

Doporučení pro vedení anestezie u Syndromu aktivovaných makrofágů

Název nemoci: syndrom aktivovaných makrofágů

ICD 10: D76.2

Synonyma: hemofagocytující lymfohistiocytóza, reaktivní hemofagocytární syndrom, hemofagocytární syndrom

Souhrn o nemoci: syndrom aktivovaných makrofágů (macrophage activation syndrome, MAS) je život ohrožující komplikace revmatických onemocnění, která se z neznámých důvodů objevuje častěji u pacientů trpících systémovou juvenilní idiopatickou artritidou (SJIA) a u pacientů se Stillovou chorobou dospělých. Syndrom aktivovaných makrofágů je charakterizován pancytopenií, jaterní insuficiencí, koagulopatií a neurologickými symptomy. Má se za to, že onemocnění je způsobeno aktivací a nekontrolovanou proliferací T-lymfocytů a dobře diferencovaných makrofágů, což vede k masivní hemofagocytóze a nadměrné produkci cytokinů.

Incidence syndromu aktivovaných makrofágů není známa, protože onemocnění má široké spektrum klinických projevů a mnoho případů může zůstat nerozpoznáno.

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

Výzkumy u hemofagocytující lymfohistiocytózy (HLH), která se klinicky podobá MAS, ukazují na možnou patogenní úlohu vadné funkce perforinu, což je protein účastnící se cytolytických procesů a kontroly proliferace lymfocytů.

Primární MAS je nejtypičtějším projevem vzácných autozomálně recesivně dědičných onemocnění, u kterých se vyskytuje několik genetických poruch zahrnujících granulocytární cytotoxicitu, likvidaci infikovaných buněk a ukončení imunitní odpovědi. Výzkumy ukazují, že 20-40 % případů primární formy MAS je způsobeno mutacemi v genu pro perforin (PRF-1,10q21).

Sekundární nebo získané formy MAS se mohou rozvinout kdykoliv v průběhu libovolného běžného onemocnění a někdy mohou představovat jeho jedině příznaky. U získaných forem MAS nebyl identifikován žádný související imunodeficit. Získané formy MAS se vyskytují nejčastěji u dětí se systémovou juvenilní idiopatickou artritidou: někteří autoři udávají souvislost v 5-10 % případů a u této podskupiny pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou se předpokládá výrazný podíl MAS na mortalitě.

Primární i sekundární formy MAS mohou být vyvolány virovými, bakteriálními, mykotickými a parazitárními infekcemi, ale i podáním některých léků.

Klinické projevy MAS jsou velmi dobře popsány, ale časné stanovení diagnózy může být obtížné. Stanovení sérové hladiny feritinu může pomoci v diagnostice a může představovat užitečný indikátor aktivity onemocnění, odpovědi na léčbu a prognózy. Zjištění, že MAS patří do skupiny sekundárních nebo reaktivních hemofagocytárních syndromů vedlo k návrhu přejmenovat je podle aktuální klasifikace histiocytárních chorob.

Největším problémem při léčbě pacientů s HLH je časné stanovení diagnózy. Rovněž je velmi důležité pátrat po souvisejících spouštěčích HLH a léčit je, stejně tak nasadit cílenou antimikrobiální léčbu.

Přestože je HLH onemocněním s nadměrnou aktivací imunitního systému, nadále není známa ideální imunosupresivní/protizánětlivá léčba. U HLH je sice prokázána částečná účinnost kortikosteroidů a jasná účinnost podávání etoposidu a specifického séra proti T-buňkám (ATG nebo alemtuzumab), nicméně léčba HLH zůstává velmi obtížná. Obecně platí doporučení podávat HCT v případech zdokumentované familiární formy HLH, recidivy nebo progresse onemocnění i přes intenzivní léčbu a při postižení CNS.

Typické výkony

Aspirace kostní dřeně, zavedení dlouhodobých centrálních venózních vstupů, zavedení hrudní drenáže, zavedení abdominální drenáže, biopsie jater.

U těchto pacientů může být nutné provedení i jiných chirurgických zákroků bez souvislosti se základním onemocněním nebo stanovením diagnózy.

Typ anestezie

Neexistuje žádné specifické doporučení pro podávání celkové nebo regionální anestezie, nicméně syndrom aktivovaných makrofágů se často objevuje při velmi nízké hladině

trombocytů a při snížené srážlivosti krve vlivem selhání jater. Pro zajištění bezpečného podání anestezie je proto nutné se vyhnout regionální anestezii.

Mezi hlavní obavy u pacientů s MAS patří riziko perioperační aktivace a s tím související snaha o vyhnutí se spouštěcím faktorům. Možný podíl anestetik jako spouštěcích faktorů MAS nebyl zatím publikován.

U systémové juvenilní idiopatické artritidy MAS představuje život ohrožující komplikaci a výraznou měrou se podílí na morbiditě a mortalitě (8–22 %). Aktivuje se virovými infekcemi, podáváním nesteroidních protizánětlivých léčiv (NSAID) a některých léčiv ovlivňujících průběh základního onemocnění (např. soli zlata, sulfasalazin a penicilamin) a vnějším stresem, jako je např. vystavení chladu.

Je třeba se vyhnout použití anestetik způsobujících uvolnění histaminu, jako je např. morfin a atakurium.

V perioperačním období je nutné se vyhnout působení některých spouštěcích faktorů, které by mohly vést k aktivaci MAS (např. použití NSAID, léčiv uvolňujících histamin, vliv chladu). Elektivní zákroky je nutné plánovat do období remise onemocnění.

Nezbytná doplňková předoperační vyšetření (vedle standardní péče)

Vyšetření funkce srdce, např. EKG a ECHO srdce.

Laboratorní vyšetření krve, rozšířené metabolické nebo koagulační vyšetření, hladina laktátu, vyšetření funkce ledvin.

Hladina BNP je užitečným markerem srdečního selhání.

Rentgen hrudníku, ultrazvuk plic, vyšetření krevních plynů se zaměřením na přítomnost atelektáz, pleurální výpotek a poměr PaO₂/FiO₂.

Vyšetření specialistou za účelem dokumentace již přítomných deficitů, např. neurologických, pro forenzní účely.

Zvláštní příprava na zajištění dýchacích cest

Při zajištění dýchacích cest nejsou uváděny žádné specifické problémy.

Zvláštní příprava před podáním krevních derivátů

Zkontrolujte si dostupnost čerstvé zmražené plazmy, trombokoncentrátů a erytrocytárních koncentrátů. Může být nutné podání kyseliny tranexamové a koncentrátů koagulačních faktorů.

Zvláštní příprava před zahájením antikoagulace

Neexistují žádné důkazy o nutnosti použití specifické formy antikoagulace. Nicméně omezení hybnosti u těžkých forem onemocnění může představovat zvýšené riziko pooperační trombózy.

Zvláštní opatření při polohování, transportu a mobilizaci pacienta

Nejsou uváděny ve smyslu hemodynamické nestability.

Interakce chronické medikace a anesteziologických agens

Nejsou uváděny.

Anesteziologický postup

V případě srdečního selhání a/nebo perikardiálního výpotku se vyhněte použití oxidu dusného s ohledem na jeho kardiodepresivní účinky.

Obvykle je nutné podání inotropní podpory.

Opioidy, propofol a lokální anestetika lze používat bez jakýchkoli komplikací. Pacienti mohou vyžadovat nižší dávky propofolu a opioidů.

U léčiv závislých na Hoffmanově reakci, jako je remifentanil a cisatracurium, se předpokládá snadnější metabolismus a eliminace.

Pro prevenci rozvoje atelektáz se doporučuje řízená ventilace nebo neinvazivní ventilace.

Zvláštní či doplňující monitorace

Sledujte tělesnou teplotu a vyhněte se hypertermii a zvýšeným nárokům na kyslík.

Vzhledem k tomu, že MAS představuje život ohrožující stav, doporučujeme provést kanylaci arterie pro invazivní měření krevního tlaku a dále zavedení centrálního žilního katétru. V případě rozvoje srdečního selhání je velmi užitečné provedení transesofageální echokardiografie a zavedení katétru pro měření SviO₂.

Možné komplikace

U pacientů s MAS existuje riziko vzniku akutního srdečního, respiračního a renálního selhání, což následně znamená vznik syndromu multiorgánového selhání.

Sedativa (benzodiazepiny) mohou zhoršovat respirační insuficienci.

Pooperační péče

Míra pooperační monitorace závisí na povaze chirurgického zákroku a na celkovém stavu pacienta před výkonem. Umístění pacienta do intenzivní péče je nutností.

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

způsobené nemocemi, které by umožňovaly rozlišit mezi vedlejším účinkem anesteziologického postupu a projevem onemocnění, např.:

Nejsou uváděny.

Ambulantní anestezie

-

Porodnická anestezie

Doporučuje se dodržovat obecná doporučení pro porodnickou anestezii.

Reference:

1. Usmani GN, Woda BA, Newburger PE. Advances in understanding the pathogenesis of HLH. *Br J Haematol*. 2013 Jun;161(5):609-22. doi: 10.1111/bjh.12293. Epub 2013 Apr 12.
2. Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, Filipovich AH, McClain KL. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis *Blood*. 2011 Oct 13;118(15):4041-52. doi: 10.1182/blood-2011-03-278127.
3. GROM AA. Natural killer cell dysfunction: a common pathway in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis, macrophage activation syndrome and hemophagocytic lymphohistiocytosis? *Arthritis Rheum* 2004; 50: 689-698.
4. STEPHAN JL, ZELLER J, HUBERT P, HERBELIN C, DAYER JM, PRIEUR AM. Macrophage activation syndrome and rheumatic disease in childhood: a report of four new cases. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11: 451-456.
5. ATHREYA BH. Is macrophage activation syndrome a new entity? *Clin Exp Rheumatol* 2002, 20: 121-123.
6. RAMANAN AV, BAILDAM EM. Macrophage activation syndrome is hemophagocytic lymphohistiocytosis: need for the right terminology. *J Rheumatol* 2002; 29: 1105.
7. RAMANAN AV, SCHNEIDER R. Macrophage activation syndrome—what's in a name! *J Rheumatol* 2003; 30: 2513-2516.
8. IMASHUKU S. Differential diagnosis of hemophagocytic syndrome: underlying disorders and selection of the most effective treatment. *Int J Hematol* 1997; 66: 135-151.
9. JANKA GE, SCHNEIDER EM. Modern management of children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 2004; 124: 4-14.
10. SAWHNEY S, WOO P, MURRAY KJ. Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch Dis Child* 2001; 85: 421-426.
11. HENTER J, TONDINI C, PRITCHARD J. Histiocyte disorders. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004; 50: 157-174.
12. TSUDA H. Hemophagocytic syndrome (HPS) in children and adults. *Int J Hematol* 1997; 65: 215-226.
13. EMMENEGGER U, SCHAER D, LARROCHE C, NEFTEL KA. Haemophagocytic syndromes in adults: current concepts and challenges ahead. *Swiss Med Wkly* 2005; 135: 299-314.
14. FISHMAN D. Hemophagocytic syndromes and infection. *Emerg Infect Dis* 2000; 6: 601-608.
15. RAVELLI A, CARIA MC, BURATTI S, MALATTIA C, TEMPORINI F, MARTINI A. Methotrexate as a possible trigger of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28: 865-867.
16. RAMANAN AV, SCHNEIDER R. Macrophage activation syndrome following initiation of etanercept in a child with systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 401-403.
17. TSAN MF, MEHLMAN DJ, GREEN RS, BELL WR. Dilantin, agranulocytosis and phagocytic marrow histiocytosis. *Ann Intern Med* 1976; 84: 710-711.
18. GOULET O, GIROT R, MAIER-REDELSPERGER M, BOUGLE D,

- VIRELIZIER JL, RICOUR C. Hematologic disorders following prolonged use of intravenous fat emulsions in children. *JPEN* 1986; 10: 284-288.
19. RAVELLI A. Macrophage activation syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 548-552.
 20. STEPHAN JL, KONÉ-PAUT I, GALAMBRUN C, MOUY R, BADER-MEUNIER B, PRIEUR AM. Reactive haemophagocytic syndrome in children with inflammatory disorders. A retrospective study of 24 patients. *Rheumatology* 2001; 40: 1285-1292.
 21. LARROCHE C, MOUTHON L. Pathogenesis of hemophagocytic syndrome. *Autoimmunity Rev* 2004; 3: 69-75.
 22. GROM AA. Macrophage activation syndrome and reactive hemophagocytic lymphohistiocytosis: the same entities? *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 587-590.
 23. KOGAWA K, LEE SM, VILLANUEVA J, MARMER D, SUMEGI J, FILIPOVICH AH. Perforin expression in cytotoxic lymphocytes from patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis and their family members. *Blood* 2002; 99: 61-66.
 24. ARICÒ M, DANESINO C, PENDE D, MORETTA L. Pathogenesis of haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Hematol* 2001; 114: 761-769.
 25. VILLANUEVA J, LEE S, GIANNINI E, et al. Natural killer cell dysfunction is a distinguish feature of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis and macrophage activation syndrome. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: R30-R37.
 26. STEPP SE, MATHEW PA, BENNETT M, DE SAINT BASILE G, KUMAR V. Perforin: more than just an effector molecule. *Immunol Today* 2000; 21: 254-256.
 27. WULFFRAAT NM, RIJKERS GT, ELST E, et al. Reduced perforin expression in systemic juvenile rheumatoid arthritis is restored by autologous stem-cell transplantation. *Rheumatology* 2003; 42: 375-379.
 28. GROM AA, VILLANUEVA J, LEE S, GOLDMUNTZ E, PASSO MH, FILIPOVICH A. Natural killer cell dysfunction in patients with systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis and macrophage activation syndrome. *J Pediatr* 2003; 142: 292-296.
 29. SILVERMAN ED, MILLER JJ, BERNSTEIN B, SHAFI T. Consumption coagulopathy associated with systemic juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1983; 103: 872-876.
 30. MOUY R, STEPHAN JL, PILLET P, HADDAD E, HUBERT P, PRIEUR AM. Efficacy of cyclosporine A in the treatment of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis: report of five cases. *J Pediatr* 1996; 129: 750-754.
 31. PRAHALAD S, BOVE K, DICKENS D, LOVELL DJ, GROM AA. Etanercept in the treatment of macrophage activation syndrome. *J Rheumatol* 2001; 28: 2120-2124.
 32. HENTER JI, ELINDER G, OST A. The fh1 study group of the histiocyte society. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Semin Oncol* 1991; 18: 29-33.
 33. EMMENEGGER U, REIMERS A, FREY U, et al. Reactive macrophage activation syndrome: a simple screening strategy and its potential in early treatment initiation. *Swiss Med Wkly* 2002; 132: 230-236.
 34. PELKONEN P, SWANLJUNG D, SIIMES A. Ferritinemia as an indicator of

systemic disease activity in children with systemic juvenile rheumatoid arthritis. *Acta Paediatr Scand* 1986; 75: 64-68.

36. RAVELLI A, MAGNI-MANZONI S, PISTORIO A, et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr* 2005; 146: 598-604.
37. HENTER JI, ARICÒ M, EGELER M, et al. HLH 94: a treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 1997; 28: 342-347.
38. HENTER JI, SAMUELSSON-HORNE A, ARICÒ M, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood* 2002; 100: 2367- 2373.
39. SEIDEL MG, KASTNER U, MINKOW M, GADNER H. IVIG treatment of adenovirus infection associated macrophage activation syndrome in a two years old boy: case report and review of literature. *Pediatr Hematol Oncol* 2003; 20: 445-451.
40. IMASHUKU S. Clinical features and treatment strategies of Epstein-Barr virus associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002; 44: 259-272.
41. STEPHAN JL, DONADIEU J, LEDEIST F, BLANCHE S, GRISCELLI C, FISCHER A. Treatment of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with antithymocyte globulins, steroids and cyclosporine A. *Blood* 1993; 82: 2319-2323.
42. MATSUMOTO Y, NANIWA D, BANNO S, SUGIURA Y. The efficacy of therapeutic plasmapheresis for the treatment of fatal hemophagocytic syndrome: two case reports. *Ther Apher* 1998; 2: 300-304.
43. Martine Szyper-Kravitz MD. The Hemophagocytic Syndrome/Macrophage Activation Syndrome: A Final Common Pathway of a Cytokine Storm. *IMAJ • VOL 11 • october 2009*
44. Leticia Castillo, MD; Joseph Carcillo, MD. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis and severe sepsis/systemic inflammatory response syndrome/multiorgan dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome share common intermediate phenotypes on a spectrum of inflammation. *Pediatr Crit Care Med* 2009 Vol. 10, No. 3
45. E. Rossetti, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in a 10-year-old girl with macrophage activation syndrome. *Pediatr Anesth*. 2012 Sep;22(9):937-8. doi:10.1111/j.1460- 9592.2012.03909.x.

Datum poslední úpravy: Říjen 2013 (přeloženo duben 2020)

Toto doporučení bylo připraveno:

Autor

Dr. Emanuele Rossetti, anaesthesiologist, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS Rome, Italy

emanuele.rossetti@opbg.net

Toto doporučení bylo recenzováno:

Recenzenti

Recenzent 1

Dr. Rakesh Garg, anaesthesiologist, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India

drarg@hotmail.com

Recenzent 2

Prof. Antonio Cascio, infectious disease specialist, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino", University of Messina, Messina, Italy

acascio@unime.it

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/>