

Deficit butyrylcholinesterázy aneb „Pamatuji si na intubaci“

Novotný D.^{1,3}, Závada J.², Novotná M.³, Bočková A.³, Vymazal T.⁴

¹Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Ústřední vojenské nemocnice Praha

²Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice Praha

³VUAB Pharma, a. s., Roztoky

⁴Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Motol Praha

Tato kazuistika popisuje případ pacientky s anamnézou svalové paralýzy po vyvedení z krátké anestezie s podáním suxamethonia. Částečně si pamatuje následnou intubaci, po několika hodinách umělé plicní ventilace a sedace byla nekomplikovaně extubována na JIP. Při předanestetickém vyšetření jsme na základě těchto informací předpokládali poruchu funkce butyrylcholinesterázy, enzymu odbourávajícího mivakurium a suxamethonium. Proto byla při anestezii k plánované hemithyreoidtomii provedena relaxace rocuroniem. Výkon proběhl bez komplikací a následné genetické vyšetření potvrdilo kombinovanou poruchu genu pro butyrylcholinesterázu. Deficity butyrylcholinesterázy zvyšují riziko perioperačních respiračních komplikací. Vyšetření rodinných příslušníků nosičů mutace či preventivní odběr u rizikových výkonů umožní těmto komplikacím předejít.

Klíčová slova: suxamethonium, mivakurium, deficit butyrylcholinesterázy, apnoe, nervosvalová monitorace, vrozené poruchy metabolismu.

Butyrylcholinesterase deficiency or “I remember intubation”

This case report describes a patient with a personal history of muscle paralysis after emergence from a short general anaesthesia with the use of suxamethonium. She has a partial recall of subsequent intubation. After a few hours of mechanical ventilation and sedation, she was extubated without complication in the ICU. During the preanesthesia evaluation, we suspected a deficiency of butyrylcholinesterase, an enzyme metabolizing mivacurium and suxamethonium. Due to that, general anaesthesia with muscle relaxation using rocuronium was performed for a planned hemithyreoidectomy. There were no complications during the surgery and subsequent genetic examinations revealed a combined mutation of the butyrylcholinesterase gene. Butyrylcholinesterase deficits increase the risk of perioperative respiratory complications. Testing of family members of patients with a confirmed mutation or preventive preoperative examination in high-risk surgery prevent such complications.

Key words: suxamethonium, mivacurium, butyrylcholinesterase deficiency, apnea, neuromuscular monitoring, inborn errors of metabolism.

Úvod

Butyrylcholinesteráza (též pseudocholinesteráza, plazmatická cholinesteráza, BCHE) je enzym produkovaný v játrech, odpovědný za odbourávání exogenních esterů cholinu, především svalových relaxancií suxamethonia a mivakuria [1, 2]. Méně často jsou popisovány souvislosti s odbouráváním některých esterových lokálních

anestetik, v první řadě chlorprokainu [1]. Fyziologická role tohoto enzymu není známa [2].

Snížená funkce BCHE prodlužuje klinický účinek suxamethonia a mivakuria v řádu jednotek minut, ve vzácných případech však až několika hodin [2]. Pacienti s deficitem BCHE jsou proto ohroženi traumatizujícím probuzením při přetrvávající neuromuskulární bloádě [3]. Reziduální

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. David Novotný, novotny.david@uvn.cz

Článek přijat redakcí: 2. 11. 2021; Článek přijat k tisku: 31. 1. 2022;

Cit. zkr: Anest intenziv Med. 2022;33(1):51-54

nervosvalový blok (pooperační reziduální kurarizace, PORC), který při této poruše může často vzniknout, také zvyšuje riziko pooperačních respiračních komplikací, jako je desaturace, aspirace žaludečního obsahu či nutnost reintubace [3].

V 60. letech 20. stol. bylo již dobře známo, že poruchy odbourávání suxamethonia, tehdy nazývané „suxamethoniová apnoe“, jsou geneticky vázané [4]. Deficit BCHE však může být i sekundární při snížení produkce enzymu játry nebo jeho inhibici v plazmě. To nastává při závažném systémovém onemocnění, jaterní či ledvinné dysfunkci, nádorovém onemocnění, malnutrici, těhotenství nebo popáleninách [1, 2].

V této kazuistice uvádíme případ pacientky, která má anamnézu několikahodinové přetrvávající svalové relaxace po vyvedení z krátké anestezie za použití suxamethonia, s nutností následné intubace, na kterou si pacientka částečně vzpomíná. Klademe si za cíl připomenout význam dysfunkce BCHE a její vztah k perioperačnímu riziku a objasnit některé zásadní body péče o pacienty s touto diagnózou. Prezентujeme možnosti genetického vyšetření pacientů s poruchou odbourávání svalových relaxancií.

Kazuistika

45letá pacientka bez významné interní osobní anamnézy se dostavila k předanestetickému vyšetření před plánovanou hemithyreidektomií pro netoxickou nodózní strumu. Velmi se obávala celkové anestezie, popisovala svou zkušenost z menší nemocnice před 18 lety, kde jí bylo během anestezie k resutře porodního poranění podáno suxamethonium. Na konci výkonu se podle vlastních slov probírala k vědomí, avšak s parálýzou svalů. Pamatuje si, jak nemohla reagovat na pokyny anesteziologa (vypláznout jazyk, mrknout), nemohla mluvit ani dýchat. Dále situaci popisuje takto: „Nakonec jsem už asi kvůli nedostatku kyslíku začala pomalu omdlévat. Už jsem jen slyšela pana doktora, jak říkal, že mě musí okamžitě znova uspat. Pak jsem cítila, jak mi strkají hadici do krku, a pak mi jen hlavou proběhlo, že je to konec.“ Probrala se poté o několik hodin později na jednotce intenzivní péče.

Propouštěcí zpráva popisuje prolongovanou relaxaci po suxamethoniu bez bližších detailů. Dle rozhovoru s pacientkou předpokládáme, že se jednalo o krátký výkon s ventilací obličejovou maskou, při kterém byla podána malá dávka suxamethonia pro facilitaci sutury. Následující průběh si vyžádala intubaci, sedaci a pokračování umělé plicní ventilace do obnovy svalové síly. Před propuštěním z nemocnice proběhlo neurologické vyšetření s odběrem acetylcholinových protilátek pro suspektní myasthenia gravis, patologie nervosvalového přenosu však nebyla prokázána. Dále bylo provedeno stanovení hladiny butyrylcholinesterázy. Výsledek vyšetření byl patologický a bylo doporučeno dovyšetření rodiny. Přesto pacientka dle vlastních slov neznala příčinu svých obtíží, výsledek tohoto nespecifického vyšetření jí nebyl vysvětlen. Přími příbuzní nebyli vyšetřeni a z důvodu strachu z podobného zážitku pak nemocná dalších téměř 20 let odmítala jakékoliv zákroky v celkové anestezii.

Ve shodě s původní propouštěcí zprávou jsme předpokládali poruchu funkce butyrylcholinesterázy. Volili jsme proto mezi relaxancii s metabolismem nezávislým na BCHE. Zvolen byl rocuronium bromid, který má adekvátní délku působení a je možné jej v případě potřeby antagonistovat sugammadexem.

V průběhu hemithyreidektomie nedošlo k žádným komplikacím, odeznění nervosvalové blokády, vyvedení z CA a extubace proběhly standardně. Antagonizace nervosvalové blokády nebyla indikována. Po plánované jednodenní hospitalizaci v intermediální péči byla pacientka dále hospitalizována 3 dny s nekomplikovaným pooperačním průběhem na ORL klinice.

Bezprostředně po propuštění z nemocnice jsme pacientku zařadili do výzkumného projektu TAČR TH04010116 „Vývoj diagnostik pro poruchy metabolismu myorelaxancií v anesteziologii a intenzivní péči“ zaměřeného na identifikaci primárního deficitu BCHE. Sekvenací DNA genu pro butyrylcholinesterázu byly u nemocné zjištěny mutace typu A i K, obě v homozygotní formě. Pacientce byla následně vystavena lékařská zpráva upozorňující na kontraindikaci podávání suxamethonia a mivakuria. Při vyšetření jejích přímých příbuzných byli ve více případech diagnostikováni heterozygotní nosiči patologických alel.

Diskuze

Uvedený případ popisuje primární deficit BCHE, který vedl ke klinicky velmi významné poruše odbourávání svalového relaxansu suxamethonia. Traumatizující zkušenost awareness při intubaci vedla k tomu, že pacientka mnoho let odmítala výkony v celkové anestezii.

Suxamethonium a mivakurium

Suxamethonium (sukcynylcholin) je podle Cochrane databáze považováno za nejvýhodnější relaxans při zajištění dýchacích cest sbleskovým úvodem do anestezie (rapid sequence induction, RSI) pro svůj rychlý nástup účinku (40–60 s při dávce 1–1,5 mg/kg) a zprostředkování kvalitních intubačních podmínek [5]. Délka trvání jeho účinku fyziologicky nepřekračuje 10 minut [5].

V případě kontraindikace suxamethonia je alternativou pro RSI použití rocuroniumu bromidu v dávce 1,2 mg/kg s obdobnou rychlostí nástupu, avšak delším účinkem [5], což může být rizikové při obtížném zajištění dýchacích cest. Jeho výhodou je metabolismus nezávislý na účinnosti BCHE, navíc jej lze v případě potřeby antagonistovat pomocí antidota sugammadexu, a to i u pacientů s poruchou nervosvalového přenosu typu myasthenia gravis [6].

Účinek mivakuria nastupuje pomaleji (2–3 minuty), přetrvává však déle (25–45 min. při dávce 0,2 mg/kg) [2]. Tato doba účinnosti, závislá na dávce, ho činí vhodným pro kratší výkony, které však potřebují svalovou relaxaci – například rigidní bronchoskopie či krátké laparoskopie.

Deficity butyrylcholinesterázy

Deficity BCHE lze dělit na primární a sekundární. Primární deficity jsou způsobeny mutacemi v genu pro tento enzym. Z popsanych patologických variant genu jsou nejčastější alely K (Kallow) a A (Atypic) [1]. Mezi další klinicky významné varianty patří mutace F (Fluorid rezistentní) či soubor více mutací kódujících tzv. fenotyp S (Silent) [1]. Délku relaxace suxamethoniem u nejčastějších patologických mutací a jejich četnosti znázorňuje tabulka 1.

Prodloužené odbourávání suxamethonia může znemožnit časné odeznění nervosvalové blokády a obnovu spontánní ventilace při nepredikovaném stavu „CICO“ (*Cannot intubate, cannot oxygenate*) i u málo závažných deficitů. Například jinak nevýznamné prodloužení trvání efektu

Tab. 1. Délka trvání relaxace suxamethoniem (zjednodušeno dle [1, 2])

Název varianty	Frekvence homozygotů	Předpokládaná doba paralýzy homozygota
Atypická (A) (dibucaine rezistentní)	1:3 000–1:10 000	≥ 2 h (heterozygot cca 10–15 min)
Fluorid rezistentní (F)	1:150 000	1–2 h
Silent (S) (fenotyp kódovaný více různými mutacemi)	0,8–1:10 000	≥ 3 h
Kalow (K)	1:65	Prodloužena v řádu minut
Wild type (U)		cca 5 min

suxamethonia o 2–4 minuty u těhotných může být zásadní vzhledem k častým obtížím se zajištěním dýchacích cest a rychlé desaturaci [2]. V případě neočekávané obtížné intubace, přetrvávající nervosvalové blokády a nemožnosti pacienta oxygenovat jiným způsobem je indikována urgentní koniotomie [7].

Vzhledem k delšímu fyziologickému účinku mivakuria je i rozdíl v odbourávání při deficitu BCHE větší, heterozygot pro mutaci A má prodlouženou dobu účinku relaxancia o 13–14 minut [2]. Homozygotní formy mutace A způsobují několikahodinovou blokádu mivakuriem [2].

Sekundární deficit BCHE jsou způsobeny sníženou produkcí enzymu játry, případně jeho inhibicí v plazmě. To nastává při závažném systémovém onemocnění, jaterní či ledvinné dysfunkci, nádorovém onemocnění, malnutrici, těhotenství nebo popáleninách [1, 2]. Fyziologickou funkci BCHE mohou také negativně ovlivnit inhibitory cholinesteráz, cyklofosfamid, sertralin, bambuterol, metoklopramid či perorální antikoncepce [1, 2]. Závažnost sekundárního deficitu je velmi variabilní, relaxace je v těhotenství prodloužena jen o jednotky minut, avšak až trojnásobně u terminálního onemocnění jater [2]. Jednotlivé primární i sekundární deficity se navíc mohou navzájem ovlivňovat [1].

Monitorace, diagnostika a terapie

Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny (ČSARIM) ve svých Zásadách bezpečné anesteziologické péče uvádí u výkonů s podáním nedepolarizujících svalových relaxancií nutnost monitorovat hloubku nervosvalové blokády (NMB) [8]. Britská Association of Anaesthetists doporučuje i monitoraci NMB po podání suxamethonia [9]. Rutinní měření NMB před vyvedením z celkové anestezie by spolehlivě a včas prodlouženou relaxaci odhalilo a umožnilo tak adekvátní terapii.

Nejčastěji využívanou metodou pro kvantitativní hodnocení reziduální svalové blokády je Train of Four ratio (TOFr). Po vyslání 4 shodných elektrických impulzů jsou snímány amplitudy stahů sledovaného svalu. Nedepolarizující relaxancia způsobí jejich postupné slábnutí. Přístroj zaznamenává poměr amplitudy čtvrtého k prvnímu stahu, jsou-li všechny stahy zachyceny. V případě depolarizujícího relaxans suxamethonia však dochází k symetrickému snížení amplitudy všech 4 stahů, proto je třeba měřit změnu amplitudy vůči referenčnímu měření před podáním relaxans [10]. Za adekvátní zotavení z neuromuskulární blokády je považováno TOFr > 0,9 [9].

I přes dostupnost testování zůstává porucha funkce BCHE často nerozpoznána. Běžně také dochází k chybnému zhodnocení důvodu prodlouženého vyvádění z anestezie. Při použité monitoraci NMB někteří lékaři nezaznamenání stahů svádějí na chybu měření [3]. Ve

25 % nemonitorovaných případů je chybně podán antagonist opiatů naloxon, který ještě prohloubí vznikající traumatizaci pacienta – k pocitu bezmoci a nemožnosti dýchat a komunikovat přidá odbouráním analgezie i bolest, na kterou nelze upozornit [3].

Anesteziolog v protokolu k hemithyreoidektomii neuvádí žádné detaily o provedené monitoraci nervosvalové blokády či hloubky anestezie, pouze v závěru shrnuje, že výkon a poanestetický průběh proběhly nekomplikovaně. Standardním požadavkem je odtlumení a extubace při TOFr > 0,9, což by mělo být i vzhledem k průběhu předchozí celkové anestezie ověřeno a dokumentováno. Pro anamnézu awareness v důsledku poruchy odbourávání relaxancií by mohla být kromě relaxometrie zvážena i monitorace entropie či bispektrálního indexu (BIS).

Genetické testování umožňuje identifikaci konkrétní mutace odpovědné za poruchu metabolismu léčiv a následné vyšetření rodinných příslušníků [1]. Alternativou je stanovení enzymatické aktivity BCHE dibukainovým či fluoridovým testem [1]. Tyto testy mohou nespecificky popsat existující deficit, ale nerozliší mezi primární a sekundární příčinou. Fyziologické hodnoty výsledků těchto testů mají také velkou interindividuální variabilitu a normální rozmezí se liší i mezi laboratořemi [1]. Například pacientce z naší kazuistiky laboratoř prokázala pouze 12% snížení aktivity oproti dolní referenční mezí, i přes závažné klinické postižení. Naopak u dětí s jaterním onemocněním je i přes snížení aktivity BCHE doba relaxace mivakuriem normální [2].

Typické klinické známky prodlouženého efektu relaxace při navráceném vědomí zahrnují tachykardii, hypertenzi a mydriázu. V diferenciální diagnostice prodlouženého vyvádění z anestezie po podání suxamethonia či mivakuria je třeba zvážit kromě deficitu BCHE především poruchu nervosvalového přenosu (nejfrekventněji myasthenia gravis), přetrvávající efekt anestetik či opioidů, metabolické příčiny (hypo/hyperglykemie), závažné poruchy iontogramu, hypo/hyperkapnie, hypotermie, centrální anticholinergní syndrom a případně neurologické komplikace (komplikace operace v dutině lební, perioperační cévní mozková příhoda). Obzvláště v dětské anestezii je třeba vyloučit chybu v ředění a dávkování léčiv.

Řešením klinicky závažné PORC je prohloubení sedace, zajištění adekvátní ventilace i za cenu reintubace, kontrola vnitřního prostředí a teplotního komfortu nemocného. V literatuře byly popisovány intervence, které urychlují zotavení, například podání plné krve, plazmy či izolované lidské butyrylcholinesterázy [1]. Pro jejich možná rizika, vysokou cenu a malý benefit však nejsou obvykle používány [1]. Neostigmin se pro antagonizaci blokády suxamethoniem nepoužívá, protože snižuje aktivitu butyrylcholinesterázy a může prodloužit trvání relaxace [2]. Antagonizace mivakuria neostigminem je sporná, doba účinku se zkracuje, byl-li podán s dostatečným odstupem po relaxaci, při podání před mivakuriem však jeho trvání naopak prodloužuje [2].

Závěr

V současné době je celosvětově odbornými společnostmi doporučováno rutinní měření NMB, i přesto, že tento postup může prodloužit úvod do celkové anestezie. Náš projekt cílí na zvýšení do-

stupnosti genetických metod pro vyšetření přítomnosti genetických mutací u rizikových pacientů. Umožní tak zhodnocení bezpečnosti podání suxamethonia či mivakuria. Toto vyšetření by mělo být provedeno u všech pacientů s klinickým podezřením na poruchu BCHE, a dále u všech přímých příbuzných pozitivně testovaných osob. Lze také uvažovat o preventivním vyšetření u pacientů s rizikem obtížného zajištění dýchacích cest, případně indikovaných k jiným

výkonům s použitím suxamethonia či mivakuria. Genetické testování může snížit riziko klinicky závažné PORC při vyvádění z anestezie i riziko život ohrožující neočekávané prodloužené nervosvalové blokády v krizových situacích.

Souhlas pacientky: Pacientka rukopis četla, souhlasila s anonymizovaným zveřejněním v odborné literatuře.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. Předběžné výsledky probíhající studie jsou odesílány v pravidelných zprávách Technologické agentury České republiky (TAČR), která projekt finančně podporuje.

Sřet zájmů: Autoři prohlašují, že nemají sřet zájmů v souvislosti s tématem práce. **Podíl autorů:** Všichni autoři rukopis četli, souhlasí s jeho zněním a zasláním do redakce časopisu Anesteziologie a intenzivní medicína. DN – hlavní autor rukopisu, řešerše literatury, komunikace s pacientkou, JZ – odběr vzorku, informovaný souhlas, podklady pro etickou komisi, MN, AB – genetická analýza, TV – návrh metodiky, odborný garant, spoluautor rukopisu. **Financování:** Technologická agentura České republiky, Program na podporu aplikovaného výzkumu a experimentálního vývoje EPSILON, Projekt č. TH04010116 „Vývoj diagnostik pro poruchy metabolismu myorelaxancií v anesteziologii a intenzivní péči.“ **Projednání etickou komisí:** VFN: 485/19 S-IV, FN Motol: EK-61/19

Poděkování: Děkujeme personálu VUAB a. s. a zapojených nemocnic, který se podílí na tomto projektu. Poděkování patří též firmě GENERI BIOTECH s. r. o., která je spoluřešitelem projektu. Dále děkujeme rodině a dalším blízkým osobám, které nás při tvorbě rukopisu podporovaly a poskytly cenné rady.

LITERATURA

1. Soliday FK, Conley YP, Henker R. Pseudocholinesterase deficiency: a comprehensive review of genetic, acquired, and drug influences. *AANA J.* 2010;78(4):313-320.
2. Andersson ML, Møller AM, Wildgaard K. Butyrylcholinesterase deficiency and its clinical importance in anaesthesia: a systematic review. *Anaesthesia.* 2019;74(4):518-528. doi: 10.1111/anae.14545.
3. Thomsen JL, Nielsen CV, Palmqvist DF, Gätke MR. Premature awakening and underuse of neuromuscular monitoring in a registry of patients with butyrylcholinesterase deficiency. *Br J Anaesth.* 2015 Jul;115 Suppl 1:i89-i94. doi: 10.1093/bja/aeu103.
4. Vickers MD. The mismanagement of suxamethonium apnoea. *Br J Anaesth.* 1963;35: 260-268. doi: 10.1093/bja/35. 4. 260.
5. Tran DT, Newton EK, Mount VA, Lee JS, Wells GA, Perry JJ. Rocuronium versus succinylcholine for rapid sequence induction intubation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Oct 29;2015(10): CD002788. doi: 10.1002/14651858.CD002788.pub3.
6. Vymazal T, Krecmerova M, Bicek V, Lischke R. Feasibility of full and rapid neuromuscular blockade recovery with sugammadex in myasthenia gravis patients undergoing surgery – the series of 117 cases. *Ther Clin Risk Manag.* 2015 Oct 15;11:1593-1596. doi: 10.2147/TCRM.S93009.
7. Frerk C, Mitchell VS, McNarry AF, Mendonca C, Bhagrath R, Patel A, et al.; Difficult Airway Society intubation guidelines working group. Difficult Airway Society 2015 guidelines for management of unanticipated difficult intubation in adults. *Br J Anaesth.* 2015 Dec;115(6):827-848. doi: 10.1093/bja/aeu371.
8. Adamus M, Cvachovec K, Černý V, Herold I, Horáček M, Mach D, et al. Doporučený postup ČSARIM: Zásady bezpečné anesteziologické péče, *Anest Intenziv Med.* 2018;29:107-110.
9. Klein AA, Meek T, Allcock E, Cook TM, Mincher N, Morris C, et al. Recommendations for standards of monitoring during anaesthesia and recovery 2021: Guideline from the Association of Anaesthetists. *Anaesthesia.* 2021 Sep;76(9):1212-1223. doi: 10.1111/anae.15501.
10. Schmartz D, Chénard L, Baumann C, Fuchs-Buder T. A modified train-of-four ratio to assess recovery from depolarizing neuromuscular blockade after succinylcholine, a prospective observational study. *J Clin Monit Comput.* 2021 Oct;35(5):1133-1138. doi: 10.1007/s10877-020-00560-5.