosis (MPS) Type I. *JIMD Rep* 2013; 10:87-94
19. Sifuentes M, Doroshov R, Hoft R, et al. A follow up study of MPS I patients treated with laronidase enzyme replacement therapy for 6 years. *Mol Genet Metab* 2007; 90:171–180
20. Tandon V, Williamson JB, Cowie RA, Wraith JE. Spinal problems in mucopolysaccharidosis I (Hurler syndrome). *J Bone Joint Surg Br* 1996; 78:938–944
21. Walker RW, Darowski M, Morris P, et al. Anaesthesia and mucopolysaccharidoses. A review of airway problems in children. *Anaesthesia* 1994; 49:1078–1084
22. Walker RW, Allen DL, Rothera MR. A fiberoptic intubation technique for children with mucopolysaccharidoses using the laryngeal mask airway. *Paediatr Anaesth* 1997; 7:421–426
23. Walker RW. The laryngeal mask airway in the difficult paediatric airway: an assessment of positioning and use in fiberoptic intubation. *Paediatr Anaesth* 2000; 10:53–58
24. Walker RW, Colovic V, Robinson DN. Postobstructive pulmonary oedema during anaesthesia in children with mucopolysaccharidoses. *Paediatr Anaesth* 2003; 13:441–447
25. Walker RW. The laryngeal mask airway in the difficult paediatric airway: an assessment of positioning and use in fiberoptic intubation. *Paediatr Anesth* 2000; 10:53–58
26. Walker R, Belani KG, Braunlin EA, et al. Anaesthesia and airway management in mucopolysaccharidosis. *J Inherit Dis* 2013; 36:211-219
27. Yalcin S; Aydogan H, Yuce HH, et al. Caudal anesthesia in Hurler syndrome. *Pediatr Anesth* 2011; 21:1270-1271

28. Yeung A, Morton MD, Cowan M, et al. Airway management in children with mucopolysaccharidoses. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2009; 135:73–79

Last date of modification: March 2015

These guidelines have been prepared by:

Authors

Joachim Stelzner, Anaesthesiologist, Olgahospital Stuttgart, Germany
j.stelzner@klinikum-stuttgart.de

Tom Terboven, Anaesthesiologist, University Hospital Mannheim, Germany
tom.terboven@umm.de

Peer revision 1

Alexander Osthaus, Anaesthesiologist, Hannover Medical School, Hannover, Germany
osthaus.alexander@mh-hannover.de

Peer revision 2

M. Beck, Institut for Human Genetics, University Hospital Mainz, Germany
Dr.M.Beck@t-online.de

Übersetzung (EN-DE)

Tom Terboven, Anaesthesiologist, University Hospital Mannheim, Germany
tom.terboven@umm.de
