

Doporučení pro vedení anestezie u Fenyketonurie a dalších hyperfenylalaninemií

Název nemoci: Fenyketonurie

ICD 10: E70.0, E70.1

Synonyma: Deficit hyperfenylalanin hydroxylázy, deficit BH4 (deficit dihydropterin reduktázy), PKU, Föllingova choroba, fenylypyruvická oligofrenie

Souhrn o nemoci:

Fenyketonurie je dědičná vada metabolismu. Prevalence se odhaduje na 1/ 50 000, pohybuje se od 1/ 2 600 v Turecku, 1/ 50 000 ve Velké Británii a 1/100 000 v Japonsku.

V 98 % případů je způsobena autosomálně recesivně dědičnou mutací PAH genu (12q23.2), který kóduje fenylalanin hydroxylázu (PAH), enzym, který konvertuje fenylalanin na tyrosin. Ve zbývajících případech je způsobena autosomálně recesivním přenosem mutace jednoho z genů odpovědných za syntézu nebo regeneraci tetrahydrobiopterinu (BH4). Jsou to: GCH1 gen kódující GTP cyclohydroxylázu 1 (14q22.2), PTS gen kódující 6-pyruvoyl-tetrahydropterin syntázu (11q23.1), PCBD gen kódující pterin4 α -karbiolamin-dehydratázu (10q22.2) nebo QDPR gen kódující dihydropterin reduktázu (4p15.32). Většinou je způsobena nedostatkem dihydropterin reduktázy. Nazýváme je nedostatek BH4 nebo defekty metabolismu pterinu. BH4 je kosubstrát fenylalaninhydroxylázy (viz obrázek na konci textu), ale také se podílí na syntéze aminokyselin tyrosinu, tryptofanu a argininu. Nedostatečná produkce těchto aminokyselin vede k deficitu neurotransmiterů dopaminu, serotoninu a oxidu dusného. Krom toho ve vzácných případech může být hyperfenylalaninémie způsobena mutací v DNAJC12, genu zodpovědného za správné skládání PHA (4).

V současné době je ve vyspělých zemích PKU detekována systematickým screeningem (metodou suché krevní kapky 24-72 hod po narození, Gutrieho test). Pokud je test pozitivní, je nedostatek PAH potvrzen dalšími testy (včetně genetických). Bylo potvrzeno více než 950 různých patogenních variant popsanych u pacientů s PKU a jejich výsledkem je snížená enzymatická aktivita PAH. V závislosti na reziduální enzymatické aktivitě je fenotyp PKU vysoce variabilní. Podle plazmatické hladiny fenylalaninu je definovaný největší možný příjem fenylalaninu v potravě k udržení hladin fenylalaninu v krvi v bezpečném rozmezí (120-360 $\mu\text{mol/l}$), PKU je klasifikována na:

- klasická PKU, pokud pacient toleruje méně než 250-350 mg fenylalaninu denně,
- střední PKU, pokud pacient toleruje 350-400 mg fenylalaninu denně,
- mírná PKU, pokud pacient toleruje 400-600 mg fenylalaninu denně.
- mírná nebo nefenyketonurická hyperfenylalaninémie: hladiny fenylalaninu jsou trvale nižší než 600 $\mu\text{mol/l}$ při normální stravě. Tito pacienti mají normální intelekt a chování bez léčby: zda-li se jedná o benigní anomálii, která nevyžaduje žádnou léčbu je předmětem diskuze.

Podle prvních evropských PKU guidelines je nyní nedostatek PHA klasifikován jako mírný nedostatek PAH (nevyžaduje léčbu), BH4 reagujících a BH4 nereagujících PKU.

Pokud se PHU neléčí, akumulace fenylalaninu v mozku vede závažnému globálnímu opoždění vývoje, mentálnímu postižení, problémům s chováním, epilepsii, pohybové poruchy, hypomelanóze se světlou kůží, blond vlasy, modrými očmi a ekzematickou vyrážkou. U neléčeného nedostatku BH4 se u pacientů vyskytuje mikrocefalie, opoždění vývoje, mentální retardace, třes, dystonie, nekoordinované pohyby, hypertermie a epilepsie. V případě neléčeného nedostatku DNAJC12 může být fenotyp pacienta různý od poruch autistického spektra nebo hyperaktivity k těžkému mentálnímu postižení s dystonií a parkinsonismem.

PKU se léčí celoživotní dietou, která omezuje příjem potravin s vysokým obsahem bílkovin. Cílem diety je udržovat hladinu fenylalaninu v krvi v rozmezí 120-360 $\mu\text{mol/l}$ během prvních 12 let, v případě plánování mateřství a během těhotenství. V dalších věkových obdobích je cílová hladina 120-600 $\mu\text{mol/l}$. Klasická dieta je velmi omezující a časově náročná. Proto mnoho dětí, dospívajících i dospělých bojuje s dodržováním diety, což má za následek neuropsychické projevy výkonná dysfunkce, poruchy nálady, úzkost, snížená bdělost a porucha pozornosti s hyperaktivitou. Někteří pacienti (často ti s mírnou PKU) reagují na 48hodinový test s 20 mg/kg/den perorálně podaným BH4, kdy dojde ke snížení plazmatických hladin fenylalaninu alespoň o 30 %. V těchto případech, kdy PKU reaguje na BH4, může být denní perorální příjem BH4 spojen s méně omezující dietou. V případě hyperfenylalaninémie bez abnormit metabolismu PAH nebo pterinu, by se měla hledat mutace DNAJC12 pomocí molekulární biologie.

Je k dispozici « normálnější » strava s omezeným obsahem bílkovin doplněná o velké neutrální aminokyseliny (LNAA) (5). Dodržování LNAA je obvykle lepší než klasické diety, což dělá z LNAA vynikající alternativu k léčbě PKU. Cílem této méně omezující diety je udržovat hladinu fenylalaninu v krvi mezi 900-1500 $\mu\text{mol/l}$.

Léčba nedostatku BH4 je složitější. Kromě diety zahrnuje: sapropterin dihydrochlorid (BH4) 2-20 mg/kg/den ve 2–3 dávkách; kyselina listová 15 mg/den; L-dopa 1–2 mg/den ve 4 dávkách; 5-hydroxytryptofan 1–10 mg/kg/den ve 4 dávkách; entacapon (COMT inhibitor) 15 $\mu\text{g/kg/den}$ ve 2–3 dávkách; selegilin (MAO-B inhibitor) 0.1– 0.25 mg/kg/den ve 3–4 dávkách a pramipexol (agonista dopaminových receptorů) 6–35 $\mu\text{g/kg/d}$ ve 2 dávkách. Deficit dihydropterin reduktázy jsou však kontraindikací pro suplementaci BH4 kvůli riziku přeměny na BH2.

Pokud jde o anestezii, existuje pouze několik obav u pacientů s PKU, kteří jsou v léčbě od dětství. Pacienti by se měli vyvarovat katabolismu bílkovin (krátká předanestetická doba lačnění a podání i.v. roztoků obsahující glukózu), vyhýbat se želatině a lékům obsahující aspartam, stejně jako vystavení N_2O , jelikož je riziko nedostatku vitamínu B₁₂. V případě parenterální výživy je třeba použít roztoky bez fenylalaninu. Stejně obavy je třeba mít u pacientů s defekty metabolismu pterinu a PKU reagující na BH4, léčba by měla pokračovat až do rána před anestezii.

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

Typické výkony

Neexistuje žádný chirurgický zákrok typický pro toto onemocnění. Tito pacienti mohou podstoupit stejné chirurgické výkony jako pacienti, kteří tímto onemocněním netrpí.

Typ anestezie

Dosud bylo hlášeno pouze několik případů celkové anestezie.

Nezbytná doplňková předoperační vyšetření (vedle standardní péče)

Krom obvyklého předoperačního vyšetření, je vhodné kontaktovat pacientova pediatra nebo neurologa, abychom zjistili, zda-li je pacient stabilní a zda byla nedávno kontrolována hladina fenylalaninu v krvi. V ideálním případě by měla být mezi 120-360 $\mu\text{mol/l}$. V Případě akutního stavu nebo horečky je třeba myslet na to, že katabolismus bílkovin zvyšuje hladinu fenylalaninu v krvi. I když stále není jasné, zda-li je vyšší výskyt než u zdravé populace, dospělí s PKU mohou mít kardiovaskulární rizikové faktory (viz níže): stav jejich kardiovaskulárního systému (EKG a v případě potřeby echokardiografie) je vhodné zhodnotit před anestezí. U pacientů s klasickou PKU s dlouhodobou suplementací s L-aminokyselinami bez fenylalaninu se často vyskytují proteinurie se sníženou rychlostí glomerulární filtrace, proto by se také měla u těchto pacientů zkontrolovat funkce ledvin.

Zvláštní příprava na zajištění dýchacích cest

U těchto pacientů není zvýšené riziko obtížného zajištění dýchacích cest.

Zvláštní příprava před podáním krevních derivátů

Je třeba mít na paměti, že krev a plazma obsahují bílkoviny a mohly by být zdrojem pro zvýšený katabolismus bílkovin. Přesto, že jsou koloidy na bázi želatiny eliminovány nemetabolizované močí, jsou potenciálním zdrojem fenylalaninu a je třeba je používat opatrně.

Zvláštní příprava před zahájením antikoagulace

U dospělých s PKU je pozorována vysoká prevalence kardiovaskulárních rizikových faktorů. Jsou to: dyslipidémie s aterogenním lipoproteinovým profilem, nadváha nebo obezita, systémová hypertenze a některé případy hyperhomocysteinémie. Navíc dysfunkce endotelu (korelující se zvyšujícím se BMI) způsobuje snížení postischemického krevního průtoku a zvýšenou tuhost arterií. Měla by být aplikována stejná pravidla tromboprotekce jako u zdravých pacientů.

Zvláštní opatření při polohování, transportu a mobilizaci pacienta

Nejsou nutná žádná zvláštní opatření.

Interakce chronické medikace a anesteziologických agens

Hlavní problémy se týkají pacientů s nedostatkem BH4, včetně pacientů s nedostatkem DNAJC12 kvůli jejich chronické medikaci. Tato léčba by měla pokračovat až do rána před anestézií a měla by být obnovena co nejdříve po anestézii. Existují také některé možné interakce s anestetiky. Zde jsou:

- sapropterin dihydrochlorid (BH4) ve 2-3 dávkách: žádná známá interakce
- kyselina listová: žádná interakce
- L-dopa ve 4 dávkách; chronické užívání L-dopa může způsobovat hypotenzi a snižovat presorickou odpověď na nepřímé vazopresory, jako je efedrin. V případě hypotenze mohou být lepší volbou přímé vazopresory. Krom toho je třeba se vyvarovat antagonistům dopaminu jako je metoklopramid a butyrofenony.
- Pramipexol (agonista dopaminových receptorů) ve 2 dávkách: žádná známá interakce.
- 5-hydroxytryptofan ve 4 dávkách; žádné známé interakce
- entacapone (COMT inhibitor) ve 2–3 dávkách: zvyšuje citlivost na přímé vazopresory, jejich dávka by měla být pečlivě titrována.
- selegilin (MAO-B inhibitor) ve 3–4 dávkách: MAOB inhibitory nemají interakce s anestetiky při nízké dávce, ale mohou se chovat jako inhibitory MAO typu A v dávkách nad 10mg/den

Zda je vhodné v této souvislosti bezpečně používat setrony (inhibitory 5HT3) jako antiemetika není v současné době známo. Kvůli monoaminergnímu účinku by se neměl používat tramadol u pacientů s PKU 2 typu.

Anesteziologický postup

Doba lačnění před anestézií by měla být co nejkratší a lze bezpečně používat pravidlo 6-4-1 nebo 6-4-0. Jakmile je zjištěna hyperfenylalaninémie, kojenci nesmí být kojeni a musí být krmeni speciální mléčnou výživou, která neobsahuje fenylalanin, protože mateřské mléko fenylalanin obsahuje. Nelze doporučit žádný speciální anesteziologický postup. Nedostatek vitamínu B₁₂ je možný u pacientů s klasickou PKU, jelikož jeho denní příjem při stravě bez fenylalaninu není optimální, N₂O by měl být používán opatrně a pouze na krátkou dobu (např. navození anestezie nebo mírná sedace).

Zvláštní či doplňující monitorace

K pokrytí metabolismu během anestezie se používají roztoky glukózy, proto je nutné monitorovat během anestezie hladinu glukózy a Na v krvi.

Možné komplikace

Jelikož spolykaná krev je skrytým zdrojem bílkovin, a tedy i fenylalaninu, je třeba se vyvarovat spolykání krve během zákroků v orofaryngeální krajině: ošetření zubů, tonzilektomie, adenotomie, plastika rozštěpů patra nebo traumatická intubace nosem.

V těchto případech je vhodná tamponáda hrtanu nebo odsátí žaludečního obsahu na konci výkonu.

Je třeba mít na paměti, že horečka zvyšuje katabolismus bílkovin a tím i hladiny fenylalaninu v krvi.

Pooperační péče

Je třeba mít na paměti, že horečka zvyšuje katabolismus bílkovin a tím i hladiny fenylalaninu v krvi. Roztoky glukózy by měly být podávány u pacientů tak dlouho, dokud se nevrátí ke své obvyklé stravě. V případě parenterální výživy by měl být použit roztok chudý na fenylalanin. Měli bychom se vyhnout perorálním lékům obsahujícím želatinu nebo aspartam (který obsahuje 50 % fenylalaninu), protože jsou bohaté na fenylalanin. Pokud nemůže být pacientovi brzy znovuzavedena jeho obvyklá strava, měla by být pravidelně kontrolována hladina fenylalaninu v krvi.

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

U stabilních pacientů s PKU na dietě je riziko akutních komplikací souvisejících s onemocněním minimální. U neléčených pacientů a pacientů, kteří nedodrží léčbu je riziko nedostatku vitamínu B₁₂ a tedy i akutních neurologických komplikací, pokud by byl použit N₂O jako anestetikum nebo sedativum. U pacientů s poruchami metabolismu BH4 (a také u pacientů s nedostatkem DNAJC12) existuje riziko křečí a poruch chování. Navíc jsou tyto pacienti vystaveni riziku pohybových poruch a hypertermie bez přítomnosti infekce.

Ambulantní anestezie

Ambulantní výkony lze bezpečně provádět u pacientů s PKU, pokud je doba lačnění krátká a riziko pooperačního katabolismu bílkovin minimální.

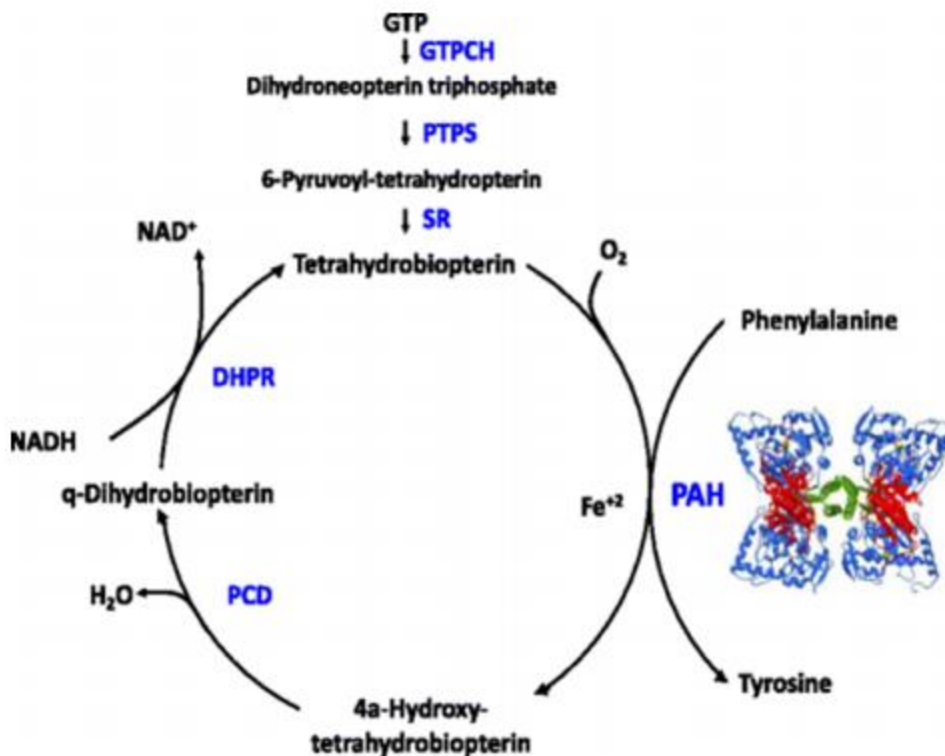
Porodnická anestezie

Aby se zabránilo tomu, že se u novorozence objeví mateřský PKU syndrom (viz příloha), měly by hladiny fenylalaninu být udržovány mezi 120-360 μmol/l před a během těhotenství.

Těhotenství u pacientky s PKU je považováno za vysoce rizikové těhotenství, které by mělo být pečlivě naplánováno. To zahrnuje týdenní kontroly hladin fenylalaninu v krvi a přizpůsobení stravy a obsahu fenylalaninu a kompenzace zvýšené metabolické potřeby během těhotenství. V případě neplánovaného těhotenství je nutná pravidelná kontrola fenylalaninu v krvi a pravidelné ultrazvukové hodnocení plodu.

Porod se neliší od zdravých pacientek. Po porodu by měly být pravidelně kontrolovány hladiny fenylalaninu v krvi, aby se strava matky mohla přizpůsobit hladině fenylalaninu v krvi (zvýšené metabolické potřeby vs. involuce dělohy). Kojení je povoleno.

Apendix:



Mateřský PKU syndrom

Je syndromová malformace novorozence, který netrpí PKU, ale narodil se matce s PKU, jejíž hladiny fenylalaninu nebyly kontrolovány a byly nad 360 μmol/l během těhotenství.

Projevy:

- mikrocefalie,
- intrauterinní růstová retardace,
- vrozené srdeční vady: Fallotova tetralogie, defekt komorového septa, neuzavřený ductus arteriosus, aortální nebo mitrální stenóza,
- mírný dysmorfismus obličeje: coloboma, malformace uší, rozštěp patra,
- ostatní: atrézie jícnu, syndaktylie, atrézie anu, ageneze ledviny.

Reference:

1. Walter JH, Lachmann RH, Burgard P. Hyperphenylalaninaemia, In: Saudubray, van den Berghe. Inborn Metabolic Diseases, 5th edition, Walter, Springer 2011,251–264
2. Regier DS, Greene CL. Phenylalanine hydroxylase deficiency. Gene Reviews® [Internet]. Seattle: University of Washington. Seattle 1993-2020. 5 th Jan 2017
3. Van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:62
4. Opladen T, López-Laso E, Cortès-Saladelafont E, Pearson TS, Sivri HS, Yildiz Y, et al. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15:126. DOI: 10.1186/s13023-020-01379-8
5. Matalon R, Michals-Matalon K, Bhatia G, Burlina AB, Burlina AP, Braga C, et al. Double blind placebo control trial of large neutral amino acids in treatment of PKU: Effect on blood phenylalanine. *J Inher Metab Dis* 2007;30:153–158
6. Dal D, Celiker V. Anaesthetic management of a strabismus patient with phenylketonuria. *Pediatr Anesth* 2003; 13: 740-1 & Correspondence: *Pediatr Anesth* 2004;14:701–702
7. Wyatt SS, Gill RS. An absolute contraindication to nitrous oxide. *Anaesthesia* 1999; 54: 307.
8. Mütze U, Thiele AG, Baerwald C, Ceglarek U, Kiess W, Beblo S. Ten years of specialized adult care for phenylketonuria – a single centre experience. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11:27
9. Azabdaftari A, van der Giet M, Schuchardt M, Hennerman JB, Plöcker U, Querfeld U. The cardiovascular phenotype of adult patients with phenylketonuria. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14:213.

Datum poslední úpravy: srpen 2020 (přeloženo listopad 2020)

Toto doporučení bylo připraveno:

Autoři

Francis Veyckemans, Anaesthesiologist, CHRU Lille, France

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

Toto doporučení bylo recenzováno:

Recenzenti

Francjan J van Spronsen, Pediatrician metabolic diseases, Beatrix Children's Hospital, University Medical Center of Groningen, The Netherlands

Allan Bayat, Department of Epilepsy Genetics and Personalized Medicine, Danish Epilepsy Centre/University of Southern Denmark, Dianalund, Denmark

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

Toto doporučení bylo přeloženo do českého jazyka:

Překladatel:

Tereza Musilová, anesteziolog, Klinika dětské anesteziologie a resuscitace, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno, Česká republika
musilova.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

Záštita překladu do českého jazyka:

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

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