

Doporučení pro vedení anestezie u poruch močovinového cyklu

Název nemoci: Poruchy močovinového cyklu

ICD 10: E72.2

Synonyma: Poruchy cyklu močoviny, poruchy ureosyntetického cyklu, UCDs, hyperamonémie

Název nemoci: **Deficit N-acetylglutamátsyntázy** ICD 10: E72.2
Synonyma: Deficit NAGS, NAGSD

Název nemoci: **Deficit Karbamoylfosfátsyntetázy (CPS)** ICD 10: E72.2
Synonyma: Deficit CPS, deficit CPS 1, deficit karbamoylfosfátsyntetázy 1, CPS1D

Název nemoci: **Deficit ornitin transkarbamoylázy** ICD 10: E72.4
Synonyma: Deficit OTC, OTCD

Název nemoci: **Citrulinémie** ICD 10: E72.2
Synonyma: Deficit argininosukcinátsyntetázy, ASSD

Název nemoci: **Deficit argininsukcinátlyázy** ICD 10: E72.2
Synonyma: Argininsukcinická acidurie, deficit ASL, ASLD

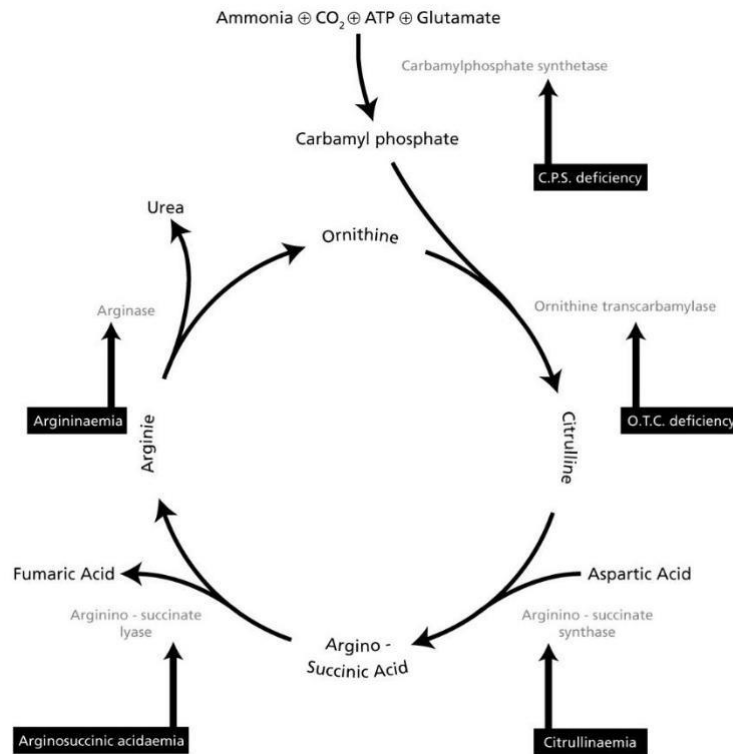
Název nemoci: **Argininémie** ICD 10: E72.2
Synonyma: Deficit arginázy, hyperargininémie, ARG1D

Souhrn o nemoci: Močovinový cyklus je série reakcí v játrech, jehož cílem je přeměna neurotoxického vedlejšího produktu deaminace aminokyselin amoniaku na močovinu. Poruchy močovinového cyklu (UCDs) jsou vrozené poruchy detoxikace amoniaku a syntézy argininu způsobené nedostatkem některého ze šesti enzymů nebo dvou transportérů v ureosyntetickém cyklu – viz obrázek č. 1 [1,2,43]. Jedná se celkem o šest poruch. Nejčastější poruchou je nedostatek ornitin transkarbamoylázy (OTCD), který se dědí jako dominantně X-vázaný. Další čtyři jsou autosomálně recesivní a patří mezi ně nedostatek karbamoylfosfátsyntetázy 1 (CPS1D), nedostatek argininsukcinátsyntetázy (ASSD, citrulinémie typ 1), nedostatek argininsukcinátlyázy (ASLD), nedostatek arginázy-1 a nedostatek N-acetylglutamátsyntetázy (NAGSD).

Pacienti s poruchou ureosyntetického cyklu jsou v perioperačním období rizikováni. Fyziologický a psychologický stres u nich může vyvolat katabolický stav, který povede k akutní metabolické dekompenzaci a potenciálně fatální hyperamonémii charakterizované edémem mozku a encefalopatií [2–4,43]. Jedná se o nejčastější vrozené poruchy metabolismu jater s incidencí 1:8 000 až 1:44 000 na živě narozených dětí [2–5,44]. Nicméně prevalence nemoci je zřejmě daleko vyšší, protože chybí spolehlivý novorozenecký screening a fatální případy jsou poddignostikované. Bylo rozpoznáno více variant mutací a některé poruchy (např. OTCD) mají

heterogenní penetranci a fenotypy, což je způsobené variabilitou v aktivaci genů a expresi na hepatocytech [1,2,8-15,43].

V organismu existuje rovnováha mezi anabolismem a katabolismem proteinů a nedochází k jejich skladování. Přebytkový protein (ze zvýšeného příjmu nebo katabolického procesu) je deaminován a tyto aminokyseliny jsou poté rozloženy, aby mohl být dusík z těla uvolněn jako amoniak. Zvýšená koncentrace amoniaku má však toxické účinky hlavně na centrální nervový systém. Převážná část ureosyntetického cyklu, tedy přeměny amoniaku na močovinu, probíhá v játrech a výsledná močovina je vylučována ledvinami – viz obrázek č. 1:



Částečná nebo úplná absence těchto mitochondriálních enzymů narušuje přeměnu ornitinu a karbamoylfosfátu na močovinu a vede k akumulaci amoniaku a některého z dalších meziproductů v závislosti na tom, ve které fázi došlo k poškození. Může se jednat o citrulin (nedostatek argininsukcinátsyntetázy), argininsukcinát (nedostatek argininsukcinátlyázy), fumarát (nedostatek arginázy 1) nebo arginin (nedostatek ornitintraskarbamoylázy) [6].

OTCD je nejčastější z pěti poruch ureosyntetického cyklu (týká se přibližně 60 % pacientů s UCD), následuje nedostatek argininsukcinátlyázy neboli ASLD (16 %) a citrulinémie typu 1 neboli ASSD (14 %) [6-8].

Těžké novorozenecké formy onemocnění (u OTCD typicky hemizygotní muži) se projevují velmi časně po narození jako hypotonie (floppy baby syndrome, syndrom hadrové panenky) s hyperamonémií, respirační alkalózou, hyperventilací, zvracením, podrážděností a letargií, což může progredovat ke křečím, encefalopatii, komatu a úmrtí [1-2,4-5,10,43]. Mírnější formy onemocnění (u OTCD typicky heterozygotní ženy) se mohou projevit kdykoliv, ať už v dětství nebo dospělosti, a mohou být vyvolány nemocí, stresem nebo jinými stavy spojenými s katabolismem proteinů [1-2,8-15,43].

Komplikace UCDs zahrnují opožděný vývoj, mentální postižení a postupné poškození jater. Pozdější nástup onemocnění může být spojen se změnou kvality vědomí (např. delirium, zmatené chování, snížené vědomí), bolestmi hlavy, zvracením, ataxií, odporem k bílkovinné stravě, anorexií, abnormální funkcí GIT a křečemi [1-2,7,43].

Transplantace jater je kurativní výkon [2, 9-10,14,16-19,43], ale vzniklý neurologický deficit je nevratný. Proto je kladen důraz na včasnou léčbu a prevenci dekompenzace. Cílem perioperačního managementu je vyhnout se metabolické dekompenzaci minimalizací fyzického a psychologického stresu, udržet optimální stav hydratace, zabránit katabolismu bílkovin a usnadnit vylučování dusíku [1-4,10,18,43].

Medicína se stále vyvíjí



Možná nové znalosti

Každý pacient je jedinečný

Možná špatná diagnóza



Více informací o nemoci, referenčním centřum a organizační informace naleznete na webu Orphanet: www.orpha.net

Typické výkony

Diagnostické výkony: lumbální punkce, biopsie jater, CT a MR vyšetření

Menší chirurgické výkony: zajištění dlouhodobých žilních katetrů, perkutánní gastrostomie, peritoneální dialyzační katetry

Velké chirurgické výkony: transplantace jater

Typ anestezie

Stres může vyvolat hyperamonemickou krizi a akutní dekompenzaci [10]. Anestezie by měla být vyspecifikována pro konkrétního jedince s cílem minimalizovat psychologický stres, tlumit úzkost a celkovou stresovou odezvu na výkon.

Celková anestezie je obvykle anestezíí volby u dětí. Premedikace by měla být individuální [3-4].

Regionální anestezie: pacienti s UCDs mohou mít zvýšený intrakraniální tlak [1-2,4-5,11]. Centrální neuroaxiální blokáda je kontraindikována u pacientů se známkami zvýšeného intrakraniálního tlaku. U těchto poruch neexistují žádné specifické kontraindikace k periferním nervovým blokům. Účinná regionální blokáda poskytuje optimální analgetizaci a snižuje stresovou reakci, čímž umožňuje snížit dávku anestetik.

Nezbytná doplňková předoperační vyšetření (vedle standardní péče)

Amoniak v séru – znalost výchozí hodnoty je klíčová pro zhodnocení stability pacienta, schopnosti výkonu a případné potřeby optimalizace. Časté měření může být výhodné u pacientů se zvýšeným rizikem akutní dekompenzace, včetně kojenců, pacientů podstupujících velké chirurgické zákroky, pacientů s abnormálními jaterními funkcemi, symptomatických pacientů a nestabilních pacientů např. s encefalopatií [1-3,5-6]. V případě sérové hodnoty amoniaku v rozmezí 250–500 $\mu\text{mol/l}$ připadá v úvahu hemodialýza (první volba) nebo peritoneální dialýza, zvláště u symptomatické encefalopatie. Podle některých odborníků by měla být hemodialýza předoperačně povinná u hodnot nad 500 $\mu\text{mol/l}$.

Jaterní testy a koagulační parametry – pacienti mohou mít abnormální jaterní funkce a koagulaci. Zvážit provedení testů u kojenců a symptomatických pacientů (zvláště u OTCD).

Zobrazovací metody na CNS – zvláště u pacientů se suspektním/zvýšeným intrakraniálním tlakem.

Na zvážení je případné zajištění arteriálního nebo venózního vstupu u pacientů, u nichž se předpokládá provedení více odběrů perioperačně. Cílem je snížit množství venepunkcí a minimalizovat tak psychický a fyzický stres.

Zvláštní příprava na zajištění dýchacích cest

Poruchy ureosyntetického cyklu nejsou asociovány s abnormalitami v oblasti dýchacích cest, ale dekompenzovaní pacienti mohou výrazně zvracet [1].

Zvláštní příprava před podáním krevních derivátů

Pacienti s UCDs mohou mít abnormální funkci jater. Koagulopatie je spojena s výrazným zvýšením jaterních enzymů, zejména po dovršení 1. měsíce [1,10,20], proto mohou být požadavky na transfuzní přípravky zvýšené. I asymptomatictí pacienti s OTCD a normálními hodnotami amoniaku mohou mít abnormální koagulaci [7].

K hyperamonémii může být také přidružena trombocytopenie a dysfunkce destiček [21].

Transfuze ERD mohou vyvolat hyperamonémii, zvláště pokud byly skladovány delší dobu. Pacienti vyžadující transfuze je třeba monitorovat.

Zvláštní příprava před zahájením antikoagulace

Pacienti s UCDs mohou mít abnormální funkci jater, zvýšené PT nebo PTT a trombocytopenii, proto je třeba při užívání antikoagulantů kontrolovat koagulační parametry.

Zvláštní opatření při polohování, transportu a mobilizaci pacienta

Pacienti v pokročilém stádiu onemocnění mohou mít kontraktury a fixované flekční deformity vyžadující ochranné kloubní pomůcky na míru.

Zvláštní pozornost by měla být věnována transportu, polohování a mobilizaci pacientů při vědomí. Pacienti mohou být kognitivně poznamenáni s opožděným vývojem, poruchou učení a intelektuálními poruchami [1–2,7,43]. Pacienti mohou trpět také poruchami pozornosti s hyperaktivitou nebo deficitem výkonných funkcí [1–2,22–23].

Interakce chronické medikace a anesteziologických agens

Pozor na:

Hypotonické infuzní přípravky – kvůli možnému již zvýšenému intrakraniálnímu tlaku. Snížení koncentrace sodíku může prohloubit již preexistující edém mozku.

Izotonické infuzní přípravky – mohou vést k hypernatremii v kombinaci s léky zachycujícími amoniak např. benzoát sodný a fenylacetát/fenylbutyrát. Nutno monitorovat natremii.

Paracetamol – může být toxický u pacientů s abnormální funkcí jater.

Peroperační agens, kterým je třeba se vyhnout:

Systémové kortikosteroidy – jsou určeny pouze v rámci urgentního stavu (např. hydrokortizon k léčbě anafylaxe atd.). Vyvarovat se profylaktickému podání (např. dexamethason u PONV), systémové kortikoidy totiž vedou ke katabolismu, který může spustit hyperamonemickou krizi [1,24]. Série případů ukázaly zvýšenou hladinu amoniaku při perioperačním podávání kortikoidů [4].

Butyrofenony, např. haloperidol, droperidol – mohou vyvolat hyperamonémii [25-26].

Valproát sodný – je spojován s hyperamonémií [27-28].

Anesteziologický postup

Před uvedením pacientů s UCDs do anestezie kontaktujte metabolické specialisty a prodiskutujte perioperační medikaci a management tekutin.

Cílem perioperačního managementu je vyhnout se metabolické dekompenzaci minimalizací fyzického a psychického stresu, udržet optimální stav hydratace, zabránit katabolismu bílkovin a usnadnit vylučování dusíku [1-4,10,18-19].

Intravenózní i inhalační anestetika je možné použít do úvodu včetně ketaminu, který byl užít bez komplikací i u těžkých případů UCDs [4].

V literatuře je popsáno bezproblémové užití nedepolarizujících svalových relaxancií [3-4], nicméně v případě jaterní dysfunkce může být délka blokády prodloužena.

Optimalizace hydratace:

1. Minimalizujte délku lačnění

- Načasujte výkony vyžadující lačnění: pokud je to možné, zařadte pacienty s UCD na odpoledne, aby se mohli nasídat a užít nápoje obsahující glukozové polymery.
- Děti mohou před operací konzumovat čiré tekutiny až do jedné hodiny bez zvýšeného rizika aspirace [29].

2. Nasadte udržovací infuzní terapii se začátkem lačnění

- 10 mmol kalia do 500 ml 10% glukózy nebo do 10% glukózy/0,45% F1/1 (v závislosti na obsahu sodíku v přípravných zachycujících amoniak).

Prevence katabolismu proteinů:

1. Se začátkem lačnění nasadte udržovací kalorickou infuzní terapii

- 10–25% glukóza v infuzi.
- Intralipidové infuze (v případě další potřeby).

2. Minimalizujte předoperační úzkost

- Zvažte premedikaci – pacienti mohou bezpečně obdržet midazolam [3-4]. Nejsou známy žádné interakce s anestetiky.

3. Zajistěte adekvátní analgetizaci k utlumení stresové reakce

- Multimodální analgetizace včetně regionální anestezie, opatrně u paracetamolu.
- Analgetizujte před laryngoskopií a začátkem výkonu.

4. Zajistěte efektivní antiemetickou terapii

- Dexamethason je kontraindikován [1-2,4,24].
- Opatrně u droperidolu, jeho použití nebylo popsáno u pacientů s UCDs. V kazuistikách je popsán výskyt hyperamonémie indukované butyrofenony (haloperidol) [26,30].

Minimalizace příjmu dalších proteinů:

1. Zvažte použití nasogastrické sondy nebo tamponády u možných krvácivých výkonů v oblasti obličeje nebo střev [31].

- Krev v žaludku představuje proteinovou nálož a může vyvolat akutní metabolickou dekompenzaci.

Usnadnění vylučování dusíku:

1. Proberte medikaci s metabolickými odborníky. Pacient může potřebovat:

- Převod na intravenózní léky zachycující amoniak,
- Zvýšit dávky, zejména u velkých výkonů.

2. Běžné perioperační intravenózní přípravky:

- Přípravky zachycující dusík: reagují s glycinem a glutaminem za vzniku produktů, které se snadněji vylučují ledvinami [32].
 - Ammonul® – kombinace benzoátu sodného a fenylacetátu sodného,
 - fenylbutyrát sodný,
 - glycerol-fenylbutyrát.
- Doplnky stravy: nutné k uspokojení normálních fyziologických potřeb u UCD [32]
 - arginin hydrochlorid (obvykle syntetizovaný v močovinovém cyklu); nepoužívat u argininémie,
 - citrulin, karnitin.

3. Vzácně může být vhodná předoperační dialýza (koncentrace amoniaku nad 500 $\mu\text{mol/l}$).

Standardní perioperační udržovací režim léků zachycujících amoniak [1–2,32– 35,43]:

- *Konzultujte režim s metabolickým týmem – pacienti mohou vyžadovat individuální dávkování.*
- *Pozor při dávkování u hmotností nad 20 kg.*
- *U pacientů nad 20 kg by dávkování mělo být založeno spíše na tělesném povrchu než na tělesné hmotnosti.*

| | Menší chirurgické výkony | Velké chirurgické výkony |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Benzoát sodný <i>(podání i.v. v 10% roztoku glukózy)</i> | 250 mg/kg/den | 500 mg/kg/den |
| Fenylbutyrát sodný nebo fenylacetát sodný <i>(podání i.v. v 10% roztoku glukózy)</i> | 250 mg/kg/den | 500 mg/kg/den |
| Arginin <i>(podání i.v. v 10% roztoku glukózy)</i> | | 150–400 mg/kg/den |

Příprava infuzí:

- Benzoát sodný a fenylbutyrát sodný lze smíchat dohromady v 10% glukóze (maximální koncentrace = 50 mg/ml u každého z přípravků).
- Ammonul® je kombinace benzoátu sodného a fenylacetátu sodného – pokyny k podávání viz informace o produktu.
- Arginin by měl být naředěn samostatně v 10% glukóze (maximální koncentrace = 50 mg/ml).

Infuze mohou být přidány do nosného roztoku 10% glukózy.

Zvláštní či doplňující monitorace

Nevyžaduje se; zvažte zajištění arteriálního nebo venózního vstupu u pacientů, u nichž se předpokládá provedení více odběrů perioperačně. U dětí zvažte zajištění žilního vstupu v sedaci. Cílem je snížit množství venepunkcí a minimalizovat tak psychickou a fyzickou zátěž. Stres může vyvolat hyperamonemickou krizi a akutní dekompenzaci [10]. Pravidelné odběry krevních plynů a amoniaku mohou tyto komplikace včas odhalit.

Možné komplikace

Akutní metabolická dekompenzace může vést k akutní hyperamonemické krizi. Je nutná okamžitá léčba, aby se zabránilo neurologickému poškození, morbiditě a mortalitě.

U pacientů v bdělém stavu se akutní dekompenzace může projevit letargií, podrážděností, bolestmi hlavy, zvracením, změnou vědomí, křečemi a kómatem. U pacientů v anestezii jsou klinické příznaky omezené, proto je nutná pravidelná monitorace hladiny amoniaku v séru.

Okamžitá léčba zahrnuje zastavení příjmu proteinů, podporu vylučování dusíku a zvrácení katabolismu optimalizací kalorického příjmu a léčbu základní příčiny.

Podpora vylučování dusíku:

1. Hemodialýza

2. Léky zachycující amoniak reagují s glycinem a glutaminem za vzniku jiných produktů, které se snadněji vylučují ledvinami než amoniak:

- Benzoát sodný je konjugován s glycinem za vzniku hippurátu, který se rychle vylučuje močí (na každý podaný mol se přibližně vyloučí 1 mol dusíku).
- Fenylbutyrát sodný se vylučuje močí jako fenylacetylglutamin. Nejprve se oxiduje na fenylacetát, potom se konjuguje s glutaminem za vzniku fenylacetylglutaminu (na každý podaný mol se vyloučí přibližně 2 moly dusíku).
- L-arginin se normálně syntetizuje v močovinovém cyklu, takže je ho nedostatek u OTCD. L-arginin je nezbytně nutný pro syntézu proteinů a vylučování amoniaku. Z toho důvodu je zapotřebí ho doplňovat a dostát tak normálním fyziologickým potřebám u všech poruch ureosyntetického cyklu s výjimkou argininémie.
- Citrulin a karnitin

Dávkování během akutního stavu [32-36,43]:

- Cílem léčby je obnovit normální hladinu amoniaku.

- Konzultujte režim s metabolickými specialisty, dávkování může být individuální.
- U pacientů nad 20 kg by dávkování mělo být založeno spíše na tělesném povrchu než na tělesné hmotnosti.

| | Nasycovací dávka <i>(podávat během 90–120 minut)</i> | Udržovací dávka |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Benzoát sodný <i>(podání i.v. v 10% roztoku glukózy)</i> | 250 mg/kg | 250 mg/kg/den |
| Fenylbutyrát sodný nebo fenylacetát sodný <i>(podání i.v. v 10% roztoku glukózy)</i> | 250 mg/kg | 250 mg/kg/den |
| Arginin <i>(podání i.v. v 10% roztoku glukózy)</i> | 250–400 mg/kg (1–2 mmol/kg) (Ne vždy je podávána) | 250 mg/kg/den (1,2 mmol/kg/den) |
| N-karbamoylglutamát (*** k dispozici pouze jako perorální/enterální lék) | 100 mg/kg bolus do NG sondy | 25–62,5 mg/kg každých 6 h |

Příprava infuzí:

- Benzoát sodný a fenylbutyrát sodný lze smíchat dohromady v 10% glukózy (maximální koncentrace = 50 mg/ml u každého z přípravků).
- Ammonul® je kombinace benzoátu sodného a fenylacetátu sodného – pokyny k podání viz informace o produktu.
- Arginin by měl být naředěn samostatně v 10% glukózy (maximální koncentrace = 50 mg/ml).

Zvrácení katabolismu:

1. Optimalizujte analgetizaci a hloubku anestezie.
2. Zvyšte kalorický příjem:
 - 10–25% roztok i.v. glukózy poskytuje 8–10mg/kg/min glukózy.
 - Intralipidové roztoky.

Řešte vyvolávající příčinu:

Mezi běžné příčiny patří sepse (zejména u novorozenců, kojenců a dětí), prodloužené lačnění, šestinedělí, léky (kortikosteroidy, butyrofenony), poranění, perioperační chemoterapie/radioterapie a perioperační dieta s vysokým obsahem bílkovin [3–4,7,10,24–26,36,43].

Pooperační péče

K minimalizaci fyzického a psychického stresu je nutná účinná kontrola bolesti a zvrácení, jelikož vede ke snížení katabolismu proteinů a tím ke se snížení rizika akutní dekompenzace.

U vybraných pacientů může být intenzivní nebo intermediální péče vhodná.

Brzké obnovení dietního režimu u pacientů s UCD pomůže udržet optimální hydrataci. Většinou se jedná o vysoce kalorický režim s nízkým obsahem bílkovin, který doplňuje léčbu argininem, citrulinem [3-4]. Po obnovení normálního dietního režimu lze ukončit intravenózní terapii.

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

Perioperační fyziologické/psychické stresory, jako je prodloužené lačnění, dehydratace, reakce na chirurgický stimul, perioperační úzkost nebo suboptimální analgetizace, mají za následek zvýšený katabolismus bílkovin. Rozklad proteinů vede k akumulaci glutamátu a amoniaku, metabolické dekompenzaci a potenciálně smrtelné hyperamonémii [2-4].

Ambulantní anestezie

Konzultujte metabolické specialisty, zdali je možné provést výkon bez hospitalizace. Je nutný individuální přístup s ohledem na výkon a aktuální stav pacienta.

Porodnická anestezie

Během těhotenství a zejména po porodu je zvýšené riziko katabolismu a akutní metabolické dekompenzace a hyperamonémie [1-2,24,37-40]. Existují jisté indicie placentárního přenosu amoniaku z mateřského kompartmentu na plod, avšak klinický význam tohoto jevu není detailně prozkoumaný [41].

Je zapotřebí vytvořit prenatalně multidisciplinární metabolický, anestetický a porodnický plán, aby se minimalizoval fyzický a psychický stres, udržel optimální stav hydratace, zabránilo se katabolismu proteinů a usnadnilo vylučování dusíku.

Prenatální metabolický plán

- Vyžaduje zhodnocení medikace před otěhotněním, včasnou kanylaci a podání udržovací 10% glukózy s nutnými elektrolyty a podle potřeby i přidání intralipidů ke splnění kalorických požadavků.
- Kojící matky jsou vystaveny riziku katabolismu a akutní metabolické dekompenzace a hyperamonémie po porodu. Tuto skutečnost je nutné zohlednit při tvorbě multidisciplinárního metabolického a porodnického plánu.

Centrální neuraxiální blokáda je prospěšná

- Upozornění: je nutné vyloučit zvýšený nitrolební tlak u pacientů s UCD [1–2,4–5,11].
- Zvažte včasné zajištění epidurálního katetru v první době porodní, abyste utlumili stresovou reakci.
- Císařský řez lze provádět bez komplikací v epidurální, spinální nebo celkové anestezii [42].

Vyvarujte se hypovolémie a dehydratace.

Reference:

1. Tuchman M, Lee B, Lichter-Konecki U, Summar ML, Yudkoff M, Cederbaum SD, et al. Cross-sectional multicenter study of patients with urea cycle disorders in the United States. *Mol genet Metab* 2008;94:397–402
2. Brusilow SW, Horwich AL. Urea cycle enzymes. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds.). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed., New York: McGraw-Hill, 2001:1909–1963
3. Dutoit AP, Flick RR, Sprung J, Babovic-Vuksanovic D, Weingarten TN. Anesthetic implications of ornithine transcarbamylase deficiency. *Pediatr Anesth* 2010;20:666–673
4. Schmidt J, Kroeber S, Irouschek A, Birkholz T, Schroth M, Albrecht S. Anesthetic management of patients with ornithine transcarbamylase deficiency. *Pediatr Anesth* 2006;16: 333–337
5. Maestri NE, Clissold D, Brusilow SW. Neonatal onset ornithine transcarbamylase deficiency: a retrospective analysis. *J Pediatr* 1999;134:268–272
6. Wraith JE. Ornithine carbamoyltransferase deficiency. *Arch dis child* 2001;84.1:84–88
7. Lichter-Konecki U, Caldovic L, Morizono H, Simpson K. Ornithine Transcarbamylase Deficiency (1993–2013), in: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al. (eds.) *GeneReviews*®
8. Arn PH. Hyperammonemia in women with mutation at the ornithine carbamoyltransferase locus. A case of postpartum coma. *N Engl J Med* 1990;322:1652–1655
9. Honeycutt D, Callahan K, Rutledge L, et al. Heterozygote ornithine transcarbamylase deficiency presenting as symptomatic hyperammonemia during initiation of valproate therapy. *Neurology* 1992;42:666–668
10. Berry GT, Steiner RD. Long-term management of patients with urea cycle disorders. *J Pediatr* 2001;138:S56–S60; discussion S60–S61
11. Perpoint T, Argaud L, Blanc Q et al. Fatal hyperammonemic coma caused by ornithine transcarbamylase deficiency in a woman. *Intensive Care Med* 2001;27:1962
12. Trivedi M, Zafar S, Spalding MJ, Jonnalagadda S. Ornithine transcarbamylase deficiency unmasked because of gastrointestinal bleeding. *J Clin Gastroenterol* 2001;32:340–343
13. Legras A, Labarthe F, Maillot F, et al. Late diagnosis of ornithine transcarbamylase defect in three related female patients: polymorphic presentations. *Crit Care Med* 2002;30:241– 244
14. Goddon N. Ornithine transcarbamylase deficiency: a urea cycle defect. *Eur J Paediatr Neurol* 2003;7:115–121
15. Cavicchi C, Malvagia S, la Marca G, et al. Hypocitrullinemia in expanded newborn screening by LC-MS/MS is not a reliable marker for ornithine transcarbamylase deficiency. *J Pharm Biomed Anal* 2009;49:1292–1295
16. Michalak A, Butterworth RF. Ornithine transcarbamylase deficiency: pathogenesis of the cerebral disorder and new prospects for therapy. *Metab Brain Dis* 1997;12:171–182
17. Kasahara M, Kiuchi T, Uryuhara K, et al. Treatment of ornithine transcarbamylase deficiency in girls by auxiliary liver transplantation: conceptual changes in a living-donor program. *J Pediatr Surg* 1998;33:1753–1756
18. Ensenauer R, Tuchman M, El-Youssef M et al. Management and outcome of neonatal-onset ornithine transcarbamylase deficiency following liver transplantation at 60 days of life. *Mol Genet Metab* 2005;84:363–366
19. Hasegawa T, Tzakis AG, Todo S, et al. Orthotopic liver transplantation for ornithine transcarbamylase deficiency with hyperammonemic encephalopathy. *J Pediatr Surg* 1995; 30:863–865
20. Mustafa A, Clarke JT. Ornithine transcarbamoylase deficiency presenting with acute liver failure. *J Inherit Metab Dis* 2006;29:586
21. Shinya H, Matsuo N, Takeyama N, Tanaka T. Hyperammonemia inhibits platelet aggregation in rats. *Thrombosis research* 1996;81:195–201
22. Gyato K, Wray J, Huang ZJ, Yudkoff M, Batshaw ML. Metabolic and neuropsychological phenotype in women heterozygous for ornithine transcarbamylase deficiency. *Ann Neurol* 2004;55:80–86
23. Krivitzy L, Babikian T, Lee HS, Thomas NH, Burk-Paull K., Batshaw ML. Intellectual, adaptive, and behavioral functioning in children with urea cycle disorders. *Pediatric research* 2009;66:96
24. Lipskind S, Loanzon S, Simi E, Ouyang DW. Hyperammonemic coma in an ornithine transcarbamylase mutation carrier following antepartum corticosteroids. *J Perinatol.* 2011; 31:682–684
25. Rowe PC, Newman SL, Brusilow SW. Natural history of symptomatic partial ornithine transcarbamylase deficiency. *New Eng J Med* 1986;314:541–547
26. Rubenstein JLR, Johnston K, Elliott GR, Brusilow SW. Haloperidol-induced hyperammonaemia in a child with citrullinaemia. *J Inherit Metab* 1990;13:754-755

27. Oechsner M, Steen C, Stürenburg HJ, Kohlschütter A. Hyperammonaemic encephalopathy after initiation of valproate therapy in unrecognised ornithine transcarbamylase deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:680–682
28. Thakur V, Rupal A, Ramsay DA, Singh R, Fraser DD. Fatal cerebral edema from late-onset ornithine transcarbamylase deficiency in a juvenile male patient receiving valproic acid. *Pediatric Critical Care Medicine* 2006;7:273–276
29. Thomas M, Morrison C, Newton R, Schindler E. Consensus statement on clear fluids fasting for elective pediatric general anesthesia. *Paediatr Anaesth* 2018;28:411–414
30. Leao M. Valproate as a cause of hyperammonemia in heterozygotes with ornithine-transcarbamylase deficiency. *Neurology* 1995;45:593–594
31. Kim TW, Hall SR. Liver transplantation for propionic acidaemia in a 14 - month - old male. *Pediatr Anesth* 2003;13:554–556
32. British Inherited Metabolic Disease Group. Medicines used for the treatment of hyperammonaemia. Available at: <http://www.bimdg.org.uk/store/guidelines/UCD-medicines2-330009-22-05-2013.pdf>. Accessed on 7th November 2018
33. British Inherited Metabolic Disease Group. Management of Surgery in Children with Urea Cycle Disorders. Available at: http://www.bimdg.org.uk/store/guidelines/Management_of_surgery_in_children_with_urea_cycle_disorders__215051_09092016.pdf. Accessed on 7th November 2018
34. British Inherited Metabolic Disease Group. Adult emergency management urea cycle defects. Available at: http://www.bimdg.org.uk/store/guidelines/ADULT_UCD-rev_2015_422170_09012016.pdf. Accessed on 7th November 2018
35. British Inherited Metabolic Disease Group. Intravenous drug calculators for the emergency treatment of hyperammonemia. Available at: http://www.bimdg.org.uk/store/guidelines/Drug_Calculator_Index_743383_12042017.pdf. Accessed on 7th November 2018
36. New England Consortium of Medical Programmes. Ornithine Transcarbamylase Deficiency. Available at: newenglandconsortium.org/for-professionals/acute-illness-protocols/urea-cycle-disorders/ornithine-transcarbamylasedeficiency-Otc. Accessed on 7th October 2018
37. Redonnet-Vernhet I, Rouanet F, Pedespan JM, Hocke C, Parrot F. A successful pregnancy in a heterozygote for OTC deficiency treated with sodium phenylbutyrate. *Neurology* 2000;54: 1008
38. Mendez-Figueroa H, Lamance K, Sutton VR, Aagaard-Tillery K, Van den Veyver I. Management of ornithine transcarbamylase deficiency in pregnancy. *Am J Perinatol* 2010; 27:775–84
39. Celik O, Buyuktas D, Aydin A, Acbay O. Ornithine transcarbamylase deficiency diagnosed in pregnancy. *Gynecol Endocrinol* 2011;27:1052–1054
40. Ituk U, Constantinescu OC, Allen TK, Small MJ, Habib AS. Peripartum management of two parturients with ornithine transcarbamylase deficiency. *Int J Obstet Anesth* 2012;21:90–93
41. Hussamy DJ, Nelson DB, Shivvers SA. Hyperammonemia: A Report of Maternal Biliary Cirrhosis and Neonatal Outcome. *Case reports in critical care* 2013
42. Lewis M, Singh I, Prasad C, Rupal T, Jones P. Anesthetic management of a parturient with ornithine transcarbamylase deficiency. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie* 2007;54:44612–44612
43. Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Karall D, Lindner M, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. *J Inherit Metabol Dis* 2019;42:1192–1230
44. Summar ML, Koelker S, Freedenberg D, et al. The incidence of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 2013;110:179–180.

Datum poslední úpravy: říjen 2020 (přeloženo listopad 2020)

Toto doporučení bylo připraveno:

Autoři

Ijeoma Okonkwo, Paediatric Anaesthetist, Great Ormond Street Hospital for Children, London, UK, ijeoma.okonkwo@alderhey.nhs.uk

Grant Stuart, Paediatric Anaesthetist, Great Ormond Street Hospital for Children, London, UK, grant.stuart@gosh.nhs.uk

Spoluautoři

Nydia F. Ekasumara, Anaesthesiologist, Mount Sinai School of Medicine of the University of the City of New York, New York, USA

Tessa K. Huncke, Anaesthesiologist, New York University, Department of Anesthesiology, Perioperative Care and Pain Medicine, New York, USA Tessa.Huncke@nyumc.org

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

Toto doporučení bylo recenzováno:

Recenzenti

Martin Jöhr, Anaesthesiologist, Hospital Luzerner Kantonspital, Clinic for Anaesthesiology, Intensive Care Medicine, Emergency Medicine and Pain Therapy, Luzern, Switzerland, joehrmartin@bluewin.ch

Ralf A. Husain, Neuropaediatrist, Centre for Inborn Metabolic Disorders, Department of Neuropediatrics, Jena University Hospital, Jena, Germany ralf.husain@med.uni-jena.de

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

Toto doporučení bylo přeloženo do českého jazyka:

Překladatel

Karolína Lečbychová, lékař, Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava
karolina.lecbychova@gmail.com

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/>