

Doporučení pro vedení anestezie u **Multiminicore disease**

Název nemoci: Multiminicore disease = onemocnění malých jader

ICD 10: G71.2

Synonyma: MmD, Multi-minicore onemocnění, Minicore myopatie, Multicore myopatie, Multi-minicore myopatie, Minicore myopatie s mírným postižením rukou, prenatální nástup minicore myopatie s artrogrypózou, Minicore myopatie s vnější oftalmoplegií, Multicore myopatie s vnější oftalmoplegií, Multiminicore onemocnění s vnější oftalmoplegií, SEPN1-spojená kongenitální svalová dystrofie, syndrom rigidní páteře, rigidní svalová dystrofie páteře.

MmD – nejběžnější užívané synonymum zavedené po specializovaných seminářích Evropského neuromuskulárního centra (1, 2) - bude použito v tomto článku.

Souhrn o nemoci: Počet synonym uvedených výše odráží velkou variabilitu v histologických nálezech, klinické penetraci, jakož i v genetické heterogenitě této poruchy. MmD je jednou z vrozených myopatií (celková skupinová prevalence 3,5 - 5,0: 100 000 v dětské populaci), recesivně dědičná a morfologicky definovaná přítomností několika malých, dobře ohraničených oblastí postrádajících oxidační aktivitu a oxidační barvení v histopatologickém obraze ze svalové biopsie. Na rozdíl od onemocnění centrálních jader „Central Core Disease“ (CCD), jsou malé jádérka „minicores“ mnohonásobná, excentrická a prodlužují se pouze na krátkou vzdálenost podél dlouhé osy svalového vlákna.

Bylo identifikováno několik klinických forem: „klasická forma“, „minicore myopatie s vnější oftalmoplegií“, „minicore myopatie s mírným postižením rukou“ a „prenatální nástup minicore myopatie s artrogrypózou“ (3).

„Klasická forma MmD“ - dříve nazývaná také „syndrom rigidní páteře“ nebo „rigidní svalová dystrofie páteře“ – se prezentuje v dětství hypotonií, zpoždění v dosahování motorických milníků (i když většina dětí je schopna samostatně chodit do 2,5 roku), potížemi v krmení a facies myopatica. Oftalmoparéza je v této formě vzácná. Svalová slabost postihuje hlavně flexory trupu a krku, je spojena s rigiditou páteře a sekundárně vede k progresivní skolióze, laterální odchylce trupu a závažnému restriktivnímu plicnímu poškození do druhé dekády věku. To může vyžadovat neinvazivní ventilaci, a to i u stále ambulantně léčených pacientů. Sekundární porucha funkce pravé komory se často vyvíjí záhy. V řadě těchto závažných případů situace zůstává stabilní v pozdním dětství a mnoho z nich stále chodí do dospělosti, navzdory výše uvedeným problémům a požadavku na asistovanou ventilaci.

Zobrazování svalstva pomocí MRI ukazuje na selektivní postižení stehenních svalů, přičemž významně jsou postiženy adduktory, m. sartorius a m. biceps femoris a relativně ušetřeny jsou m. rectus femoris a m. gracilis. (4). Tento fenotyp souvisí s několika mutacemi v genu pro selenoprotein-N1 (gen SEPN1, chromozom 1p36-p35), což je protein lokalizovaný v endoplazmatickém retikulu, který funguje jako modifikátor aktivity toku vápníku RYR receptoru, chrání buňky před poškozením způsobeným kyslíkovými volnými radikály, a

pravděpodobně zásadní je v myogenezi před narozením. Další – byť vzácnou – genetickou příčinou jsou mutace v genu MYH7 kódující protein beta myosin těžkého řetězce (5).

Jiné, méně závažné klinické formy jsou výsledkem recesivních mutací v genu RYR1 (chromozom 19q13.1) kódujícího kanál uvolňující vápník ze sarkoplasmatického retikula (5,038 aminokyselin - 106 exonů) a podílející se na náchylnosti k maligní hypertermii. Zdá se, že jsou spíše součástí klinického spektra než skutečnými odlišnými entitami. Klinické příznaky zahrnují vnější oftalmoparézu spojenou, či nikoliv, s proximální a axiální slabostí a mírným až středně závažným postižením dýchacích funkcí a bulbárním postižením; některé formy mají slabost bederního pletence jako převládající kliniku, více či méně izolovanou. Respirační postižení je mírné nebo chybí a zhoršení srdečních funkcí se vyskytuje u MmD souvisejících s RYR1 mutací jen zřídka. Primární kardiomyopatie nejsou typickým znakem ani MmD spojeného se SEPN1, nýbrž u RYR1 MmD, ale byly hlášeny u MmD s jiným genetickým pozadím (6).

Vzorec selektivního postižení svalů na MRI je odlišný od MmD v důsledku mutací SEPN1 a srovnatelný se selektivním vzorcem postižení nalezeným v CCD (7). Nyní je jasné, že svalová MRI je silným prediktorem postižení RYR1 (8).

Variabilní klinické spektrum se odráží v počtu recesivních homozygotních a složených heterozygotních mutací v genu RYR1. U MmD se mutace (missense, nonsense a sestřihové mutace, stejně jako delece a duplikace) zdají být distribuovány v obrovském genu RYR1, z nichž některé mohou být patologické i v heterozygotním stavu; ale nejčastěji musí být homozygotní, aby dostatečně změnili funkční vlastnosti RYR. U CCD a MH se zjistilo, že dominantně zděděné mutace (nejčastěji typu missense) se shlukují do 3 „hot spot“ oblastí (MHS / CCD oblast 1, 2 a 3).

Někteří pacienti s MmD jsou klinicky i histologicky obtížně odlišitelní od dominantně zděděného CCD. Vykazují mírnou, neprogresivní nebo pomalu progresivní slabost v bederním pletenci a osově svalovině, a mnohonásobně větší léze nebo „multicores“ na histologii jako druh kontinua s histopatologickými nálezy CCD. Proto je možné rozlišovat mezi MmD a CCD pouze na základě komplexního klinického, radiologického (MRI), histopatologického a genetického posouzení.

Medicína se stále vyvíjí



Možná nová 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

Korekce skoliózy, operace strabismu, zavedení PEG, orchidopexe, svalová biopsie.

Typ anestezie

U MmD, především u forem s mutacemi v SEPN1, jsou hlavní obavy anesteziologů axiální slabost, skolióza, závažné restriční onemocnění plic s možným cor pulmonale a riziko pooperačních plicních komplikací. Vzhledem k úbytku svalů a riziku rabdomyolýzy vyvolané anestézií, je sukcinylcholin kontraindikován i pro rychlý úvod do anestezie (RSI). Vnímavost k MH nebyla hlášena u forem MmD s mutacemi v SEPN1.

U pacientů s MmD v důsledku mutací v genu RYR1, je však zvýšené riziko maligní hypertermie. I když je tato asociace méně zdokumentována než u CCD a riziko je menší, bylo hlášeno několik klinických MH krizí u těchto pacientů. Proto je nutné vyhnout se inhalačním halogenovaným anestetikům a sukcinylcholinu. Totální intravenózní anestézie (TIVA) s propofolem, opioidy a v případě potřeby nedelarizujícími neuromuskulárními blokátory je anestetická technika volby. Používání dexmedetomidinu (a +/- ketaminu) pro procedurální sedaci je hlášeno jako bezpečné (9). Bylo hlášeno provedení i nekomplikovaných epidurálních anestézií a periferních (především femorálních) nervových blokad pomocí bupivakainu a ropivakainu (10,11).

Obdobně, pokud není známo genetické pozadí u pacienta s MmD – jak je tomu u většiny případů – je nutná beztriggerová anestezie.

Nezbytná doplňková předoperační vyšetření (vedle standardní péče)

Výrazné poškození respiračního systému v důsledku svalové slabosti a / nebo skoliózy je typicky přítomno a podceňováno v klasické formě MmD spojené s mutacemi v SEPN1. U těchto pacientů je reportována noční hypoventilace a desaturace (3). Interkostální pomocné dýchací svaly jsou postiženy více než bránice (12). Vždy musíme očekávat těžké respirační poškození (13). Doporučuje se proto provedení předoperačních testů plicních funkcí, včetně analýzy krevních plynů.

U těchto pacientů se v průběhu času vyvíjí sekundárně po výrazném respiračním postižení i dysfunkce pravé srdeční komory, a proto se doporučuje pravidelné vyšetření srdce pomocí echokardiografie a / nebo jiných testů (13).

Předoperační neurologické konzultace mohou být užitečné z forenzních důvodů. Při velkých operacích se doporučuje nutriční zhodnocení pacienta.

Zvláštní příprava na zajištění dýchacích cest

Nebyl hlášen žádný zvýšený výskyt obtížné intubace. Někteří pacienti s formou související se SEPN1 však mohou mít výrazné kontraktury prodlužující krk.

U pacientů se slabostí faryngo-laryngeálních svalů je zvýšené riziko plicní aspirace.

Doporučuje se předoperační trénink použití neinvazivní přetlakové ventilace (NPPV) a technik asistovaného kašle, pokud je FVC plic <50 % (14). Předoperační nebo perioperační tracheostomie se nedoporučuje, i když FVC je <40 % (15).

Zvláštní příprava před podáním krevních derivátů

Není hlášeno; ale skolióza je často spojena se značnými ztrátami krve. Cochrane review operací skolióz u dětí v roce 2008 dospěla k závěru, že antifibrinolytická léčiva snižují krevní ztráty a množství podaných krevních derivátů. Bylo zjištěno, že aprotinin, kyselina tranexamová a kyselina aminokapronová jsou podobně účinné (16).

Zvláštní příprava před zahájením antikoagulace

Není hlášeno. U pacientů se sníženou pohyblivostí je přítomno vyšší než obvyklé riziko perioperační trombózy.

Zvláštní opatření při polohování, transportu a mobilizaci pacienta

Doporučuje se včasná mobilizace po operaci, aby se zabránilo škodlivým účinkům dlouhodobé imobilizace na svalovou hmotu a sílu. Cvičením vyvolaná myalgie může vyžadovat analgetickou léčbu (6).

Interakce chronické medikace a anesteziologických agens

Není hlášeno.

Anesteziologický postup

Propofol, midazolam, opiody a ketamin byly použity bez komplikací. Při podávání mivakuria dospělým a dětem byl hlášen normální průběh neuromuskulární blokády (17).

Vyhnete se sukcinylcholinu za všech okolností. Vyhnete se inhalační anestezii u všech pacientů s MmD souvisejících s RYR1 a pokud máte pochybnosti o genetickém pozadí. Byly publikovány doporučení Evropské společnosti pro maligní hypertermii (EMHG) pro bezpečnou anesteziologickou léčbu potenciálně MH suspektních pacientů (18). Místní doporučení také musí zahrnovat správnou přípravu anestetického pracoviště a dostupnost dostatečného množství dantrolenu. Umístění filtrů s aktivním uhlím na inspirační a expirační větve anesteziologického okruhu umožňuje, aby byl přístroj tzv. bez zbytkových par inhalačních anestetik do 2 minut (18).

Zvláštní či doplňující monitorace

Sledování teploty a ETCO₂ je povinné. Důrazně doporučované je monitorování neuromuskulární blokády. Doporučuje se také měření předoperační a pooperační hladiny kreatinkinázy (CK).

Možné komplikace

U pacientů s MmD v důsledku mutací genu RYR1 existuje zvýšené riziko maligní hypertermie. Rychlé rozpoznání příznaků je nezbytné. EMHG nedávno zveřejnila konsensuální dokument o rozpoznání a managementu krize MH (18). U MmD související s mutacemi v SEPN1 se musí očekávat postižení respiračního systému.

Pooperační péče

V klasické podobě se skoliózou a restriktivním poškozením respiračního systému se doporučuje pooperační neinvazivní podporná ventilace NIPPV (neinvazivní intermitentní ventilace pozitivním přetlakem) pomocí nazální masky, nebo BIPAP (bilevel ventilace pozitivním tlakem v dýchacích cestách) pomocí nazální nebo obličejové masky. Pokud je to možné, použijte domácí zařízení pacienta.

Ve stejné skupině MmD se doporučuje extubace přímo do NIPPV / BIPAP, pokud je FVC plic <50% předpokládané a u pacientů používajících NIPPV / BIPAP před operací (13).

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

Námahová rabdomyolýza způsobená cvičením ve vlhkém a horkém klimatu je občas spojena s mutací RYR1 (19).

Ambulantní anestezie

Možná u pacientů se stabilním onemocněním bez poškození dýchacích cest. Prolongovaná monitorace příznaků MH není potřebná, pokud byla použita beztriggerová anestézie.

Porodnická anestezie

U vrozených myopatií bylo hlášeno zhoršení slabosti během těhotenství nebo po něm (20).

Reference:

1. Jungbluth H, Beggs A, Bonnemann C et al: 111th ENMC International workshop on Multimicore Disease, 2nd International MmD Workshop, 9–11 November 2002, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2004;14:754–766
2. Jungbluth H, Muntoni F, Ferreira A et al. Core Myopathy consortium: 150th ENMC International Workshop: core Myopathies, 9–11th March 2007, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2008;18:989–996
3. Ferreira A, Estournet B, Chateau D et al. Multi-minicore disease – searching for boundaries: phenotype analysis of 38 cases. *Ann Neurol* 2000;48:745–57
4. Mercuri E, Talim B, Moghadaszadeh B et al. Clinical and imaging findings in six cases of congenital muscular dystrophy with rigid spine syndrome linked to chromosome 1p (RSMD1). *Neuromuscul Disord* 2002;12:631–638
5. Cullup T, Lamont PJ, Cirak S et al. Mutations in MYH7 cause Multi-minicore (MmD) with variable cardiac involvement. *Neuromuscul Disord* 2012;12:1096–104
6. Jungbluth H, Sewry CA, Muntoni F. Core myopathies. *Semin in Ped Neurol* 2011;18:239–249
7. Jungbluth H, Davis MR, Müller C et al. Magnetic resonance imaging of muscle in congenital myopathies associated with RYR1 mutations. *Neuromuscul Disord* 2004;14:785–90
8. Fili L, Winklhofer S, Andreisek G, Del Grande F. Imaging of myopathies. *Radiol Clin North Am* 2017;55:1055–1070
9. Naguib A, McKee C, Phillips A, Tobias JD. Dexmedetomidine as the primary anesthetic agent during cardiac surgery in an infant with a family history of malignant hyperthermia. *Saudi J Anaesth* 2011;5:426–429
10. Sethuraman M, Neema PK, Rathod RC. Combined monitored anesthesia care and femoral nerve block for muscle biopsy in children with myopathies. *Paediatr Anaesth* 2008;18: 91
11. Saito O, Yamamoto T, Mizuno Y. Epidural anesthetic management using ropivacaine in a parturient with multi-minicore disease and susceptibility to malignant hyperthermia. *J Anesth* 2007;21:113
12. Rimmer KP, Whitelaw WA. The respiratory muscles in multicore myopathy. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:227–231
13. Jungbluth H. Multi-minicore disease. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:31–45
14. Birnkrant DJ, Panitch HB, Benditt JO et al. American College of Chest Physicians Consensus Statement on respiratory and related management of patients with Duchenne muscular dystrophy undergoing anesthesia or sedation. *Chest* 2007;132: 997–1986
15. Payo J, Perez-grueso FS, Fernandez-Baillo N, Garcia A. Severe restrictive lung disease and vertebral surgery in a pediatric population. *Eur Spine J* 2009;18:1905–1910
16. Tzortzopoulou A, Cepeda MS, Schumann R, Carr DB. Antifibrinolytic agents for reducing blood loss in scoliosis surgery in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;3,CD006883
17. Münster T, Schmitt HJ. Mivacurium in multicore disease. *Anesth Int Care* 2006;34:401
18. www.emhg.org. Recommendations. February 27, 2018: Perioperative management of MH suspected or susceptible patients. February 27, 2018: Preparation of anaesthetic workstations for MH suspected or susceptible patients. December 30, 2017. Management of a malignant hyperthermia crisis. <https://www.emhg.org/recommendations-1/2018/2/27/perioperativemanagement-of-mh-suspected-or-susceptible-patients>
19. Sambuughin N, Capacchione J, Blokhin A et al. The ryanodine receptor type 1 gene variants in African American men with exertional rhabdomyolysis and malignant hyperthermia susceptibility. *Clin Genet* 2009;76:564–568
20. Rudnik-Schöneborn S, Glauner B, Röhrig D et al. Obstetric aspects in women with facioscapulohumeral muscular dystrophy, limb-girdle muscular dystrophy, and congenital myopathies. *Arch Neurol* 1997;54:888–894.

Datum poslední úpravy: červen 2019 (přeloženo duben 2020)

Toto doporučení bylo připraveno:

Autoři

Luc Heytens, Anaesthesiologist, University Hospital Antwerp, Belgium

Luc.Heytens@ua.ac.be

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

Toto doporučení bylo recenzováno:

Recenzenti

Recenzent 1

Heinz Jungbluth, Paediatrician, St Thomas' Hospital London, United Kingdom

Heinz.Jungbluth@gstt.nhs.uk

Recenzent 2

Hubert J. Schmitt, Anaesthesiologist, University Hospital Erlangen, Germany

Hubert.schmitt@kfa.imed.uni-erlangen.de

Editorial review 2019

Tino Münster, Department of anaesthesiology and intensive care medicine, Hospital Barmherzige Brüder, Regensburg, Germany

Tino.Muenster@barmherzige-regensburg.de

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

Toto doporučení bylo přeloženo do českého jazyka:

Překladatel:

Martina Klincová, anesteziolog, Klinika dětské anesteziologie a resuscitace, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno, Česká republika

klincova.martina@smi.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/>