

Doporučení pro vedení anestezie u paroxysmální noční hemoglobinurie

Název nemoci: Paroxysmální noční hemoglobinurie (PNH)

ICD 10: D59.6

Synonyma: Marchiava-Micheliho nemoc, PNH

Souhrn o nemoci:

Paroxysmální noční hemoglobinurie (PNH) je získaná porucha klonální hematopoetické kmenové buňky způsobená somatickými mutacemi v genu PIGA (Xp22.1), kódující protein účastnící se biosyntézy kotvy glykosylfosfatidylinositolu (GPI). Mutace se vyskytuje v jednom nebo několika typech hematopoetických buněk a vede k nedostatku (úplnému nebo částečnému) všech proteinů buněčné membrány ukotvených GPI (nejdůležitější je CD55 a CD59). PNH má prevalenci až 1,6 / 100 000, 5letá úmrtnost je asi 35 % a medián přežití 10–15 let. Po transplantaci kostní dřeně dochází k většině úmrtí během prvních let od transplantace, zatímco pravděpodobnost přežití po 2 letech je 56 %. Příznaky a komplikace PNH jsou způsobeny nedostatkem CD55 a CD59, což jsou proteiny regulující a stabilizující kaskádu komplementu na erytrocytech při PNH. Nedostatek CD55 a CD59 je zodpovědný za komplementem zprostředkovanou intravaskulární hemolýzu, která je spojená hlavně s hemoglobinurií, trombózou a selháním kostní dřeně. Kromě toho bezbuněčná plazma obsahující hemoglobin u PNH vede k vyčerpání oxidu dusnatého, což způsobuje dystonii hladkého svalstva a mění tonus cév. Z těchto důvodů v klinickém kontextu je hemolýza při PNH spojená s anémií, slabostí, dušností, únavou, poškozením ledvin, potřebou transfuzí, plicní hypertenzí, bolestí břicha a tromboembolickými komplikacemi.

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

orphan^anesthesia

Hlavní anestetické obavy u PNH spočívají v prevenci aktivace komplementu během perioperačního období. Všechny stresové situace mohou aktivovat nebo zhoršovat další průběh aktivace komplementu.

Optimální perioperační léčba pacientů s PNH zahrnuje použití eculizumabu, lidské monoklonální protilátky blokující terminální komplementovou kaskádu, transfuzi krevních derivátů a antibiotickou profylaxi, vyhýbání se hypoxémií, acidóze, dehydrataci a známým léčivům, které kaskádu komplementu aktivují.

Typické výkony

Zdroje z literatury jsou omezeny na kazuistiky pacientů s PNH, kteří podstoupili cholecystektomii, císařský řez, implantaci bypassu koronární tepny, operaci srdeční chlopně a periferních cév.

U pacientů s PNH existuje zvýšené riziko žilních a arteriálních tromboembolických komplikací nebo krvácení v různých orgánech a tělních systémech, chirurgické a invazivní výkony tedy mohou souviset s těmito stavy.

Typ anestezie

Neexistují žádné definitivní doporučení pro celkovou a regionální anestézii u pacientů s PNH. V literatuře je možné najít kazuistiky s použitím celkové anestezie pro různé chirurgické výkony s rozdílnými postupy u pacientů s PNH. Celková anestezie u pacientů s PNH musí eliminovat stresové reakce na chirurgické podněty, důležité je dosažení hluboké anestetické a analgetické úrovně.

Při celkové anestézii u pacientů s PNH je nutné se vyhnout nebo minimalizovat:

- 1) aktivaci komplementu
- 2) hypoxémii
- 3) acidózu
- 4) dehydrataci

U pacientů s PNH může být obtížné aplikovat regionální anestezii v závislosti na stupni trombocytopenie a jejich potřebě okamžité antikoagulace v případě akutní exacerbace nemoci nebo tromboembolických komplikací.

Nezbytná doplňková předoperační vyšetření (vedle standardní péče)

PNH je spojena s aplastickou anémií a/nebo s nedostatkem železa, hemolýzou a trombózou. Pacienti by měli mít vyšetřen krevní obraz, koagulační parametry včetně D-dimerů, biochemickou analýzu krve včetně LDH, elektrolytů, funkce ledvin a jater. LDH je velmi dobrý parametr pro odhad probíhající hemolytické aktivity. Rozbor moči je užitečný pro hodnocení přítomnosti aktivní hemoglobinurie. Analýza složek komplementu, jako C3 a C4, může být užitečná pro vyhodnocení jeho bazální aktivity před chirurgickým zákrokem.

orphan^anesthesia

PNH je spojena s mozkovými, břišními, plicními a jaterními komplikacemi, v případě předchozích komplikací nebo konkrétních symptomů je zapotřebí dalšího došetření. Například v případě opakující se bolesti břicha nebo trombózy břišní cévy by mělo být provedeno (duplexní) ultrazvukové vyšetření. V případě suspektní nebo potvrzené plicní hypertenze je nutné posouzení funkce a vlivu na hemodynamiku (hladina BNP, echokardiografické vyšetření atd.).

Zvláštní příprava na zajištění dýchacích cest

Během hemolytické krize se u pacientů s PNH mohou objevit obtíže s polykáním a dýcháním. V literatuře nejsou popsány případy obtížného zajištění dýchacích cest u pacientů s PNH z důvodu tohoto onemocnění. Hlavním problémem při zajištění dýchacích cest u pacientů s PNH je poskytnutí dostatečné analgezie, aby se zabránilo stresové reakci na endotracheální intubaci.

Pokud je však podezření na problém se zajištěním dýchacích cest, měl by být použit běžně užívaný postup.

Zvláštní příprava před podáním krevních derivátů

Pacienti s PNH mohou vyžadovat krevní transfúze kvůli anémii. Posttransfuzní hemolýza se může objevit u pacientů s PNH při použití plazmy nekompatibilní krevní skupiny nebo při delším skladování krevních derivátů.

Je nutné se vyhnout promývaným krevním transfuzím a používat čerstvou krev a krevní deriváty. Pokud však pacienti potřebují v krátké době velký objem krve, např. při krvácení nebo akutních situacích, je možné využít i promytých červených krvinek.

Zvláštní příprava před zahájením antikoagulace

Během perioperačního období by se měla používat profylaxe heparinem nebo LMWH. Při akutní trombotické epizodě by měla být použita agresivní antikoagulace s heparinem nebo LMWH v kombinaci s eculizumabem. Pokud je však počet krevních destiček pod $10 \times 10^9/l$, antikoagulace je kontraindikována, měla by být použita jen s počtem destiček větším než $50 \times 10^9/l$. U pacientů s počtem krevních destiček mezi 30 a $50 \times 10^9/l$, je vhodná snížená dávka LMWH.

Zvláštní opatření při polohování, transportu a mobilizaci pacienta

Žádná konkrétní opatření.

Interakce chronické medikace a anesteziologických agens

Jako standardní léčba symptomatické PNH se používá eculizumab, lidská monoklonální protilátka, která váže C5 a brání jeho aktivaci na C5b a tím inhibuje tvorbu MAC. U pacientů s PNH chronicky léčených eculizumabem by měly být chirurgické výkony naplánovány ihned po

orphan^anesthesia

podání infuze eculizumabu (např. následující den). Podávání eculizumabu během perioperačního období může poskytnout lepší kontrolu aktivity komplementu. Tato monoklonální protilátka může mít synergickou aktivitu na regulaci komplementu, ale nemá žádný přímý účinek na farmakokinetiku a farmakodynamiku anestetik. Má se za to, že snížení hladin složek komplementu v perioperačním období může být způsobeno synergickým účinkem anesteziologické péče a léčby monoklonální protilátkou. U pacientů s PNH s průlomovou hemolýzou nebo nekontrolovanou hemolýzou je třeba zvážit extra dávkování eculizumabu.

Anesteziologický postup

Před zahájením operace musí být podána antibiotická profylaxe. Pro úvod do CA je vhodný propofol v lipidové emulzi, protože není spojen s aktivací komplementu. Protože hemoglobinurie je často spojována s tmavou barvou moči, u pacientů s PNH by neměla být použita dlouhodobá infuze propofolu způsobující změnu barvy moči pacientů.

Sevofluran významně snižuje aktivaci komplementu a hladiny fragmentů složek komplementu, proto je vhodný pro vedení anestézie. Oxidu dusnému je nutné se naopak vyhnout kvůli jeho myelodepresivním účinkům.

Dostatečnou analgezií během chirurgického zákroku je možné zajistit podáním remifentanilu v TCI pumpě nebo intermitentním podáváním fentanylu s cílem snížit stresovou reakci na chirurgické podněty. Při užití neuromuskulární blokády by mělo být zváženo použití léků s nižší mírou zkřížené reaktivity a anafylaxe. Management tekutin by měl být zajištěn pomocí krystaloidů, koloidy nejsou vhodné kvůli riziku aktivace komplementu.

Zvláštní či doplňující monitorace

Během operace je vhodné monitorovat BIS nebo využít jiné metody měření hloubky anestézie.

Metody monitorování neuromuskulární relaxace využívající vzorce elektrické stimulace nervů, jako je train-of-four nebo stimulace dvojitým impulzem, jsou v PNH kontroverzní, protože kontinuální nebo střídavá stimulace může spustit aktivaci komplementu. Vhodnější je vyhodnotit neuromuskulární relaxaci klinicky nebo kapnografickou křivkou.

Podle úrovně rizika je lepší upřednostnit neinvazivní monitoraci před invazivní, aby se zabránilo dalším komplikacím z důvodu aktivace komplementu a koagulační kaskády.

Během operace je vhodné provádět analýzu parametrů hemolýzy, zejména hladin LDH a hemoglobinu a hodnotit aktivitu komplementu.

Možné komplikace

Pooperační období může komplikovat hemolytická krize, hemoglobinurie, infekce, tromboembolické komplikace nebo akutní krvácení.

Pooperační péče

orphan^aesthesia

Aby se zabránilo pooperační bolesti, je nutná pooperační analgezie. Bolest může být léčena NSAID a opioidy podle její úrovně a charakteristik pacienta. Po operaci je nutné provést test k určení možné hemoglobinurie.

Pro vyhodnocení hladiny hemolýzy a aktivity komplementu po chirurgickém zákroku je vhodná analýza hladin LDH.

Také je vhodné v pooperačním období vyšetřit krevní obraz a koagulační parametry včetně D-dimerů k ověření, zda nedošlo k exacerbaci anémie, infekci nebo trombóze.

Informace o kritických situacích / diferenciální diagnostika

k rozlišení mezi vedlejšími účinky anestetik a projevy nemoci

Během léčby eculizumabem může dojít k fulminantní hemolýze, trombóze břišních cév, trombóze hlubokých žil, plicní embolii, trombóze mozkových splavů nebo meningokokové infekci.

Ambulantní anestezie

Ambulantní anestezie by měla být prováděna u nesymptomatických pacientů s dobře kontrolovanou PNH u zákroků s nízkým rizikem. I tak by pacienti ale měli být chráněni před všemi příčinami aktivace komplementu jako je pooperační bolest, úzkost, infekce, podání radiokontrastní látky atd.

Porodnická anestezie

U žen s PNH je těhotenství možné, ale je potenciálně nebezpečné pro matku i dítě. Těhotenství u pacientek s PNH je riskantní a vede ke komplikacím, jako je cytopenie, závislost na transfuzích krevních derivátů, trombóza, potřeba antikoagulace, léčba eculizumabem a imunosuprese (pro cytopenii způsobenou selháním kostní dřeně).

Byly hlášeny případy císařského řezu u pacientek s PNH, kterým byla podána celková i regionální anestezie. Při výběru typu anestezie pro konkrétní pacientku musí být zohledněno riziko akutního krvácení, poruch koagulace a potřeby vysoké dávky antikoagulace u trombocytopenických pacientek s PNH.

Vaginální porod je u pacientek s PNH také možný, ale je nutné zvážit riziko poruch koagulace a dávky antikoagulačních při poskytování analgezie epidurálním katetrem. V literatuře najdeme popsané případy vaginálního porodu s analgezií zajištěnou pravidelným podáním dávek pethidinu.

Krevní transfúze, antikoagulace a eculizumab mohou snížit riziko a komplikace fulminantní hemolýzy a trombózy.

Po porodu je nutná kontrola krevního obrazu, vyšetření koagulačních parametrů včetně D-dimerů a klinické zhodnocení, aby se snížilo riziko a zabránilo dalším komplikacím. Během těhotenství a nejméně 6 týdnů po porodu se doporučuje podávání antikoagulačních.

Reference:

1. www.orpha.net
2. Pu JJ, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from bench to bedside. *Clin Trans Sci* 2011;4:219-24
3. Vargas M, Lallo C, Marra A, Servillo G. Anaesthesia and orphan disease: Laparoscopic cholecystectomy with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and human mAb therapy. *Eur J Anaesthesiol* 2013;30:770-72
4. Lee JW, Jang JH, Lee JH, et al. Clinical symptoms of haemolyses are predictive of disease burden and mortality in Asian patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica* 2010;95:506
5. Hillmen P, Modupe E, Kelly R, et al. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol* 2010; 85:553-559
6. Smith LJ. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Clin Lab Sci* 2004;3:172-177
7. Lindorfer MA, Pawluckowycz AW, Peek EM, et al. A novel approach to preventing the hemolysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Both complement-mediated cytolysis and C3 deposition are blocked by a monoclonal antibody specific for the alternative pathway of complement. *Blood* 2010;115:2283-2293
8. Parker C. Eculizumab for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Lancet* 2009;373:759-767
9. Ogin GA. Cholecystectomy in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Anaesthetic implications and management in the perioperative period. *Anesthesiology* 1990; 4:761-764
10. Brustolin S, Giugliani R, Felix M. Genetics of homocysteine metabolism and associated disorders. *Braz J Med Biol Res* 2010;43:1-7
11. Den Heijer M, Lewington S, Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: A meta-analysis of published epidemiological studies. *J Thromb Haemost* 2005;3:292-299
12. Shay H, Frumento RJ, Bastein A. General anesthesia and methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *J Anesth* 2007;21:493-496
13. Doenicke A, Lorenz W, Stanworth D, et al. Effect of propofol on histamine release, immunoglobulin levels and activation of complement in healthy volunteers. *Postgrad Med J* 1985;61:15-20
14. Allen TK, George RB, Olufolabi AJ, et al. The management of caesarean delivery in a parturient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria complicated by severe eclampsia. *Can J Anesth* 2007;54:646-651
15. Winterhalter M, Brandl K, Rabe-Meyer N, et al. Endocrine stress response and inflammatory activation during CABG surgery. A randomized trial comparing remifentanyl infusion to intermittent fentanyl. *Eur J Anesth* 2008;25:326-335
16. Wartier DC, Bisgaard T. Analgesic treatment after laparoscopic cholecystectomy. *Anesthesiology* 2006;104:835-846
17. Pu JJ, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from bench to bedside. *CTS* 2011; 4:219-224
18. Rosse WF, Nishimura J. Clinical manifestations of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Present state and future problems. *Int J Hematol* 2003;77:113-120
19. Bjorge L, Ernst P, Haram OK. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:1067-71
20. Roeth A, Duehrsen U, Schrezenmeier H, Schubert J: Paroxysmale naechtlliche Haemoglobinurie (PNH) – Pathogenese, Diagnostik und Therapie. *Dtsch Med Wochenschr.* 2009;134:404-409
21. Roeth A, Duehrsen U: Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era
22. of eculizumab. *Eur J Haematol.* 2011;87:473-479
23. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/paroxysmale-naechtlliche-haemoglobinurie-pnh>
24. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2013;121:4985-96
25. Kelly R, Arnold L, Richards S, Hill A, Bomken C, Hanley J, Loughney A, Beauchamp J, Khursigara G, Rother RP, Chalmers E, Fyfe A, Fitzsimons E, Nakamura R, Gaya A, Risitano AM, Schubert J, Norfolk D, Simpson N, Hillmen P. The management of pregnancy in

- paroxysmal nocturnal haemoglobinuria on long-term eculizumab. *Br J Haematol.* 2010;149:446-50
26. Hillmen P, Muus P, Dührsen U, Risitano AM, Schubert J, Luzzatto L, Schrezenmeier H, Szer J, Brodsky RA, Hill A, Socie G, Bessler M, Rollins SA, Bell L, Rother RP, Young NS. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2007;110:4123-8
 27. Carrier M, Lazo-Lagner A, Shivakumar S, Tagalakis V, Gross PL, Blais N, Butts CA, Crowther M. Clinical challenges in patients with cancer-associated thrombosis: canadian expert consensus recommendations. *Curr Oncol.* 2015;1:49-59.

orphan^anesthesia

Datum poslední úpravy: září 2015 (přeloženo červenec 2020)

Toto doporučení bylo připraveno:

Autor:

Maria Vargas, Department of Anaesthesia and Intensive Care Medicine, University of Naples Federico II, Naples, Italy
Vargas.maria82@gmail.com

Co-autor:

Giuseppe Servillo, Department of Neuroscience and Reproductive and Odontostomatological Sciences, University of Naples Federico II, Naples, Italy

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

Toto doporučení bylo recenzováno:

Recenzenti

Alexander Roeth, Department of Haematology, University hospital Essen, Germany
Alexander.Roeth@uk-essen.de

Lazo Lagner, Department of Medicine, University of Western Ontario, Ontario, Canada
alejandro.lazolangner@lhsc.on.ca

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

orphan^ainesthesia

Záštita překladu do českého jazyka:

<https://www.csarim.cz/>

<https://www.akutne.cz/>