

Doporučení pro vedení anestezie u **Michotondriální cytopatie, Mitochondriální myopatie, Mitochondriální encefalomyopatie**

Název nemoci: Michotondriální cytopatie, Mitochondriální myopatie, Mitochondriální encefalomyopatie

ICD 10: G731.81

Synonyma: Mitochondriální choroby s typickými kombinacemi klinických příznaků: Kearns-Sayreův syndrom, progresivní vnější oftalmoplegie, Pearsonův syndrom, myoklonická epilepsie s „ragged red“ vlákny (MERFF), mitochondriální encefalomyopatie s laktátovou acidózou a epizodami podobnými mozkové příhodě (MELAS), neuropatie s ataxií a retinální pigmentózou, maternálně dědičný Leighův syndrom, Leberova dědičná optická neuropatie, Leighova choroba, poruchy spojené s POLG1, syndromy vyčerpání mtDNA.

Souhrn o nemoci: Ačkoli mitochondrie se podílí na několika metabolických cestách, včetně cyklu trikarboxylových kyselin, močovinového cyklu, oxidace β -mastných kyselin, jejich primární funkce zahrnuje generování adenosintrifosfátu (ATP) prostřednictvím aerobního dýchání. Mitochondriální poruchy jsou geneticky a fenotypově heterogenní skupinou s odhadovaným výskytem 1:4000. Geneticky jde o 13 proteinových podjednotek komplexů dýchacích řetězců I, III, IV a V kódovaných mitochondriální DNA, 22 tRNA a 2 rRNA (mitochondriální kódovaná mitochondriopatie) nebo o jeden z přibližně 1000 jaderně kódovaných proteinů, které jsou důležité pro mitochondriální strukturu a funkci.

Mitochondriálně kódované mitochondriopatie jsou děděny po mateřské linii, zatímco jaderně kódované typy jsou děděny klasickou Mendelovskou dědičností (X-vázanou recesivní, autozomálně recesivní nebo autozomálně dominantní). Nejzávažnější zděděné mitochondriální poruchy, mnohé z nich smrtelné, se projevují již během dětství. Byl však popsán i pozdější výskyt v rané dospělosti. U poruch kódovaných mitochondriální DNA, koexistují společně normální i mutantní mitochondriální DNA. "Heteroplazmie" označuje náhodné rozdíly v poměru mutantní k normální mitochondriální DNA přítomné v cílové tkáni během embryogeneze, což částečně vysvětluje výraznou variabilitu klinických projevů.

Mitochondriopatie jsou obvykle více systémová onemocnění, i když mohou převládat projevy jednotlivých orgánů nebo specifické symptomy. Obvykle jsou postiženy orgány s vysokým energetickým obrátem, jako je centrální nervový systém, svaly, srdce, játra a ledviny. Poškození bioenergetiky ledvin způsobuje tubulární acidózu a abnormality kosterního svalstva, které se prezentují převážně jako dystonie. Dysfagie, pseudoobstrukce a zácpa svědčí o postižení gastrointestinálního traktu. Zrak a sluch mohou být tangovány. Bylo také popsáno postižení endokrinních orgánů, které má za následek diabetes mellitus, hypoparatyreoidismus, hypotyreoidismus a gonadální selhání. Záchvaty a ataxie jsou spojeny s myoklonickou epilepsií s „ragged red“ vlákny (MERRF) a encefalopatie je příznakem Leighova syndromu. Typickými patologickými příznaky Leighova syndromu jsou nekrotizující léze v mozku, zejména ve středním mozku a mozkovém kmeni. Klinicky se tento syndrom, který obvykle začíná v prvním roce života, vyznačuje dysfagií, epileptickými

záchvaty, svalovou hypotonií, dystonií, ataxií, oftalmoparézou, kardiomyopatií a respiračním selháním. Demence a příznaky podobné cévní mozkové příhodě jsou hlavními znaky mitochondriální encefalomyopatie s laktátovou acidózou a epizodami podobnými mozkové příhodě (MELAS). Dále je ovlivněn periferní nervový systém, způsobující axonální sensorickou neuropatii. Srdeční postižení zahrnuje hypertrofickou kardiomyopatii (pozorovanou u MELAS a Leighova syndromu) nebo poruchy převodního systému srdce, dilatační kardiomyopatii a pre-excitační syndrom.

Iniciálními příznaky forem nastupujících v dospělosti jsou obvykle progresivní posturální svalová slabost / intolerance cvičení, smyslová nervová ztráta sluchu, ptóza, oftalmoparéza, selhání barevného nebo nočního vidění a zhoršení ataxie. Jaterní nedostatečnost a ledvinní postižení je běžnou součástí syndromu Toni-Debre-Fanconi (především u dětí).

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

Implantace kardiostimulátoru, extrakce katarakty, zavedení kochleárního implantátu, biopsie svalů a kůže, ortopedická chirurgie, břišní chirurgie.

Typ anestezie

Anestetická léčba pacientů s mitochondriálními poruchami je náročná. Ačkoli byli pacienti historicky vystaveni mnoha různým anestetickým technikám bez nepříznivých důsledků, není jasné, jaký druh anestézie je výhodnější. Výběr anestezie tedy závisí na typu operace, komorbiditách a dalších faktorech.

Na základě dostupných údajů neexistuje souvislost s maligní hypertermií, která je založena na změněném metabolismu vápníku v buňkách. Nicméně anestetická léčba by mohla spustit metabolické změny, které se podobají epizodám podobným MH. Takové epizody jsou však vzácné a ve většině případů nesouvisejí s anestezí.

Spinální anestezie pomocí bupivakainu a tetracainu byla bezpečně používána bez reziduálních neuromuskulárních abnormalit. Epidurální analgezie může během porodu zabránit život ohrožující laktátové acidóze. Vzhledem k možnému snížení mitochondriální syntézy ATP a snížení enzymatických aktivit dýchacího řetězce, by se však měla používat lokální anestetika opatrně. Regionální anestézie není kontraindikována. V těchto případech je velice důležité diskutovat o konkrétních rizicích a výhodách s pacientem a zúčastněnými zdravotnickými pracovníky.

Celková anestézie pomocí intravenózních, inhalačních anestetik a nedepolarizujících svalových relaxancií byla hlášena jako bezpečná. Nicméně, většina anestetik má tlumivé účinky na mitochondriální funkci. Dlouhodobá anestézie (> 48 hodin) a dávky propofolu přesahující 4 mg/kg/h [66 µg/kg/min] zvyšují riziko mitochondriální dysfunkce, monitorování hladin laktátu se proto důrazně doporučuje. U vnímavých osob může i kratší doba trvání anestézie způsobit dysfunkci. Benzodiazepiny byly hlášeny jako bezpečné v jednotlivých případech. Mnoho pacientů užívá benzodiazepiny v rámci chronické terapie a prevenci epileptických záchvatů po celá desetiletí bez jakýchkoli problémů. Z důvodu jejich potenciálního negativního dopadu na metabolismus jater by však benzodiazepiny měly být dávkovány s opatrností. Byla popsána zvýšená citlivost na sedativa, hypnotika a opioidy. Pro menší chirurgické výkony je ketamin dobrou alternativou.

Nejsou k dispozici žádné zprávy o použití analgosedace. U pacientů s pokročilým stádiem nemoci (kardiopulmonální postižení, svalová slabost, ketóza), by měla být analgosedace provedena pouze po pečlivém vyhodnocení individuálního rizika, zejména respiračního selhání a aspirace.

Nezbytná doplňková předoperační vyšetření (vedle standardní péče)

Laboratorní vyšetření hladin glukózy, laktátu, elektrolytů, jaterních enzymů a kreatinkinázy by mělo být u mitochondriopatií součástí předoperačního vyšetření. Hladiny biotinidázy se během infekce snižují a mohou vyžadovat substituci biotinem.

Mělo by být dále provedeno posouzení stupně poškození pohybového aparátu a neurologického poškození, včetně zhodnocení dýchacích a polykacích reflexů.

Měření svalové reakce-schopnosti na změny oxygenace během a po arteriální okluzi na předloktí, poskytuje snadno proveditelný screeningový test, který detekuje tangovaný metabolismus kyslíku. Během a po arteriální okluzi, kterou lze provést turniketem, se registruje deoxy [Hb + Mb] a oxy [Hb + Mb] hemoglobin. Pacienti s mitochondriální myopatií vykazují alterovanou oxygenační odezvu během a po arteriální okluzi, což může být nápomocné ke zhodnocení individuálního poškození pacientů.

Vyhodnocení plicních funkcí (spirometrie, MIP, MEP) a analýza krevních plynů pomáhá zhodnotit plicní funkce.

Mělo by být provedeno 12-ti svodové EKG, abychom vyloučili pre-excitační syndromy a poruchy vedení (zejména Wolff-Parkinson-White syndrom).

Funkce jater a jaterní mitochondriální redoxní potenciály mohou být měřeny poměrem arteriálních a venózních tělesných ketonů, vypočteným jako poměr acetoacetátu k 3-hydroxybutyrátu. Metabolická dysfunkce v důsledku postižení jater může vést ke změně metabolismu bílkovin, laktátu a glukózy (jako je diabetes).

Předoperační stanovení výchozích laboratorních hodnot může pomoci posoudit závažnost zvýšení hodnot po operaci.

Zvláštní příprava na zajištění dýchacích cest

V současné době nejsou k dispozici žádná data o obtížích se zajištěním dýchacích cest u pacientů s mitochondriální poruchou. Doporučuje se profylaxe antacidů.

Zvláštní příprava před podáním krevních derivátů

Převážná většina pacientů nemá problémy s krvácením. Jaterní postižení by však mohlo vést ke změnám INR. U pacientů s mitochondriálními poruchami byla ve vzácných případech popsána také trombocytopenie a trombocytopenie.

Ačkoli je to relativně kontraindikováno, několik mitochondriopatických pacientů užívá kyselinu valproovou, která by mohla narušit koagulaci krve a prodloužit tak dobu krvácení.

Zvláštní příprava před zahájením antikoagulace

Neexistují důkazy podporující potřebu rutinní antikoagulace. Imobilizace v důsledku svalové slabosti může vyžadovat profylaxi trombózy.

Zvláštní opatření při polohování, transportu a mobilizaci pacienta

Pacienti s mitochondriálními poruchami často trpí celkovou svalovou slabostí, která omezuje jejich kardiopulmonální kapacitu. V důsledku zhoršeného buněčného energetického metabolismu jsou periferní nervy citlivější k riziku vzniku pozičního poškození.

Interakce chronické medikace a anesteziologických agens

V současné době není k dispozici žádná kauzální léčba mitochondriálních poruch.

Kortikosteroidy mohou zvyšovat slabost svalů (steroidní myopatie) - pravděpodobně související s tvorbou ROS indukovanou steroidy a apoptózou.

Kyselina valproátová by se neměla používat, protože blokuje OXPHOS a histon-deacetylázu; fenytoin inhibuje mitochondriální ATPázu. Přestože je to relativně kontraindikováno, několik pacientů užívá kyselinu valproovou z antiepileptické indikace. U pacientů s POLG1 je však kyselina valproová absolutně kontraindikována.

Léky s bradykardizujícím účinkem, jako je amiodaron a beta-blokátory, musí být používány s maximální opatrností. Navíc bylo hlášeno, že karvedilol inhibuje komplex 1 respiračního řetězce. Amiodaron a tetracykliny inhibují β -oxidaci.

Komplex 1 respiračního řetězce také inhibují biguanidy, thiazolidindiony, fibráty, statiny, haloperidol, chlorpromazin, quetiapin, risperidon a chloramfenikol.

Anesteziologický postup

Vzhledem k prodloužené době vyprazdňování žaludku a sníženým bulbárním reflexům se doporučuje modifikovaný rychlý úvod do anestezie (RSI) bez sukcinylcholinu. Podávání H₂-antagonistů nebo inhibitorů protonové pumpy před anestézií by nemělo být u akutních případech zvažováno.

Z důvodu zvýšené citlivosti by hypnotika a opioidy měly být dávkovány s opatrností. Propofol byl používán bezpečně u velkého počtu pacientů. Je však potřeba se vyhnout dlouhodobé aplikaci (> 48 hodin) propofolu. Byly použity i inhalační anestetika. Sevofluran byl uváděn jako bezpečný u pacienta s myoklonickou epilepsií a „ragged red“ vlákny. U pacienta s Leighovým syndromem a již existujícími respiračními abnormalitami, vedla anestezie s použitím propofolu k indukci a desfluranu k vedení anestezie, k neúspěšnému weaningu a smrti. Kombinace dříve existujícího defektu oxidativní fosforylace a pooperačně zvýšených zánětlivých mediátorů, které jsou inhibitory mitochondriálního transportního řetězce elektronů, pravděpodobně sehrála hlavní roli ve fatálním výsledku tohoto případu.

Depolarizující svalová relaxancia jsou přísně kontraindikována kvůli riziku hyperkalemické srdeční zástavy. Atrakurium a vekuronium v nízkých dávkách s pečlivým sledováním TOF jsou výhodné. Některé kazuistiky naznačují, že postižený sval je přecitlivělý na mivakurium.

Všechny mitochondriální myopatie vyžadují přísný perioperační management glykémie, aby se zabránilo jednak hypo-, ale také hyperglykémii, která vede k laktátové acidóze. Měla by být zajištěna rovněž rovnováha elektrolytů.

Nadměrné předoperační lačnění, metabolický stres a bolest by měly být minimalizovány.

Akutní laktátová acidóza může být snížena intravenózním podáním dichloracetátu, který stimuluje pyruvátdehydrogenázu k přeměně laktátu na pyruvát. Vzhledem k vedlejším účinkům, které způsobují periferní neuropatii, se však nedoporučuje léčit chronickou laktátovou acidózu.

Zvláštní či doplňující monitorace

Důrazně se doporučuje přísná kontrola tělesné teploty. Při mitochondriální nemoci je často narušena autonomní regulace, včetně teploty. Pooperační třesavka zvyšuje energetické nároky na organismus. Všechny podávané tekutiny by měly být zahřáté na tělesnou teplotu.

Monitorování neuromuskulární blokády je vysoce doporučeno, pokud je použito jakékoli svalové relaxans. Vyhodnocení bazálních hodnot před aplikací svalového relaxace je důležité.

Mělo by se zvážit preventivní připojení externího kardiostimulátoru / defibrilátoru k pacientům kvůli zvýšenému riziku abnormalit srdečního vedení. Externí defibrilátor / kardiostimulátor by měl být okamžitě k dispozici.

Důrazně se doporučuje pečlivé sledování hodnot laktátu. Hodnocení hladin kreatinkinázy by rovněž mělo být prováděno často.

V závislosti na stadiu onemocnění a typu chirurgického zákroku, se doporučuje pokročilé monitorování, jako je arteriální kanylace, „stroke volume variation“, zajištění centrálního žilního katetru nebo transezofageální echokardiografie (TEE). V případě kardiomyopatie se doporučuje konzultace s kardiologem. U těchto pacientů by mělo být zváženo TEE monitorování nebo zavedení plicnicového katetru.

Možné komplikace

U pacientů s mitochondriálními poruchami existuje vysoké riziko respiračního selhání a aspirace v důsledku svalové slabosti.

Sukcynylcholinu bychom se měli vyhnout hlavně kvůli riziku hyperkalémie.

U nedepolarizujících svalových relaxancií je trvání účinku prodlouženo.

Pacienti s mitochondriálními poruchami jsou vysoce citliví na hypnotika, opioidy a sedativa. U pacientů se zachovalým spontánním dýcháním se zvláště doporučuje opatrné používání opioidů, protože další zhoršení regulace dýchání může vést k respirační acidóze a zhoršit tak základní metabolickou acidózu.

Pacienti by měli být po operaci sledováni na jednotce intenzivní péče. Propuštění může být zpožděno.

Pooperační péče

Stupeň pooperačního sledování závisí na chirurgickém zákroku a stavu pacienta před operací.

Pooperační přijetí na jednotku intenzivní péče by mělo být předem naplánováno. Doporučuje se monitorování 24 hodin.

Je třeba se vyhnout dlouhodobé imobilizaci.

Pokud je nutná pooperační ventilace, měl by být zahájen rychlý a agresivní weaning a měla by být upřednostňována neinvazivní ventilace. Důkladné sledování respiračních funkcí je nezbytné.

Analýza arteriálních krevních plynů by měla být pečlivě sledována a korigována.

Pro nízkou jaterní mitochondriální aktivitu, fagocytózu Kupfferovými buňkami a pokles aktivity retikuloendoteliálního systému, je pooperační infekce pravděpodobná.

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

Uvádíme ty, které jsou způsobené nemocí, což může poskytnout nástroj k rozlišení mezi vedlejším účinkem anestezie a projevem vlastního onemocnění.

Kritickým bodem je udržení dostatečné oxygenace za všech okolností, protože hypoxie může vést ke zhoršení již existující metabolické acidózy.

Ambulantní anestezie

Ambulantní anestezii je třeba se vyhnout, pokud není možné zajištění prodlouženého pooperačního dohledu v případě nutnosti.

Porodnická anestezie

Regionální anestezie může snížit spotřebu kyslíku během porodu o 25 %. Bylo popsáno, že epidurální anestézie snižuje koncentraci laktátu v séru během císařského řezu. Elektivní císařský řez by měl být indikován u pacientek s dušností při mírné námaze a dekompenzovanou laktátovou acidózou.

Reference:

1. Shipton EA, Prosser DO. Mitochondrial myopathies and anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2004; 21:173-178
2. Klingler W, Lehmann-Horn F, Jurkat-Rott K. Complications of anaesthesia in neuromuscular disorder. *Neuromuscular Disorders* 2005; 15: 195-206
3. Niezgodna J, Morgan PG. Anesthetic considerations in patients with mitochondrial defects. *Pediatric Anaesthesia* 2013; 23:785-793
4. Finsterer J, Segall L. Drugs interfering with mitochondrial disorder. *Drug and Chemical Toxicology* 2010; 33(2):138-151
5. Muravchick S. Clinical implications of mitochondrial disease. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2008; 60:1553-1560
6. Sasano N, Fujita Y, So M, Sobue K, et al. Anesthetic management of a patient with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) during laparotomy. *J Anesth* 2007; 21:72-75
7. Maurtua M, Torres A, Ibarra V, et al. Anesthetic management of an obstetric patient with MELAS syndrome: case report and literature review. *International Journal of Obstetric Anesthesia* 2009; 17:370-373
8. Muravchick S, Levy RJ. Clinical implications of mitochondrial dysfunction. *Anesthesiology* 2006; 105:819-37
9. Foolitt EJ, Sinha MD, Raiman JAJ, et al. Mitochondrial disorders and general anaesthesia: a case series and review. *British Journal of Anaesthesia* 2008
10. Driessen JJ. Neuromuscular and mitochondrial disorders: what is relevant to the anaesthesiologist? *Curr Opin Anaesth* 2008; 21:350-355
11. Gurrieri C, Kivela JE, Bojanic K, et al. Anesthetic considerations in mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke like episodes syndrome: a case series. *Can J Anesth* 2011; 58:751-763
12. Nielsen TH, Bindslev TT, Pedersen SM, et al. Cerebral energy metabolism during induced mitochondrial dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013; 57:229-235
13. Kotzailias N, Finsterer J, Zellner M, Marsik C, Dukic T, Jilma B. Platelet function in mitochondrialopathy with stroke and stroke like episodes. *Thromb Haemost* 2004; 91:544-52
14. Abdallah C. Considerations in perioperative assessment of valproic acid coagulopathy. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2014; 10:7-9
15. Ibanez C, Fernandez-Gonzalez H. Emergency anesthesia in a woman with mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2011; 58(9):585-7
16. Boone J, Celie B, Dumortier J, et al. Forearm muscle oxygenation responses during and following arterial occlusion in patients with mitochondrial myopathy. *Respir Physiol Neurobiol* 2014; 190:70-5
17. Grattan-Smith PJ, Shield LK, Collins KJ. Acute respiratory failure precipitated by general anesthesia in Leigh's syndrome. *J Child Neurol* 1990; 5:137-41
18. Casta A, Quackenbush EJ, Houck C, et al: Perioperative white matter degeneration and death in a patient with a defect in mitochondrial oxidative phosphorylation. *Anesthesiology* 1997; 87:420-5

Datum poslední úpravy: březen 2015 (přeloženo duben 2020)

Toto doporučení bylo připraveno:

Autoři

Kerstin Hoppe, Anaesthesiologist, University of Frankfurt, Germany
hoppekerstinmed@t-online.de

Spoluautoři

Rainer Plunien, Anaesthesiologist, University of Ulm, Germany

F. Lehmann-Horn, Division of Neurophysiology, University of Ulm, Germany

Karin Jurkat-Rott, Division of Neurophysiology, University of Ulm, Germany

Michael Gösele, Department of Neuroanaesthesiology, University Hospital Ulm-Günzburg, Germany

Werner Klingler, Department of Neuroanaesthesiology, University Hospital Ulm-Günzburg, Germany

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

Toto doporučení bylo recenzováno:

Recenzenti

Peer Recenzent 1

Elizabeth Frost, Anaesthesiologist, Mount Sinai Medical Center, New York, USA
elzfrost@aol.com

Peer Recenzent 2

Mark Tarnopolsky, Division of Neurology, Department Pediatrics and Medicine, McMaster University Medical Center, Ontario, Canada
tarnopol@mcmaster.ca

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

Překladatel:

Martina Klincová, anesteziolog, Klinika dětské anesteziologie a resuscitace, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno, Česká republika
klincova.martina@smai.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/>

