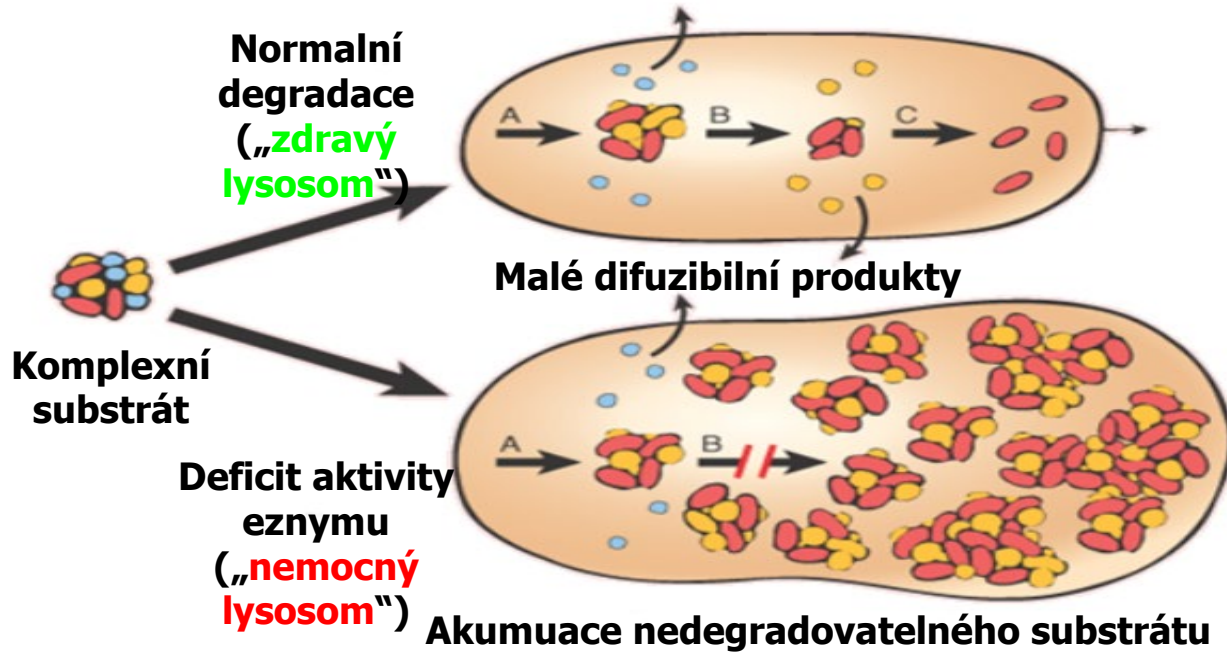


Rizika anestezie u dětských pacientů s mukopolysacharidózou



Mukopolysacharidózy



- Lysosomální střádavá onemocnění
- Glykosaminoglykany (*mukopolysacharidy*) – důležitá složka pojivové tkáně, pevnost a elasticita tkání, chrupavek, cévní stěny
- Střádání GAG v důsledku nízké aktivity některého z lysosomálních enzymů

Dědičnost

- ve skupině MPS rozeznáváme 10 enzymových defektů
- dědičnost je **autozomálně recesivní** kromě **MPS II**, kde je dědičnost **gonozomálně recesivní**
- historická klasifikace vychází z fenotypu, nejčastější jsou typy III (zahrnuje 4 enzymové deficiency), **II** a **I**.

11 známých enzymových deficitů způsobuje 7 hlavních typů mukopolysacharidóz

Typ MPS	Eponymum	Enzymový deficit
MPS I	Hurler, Hurler Scheie, Scheie	α -L-iduronidáza
MPS II	Hunter	Iduronatsulfatáza
MPS III A–D	Sanfilippo A	Heparan-N-sulfatáza
	Sanfilippo B	α -N-acetylglucosaminidáza
	Sanfilippo C	Acetyl CoA: α -glucosaminid-acetyltransferáza
	Sanfilippo D	N-acetylglucosamin-6-sulfatáza
MPS IV A, B	Morquio A	N-acetyl-galactosamin-6-sulfatáza
	Morquio B	β -galactosidáza
MPS VI	Maroteaux-Lamy	N-acetylgalactosamin-4-sulfatáza (arylsulfatáza B)
MPS VII	Sly	β -glucuronidáza
MPS IX	Deficit hyaulronidázy	Hyaluronidáza

MPS V and VIII již v současné době nejsou označovány jako samostatné nemoci

¹Kakkis ED. *Expert Opin Investig Drugs* 2002;11:675–685

Diagnostika

- **molekulárně-genetická diagnostika** ke zjištění přenašeček v rodině s diagnostikovanou MPS II, prenatální diagnostika analýza nativních a kultivovaných choriových klků nebo amniocytů
- průkaz zvýšeného vylučování **GAG v moči** kvalitativní analýzou (elektroforéza GAG izolovaných z moči)
- definitivní diagnóza MPS je založena na průkazu **deficitu enzymu v leukocytech periferní krve**, event. **kultivovaných kožních fibroblastech**
- **morfologické vyšetření** je projevem lysozomálního střádání vakuolizace cytoplazmy buněk v běžně dostupných bioptických vzorcích (fibroblasty, potní žlázy, lymfocyty).

Terapie

- **Enzymová substituční terapie - kauzální** (ERT enzyme replacement therapy) MPS I,II,VI,IV –aplikace v týdnech intervalech v infúzi (*neproniká hematoencephalickou bariérou – ne u pacientů s poškozením mozku, Finance: Př 24kg – 7,5mil ročně*), výrazně zlepšuje kvalitu života
- **Transplantace hematopoetických kmenových buněk** MPS I těžká forma (*redukuje hepatospenomegalii, stabilizuje mentální regresi, snižuje obstrukci DC, ne u dětí kde již došlo k postižení CNS*) VI,VII
- **Substrát redukční terapie** MPS III *princip inhibice syntézy GAG*
- Symptomatická terapie, RHB, chirurgická terapie
- Genová terapie – budoucnost

Počty žijících pacientů s MPS v ČR

- MPS I – 16 pacientů
- MPS II – 9 pacientů
- MPS III – 21 pacientů
- MPS IV A – 14 pacientů
- MPS VI – 2 pacienti

Souhrnná incidence v ČR 1:26 000¹

- každý rok cca 4 noví pacienti

Klinická manifestace mukopolysacharidóz

CNS

- Hydrocefalus¹
- Atlantoaxiální instabilita²
- Komprese míchy²
- Krční myelopatie³
- Křeče¹
- Spánkové apnoe²
- Závažné poruchy chování¹
- Opoždění vývoje¹

Dýchání

- Obstrukce HCD¹
- Obstrukční spánková apnoe¹
- Opakované infekce¹
- Restriktivní plicní nemoc¹

Skelet

- Nízký vzrůst²
- Kontraktury kloubů¹
- Dysostosis multiplex¹

Vzhled

- Makrocefalie³
- Hrubé rysy obličeje (široký nos, velké nostrily, klenuté čelo, plné rty)³
- Makroglossie³

Srdce

- Šelesty¹
- Chlopenní vady¹
- Kardiomyopatie¹

Periferní nervový systém

- Syndrom karpálního tunelu¹

GIT

- Hepatosplenomegalie¹
- Pupeční a tříselná kýla¹
- Poruchy polykání³



Typy chirurgických výkonů a vyšetření v CA

- Zavedení portu, dlouhodobého CŽK
- Chirurgie(hernioplastiky)
- ORL (AT,TE, tympanoplastiky)
- Neurochirurgie (VP zkrat)
- Ortopedie (karpální tunel, dysplazie kyčlí, cervikální dekomprese) *Pozn : sy karpálního tunelu u dětí – vždy suspekce na MPS*
- Oční (katarakta, glaukom, transplantace rohovky)
- PEG, MR, CT
- Kardiochirurgie (chlopně)

Nejméně 1 chirurgická intervence u **MPS I 75%** (Arn et al. 2009), **MPS II 84%** (Mendelsohn et al. 2010), **MPS IV 70%** (Harmatz et al. 2013)

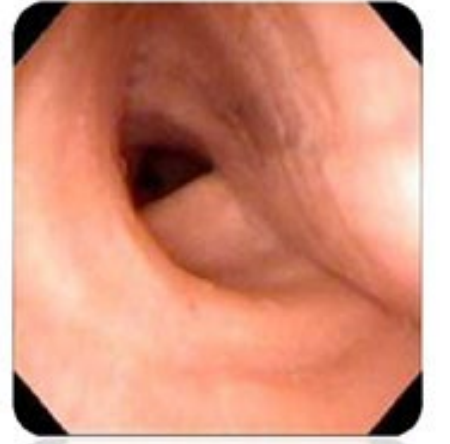
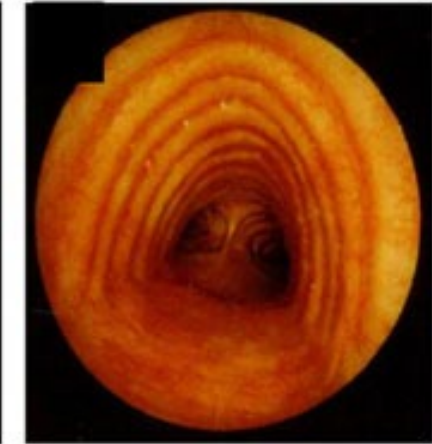
Klinická manifestace v oblasti hlavy a krku

- hrubé rysy obličeje
- makrocefalie
- makroglossie
- hypertrofie nosní a krční mandle
- krátký krk
- zúžení laryngu



3-letá dívka s MPS II

archiv doc.Magnera, publikováno se souhlasem rodičů



Postižení skeletu – nejvýraznější u MPS IV A



- Kostní dysplázie
- Nízký vzrůst
- Nestabilita krční páteře
- Komprese krční míchy
- Snížená výdrž
- Restriktivní plicní nemoc
- Změny oběhu

Pacient s MPS IV A

Mukopolysacharidózy jsou progresivní onemocnění



3 mo



3 yr



7 yr



14 yr



18 yr



26 yr



4 yr



10 yr



16 yr



17 yr



28 yr



30 yr

Progresivní průběh multisystémového onemocnění u pacienta s MPS IV A

Vysoké anesteziologické riziko při úvodu do CA

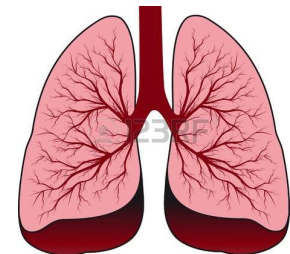
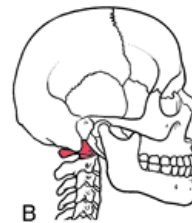
- Difficult airway

(difficult face mask ventilation 20%, difficult intubatio



4%), MPS II 35%, MPS VI 86% (Frawley et al. 2012)

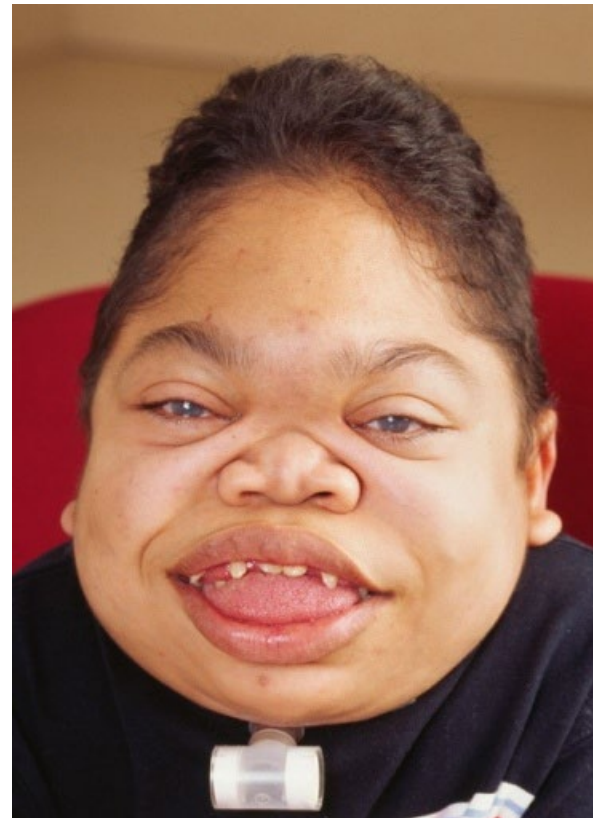
- Cervikální nestabilita
- Chronické plicní onemocnění
- Kardiovaskulární postižení



- *Paediatr. Anaesth. 2012 Frawley et al, Anaesthesia 1994(12) Walker et al*

Co můžeme očekávat

- Obtížná ventilace přes obličejovou masku
- Obtížná laryngoskopie
- Obtížná intubace



Difficult airway - příčiny

- Makroglosie, retroglosie
- Limitované otevření úst (tempomandibulární ankyloza)
- Cervikální nestabilita - **NE záklon hlavy, MPS IV ne předklon**
- Horní dýchací cest – obstrukce
 - zesílení, zbytnění pharyngeálních tkání
 - laryngomalacie
- Dolní dýchací cesty
 - subglotická stenoza
 - tracheomalácie
 - restriktivní onem. plic (deformity hrudníku , pectus carinatum)

Vyšetření před anestezií

- Typ MPS
- Předchozí anestezie a průběh
- Cervikální nestabilita (CT,MR)
- Plicní a kardiovaskulární postižení
- Přítomnost OSAS
- Chronická medikace (*antiepileptika, analgetika, antirefluxní terapie, antibiotika, kardiotonika....*)
- Laboratorní vyšetření(KO, biochemie, koagulace)
- Edukace, souhlasy, napíchnutí Portu

Premedikace

- Midazolam, Diazepam (redukované dávky, pozor na **OSAS** 80%)
- Po premedikaci vždy **monitor** (průchodnost dýchacích cest)
- Zvážit podání Atropinu (**difficult airway**, fiberoptická intubace)
- **Progresivní onemocnění** předchozí anestézie

Strategie zjištění dýchacích cest u pacientů s MPS

- Inhalační, i.v. anestezie a sedace bez zajištění dýchacích cest se nedoporučuje
- U výkonů bez nutnosti OTI je 1. volba **FLM**
- Při selhání ventilace přes LM je 1. volba fiberoptická intubace
- U výkonů s nutností OTI je 1.volba **fiberoptická intubace**
- Při každé anestezii u pacienta s MPS je nutné mít k dispozici vybavení pro fiberoptickou intubaci a zkušeného anesteziologa

Anestezie u pacientů s MPS

- Při zajišťování DC postupovat dle algoritmu pro **Difficult airway**
- Preference lokální anestezie – periferní nervové blokády
- **Kombinace CA s periferními** a event. centrálními **nervovými blokádami** (snížení spotřeby celkových anestetik – rychlejší zotavení po anestezii)
- Pečlivá **monitorace** vitálních funkcí během CA, monitorace evokovaných potenciálů, opatrnost při polohování
- Okamžité **řešení aktuálních potřeb pacienta** během CA
- Individuální přístup (neléčím výsledky ale pacienta)

Výkony v CA u pacientů s MPS 2017-2022

MPS	operace	Zajištění dých. cest	věk	komplikace
15 x MPS II	4x sanace chrupu CŽK-port AT, TE 5x gromety, SSEP 1x LTBS, vypuštění SDH Náhrada chlopní	FBI, FLM LM FBI, FBI přes LM LM, FLM OM OTI NTI	5, 10, 13, 9 1 6, 2 7, 10, 11, 1, 3 15 15 7	Selhání ventilace přes LM, nutná FBI 1x nelze LM-výkon zrušen ARI, videolar, TS FBS
6 x MPS IV	2 x gromety stabilizace páteře apendikovesiko	LM OTI s FB poop. ARO lůžko	6, 7 8, 15, 15, 14	Paraplegie DK, myelopatie z komprese C7/Th1
14 x MPS I	Gromety, SSEP AT+OMS Ing. hernie MRI mozku CŽK in a ex, Port Sanace chrupu	FLM FBI přes LM LM+TAP blok LM, PM OM, LM, FLM, FLM FLM	5, 1, 3 7 2 2, 2, 3 2, 2, 5, 9, 2 9	
1 x MPS III 1 x MPS VI	AT, OMS Karpální tunel	FBI přes LM LM	8 11	

Pacient MPS II sanace chrupu



Pacient MPS II sanace chrupu

Snímek zveřejněn se souhlasem rodičů



Kazuistika

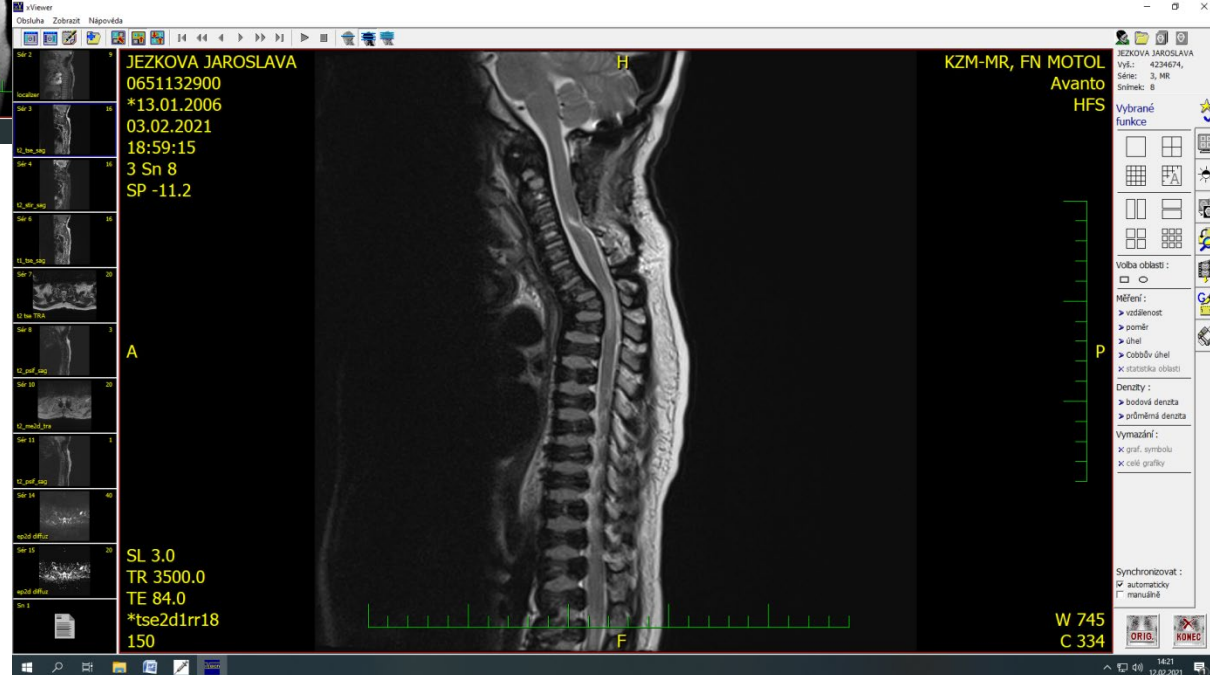
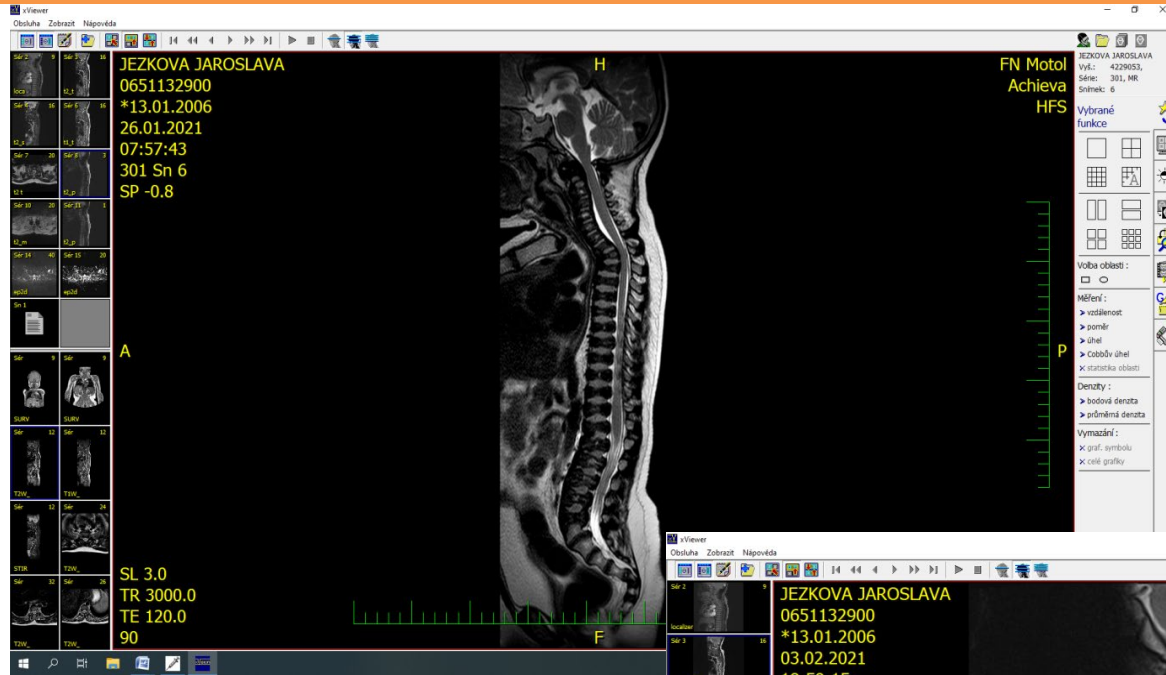
15 let dívka s MPS IV

- Dvojče B, v kojeneckém věku dysplázie kyčlí, do 18 měsíce normální PMV
- Ve 4 letech stanovena diagnóza MPS IV, mutace c.1156c (malý vzrůst, dysmorfie skeletu, nedoslýchavost, zpomalení PMV)
- Od 2018 enzymoterapie ERT Vimizin 1x týdně, Port
- Dispenzarizace: metabolická ambulance, ortopedie, ORL, foniatrye, neurologie, rehabilitace, kardiologie spondylochirurgie
- Operace: 5x ortopedická korekce deformit DK,AT, inserce gromet,
- 10/2020 prodělala Covid 19
- 2/2021 spondylochirurgická stabilizace C páteře
- 11/2021 apendikovesikostomie Mitrofanoff

Kazuistika

- 2/2021 indikovaná spondylochirurgická operace
- **MRI přeoperačně** 26/1.2021- úhlovitá kyfotizace C páteře přechodu, obraz atlanto-okcipitální instability, hypoplázie dentu C2, zúžení páteřního kanálu v úrovni C1-C3 na 10 mm. C4-C7 na 13 mm, úhlovitá kyfotizace v oblasti C-Th přechodu na 8 mm, bez známek myelopatie, intervertebrální foramina difúzně úzká
- **Předoperační ECHO**: myxomatózní mitrální chlopeč bez regurgitace, aortální insuficience málo významná
- **Anestézie**: intubace flexibilním bronchoskopem přes LM, invazivní zajištění, pronační poloha
- **Operace** 3/2 2021: Laminektomie C1, okcipitocervikální fixace C0-C2-C3-C4, Virage/MESAmini, zadní déza C0-C4 aloštěpy, po výkonu plánovaně na ARO
- Extubace bez komplikací, hybnost HK zachována, anestezie od manubria sterni, hybnost DK 0, chabá paraplegie.
- **Kontrolní MRI** 3/2 2021- vyhovující postavení v operované oblasti, bez stenózy páteřního kanálu, bez epidurálního hematomu, **nově v oblasti C/Th přechodu myelopatie (C7-Th1 až Th2/3), suspektní komprese a ischémie.**
- Spondylochirurgická dekomprese nenindikována, terapie kortikosteroidy

Stenóza páteřního kanálu MRI



Závěr

- Skupina pacientů s rozličnými klinickými příznaky a multiorgánovým postižením vyžadující **multidisciplinární péči**
- Zkušený anesteziolog
- **Progrese** onemocnění s věkem
- Potenciální **ohrožení životně důležitých** funkcí
- Zajištění **pooperační péče**

KARIM 2. LF UK a FN Motol

MUDr. Věra Biskupová

MUDr. Jana Pavlíčková

MUDr. Martina Vrabcová

ORL 2. LF UK a FN Motol

MUDr. Michal Jurovčík

KDDL 1. LF UK a VFN

Doc. MUDr. Martin Magner, Ph.D.



Děkujeme za pozornost....