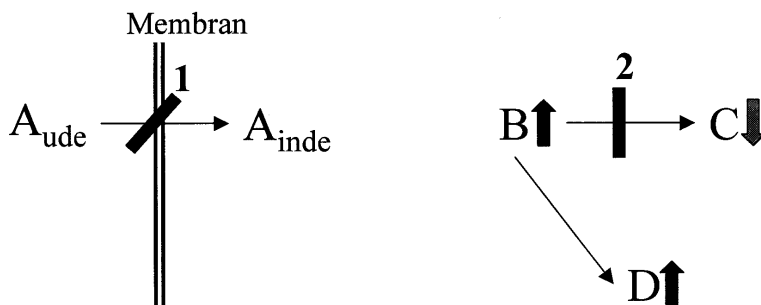


Medfødte stofskiftesygdomme (IEM) - vejledning for anæstesi

IEM er arvelige sygdomme i stofskiftet. En IEM er oftest forårsaget af et defekt enzym, men andre årsager er defekt vitaminomsætning, transportprotein eller subcellulær lokalisation af enzym (se figur 1).

Figur 1 Årsager til IEM



Ved (1) er der tale om defekt transportprotein eller defekt mærkning af enzymet med efterfølgende abnorm subcellulær lokalisation. Resultatet bliver en abnorm lille koncentration af A_{inde}. Ved (2) har enzymet som omsætter substratet B til produktet C nedsat aktivitet. Årsager kan være en defekt i selve enzymet, i en co-faktor for enzymet eller fravær af enzymet. Defekten forårsager ophobning af B (og evt. D) og mangel på C.

Der er 3 hovedgrupper af defekter.

1) *Defekt omsætning af små molekyler.* Klinisk ses intoksikation efter symptomfrit interval eller efter intermitterende forløb. Debut er akut med encefalopati, dehydrering, syre-base forstyrrelser, høj ammonium etc.

Eksempler:

Organiske acidæmier	defekt nedbrydning af aminosyrer
Urinstofcyklus defekter	defekt clearance af nitrogen med forhøjet ammonium
Galactosæmi, fruktosæmi	defekt nedbrydning af karbohydrater

2) *Energimangel.* Klinisk ses akut debut med hypoglykæmi og laktatacidose

Eksempler: Glykogenoser, fedtoxiationsdefekter, defekter i glukoneogenese, mitokondriesygdomme

3) *Defekt dannelse eller nedbrydning af komplekse molekyler.* Klinisk ses langsom progression, evt. dysmorf.

Eksempler:

MPS1	lysosomal aflejringssygdom
Zellweger	peroximal sygdom
CDG	Kongenitte defekter i glukosylering

Symptomer vil i de første to grupper ofte opstå ved øget katabolisme samt ved øgede krav til energiproduktion: infektioner, vaccinationer, feber, faste, opkastninger, anæstesi, operationer etc.

Børn med IEM fra alle tre grupper af IEM bør evalueres grundigt forud for anæstesi, som må planlægges nøje i samarbejde med Center for Medfødte Stofskiftesygdomme: Allan M Lund 35451303; Sabine Grønberg 35456382; Mette Ørngrøn

Symptomer i den sidste gruppe er oftest langsomt progredierende, men akutte, livstruende situationer kan opstå under anæstesi.

Patienter, hvis kliniske manifestationer inkluderer myopati har risiko for at udvikle malign hypertermi, og der bør tages hensyn til dette ved valg af anæstesimiddel. Det drejer sig især om sygdomme fra gruppe 2, herunder specielt fedtsyreoxidaationsdefekter og mitokondriesygdomme. Børn med fedtsyreoxidaationsdefekter har også risiko for at udvikle rhabdomyolyse i forbindelse med anæstesi – risikoen kan stort set elimineres ved de tiltag, der er nævnt nedenfor under sygdomme fra gruppe 1 og 2.

Anæstesiologiske forhold ved sygdomme fra gruppe 1 og 2:

Ved anæstesitilsyn tjekkes, at barnet i løbet af den sidste uge ikke har været metabolisk dekompenaseret. Hvis det er tilfældet bør anæstesi ikke gennemføres ved elektive indgreb. Børn med infektiøse sygdomme og feber inden for den sidste uge bør heller ikke lægges i anæstesi. Diskuter med Center for Medfødte Stofskiftesygdomme (CIMD), hvilke præoperative prøver, der bør tages. Alle procedurer, der forventes at vare > 30 min diskuteres med Center for Medfødte Stofskiftesygdomme.

Husk om muligt at give evt. specielle ernæringsprodukter, aminosyretilskud og medicin i det sidst tilladte måltid før indgrebet (se diagrammer). Ved længerevarende indgreb (>30 minutter) kan vanlig oral medicin evt. gives som iv medicin under anæstesen – diskuter med CIMD.

Undgå længerevarende faste: se flow-diagrammer for vejledning ved urinstofcyklusdefekter og organiske acidurier (diagram 1) og fedtforbrændingsdefekter samt sygdomme med hypoglykæmi (diagram 2)

- Barnet sættes først på anæstesiprogrammet, gerne om morgenen.
- Operationsgangen oplyses om, at forsinkelser bør undgås af hensyn til både fastetiden og varigheden af glukose 10% infusion (se diagrammer).
- Fastetolerance vil variere individuelt - diskuter med CIMD.
- **BØRN MED IEM KAN DØ AF AT FASTE.** Er der tvivl bør der anlægges venflon og i fasteperioden og under anæstesen indgive glukose 10% i mængder nævnt i tabel 1.
- *Under og efter operationen/undersøgelsen* gives under alle omstændigheder altid IV glukose 10% (tabel 1), indtil barnet selv kan spise.
- Noter nøje på operationsark de mængder, barnet har fået, og om det har fået proteinrige substitutter eller blodprodukter.

Børn med IEM fra alle tre grupper af IEM bør evalueres grundigt forud for anæstesi, som må planlægges nøje i samarbejde med Center for Medfødte Stofskiftesygdomme: Allan M Lund 35451303; Sabine Grønberg 35456382; Mette Ørngrøn

Tabel 1. IV glukose

Alder (år)	Vægt (kg)	Glukose mængde	IV infusion af 10% glukose
0-2		10 mg/kg/min	150 ml/kg/dag
2-6		8 mg/kg/min	120 ml/kg/dag
>6	<30	6 mg/kg/min	90 ml/kg/dag
>6	30-50	4.5 mg/kg/min	67 ml/kg/dag
>6	>50	3 mg/kg/min	45 ml/kg/dag

Ved mindre indgreb/undersøgelser hos børn med god fastetolerance kan man anvende peroral glukosepolymer indtil 1-2 timer før anæstesen (tabel 2 og diagram 1 og 2) og først give IV glucose 10% under indgrebet, men det bør konfereres med CIMD, og det kan ikke anbefales, såfremt forsinkelser på operationsprogrammet kan forventes.

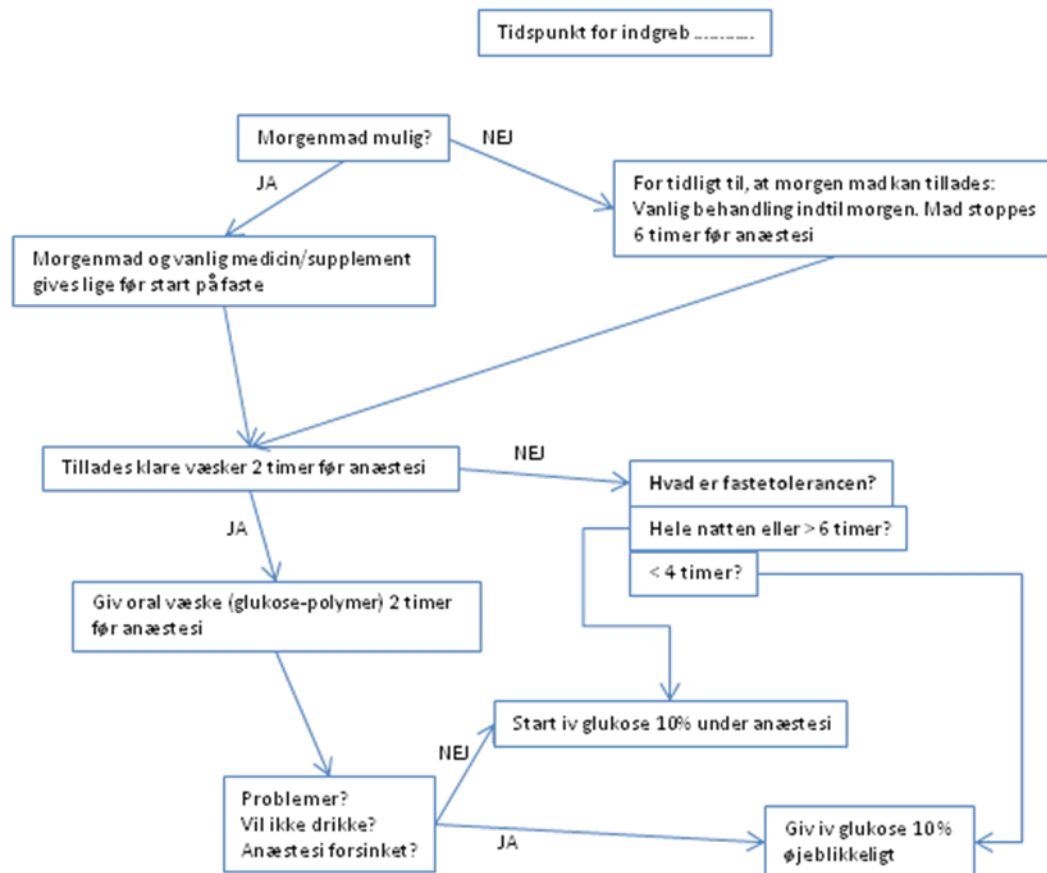
Tabel 2. PO glukose til indgift i fasteperioden/ved enkelt måltid 1-2 timer før indgreb

Alder (år)	Glukose polymer koncentration (g/100ml)	Totalt dags volumen	Volumen i enkelt måltid
0-1	10	150-200 ml/kg	14 ml/kg
1-2	15	95 ml/kg	8 ml/kg
2-6	20	1200-1500 ml	100 ml
6-10	20	1500-2000 ml	150 ml
>10	25	2000 ml	180 ml

Vedr. Mitochondriesygdomme henvises til: De Vries et al. JIMD 2020;43:800-818;
<https://doi.org/10.1002/jimd.12196> og <https://www.mitopatients.org/mitodisease/list-of-medicines>
 Heri nævnes de anæstesi midler, som kan/ikke bør anvendes ved mitochondriesygdomme

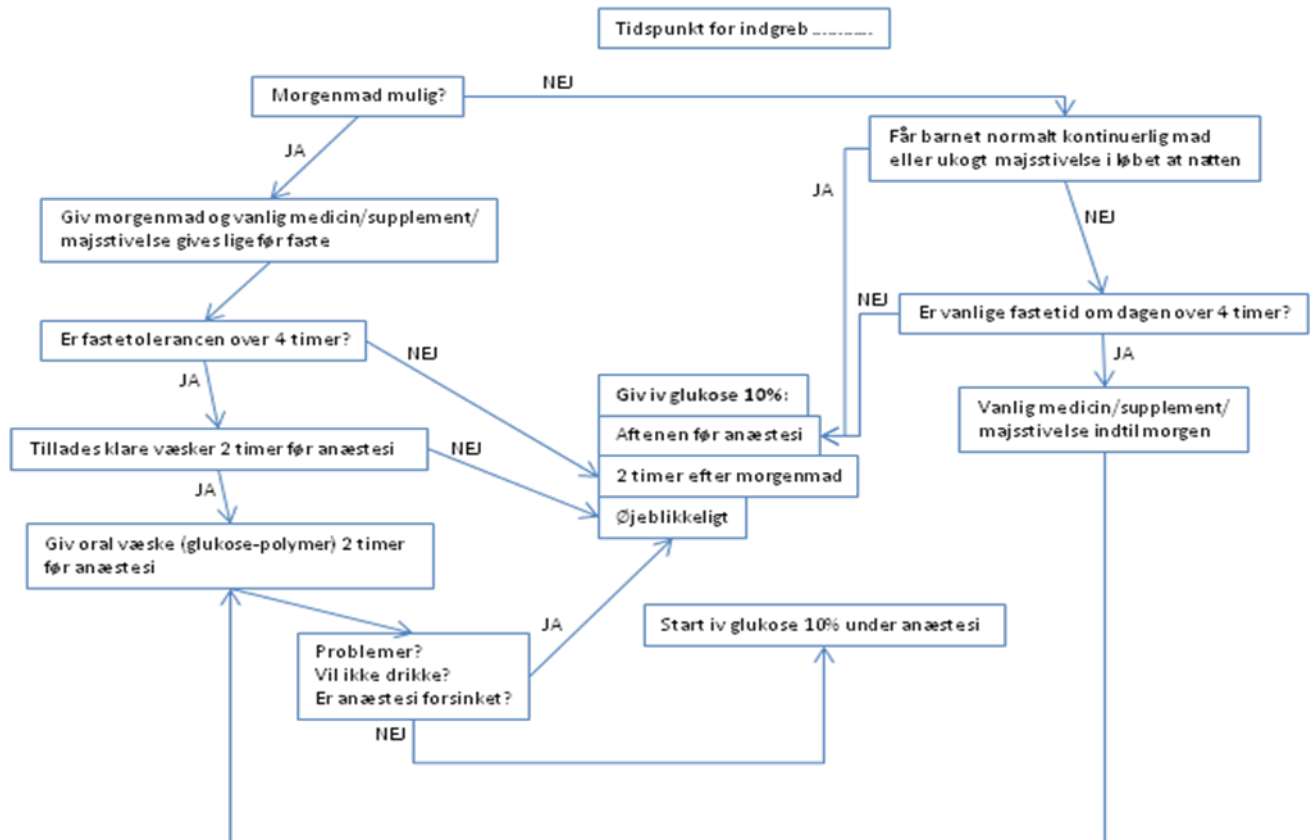
Børn med IEM fra alle tre grupper af IEM bør evalueres grundigt forud for anæstesi, som må planlægges nøje i samarbejde med Center for Medfødte Stofskiftesygdomme: Allan M Lund 35451303; Sabine Grønberg 35456382; Mette Ørngrøn

Diagram 1 - Urinstofcyklus defekter og organiske acidurier



Børn med IEM fra alle tre grupper af IEM bør evalueres grundigt forud for anæstesi, som må planlægges nøje i samarbejde med Center for Medfødte Stofskiftesygdomme: Allan M Lund 35451303; Sabine Grønberg 35456382; Mette Ørngreen

Diagram 2 - Sygdomme med hypoglykæmi



Børn med IEM fra alle tre grupper af IEM bør evalueres grundigt forud for anæstesi, som må planlægges nøje i samarbejde med Center for Medfødte Stofskiftesygdomme: Allan M Lund 35451303; Sabine Grønberg 35456382; Mette Ørngreen

Børn med IEM fra gruppe 3, herunder lysosomale sygdomme, har ikke risiko for at udvikle en metabolisk dekomensation med syre-base-, og elektrolytforstyrrelser, hyperammoniæmi eller hypoglykæmi.

Gruppe 3 inkluderer diagnoser som mucopolysaccharidoser (fx Hurler, Hunter og Morquio syndrom) og oligosaccharidoser (fx alfa-Mannosidose). Anæstesi hos børn med disse diagnoser er **ALTID MEGET RISIKABEL**. Anæstesi bør kun foregå i centre, der er erfarne med anæstesi af denne gruppe børn og i hvilke, der er adgang til intensiv afdeling med specialiseret pædiatrisk ekspertise.

Der er flere problemstillinger:

- Generel anæstesi bør foretrækkes frem for sedering, da kontrol af luftvejene er stort set umulig hos disse børn. Maskeventilation kan være umulig at gennemføre.
- Obstruktion efter induktion af anæstesien er hyppig. Induktion på maske kan være meget svær at gennemføre.
- Intubation kan være svær af flere årsager: Børnenes hoveder er ofte store og de har en kort, stiv og immobil nakke, stor tunge og lille mandibel med besværliggjort mundåbning; de har snævre luftveje pga ophobning af glucosaminoglykaner i slimhinderne. Man vil ofte erfare, at der skal bruges mindre tube end forventeligt ud fra barnets størrelse. Fiberoptisk intubation vil ofte være en fordel. Hav akut tracheostomi beredskab klar.
- Der er kranio-cervikal instabilitet med risiko for atlantoaxial sublaxation (hypoplasi af dens). Foramen magnum og cervicale spinalkanal er snæver med risiko for myelopati. Derfor CAVE excessiv flexion eller ekstension under intubation og anæstesi.
- Børnene har ofte hepatosplenomegali med øget risiko for regurgitation.
- Skeletdeformiteter kan besværliggøre lejring i forbindelse med operation/anæstesi og kompromittere evt. genoplivningsforsøg
- Post-operative problemer udgøres af: øvre luftvejsobstruktion, post-obstruktivt pulmonalt ødem og lungeinfektioner pga seje sekreter. Man må påregne længere intubation efter indgrebet end for andre patienter og obstruktion af luftveje er en konstant risiko; postextubationsødem er en stor risiko, ligesom manglende tonus i luftveje ofte er et problem og børnene bør derfor forblive i intensivt regi et stykke tid efter deres respiration tilsyneladende er blevet stabil.

Børn med IEM fra alle tre grupper af IEM bør evalueres grundigt forud for anæstesi, som må planlægges nøje i samarbejde med Center for Medfødte Stofskiftesygdomme: Allan M Lund 35451303; Sabine Grønberg 35456382; Mette Ørngreen

- Øget blødningstid ses ved nogle af sygdommene (fx Sanfilippo)

Pga. risikoen ved generel anæstesi er det vigtigt at kombinere forskellige procedurer og undersøgelser under samme anæstesi.

Forud for anæstesen bør journalen nøje gennemgås af anæstesilægen og barnet evt. konfereres med CIMD. Det foreslås, at der forud for anæstesi foreligger følgende relativt nyligt udførte undersøgelser:

- Lungerøntgen
- EKKO, EKG, puls og blodtryk
- Lungefunktionstest (spec. for dem med kyfroskoliose), evt. søvnapnoe undersøgelse
- ØNH-undersøgelse
- Evt. røntgen af columna cervicalis mhp instabilitet

Sygdommene i denne gruppe er progressive, hvorfor ovenstående undersøgelser bør være relativt nyligt gennemførte.

Børn med IEM fra alle tre grupper af IEM bør evalueres grundigt forud for anæstesi, som må planlægges nøje i samarbejde med Center for Medfødte Stofskiftesygdomme: Allan M Lund 35451303; Sabine Grønborg 35456382; Mette Ørngreen