

# Анестезија код деце с урођеним неуромишићним болестима

Душица Симић<sup>1</sup>, Драгана Богичевић<sup>1</sup>, Ирина Милојевић<sup>1</sup>, Ивана Будић<sup>2</sup>, Марија Марковић<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Универзитетска дечја клиника, Београд, Србија;

<sup>2</sup>Клиника за дечју хирургију и ортопедију, Клинички центар, Ниш, Србија

## КРАТАК САДРЖАЈ

Деци с урођеним (наследним) неуромишићним болестима је често потребна анестезија ради извођења дијагностичких или терапијских поступака. Код њих је повећан ризик од појаве нежељених ефеката у периоперационом периоду због саме природе болести и примене различитих лекова током анестезије. Анестезија може погоршати постојеће и изазвати нове неуролошке симптоме и кардиореспираторне компликације, а често постоји и ризик од малигне хипертермије. С друге стране, основна болест и њено лечење могу неповољно да утичу на ток анестезије и изазову неодговарајуће и нежељене одговоре на лекове примењене у периоперационом периоду. У раду су описане патофизиолошке основе урођених (наследних) неуромишићних обољења и специфични анестезиолошки проблеми. Дате су препоруке анестезиолозима са циљем да периоперациони ток оболеле деце прође што безбедније.

**Кључне речи:** неуромишићне болести; деца; анестезија; анестезиолошки ризици

## УВОД

Анестезиолози, нарочито дечји, неретко се у свакодневном раду срећу са децом која имају урођена неуромишићна обољења. Независно од тога да ли је реч о дијагностичкој или терапијској хируршкој интервенцији, правилним избором анестезиолошке технике и лекова могу се избећи погоршање основне болести и интеракција с медикаментном терапијом коју је препоручио неуролог [1-4]. Нажалост, релативно мали број радова бави се овим проблемом, а подаци у литератури своде се углавном на приказе случајева или на искуства с малим бројем болесника. Зато још не постоје протоколи, већ само препоруке, па су дилеме анестезиолога у вези с периоперационим збрињавањем болесника, врстом анестезије и лечењем после операције само делимично разрешене [5, 6].

Урођене неуромишићне болести деле се на: неуропатије, поремећаје неуромишићне спојнице и миопатије. У оквиру сваке групе постоје етиопатогенетски различита обољења с хетерогеним клиничким испољавањем [7].

## НЕУРОПАТИЈЕ

Урођени поремећаји периферних нерава обухватају: наследна обољења моторног неурона (спиналне мишићне атрофије), хереди тарне демиелинацијске неуропатије и метаболичке неуропатије.

## Спиналне мишићне атрофије (СМА)

Ове ретке аутозомно рецесивне болести, инциденције 7,8-10 оболелих на 100.000 живо-

рођене деце, одликују дегенерација и губитак моторних неурона у предњим роговима кичмене мождине и денервациона атрофија мишића. Могуће су и булбарна дисфункција (5, 7, 9. и 12. нерв), парадоксално дисање, рекурентне респираторне инфекције и кифосколиоза.

Најтежи је акутни инфантилни облик (СМА тип I или Вердниг-Хофманова болест), који почиње до шестог месеца по рођењу, а испољава се прогресивном слабошћу мишића, генерализованом хипотонијом, slabим плачем, отежаним сисањем и гутањем, слабошћу дисајних органа и раним смртним исходом. Најчешћи је хронични инфантилни или дечји облик (СМА тип II), који почиње између 6. и 18. месеца по рођењу успореним моторним развојем и споро напредује. Честа је кифосколиоза, а могући су слабост дисајне мускулатуре и смртни исход због инфекције дисајних органа. Хронични јувенилни или адолесцентни облик болести (СМА тип III или Кутелберг-Веландерова болест) почиње после друге године, а одликује се проксималном мишићном слабошћу која се споро развија. Булбарна дисфункција се јавља касније у животу, док су слабост респираторних мишића и деформитети кичме ретки.

Анестезиолошки проблеми су [8]:

- могућа преосетљивост на деполаризујуће релаксанте и хиперкалијемја изазвана сукцинилхолином;
- ослабљен ларингеални рефлекс с могућом аспирацијом орофарингеалног или желудачног секрета;
- хронична слабост респираторних мишића и ослабљен кашаљ, накупљање секрета у дисајним путевима, склоност рекурентној пнеумонији;

## Correspondence to:

Dušica SIMIĆ  
Univerzitetska dečja klinika  
Tiršova 10, 11000 Beograd  
Srbija  
dussin@eunet.rs

- повећан ризик од тромбоза дубоких вена;
- могућа склоност ка преломима дугих костију.

#### Препоруке:

- Код деце са СМА могу се применити и општа и регионална анестезија;
- Уколико је то могуће, не примењивати мишићне релаксанте и опиоидне аналгетике;
- Комбинацијом азот-оксидула, кисеоника и инхалационог анестетика без примене мишићних релаксанта избећи ће се слабост дисајних органа, аспирација и друге тешке компликације;
- Централним блоковима (спиналном и епидуралном анестезијом) уз површну општу анестезију с употребом ларингеалне маске и спонтаним дисањем избећи ће се трахеална интубација и опуштање мишића [9];
- С овим болесницима треба опрезно поступати и избегавати јако притискање;
- Применити одговарајућу профилаксу за тромбозе дубоких вена.

### Хередитарне неуропатије

#### Хередићарне моторно-сензорне неуропатије (ХМСН)

ХМСН тип I или Шарко-Мари-Тутова болест је често наследно неуролошко обољење (инциденција 1:10.000) и најчешћа периферна неуропатија код деце. Генетски, патофизиолошки и клинички је хетерогена болест. Почиње између прве и треће деценије живота и споро се развија. Деформитети стопала обично претходе слабости мишића, а могу постојати чак и на рођењу. Због слабости и атрофије мишића испод колена, добила је назив „перонеална мишићна атрофија”. Оболеле особе имају тзв. висеће стопало и перонеални „петлов ход”, а склони су контрактурама ручја и прстију. Поред недостатка моторне функције, постоји и губитак површног и дубоког сензибилитета у дисталним деловима екстремитета (шакама и стопалима). Могуће су и аутономна дисфункција (црвенило коже или цијаноза, поремећај терморегулације, изостанак знојења) и кифосколиоза.

Анестезиолошки проблеми су [10]:

- могућа преосетљивост на тиопентон (али не и на остале индукционе агенсе);
- могућа неуротоксичност азот-оксидула код дужих интервенција;
- могућа ларингеална дисфункција (услед атрофије гласних жица), премда је веома ретка;
- могући су непрепознати поремећаји срчане проводљивости;
- понекад постоје проблеми са дисањем, видом, слухом, жвакањем, гутањем или тремор;
- јак емоционални стрес може погоршати основно обољење;

- неуропатију може погоршати и компресија нерава услед положаја на операционом столу;
- упркос губитку сензибилитета, могућ је бол у мишићима и костима.

#### Препоруке:

- Епидурална анестезија и спинални блок могу се користити при ортопедским интервенцијама (мада неки аутори сматрају да је регионална анестезија релативно контраиндикивана);
- Могу се применити и деполаризујући и недеполаризујући мишићни релаксанти;
- Тотална интравенска анестезија пропофолом и фентанилом не доводи до компликација;
- Избегавати индукцију тиопентоном и дуготрајну примену азот-оксидула;
- Избегавати халотан због опасности од атријалног флатера и потпуног АВ блока;
- Током операције мењати положај болесника;
- За бол у мишићима и костима применити парацетамол или нестероидне антиинфламаторне лекове, а за неуропатски бол карбамазепин, габапентин или трицикличне антидепресиве.

#### Хередићарне сензорне и аутономне неуропатије (ХСАН) / Хередићарне сензорне неуропатије (ХСН)

Ређе су од ХМСН, а разликује се пет типова обољења. Најчешћа је ХСАН тип I, која се наслеђује аутозомно доминантно. Уз губитак сензибилитета у дисталним деловима ногу постоје хроничне перфорантне улцерације на стопалима и прогресивно уништавање њихових костију. Честа је глувоћа. Тип III или породична дисаутономија (Рили-Дејов синдром) је аутозомно рецесивна болест. Болесници су склони хипотермији, нестабилном крвном притиску, постуралној хипотензији и сколиози. Смањена је осетљивост на бол, нема корнеалног рефлекса, а постоје хиполакримија, односно алакримија. Тип IV или конгенитална неосетљивост на бол са анхидрозом је ретко аутозомно рецесивно обољење с појавама фебрилности, менталном ретардацијом, поремећајем понашања и склоношћу ка самоповређивању. Поред прелома костију, ишчашења зглобова и спорог зарастања рана, код болесника се јављају и поремећаји имунитета и склоност ка инфекцијама (остеомијелитис, улцерације рожњаче). Петина деце умре у првим годинама по рођењу због хипертермије, а четвртина услед сепсе.

Анестезиолошки проблеми код типа IV су [11]:

- честе кардиоваскуларне компликације (брадикардија, односно хипотензија), а могућа је повећана осетљивост на халотан (застој срца);
- склоност ка хипертермији;
- могућа је тактилна хиперестезија (ноцицептивни стимулуси изазивају непријатне сензације);
- могући су мука и повраћање после операције.

**Препоруке:**

- Током периоперационог периода неопходна је умерена седација болесника због ризика од нових повреда;
- За све болне процедуре (укључујући и стоматолошке интервенције) потребна је инхалациона анестезија;
- Инхалациони анестетици се примењују у стандардним дозама;
- Избежавати површну општу анестезију, јер је могућа преосетљивост на звук;
- Севофлуран и пропофол омогућавају брз опоравак болесника од анестезије, али не и дуготрајну седацију током постоперационог периода;
- Могу се применити и деполаризујући и недеполаризујући мишићни релаксанти;
- Током хируршког захвата мора се подесити и одржавати одговарајућа собна температура, а болесник расхлађивати;
- Склоност ка фебрилности смањује се преоперационим седирањем болесника, као и избегавањем примене великих доза антихолинергичких лекова.

**Метаболичке неуропатије**

Демиелинацијска полинеуропатија је део клиничке слике аутозомно рецесивних болести попут Крабеове болести, метакроматске леукодистрофије, Рефсумове болести, пароксизмалних поремећаја и др. За анестезиолога је значајно то да се код ових болесника могу јавити дисфункција мокраћне бешике, инсуфицијенција срца, дијабетес мелитус, ментална ретардација, спастичност, оштећење вида (до слепила) и глувоћа [12].

**ПОРЕМЕЋАЈИ НЕУРОМИШИЋНЕ СПОЈНИЦЕ**

Пренос акционог потенцијала с моторних нерава на ћелије скелетних мишића може се пореметити услед пресинаптичких, синаптичких или постсинаптичких оштећења. Конгенитални миастенијски синдроми су хетерогена група генетских обољења у чијој основи су структурни и функционални поремећаји неуромишићне спојнице (недостатак холинацетилтрансферазе, недостатак ацетилхолинестеразе или промене ацетилхолинских рецептора). Испољавају се слабошћу дисајних органа и изненадном појавом апнее (породична инфантилна миастенија гравис), проксималном слабошћу мишића и аутономном дисфункцијом (конгенитални синдром који подсећа на Ламберт-Итонов миастенички синдром), тешком генерализованом хипотонијом од рођења (недостатак холинестеразе), слабошћу мишића лица, екстремитета и дисајне мускулатуре (аутозомно доминантни постсинаптички поремећаји) или слично аутоимуној миастенији гравис (аутозомно рецесивни постсинаптички поремећаји) [13].

Анестезиолошки проблеми:

- како су ово ретка обољења, углавном се примењују анестезиолошка искуства у вези са стеченом миастенијом гравис;

- супклиничке случајеве могу током периоперационог периода да демаскирају психолошки стрес и лекови које иначе у миастенији треба избегавати или пажљиво примењивати (неуромишићни релаксанти, аминокликозиди, ципрофлоксацин, бета-блокатори, блокатори калцијумских канала, преднизолон, магнезијум, интравенска контрастна средства на бази јода, бензодиазепини, антиаритмици лидокаин, прокаин, фенитоин);
- брадикардија;
- бронхореја, слабост дисајне мускулатуре, склоност ка бронхопнеумонијама;
- отежано жвакање и гутање, склоност ка аспирацији;
- повећана осетљивост оболелих мишића на мишићне релаксанте (на недеполаризујуће релаксанте су осетљивији и мишићи који нису клинички захваћени);
- дисморфија лица (може отежати интубацију).

**Препоруке:**

- Пре хируршког лечења треба пажљиво проценити респираторну и булбарну функцију; заступљеност секрета у дисајним путевима захтева физикалну терапију;
- Избежавати снажне аналгетике, нарочито опиоиде;
- Уколико болесник прима кортикостероиде, онда током увода у анестезију треба применити хидрокортизон, а уколико прима антихолинестеразну терапију, не давати лек пре операције (може да ремети метаболизам мишићних релаксанта);
- Кад год је то могуће применити регионалну анестезију (превасходно спиналну), односно технике које користе мање локалних анестетика (висок ниво локалних анестетика у крви може блокирати неуромишићну трансмисију);
- У случају слабости респираторних мишића и булбарне парализе пре операције препоручује се општа анестезија;
- Када је општа анестезија индикувана, индукција може да се врши тиопентоном, азот-оксидулом и кисеоником, али су пожељни инхалациони агенси. Инхалациони анестетици имају појачано релаксантно дејство (па се трахеална интубација може извршити без примене мишићних релаксанта), а по обустави ових лекова брзо се отклања неуромишићна блокада. Одговарајућу релаксацију мишића обезбеђују халотан, изофлуран и севофлуран. За разлику од других неуромишићних болести, може се применити инхалациона анестезија;
- Ендотрахеална интубација врши се после локалне анестезије фаринкса и ларинкса;
- Колико год је то могуће треба избегавати неуромишићне блокаторе. Уколико је интубација отежана или се дисање не може контролисати само инхалационим агенсима, дати мале дозе недеполаризујућих релаксанта (десетину уобичајене дозе);
- Већина болесника се може екстубирати без проблема, али у тежим облицима болести (преоперационо смањен форсирани витални капацитет плућа, бул-

барна дисфункција) неопходна је механичка вентилација после хируршког лечења;

- После операције треба водити рачуна о одговарајућој оксигенацији и уклањању угљен-диоксида из организма, трахеобронхијалним аспирацијама спречити ателектазе и пнеумоније, а респираторне компликације одмах лечити.

## МИОПАТИЈЕ

Примарна обољења попречнопругастих мишића деле се у неколико група.

### Мишићне дистрофије

То су најчешће миопатије у дечјем узрасту. Наслеђују се преко X-хромозома, аутозомно доминантно или аутозомно рецесивно.

#### *Дишенова или йсеудохийтерйрофична мишићна дистрофија*

Најчешћа је међу дистрофијама мишића, а њена инциденција је један оболели на 3.000 дечака. Због мутације у гену за дистрофин на X-хромозому, долази до оштећења сарколеме, дегенерације и некрозе мишићних влакана, умножавања везивног ткива и накупљања масти у мишићима. Уз прогресивну слабост попречнопругастих мишића (која почиње од карличног појаса и проксималне мускулатуре ногу и руку) постоји и кардиомиопатија (фиброза комора и спроводног система, пролапс митралне валвуле), а честа је и ментална ретардација. Ови болесници најчешће долазе на одељење хирургије због дијагностичких процедура (биопсије мишића) и корективних интервенција (контрактура, деформитета стопала и сколиозе).

Анестезиолошки проблеми су [15-19]:

- склоност ка тешкој рабдомиолизи и малигној хипертермији;
- инсуфицијенција срца, аритмије, блокови;
- слабост дисајних органа, смањен витални капацитет, ослабљен кашаљ, честе инфекције;
- контрактуре зглобова које отежавају венепункцију;
- хипертрофија језика и смањена покретљивост врата (отежавају одржавање дисајног пута);
- смањен тонус глатких мишића (успорено пражњење желуца и дисфагија носе ризик од аспирације, повећано крварење током операције);
- респираторне и срчане компликације не корелирају с тежином симптома обољења;
- хиповолемија често изазива срчану декомпензацију.

Препоруке:

- Пре операције обавезан је ехокардиографски преглед, а уколико је могуће и магнетна резонанција срца;

- Пре операције обавезно применити антациде (H2-блокаторе или инхибиторе протонске пумпе) и прокинетике; због појачаног лучења даје се гликопиронијум;
- Не примењивати лекове који депримирају рад срца или делују проаритмогено. Положај пронације и велики губитак крви додатно погоршавају срчану функцију;
- Сукцинилхолин је апсолутно контраиндикуван: рећина болесника који су умрли у прва 24 сата после анестезије боловали су од Дишенове мишићне дистрофије, а најчешћи узрок је била хиперкалијемија услед рабдомиолизе [13];
- Недеполаризујући релаксанти се могу применити, али их због продуженог дејства треба давати у мањим дозама. Релаксант избора је атракуријум;
- Регионална анестезија је анестезија избора, осим у случају контраиндикација. Код деце се најлакше изводи каудални епидурални блок [12, 20];
- За општу анестезију препоручују се пропофол и фентанил, или кетамин, уз азот-оксидул [21]. Због кардиомиопатије и склоности ка малигној хипертермији, треба бити опрезан с инхалационим анестетцима, јер их већина аутора сматра контраиндикуваним;
- Рестриктивна болест плућа често захтева примену механичке вентилације после операције. Аналгезија после операције најбоље се постиже локалним и регионалним техникама. Опиоиди нису контраиндикувани, али их треба опрезно применити код болесника који спонтано дишу.

#### *Бекерова мишићна дистрофија*

Око десет пута је ређа од Дишенове, почиње касније и споро напредује. Сматра се блажим обликом Дишенове болести, па има исте анестезиолошке проблеме и препоруке. За анестезиологе је значајан податак да су у раном детињству могући срчани блок и потреба за пејсмејкером [22].

#### *Аутозомно доминантне мишићне дистрофије*

То су често мултисистемске болести које носе повећан ризик од инсуфицијенције срца, аритмија, АВ блока и лабилне хипертензије, епилепсије, хиповентилације, дисфагије, аспирационе пнеумоније и мегаколона. Код фациоскапулохумерусне мишићне дистрофије слабост помоћне респираторне мускулатуре (интеркосталних мишића) доводи до смањења виталног капацитета плућа, док је код појасне мишићне дистрофије хиповентилација последица слабости дијафрагме. Миотонијска мишићна дистрофија (Штајнертова болест) испољава се не само миотонијом после вољне контракције (због оштећења фосфорилације натријумског канала), већ и слабошћу мишића лица, екстен-

зора врата, дијафрагме, интеркосталних мишића, квадрицепса, дорзифлексора стопала, ручја и екстензора прстију и булбарном парализом. Реч је о аутозомно доминантној и мултисистемској болести са значајним кардиоваскуларним, гастроинтестиналним и ендокринолошким поремећајима, катарактом и менталном ретардацијом.

Анестезиолошки проблеми су [12, 22]:

- срчане аритмије (које не корелирају с тежином поремећаја), пролапс митралне валвуле, кардиомиопатија, хипотензија [7];
- хиповентилација (слабост респираторних мишића) с ризиком од пнеумоторакса;
- дисфагија с ризиком од аспирације (глатки мишићи једњака и желуца);
- адренална инсуфицијенција, хипотиреоза, резистенција на инсулин;
- продужена контракција мишића лица отежава интубацију;
- чак и благи облици болести не искључују тешке постоперационе проблеме са срцем и дисајним органима (укључујући апнеу).

Препоруке:

- Пре операције се морају урадити рендгенски снимак грудног коша, спирометрија, гасне анализе крви, ЕКГ и ехокардиографија. Због ризика од аспирације, треба применити антациде и прокинетику. Важно је испитати и ендокринолошке функције (прегледом крви и урина);
- Миотонијску реакцију погоршавају деполаризујући релаксанти и инхибитори холинестеразе, па је сукцинилхолин контраиндикуван, а антихолинестеразне лекове треба избегавати. Могу се дати недеполаризујући релаксанти кратког и средњег дејства (атракуријум, мивакуријум и векуронијум), али они не доводе увек до релаксације мишића. Зато је најбоље применити анестезију без мишићних релаксанаата;
- Барбитурате треба пажљиво дозирати због повећане осетљивости на ове лекове и ризика од депресије дисања;
- Спазам може да попусти након примене инхалационих анестетика, убризгавањем локалног анестетика у мишић или интравенским давањем фенитоина;
- Булбарна парализа је индикација за општу анестезију. Никада не треба давати велике дозе инхалационих анестетика због лошег дејства на срчану проводљивост и контрактилност миокарда;
- После операције болесник мора да буде загрејан, јер дрхтање може да изазове миотонију. Аналгезија се постиже регионалним техникама, чиме се избегава примена опиоида.

### Конгениталне мишићне дистрофије

Углавном се наслеђују аутозомно рецесивно. На рођењу или у првим недељама живота очигледне су генерализована мишићна слабост и хипотонија уз више-

струке контрактуре (могућу артрогрипозу) и ригидну кичму (која ограничава флексију врата). Обољење додатно компликују конвулзије и ментална ретардација.

### Конгениталне миопатије

То су ретка, споронапредујућа обољења скелетних мишића која се испољавају хипотонијом, хипорефлексијом и генерализованом слабошћу мишића (најчешће већ на рођењу или у првим недељама и месецима живота, а ређе касније у детињству или адолесценцији).

Анестезиолошки проблеми су [23, 24, 25]:

- склоност ка малигној хипертермији (болест централне сржи);
- кифосколиоза, ригидна кичма, контрактура, артрогрипоза, деформитети грудног коша (немалинска миопатија);
- стеноза пилоруса, хепатичка дисфункција, склоност ка крварењу (центрукулусна миопатија);
- слабост дисајних органа, која може бити независна од степена слабости екстремитета, а може се манифестовати после операције (најчешћа је и најтежа код немалинске миопатије);
- кардиомиопатија, оштећење септума, вентрикуларна фибрилација, срчани блок (немалинска миопатија, болест централне сржи);
- дисморфизам лица може отежати интубацију (немалинска миопатија).

Препоруке:

- Пре хируршког лечења испитати кардиоваскуларни систем, витални капацитет плућа и хепатичку функцију;
- Периодично одржавати одговарајућу вентилацију, пратити калијемiju и диурезу, те рад срца болесника на ЕКГ;
- Не примењивати лекове који су окидачи малигне хипертермије: инхалационе анестетике (изузетак је азот-оксидул) и сукцинилхолин.

### Наследни поремећаји мишићне мембране

Мутације јонских канала доводе до пренадражене мембране (миотонија) или повремено ненадражљиве мембране (периодична парализа). У ову групу поремећаја убраја се и наследна малигна хипертермија (последича мутације калцијумских и натријумских канала или ријанодинског рецептора типа 1).

### Миотонија

Миотонија је продужена контракција, односно спора релаксација скелетног мишића после вољног покрета или механичког надражаја. Узрок продужене деполаризације мишићне мембране је мутација њеног хлорног канала (Томсенова болест, Бекерова болест)

или мутација натријумског канала (конгенитална парамитонија, флукутирајућа миотонија, перманентна миотонија).

Анестезиолошки проблеми [1, 26]:

- спазам масетера и респираторних мишића отежава интубацију и механичку вентилацију;
- генерализована миотонија се понекад тешко разликује од малигне хипертермије;
- миотонију погоршавају деполаризујући агенси (примена сукцинилхолина, унос калијума), бол и емоционални стрес, а понекад и физички напор (укључујући дрхтање) и излагање хладноћи;
- миотонију изазивају пропофол и периперационе манипулације;
- миотоничне контрактуре не ублажава дубока анестезија, нити мишићни релаксанти, већ понекад фениитоин или ацеталозамид;
- деца с конгениталном парамитонијом могу бити парализована (непокретна) неколико сати после буђења из анестезије.

Препоруке:

- Регионална анестезија се препоручује;
- Деполаризујући релаксанти су апсолутно контраиндиковани;
- Индукција инхалацијом кисеоника и тиопентона;
- Недеполаризујући релаксанти кратког и средњег дејства.

### Периодичне парализе

Периодичне парализе (ПП) су аутозомно доминантна обољења у чијој основи је мутација натријумског канала (хиперкалијемичка ПП) или калцијумског канала сарколеме (хипокалијемичка ПП). Испољавају се појавама проксималне, ређе генерализоване, слабости мишића у трајању до 60 минута, понекад по неколико сати (хиперкалијемичка ПП) или нападама слабости мускулатуре карличног и раменог појаса или целог трупа који трају сатима или данима (хипокалијемичка ПП). Између појава слабости дете је без тегоба.

Анестезиолошки проблеми су [27]:

- склоност ка малигној хипертермији (нарочито хипокалијемичка ПП);
- нападе парализе изазивају физички напор, хладноћа, емоционални стрес, бол и алкохол;
- преципитирајући фактори хиперкалијемичке парализе су гладовање, унос калијума и гликокортикоида, а хипокалијемичке парализе обилан оброк богат угљеним хидратима и хипокалијемичка;
- хиперкалијемичка током напада може изазвати срчане аритмије и застој срца;
- деца с хиперкалијемичком ПП могу бити непокретна неколико сати по буђењу из анестезије;
- хипокалијемичку могу погоршати инфузије физиолошког раствора;
- могуће су булбарна и слабост дисајних органа, а код деце с хипокалијемичком ПП и ретенција урина.

Препоруке:

- Регионална анестезија је анестезија избора (уколико није контраиндикована);
- Забрањена је примена сукцинилхолина, а инхалационе анестетике треба избежавати;
- Дозвољена је примена недеполаризујућих релаксанта, тиопентона и пропофола (мада деца с хипокалијемичком ПП могу бити осетљивија на ове лекове);
- У периперационом периоду важно је одржавати нормотермију, нормогликемију (спречити хипогликемију и хипергликемију), нормалан ниво калијума у серуму и ацидобазну равнотежу, а избежавати преципитирајуће факторе мишићне слабости. Неопходни су сталан ЕКГ мониторинг и честе контроле калијемичке;
- Деца с хиперкалијемичком ПП не давати калијум у инфузији, а у постоперационој аналгезији водити рачуна о томе да нестероидни антиинфламаторни лекови не доведу до хиперкалијемичке преко антипростагландинског дејства на систем ренин-ангиотензин-алдостерон;
- Пре екстубације проверити снагу мишића болесника.

### Наследна малигна хипертермија

Наследна малигна хипертермија је аутозомно доминантно обољење које се испољава високом телесном температуром, генерализованим мишићним спазмом (ригидитетом), тахикардијом, убрзаним дисањем и цијанозом. Лабораторијске анализе указују на хипоксемију, хиперкапнију, лактатну ацидозу, хиперкалијемичку, хиперкалцијемичку и високе вредности креатин-киназе у серуму. Због рабдомиолизе и миоглобинурије, настаје акутна инсуфицијенција бубрега. Смрт је последица едема плућа, коагулопатије, вентрикуларне фибрилације, можданог едема и уремије [7, 28].

Покретачи су инхалациони анестетици (халотан) и деполаризујући релаксанти (сукцинилхолин).

Лечење подразумева: обуставу примене инхалационих анестетика, односно сукцинилхолина, хипервентилацију са стопроцентним кисеоником, хлађење болесника, примену дантролена (10 mg/kg) и бикарбоната. Рана примена дантролена смањује морталитет са 60% на 10% [29]. Овог лека, нажалост, нема на нашем тржишту јер је скуп. Треба га чувати на собној температури (15-30°C) и заштићеног од светлости, влаге и топлоте.

Болесник се смешта у јединицу интензивног лечења уз континуирани ЕКГ мониторинг и одржавање диурезе од 2 ml/kg/h. Не давати бета-блокаторе, нити антагонисте калцијумских канала.

Анестезиолошки проблеми [23, 30]:

- То је скривена миопатија која се открива приликом излагања инхалационим анестетичима и деполаризујућим релаксантима;
- Пре опште анестезије већина болесника је без симптома, мада неки имају мишићне грчеве и склоност ка топлотним ударима при великом физичком напору у загрејаном простору.

**Препоруке:**

- Применити регионалну анестезију; сви локални анестетици су сигурни;
- Уколико је регионална анестезија контраиндикована, анестезија избора је интравенска;
- Пропофол, азот-оксидул, барбитурати, опиоиди и бензодиазепини се такође могу слободно применити.

**Метаболичке миопатије**

Мишићне гликогенозе и липоидозе последица су недостатка ензима или њихових кофактора који су неопходни за коришћење гликогена и липида у мишићима, а наслеђују се аутозомно рецесивно. Поремећај енергетског метаболизма у мишићним влакнима испољава се неподношењем физичког напора, претераним замором и грчевима у мишићима.

Анестезиолошки проблеми су [31]:

- склоност ка рабдомиолизи и миоглобинурији;
- могућа је кардиомиопатија с инсуфицијенцијом срца или без ње;
- могућа је кардиомегалија (притисак на дисајне путеве);
- могуће су хепатомегалија и дисфункција јетре;
- могуће су слабост дисајних органа и плућна хипертензија;
- могуће су рекурентне аспирационе пнеумоније и базиларне ателектазе (због слабости дијафрагме);
- могуће су конвулзије;
- могућа је макроглатија (што отежава интубацију);
- понекад сама анестезија изазива кардиореспираторну инсуфицијенцију.

**Препоруке:**

- Неопходан је стални периоперациони метаболички мониторинг (гликемија, гасне анализе у крви, показатељи рабдомиолизе);
- У случају миоглобинурије форсирати диурезу;
- Одржавати метаболизам мишића инфузијама гликозе и аминокиселина;
- Спречити хипотермију (дрхтање повећава потрошњу енергије и некрозу мишића).

**Митохондријске миопатије**

То су етиопатогенетски и клинички хетерогене болести.

Митохондрије су ћелијске органеле одговорне за аеробно дисање и производњу енергије путем оксидативне фосфорилације. Како скелетни мишићи зависе од аеробног метаболизма, то су неподношење физичког напора, замор и грчеви у мишићима рани знаци митохондријске болести. Недостатак АТФ у мишићним влакнима изазива слабост и пропадање мишића. Хипотонија и губитак мишићне снаге су више проксимални него дистални, а могуће је и миопатско лице.

Поремећај функције респираторног ланца неповољно утиче и на друге органе с великим енергетским по-

требама, као што су мозак, срце, очи, јетра, гастроинтестинални тракт и бубрези, па је углавном реч о мултисистемским обољењима.

Мада ретке, митохондријске миопатије су за анестезиологе веома сложен проблем. Засад нема идеалне анестезиолошке технике, а приступ болеснику је строго индивидуалан.

Анестезиолошки проблеми [32-35]:

- Ови болесници се често оперишу а да ова болест није дијагностикована;
- Повећан је ризик од кардиореспираторних и неуролошких компликација (слабост дисајних органа и срца после операције, срчане аритмије, конвулзије, мождани инфаркти, продужена кома), као и од смртог исхода операције;
- Буђење из анестезије може бити продужено;
- Код деце се могу јавити симптоматске конвулзије, епилепсија и невољни покрети (тремор, хореа, атетоза, миоклонус, дистонија);
- Могућа је кардиомиопатија (са инсуфицијенцијом срца или без ње) или поремећаји провођења (у синдрому Кернс-Сејр велики је ризик од фаталних аритмија и потпуног срчаног блока);
- Чести су булбарна дисфункција, лоша вентилација и слаб кашаљ (ризик од постоперационе пнеумоније);
- Могућа је слабост јетре и бубрега;
- Повишен је тзв. стрес-одговор на гладовање, високу телесну температуру и инфекције. Фебрилно стање повећава енергетске потребе и ризик од можданог инфаркта, али је за ове болеснике штетна и хипотермија. Респираторну и неуролошку дисфункцију може погоршати и стрес услед саме операције;
- Седативи, опиоиди и хипнотици погоршавају респираторну функцију;
- И општи и локални анестетици могу додатно смањити митохондријску функцију (нарочито халотан и пропофол), као и бензодиазепини;
- Могуће су тешка рабдомиолиза и склоност ка малигној хипертермији;
- Повећана је осетљивост на деполаризујуће релаксанте (продужен неуромишићни блок продужава парализу мишића), понекад на инхалаторне анестетике и на тиопентон;
- Углавном је повишен ниво лактата у крви (лактатну ацидозу погоршава продужено гладовање, али и превелики унос угљених хидрата);
- Чести су гастроинтестинални симптоми (рекурентно повраћање с кахексијом, дехидратацијом и дисбалансом електролита, дисфагија, аспирација желудачног садржаја);
- Могући су ендокринолошки поремећаји (дијабетес мелитус, хипопаратиреоидизам);
- Могући су ментална ретардација, слепило, глувоћа и поремећај понашања (нарочито агитираност), што отежава комуникацију и процену бола;
- Проблем аналгезије и седације.

**Препоруке:**

- Пре операције треба проценити неуролошко стање болесника, вид, слух, гутање, срчану и функцију дисајних органа, ацидобазни и коагулациони статус;
- Неопходан је стални периперациони мониторинг (одржавање нормотермије и нормогликемије, праћење ацидобазног статуса, дисања и ЕКГ налаза). Треба избегавати и хипогликемију и хипергликемију, а *pH* крви одржавати близу нормалних вредности. Код првих знакова погоршања респираторне функције применити физикалну терапију или механичку вентилацију, имајући увек у виду могућност развоја пнеумоније;
- Период гладовања пре операције не сме да буде дужи од осам сати;
- Одржавати адекватну хидратацију болесника, али никад не примењивати раствор Рингер-лактат, нити превише гликозе, јер то може погоршати лактацидозу;
- Уколико је то могуће, не стављати повеску за мерење крвног притиска или за бескрвно оперативно поље;
- Сваку инфекцију (нарочито пнеумонију) одмах лечити, уз одлагање елективних операција;
- Одржавати умерену хипотензију, да би се смањило крварење;
- Регионалном анестезијом могу се избећи могуће компликације опште анестезије (продужена релаксација мишића, депресија централног нервног система и малигна хипертермија), а обезбеђује се добра постоперациона аналгезија. Међутим, ни спинална, ни епидурална анестезија не седирају болесника, а могу погоршати крвни притисак и респираторну функцију;
- Уколико је то могуће, не примењивати деполаризујуће релаксанте;
- Недеполаризујуће релаксанте титрирати до жељеног ефекта. Лек избора је атракуријум. Векуронијум и рокуронијум се примењују у дозама мањим од уобичајених. Рокуронијум смањује ризик од аспирације желудачног садржаја;

- Избегавати инхалационе анестетике, а уместо њих дати интравенске. Пропофол увек примењивати у умереним дозама и у краћем временском периоду;
- У инхалационој анестезији боље је користити изофлуран него халотан (због мањег ризика од срчаних аритмија и поремећаја гутања). И севофлуран има мање проаритмогено дејство од халотана;
- Барбитурати и азот-оксидул теоријски могу погоршати оксидативну фосфорилацију;
- Натријум-нитропрусид је контраиндикован (цијаниди инхибирају респираторни ланац);
- Опиоиде примењивати пажљиво (могу да погоршају дисање) и титрирати их до жељеног ефекта. За аналгезију се користе парацетамол, нестероидни антиинфламаторни лекови и локални анестетици дуготрајног дејства. Анксиолитици (бензодиазепини) се примењују врло опрезно и уз строгу контролу стања болесника.

**ЗАКЉУЧАК**

Свако дете с урођеним неуромишићним обољењем пре операције треба детаљно испитати, нарочито снагу мишића, с посебним освртом на респираторну мускулатуру, срчану функцију, хидроелектролитни и ацидобазни статус. Сарадња анестезиолога, хирурга, неуролога, кардиолога и лекара у интензивној нези неопходна је у лечењу ове деце. Ментална ретардација, поремећај понашања и тешко оштећење вида и слуха отежавају комуникацију и сарадњу, појачавају агитираност детета и често онемогућавају процену бола, па је у периперационом периоду драгоцено присуство родитеља. Анестезиолози треба да познају патофизиолошку основу ових обољења и примењују сопствена и туђа искуства, али се свакоме болеснику и даље приступа понаособ. Код ових болесника су честе периперационе компликације, мада је анестезија данас безбеднија због ређе примене сукцинилхолина.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Klingler W, Lehmann-Horn F, Jurkat-Rott K. Complications of anaesthesia in neuromuscular disorders. *Neuromuscul Disord.* 2005; 15(3):195-206.
2. Baraka A, Jalbout M. Anesthesia and myopathy. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2002; 15:371-6.
3. Maxwell L, Goodwin SR, Mancuso T, et al. Systemic disorders in infants and children. In: Motoyama EK, Davis PJ, editors. *Smith's Anesthesia for Infants and Children.* 7th ed. Philadelphia: Mosby; 2006. p.1092-9.
4. Simić D. Fizičko-hemijska svojstva i mehanizam dejstva inhalacionih anestetika. In: Stevanović P, Jović M, Jekić D, editors. *Inhalaciona anestezija. Anesteziološke sveske III.* Beograd: Društvo anesteziologa Srbije; 2005. p.15-33.
5. Driessen JJ. Neuromuscular and mitochondrial disorders: what is relevant to the anaesthesiologist? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2008; 21(3):350-5.
6. Vercanteren M, Heytens L. Anaesthetic considerations for patients with a pre-existing neurological deficit: are neuraxial techniques safe? *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007; 51(7):831-8.
7. Pešić B. Patofiziologija neuromišićnih bolesti. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2000.
8. Hussain A. Anesthesia for spinal muscular atrophy. *The Internet Journal of Anesthesiology.* 2008; 16(2). Available from: <http://www.ispub.com/ostia/index.php?xmlFilePath=journals/ija/vol16n2/spinal.xml>.
9. Veen A, Molenbuur B, Richardson FJ. Epidural anaesthesia in a child with a possible spinal muscular atrophy. *Paediatr Anaesth.* 2002; 12:556-8.
10. Bösenberg A, Larkin K. Anaesthesia and Charcot-Marie-Tooth Disease. *Southern African Journal of Anaesthesia & Analgesia.* 2006; 12(4):131-3.
11. Rozentsveig V, Katz A, Weksler N, Schwartz A, Schilly M, Klein M, et al. The anaesthetic management of patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Paediatr Anaesth.* 2004; 14(4):344-8.
12. Teasdale A, Halsall J. Neurological and muscular disorders. In: Allman KG, Wilson IH. *Oxford Handbook of Anaesthesia.* 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2006. p.229-66.
13. Hirsch NP. Neuromuscular junction in health and disease. *Br J Anesth.* 2007; 99(1):132-8.



14. McConkey PP, Mullens AJ. Congenital Myasthenic syndrome: a rare, potentially treatable cause of respiratory failure in a „floppy“ infant. *Anaesth Intensive Care*. 2000; 28:82-6.
15. Morris P. Duchenne muscular dystrophy: a challenge for the anaesthetist. *Paediatr Anaesth*. 1997; 7:1-4.
16. Ames W, Hayes J, Crawford M. The role of corticosteroids in Duchenne muscular dystrophy: a review for the anaesthetist. *Paediatr Anaesth*. 2005; 15(1):3-8.
17. Hayes J, Veyckemans F, Bissonnette B. Duchenne muscular dystrophy: an old anaesthesia problem revisited. *Paediatr Anaesth*. 2008; 18(10):1007-8.
18. Simić D. Neuromuskularna oboljenja. In: Simić D, editor. *Osnovi dečje anestezijologije*. 2nd ed. Beograd: Obeležja; 2005. p.47-8.
19. Budić I, Simić D. Risk factors for respiratory adverse events during general anaesthesia in children. *Facta universitatis*. 2004; 11(3):118-23.
20. Hrnjak D. Značaj primene tehnike kaudalnog bloka u pedijatrijskoj anesteziji [doktorska disertacija]. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 1993.
21. Ferrari F. Anaesthesia care for muscle biopsy in children with myopathies. *Paediatr Anaesth*. 2009; 19(1):61.
22. Finsterer J, Stöllberger C, Blazek G, Spahits E. Cardiac involvement in myotonic dystrophy, Becker muscular dystrophy, and mitochondrial myopathy: a five year follow-up. *Can J Cardiol*. 2001; 17(10):1061-9.
23. Larach MG, Rosenberg H, Gronert GA, Allen G. Hyperkalemic cardiac arrest during anaesthesia in infants and children with occult myopathies. *Clin Pediatr (Phila)*. 1997; 36(1):9-16.
24. Goel S. Congenital myopathies and anaesthesia. *Pediatric Oncall* [serial online]. 2005; 2(2). Art #7. Available from: [http://www.pediatriconcall.com/fordocor/diseasesandcondition/PEDIATRIC\\_ANAESTHESIA/conmyoAnesthesia.asp](http://www.pediatriconcall.com/fordocor/diseasesandcondition/PEDIATRIC_ANAESTHESIA/conmyoAnesthesia.asp).
25. Farag E, Barsoum S, Spagnuolo S, Tetzlaff J. Anaesthesia and muscle disease. *Am J Anesth*. 2000; 27(8):491-501.
26. Farag E, Barsoum S, Spagnuolo S, Tetzlaff J. Anaesthesia and muscle disease. *Am J Anesth*. 2000; 27(8):491-501.
27. Ashwood EM, Russell WJ, Burrow DD. Hyperkalaemic periodic paralysis and anaesthesia. *Anaesthesia*. 1992; 47(7):579-84.
28. Rosenberg H, Antognini J, Muldoon S. Testing for malignant hyperthermia. *Anesthesiology*. 2002; 96:232-7.
29. Simić D, Budić I, Bogičević D, Milojević I, Trajković S. Anestezijološki menadžment pedijatrijskog bolesnika sa urođenim neuromišićnim oboljenjem. *Neuromuskularni blok – savremeni koncept i novi izazovi kliničke prakse*. Zbornik predavanja. Niš: Studentski kulturni centar; 2009.
30. Igrutinović Z, Vuletić B, Vujić A, Marković S, Kostić G. Maligna hipertermija kod dece. *Srp Arh Celok Lek*. 2008; 136(9-10):545-8.
31. Klingler W, Lehmann-Horn F, Jurkat-Rott K. Complications of anaesthesia in neuromuscular disorders. *Neuromuscul Disord*. 2005; 15(3):195-206.
32. Driessen J, Willems S, Dercksen S, Giele J, van der Staak F, Smeitink J. Anaesthesia-related morbidity and mortality after surgery for muscle biopsy in children with mitochondrial defects. *Paediatr Anaesth*. 2006; 17(1):16-21.
33. Dhananjay DN, Sundar S, Thomas KP, Kumar L, Nair SG. Anaesthetic challenges in a patient with mitochondrial cytopathy undergoing surgery. *Indian J Anaesth*. 2007; 51(1):47-9.
34. Shipton EA, Prosser DO. Mitochondrial myopathies and anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol*. 2004; 21(3):173-8.
35. Simić D, Kovačević I. Uticaj preoperativnog gladovanja na acido bazni status dece. *Pedijatrijski dani Srbije i Crne Gore*, Niš, 2003.

## Anaesthesia in Children with Inherited Neuromuscular Diseases

Dušica Simić<sup>1</sup>, Dragana Bogičević<sup>1</sup>, Irina Milojević<sup>1</sup>, Ivana Budić<sup>2</sup>, Marija Marković<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University Children's Hospital, Belgrade, Serbia;

<sup>2</sup>Children's Hospital, Clinical Centre of Niš, Niš, Serbia

### SUMMARY

Children with inherited neuromuscular diseases often require anaesthesia for diagnostic or therapy procedures. These patients have an increased risk of perioperative complications due to the nature of the disease and medications administered during anaesthesia. Many anaesthetics and muscle relaxants can aggravate the underlying disease and trigger life-threatening reactions (cardiorespiratory complications, malignant hyperthermia). Besides, the neuromuscular disorders are

associated with atypical and undesirable responses to drugs used during anaesthesia and the perioperative period. The paper presents pathophysiological basis of inherited/genetic neuromuscular diseases and specific anaesthesiological problems. The recommendations are suggested with the aim to make the perioperative course in children optimally safe.

**Keywords:** neuromuscular diseases; children; anaesthesiological risks

Примљен • Received: 23/07/2009

Прихваћен • Accepted: 17/09/2009