

CHARCOT MARIE TOOTH'S SJUKDOM (CMT) och ÄRFTLIG TRYCKKÄNSLIG NEUROPATI (Hereditary Neuropathy with liability to Pressure Palsies, HNPP)

Ioannis Soumpasis (Anestesi o Intensivvård)

Överläkare, Södersjukhuset, Stockholm

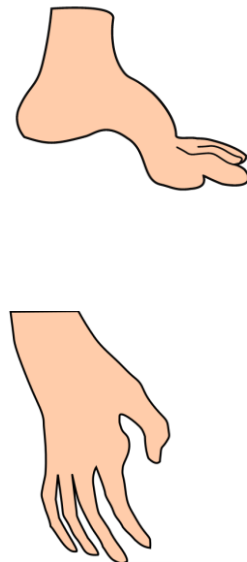
Detta är inte ett vårdprogram baserade på randomiserade prospektiva studier. Sådana finns inte för dessa ovanliga sjukdomar. Detta dokument är råd i beslutsfattandets svåra konst baserat på tillgänglig litteratur, patofysiologisk och genetisk kunskap. Alla situationer kan inte förutses. Det går inte att garantera ett komplikationsfritt utfall. De slutliga bedömningarna och besluten måste fattas av ansvarig läkare ofta i samråd med andra specialiteter och patienten. Hoppas dessa råd kan vara till hjälp

CMT och HNPP är ärftliga perifera neuropatier som kan ge anestesiproblem.

Prevalens CMT 40/100 000, HNPP ~1/20 000 – 1 / 40 000

Innehållsförteckning

AKUTSIDA	2
Klinik	3
Farmakologiska farligheter	5
Periop risker och preop bedömning	5
Peroperativ handläggning	6
Generell anestesi	6
Regional anestesi	8
Postoperativ vård	8
Dagkirurgi	8
Sedering	8
Graviditet obstetrik	8
Intensivvård	9
Blödning/Transfusion/Koagulation	9
Diagnosnummer	10
Referenser	10



GI 21

Använd **Ctrl+Klick** för att komma till önskat stycke

AKUTSIDA

CHARCOT MARIE TOOTH'S SJUKDOM (CMT) och ÄRFTLIG TRYCKKÄNSLIG MYOPATI (HNPP)

Detta är mycket kortfattad information som är tänkt att användas nära det är ont om tid. I övrigt se resten av dokumentet

Symtom

Ärftliga polyneuropatier är en heterogen grupp sjukdomar som karakteriseras av succesiv tilltagande muskelsvaghet, atrofi och känselbortfall. Anestesi kan ge nervskada på perifer nerv som orsakats av tryck mot nerven. I vissa fall förekommer andningspåverkan. Möjligen ökad risk för kardiella problem vid allvarlig sjukdom.

Anestesi

- Mycket noggrann uppläggning och polstring för att förebygga nervskada. Diskutera ned patienten,
- Undvik använda tiopental, då en del patienterna kan vara uttalat känsliga för tiopentals effekter.

Anteckningar

Klinik

Charcot Marie Toths sjukdom (CMT)

CMT karakteriseras av

- långsamt fortskridande succesiv muskelatrofi
- känselbortfall.
- CMT har mycket stor klinisk bredd. Symptom kan visa sig alltifrån tidigt i barndomen till upp till 80 års ålder (medelålder 16 år) men oftast under tonåren eller i tidig vuxenålder.

Både motoriska och sensoriska perifera nerver påverkas och ibland även det perifera autonoma nervsystemet. Vanliga symtom är muskelsvaghet och atrofi (ofta distalt och symmetriskt) där ben och fötter drabbas mest. Muskelsvaghet och atrofi i benen och fötterna gör det svårare för individen att gå eller springa etc, Droppfot är vanligt. Kronisk smärta och fotledsfrakturer kan uppstå pga. felställda fötter och balansproblem.. Övre extremiteter kan också påverkas CMT kan ibland predisponera till obstruktiv sömn-apné-syndrom (OSAS). Vissa former kan medföra skolios, andra stämbandspares. Livslängden påverkas inte förutom på vissa typer av Dejerine-Sottas sjukdom (CMT3) varianten eller hos patienter med mycket allvarliga symtom. Ca 1–7% av CMT patienter blir rullstolsburna.

Referens Socialstyrelsen

Ärftlig tryckkänslig neuropati (HNPP)

- Perifera nerver hos patienter med HNPP är mycket känsliga för tryck vilket leder till domningar som kan pågå i timmar till månader.
- Med tiden utvecklas känselbortfall framför allt perifert.
- Muskelsvaghet kan tillkomma i områden med känslobortfall.

Referens Orphanet, Socialstyrelsen

Cirkulation

- Det finns fall där patientens debutsymptom var kardiella t.ex. supraventrikulära takyarytmier, lång-QT syndrom och paroxysmal förmaksfladder, dock är det oklart om risken är högre jämförd med generella populationen.
- I en studie har hög prevalens av mitralisprolaps rapporterats. Cor pulmonale kan vara en effekt sekundär till kronisk hypoventilation

Referens Tetzlaff

Andning

Respiratorisk dysfunktion ses hos upp till 30% av patienterna. Orsaker:

- Svaghet av interkostalmuskulaturen och diafragma,
- Restriktiv lungfunktionsnedsättning pga skolios/kyfoskolios kronisk hypoventilation. Sömnapne pga neuropati i farynx.
- Vid påverkan av nerver till larynx kan stämbanden drabbas, vilket ökar risken till aspiration (kan imitera astmasymtom).

Referens Loutfi

Muskulatur Neuropati

- Tryck på perifera nerver/kroppsläge under operation kan förvärra neuropati.
- Nervstimulator vid perifera blockader kan ge falska svar.
- Respiratoriska komplikationer som kan orsakas av muskelsvaghet eller restriktiv andningspåverkan eller autonom denervation.
- Risk för svår SPA/EDA pga spinal deformitet och eller tidigare korrigerande ryggoperationer.

Tabell 1 Några exempel på symptom och anestesiproblem

	SYMPTOM	ANESTESIPROBLEM
Nervsystem	<ul style="list-style-type: none"> •Neuropati •Autonom denervation 	<ul style="list-style-type: none"> •Tryck på perifera nerver peroperativt kan utlösa försämring. •Oförutsägbar respons på ND-NMBA. •Monitorering av relaxation opålitlig. •Perifera blockader: neurostimulator opålitlig •Respiratorisk påverkan
Muskulatur Ryggdeformitet Respiration	<ul style="list-style-type: none"> •Svaghet, atrofi •Kyfoskolios •Påverkan av intrakostala muskler och diafragma förekommer trakea, "förflyttning" 	<ul style="list-style-type: none"> •Obstruktivt sömnapne syndrom •Postoperativ resp insuff, •Svår laryngoskopi/intubation •EDA kan vara tekniskt svårt.
Hjärta	<ul style="list-style-type: none"> •Cor Pulmonale (pga kronisk hypoxemi) •PVC/långt QT, SVT, kardiomyopati. Oklart om högre jmf med friska. •Mitralsvalvsprolaps ökad risk? 	<ul style="list-style-type: none"> •Okänt hur stora problemen är
Graviditet	•Uptill 50% har förvärrade symptom	•försämring (+ pga av graviditeten i sig),
	•Högre risk för instrumentell förlossning, säte och postpartum-blödning	Förlossning •ökad risk för kejsarsnitt ökad risk för obstetrisk blödning

Tabell 2 Exempel på några olika typer av CMT och HNPP.

Typ	Neurofysiologi	Debut och förlopp
CMT typ 1	Demyeliniserande polyneuropati	Oftast debut före 20 års ålder
CMT typ 2	Axonal polyneuropati	De flesta typer debuterar i vuxen ålder
CMT typ 2A2	Axonal polyneuropati	Kan ha CNS-påverkan inkl påverkan på syn och hörsel
CMT typ 3 Dejerine-Sottas syndrom	Hypomyeliniserad polyneuropati	Oftast debut innan 3 års ålder. Vanligen svåra funktionsnedsättningar
CMT typ 4	Demyeliniserande polyneuropati	Oftast debut innan 3 års ålder
CMT X-kromosom- bunden	Blandform	Både män och kvinnor kan drabbas men sjukdomsbilden är allvarligare hos män
CMT	En del patienter har diagnosen CMT utan närmare specifikation	
Ärftlig tryckkänslig neuropati (HNPP)		Vanligtvis debut före 40 års ålder

Genetik

CMT sjukdom orsakas av någon mutation i någon av den stora mängd gener som kodar för proteiner som är nödvändiga för den perifera nervens struktur och funktion. Mutationerna kan orsaka muskelsvaghet och eller känselstörning. Trots olika genetisk bakgrund är symptomen likartade om än med stor klinisk bredd

- **Demyeliniserande polyneuropati** då myelinbildningen blir felaktig (demyeliniserad polyneuropati) eller avstannar (hypomyeliniserad polyneuropati)
- **Axonal polyneuropati** då själva axonet kan skadas (axonal polyneuropati).
- **Blandad bakgrund** Axonal / demyeliniserande

Referens Socialstyrelsen

Patofysiologi

Nerverna får försämrad förmåga att leda signaler.

Referens Socialstyrelsen

Farmakologiska farligheter

Det finns många läkemedel som ibland kan förvärra denna typ av neuropatier.

Hög risk:

- Vinca alkaloider och taxoler

Moderat till signifikant risk

- Lustgas anges ofta i litteraturen som neurotoxiskt. Det är en sanning med stor modifiering. är neurotoxiskt vid långvarig användning, framförallt vid lustgasmissbruk samt vid vitamin B12 brist.
- Amiodaron (Cordaron®), hydralazin (Apresolin®)
- Metronidazol (Flagyl®)
- Fenytoin (Epanutin®)
- Vitamin A, B6 och D i höga doser

En utförlig uppdaterad lista finns på Charcot Marie Tooths Associations hemsida

<https://www.cmtausa.org/>.

MgSO₄ intravenöst kan minska muskelkraften. Sannolikt kommer en redan uttalad muskelsvaghet medföra ökad risk för muskelsvaghet eventuellt andningssvikt vid MgSO₄ tillförsel. Observans.

MgSO₄ per os går bra

Referens cmtausa.org, Hans, Ibister, Kotani, Socialstyrelsen

Periop risker och preop bedömning

Typisk kirurgi/annan orsak till anestesi

Vanligtvis ortopediska operationer att korrigerar olika deformiteter: osteotomi, artrodes (mest fotoperationer), operation för skolios, frigöring av plantarfascia.

Risker

- Anestesi medför en viss risk till postoperativa komplikationer samt försämring av nuvarande symptom hos CMT patienter. Storleken på risken är oklar pga. de få publicerade fall vilket gör att erfarenheten kring CMT och anestesi är begränsad.
- Känselbortfall pga. tryck mot nerv
- Anestesisrisken är med största sannolikhet relaterad till sjukdoms allvarlighetsgrad.

Andning

Klinisk bedömning avgör utredning och ev. lungkonsult

Cirkulation

EKG på alla. Kardiologkonsult vid behov.

Referens Tetzlaff

Luftvägsbedömning

Skolios kan göra laryngoskopi/intubation svårt.

Lab

- Enligt gängse rutin
- EKG
- Övriga prover efter klinisk bild och på generös indikation

Peroperativ handläggning

Premedicinering/preoperativa förberedelse

Premedicinering med andningsdeprimerande effekt bör undvikas.

Överväg Na-citrat och eller H2 blockare vid misstanke om aspirationsrisk

Monitorering under anestesi

- Standardmonitorering: EKG, SpO₂/EtCO₂, NIBP, kan anpassas efter sedvanliga indikationer till avancerad monitorering
- M. corrugator supercilii bör användas för monitorering av neuromuskulär (NM) blockad. Detta beroende på att n. tibialis och ulnaris ofta drabbas av sjukdomen.
- Neuromuskulär monitorering kan vara opålitligt.
- Temperatur. Temp bör mätas centralt (esofagus, rektum, blåsa CVK) undantaget korta ingrepp.
 - Hypotermi orsakar shivering vilket ökar syrgasbehovet och andningsarbetet.

Referens Niven

Generell anestesi

Allmänt

- En noggrann uppläggning och polstring är av fundamental betydelse vid både generell och regional anestesi. HNPP patienter känsligast
- Var speciellt noggrann på alla ställen där nerver kan utsättas för tryck. Diskutera med patienten om speciellt känsliga områden.
- Ingen personal skall luta sig mot patienten
- Sträva efter normotermi för att minimera risken för shivering med ökat syrgasbehov vid väckning.

Induktion

- Propofol
- Undvik tiopental (Pentotal). Ökad känslighet vid allvarlig sjukdom.

Referens Kotani

Underhåll

- TIVA har använts utan problem
- Desfluran/isofluran/sevofluran och liknande har använts utan problem.
- Lustgas kan användas.
 - B12 brist är en kontraindikation.
 - Försiktighet med lustgas vid mycket långa operationer.

Referens Antognini, Charcot Marie Tooth Association

Intubation/Relaxation/Reversering

Intubation

Risk för svår intubation kan vara ökad

Relaxation

- Rokuron (Esmeron®) Kan uppvisa ökad känslighet på grund av lägre antal ACh receptorer. Anslagstid och duration kan vara förlängd.
- Suxametonium. Högre dos kan behövas. I litteraturen varnas ofta för hyperkalemiskt svar vid CMT. I en fallserie på 84 patienter användes suxameton vid 56 anestasier till 41 patienter helt utan komplikationer. Det är okänt om det finns skillnader mellan alla olika typer av CMT och HNPP.
 - Vid mycket allvarliga symptom t.ex. vid *CMT3 Dejerine-Sottas syndrom* är det trots detta sannolikt klokt att avstå från suxameton.

Referens Antognini, Miller

Reversering

- Sugammadex (Bridion®).
- **Råd vid reintubation efter reversering med sugammadex.**

Tidsintervall för när det är möjligt att använda rokuronium vid akut reintubation efter användande av sugammadex (upp till 4mg/kg sugammadex).

Kortaste tidsintervall tills rokuronium kan ges <u>efter</u> reversering med sugammadex. (max 4mg/kg)	Dos rokuronium
5 minuter	1,2 mg/kg
4 timmar	0,6 mg/kg
24 timmar om sugammadex (Bridion®) 16 mg/kg har givits	

- Anslagstiden för rokuronium kan i denna situation vara förlängd upp till 4 minuter och durationen kan vara förkortad till 15 minuter.
- Om det är indikation för muskelrelaxation innan angivet tidsintervall bör annat ickesteroidalt relaxantium användas, förslagsvis atrakurium.
- Anslagstiden för suxametonium (Celokurin®) är förlängd i detta sammanhang och är inte lämpligt i denna patientgrupp.

Dessa råd baseras på information från EMA (Europeiska läkemedelsmyndigheten).

Information hur patienter med neuromuskulära sjukdomar reagerar finns inte.

Referens Aceto, Baraka, EMA, Galvez-Canellas, Naguib, Pogson, Schmitt 2006,

Regional anestesi

- SPA och EDA har använts utan problem. Ett fall med förlängd effekt av lokalanestetika är beskrivet.
- Polstring, särskilt viktigt i blockerade områden. Ingen personal skall luta sig mot patienten
- Oförutsägbar blockad vid uttalad skolios/tidigare ryggoperationer
- Ökad risk för tekniskt svåra blockader (skolios, tidigare ryggoperationer). Muskelsvaret på neurostimulering kan vara lågt.
- Eventuellt medikolegala problem i fall av försämring av symtom. Det finns fall publicerade för HNPP men inte CMT.
 - Undersökning av bortfallssymptom i aktuell nerv, om risken bedöms stor för tryck mot nerven.
- Hög SPA/EDA kan förvärra ev andningspåverkan. Anpassa dosering av opioider (ev undvik opioider – individuell bedömning)
- Ultraljud är att föredra vid perifera nervblockader. Neurostimulator kan ge falska svar.

Referens Chilvers, Peters, Schmitt 2014, Zanjani

Postoperativ vård

Beroende på hur allvarlig sjukdomen är så kan det finnas risk för andningspåverkan. Överväg andningsstöd vid behov. NIV kan vara en brygga till spontanandning. Försiktighet med opioider-använd små doser.

Dexmedetomidin har använts.

Viss risk för försämring av befintliga neurologiska symtom. Det är inte känt hur stor risken är.

Dagkirurgi

Individuell bedömning.

Sedering

Individuell bedömning. Anestesiolog måste ha bedömt patienten.

Graviditet obstetrik

Allmänt

En bedömning av handläggandet av graviditet, förlossning och eventuell anestesi bör göras i god tid. Finns några särskilt känsliga områden man inte får glömma att polstra?

Risker under graviditet

- Andningspåverkan pga. graviditet och neuropati (n. frenikus) kan förekomma
- Vid svår andningspåverkan kan behövas respiratorisk optimering under graviditeten
- Ungefär 30-50% av patienterna drabbas av övergående försämring av symtom.
- Ingen ökad morbiditet eller mortalitet hos barnet

Referens Midelfart, Rudnik-Schöoneborn

Risker under förlossning

- Patienter med allvarliga symptom av CMT har en signifikant högre risk för instrumentell el kirurgisk förlossning, säte och andra onormala bjudningar.
- Risk för nervskada t.ex. vid användning av benstöd. Polstra mycket noggrant. Diskutera med patienten.
- Info om MgSO₄ [LÄNK](#)

Referens Midelfart

Förlossningsanalogi

- Lustgas under förlossningsarbete kan användas
- EDA/SPA kan användas, samma ev. problem som beskrivits ovan

Anestesi sektion

- Regional anestesi är förstahandsval. **Spinal** alternativt *top up* förlossnings-EDA
 - Det kan finnas risk att det är tekniskt besvärligt.
- Polstra
- Det kan vara ökad risk för svåra intubationer och svårigheter med spinala beroende på kontrakturer i nacke och rygg.

Referens Greenwood, Kapur, Kuczkowski, Midelfart, del Rio Vellosillo, Scull

Intensivvård

Litteratur saknas.

Positionering

Positionering är av största betydelse liksom polstring. Långvarigt tryck mot nerv är farligast hos patienter med HNPP. Glöm inte polstring vid eventuella transporter

Blödning/Transfusion/Koagulation

Blödning

Det finns en rapport om ökad blödningsrisk som uppträtt post partum

Transfusion

Gängse rutiner

Koagulation/Antikoagulation

Gängse rutiner

Diagnosnummer

CMT, HNPP

ICD-10 SE nummer		G60.0	https://www.socialstyrelsen.se
OMIM nummer	Många nummer många gener gäller både CMT och HNPP	OMIM är en genetisk databas med klinisk information	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim
ORPHA nr	Många nummer många gener gäller både SMT och HNPP	Orphanet är en databas över sällsynta sjukdomar	www.https://www.orpha.net

Referenser

- **Aceto P.** Cisatracurium-induced neuromuscular block during total intravenous anaesthesia in a patient with Charcot-Marie-Tooth disease. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27(7): 670-2
- **Alvarez N et al.** Anaesthesia and orphan diseases: anaesthetic management of a patient with X-linked Charcot-Marie-Tooth disease type 1. *Eur J Anaesthesiol* 2018; 35: 544
- **Antognini J.** Anaesthesia for Charcot-Marie-Tooth disease: a review of 86 cases. *Can J Anaesth* 1992; 39: 398-400
- **Baraka A.** Vecuronium neuromuscular block in a patient with Charcot-Marie-Tooth syndrome. *Anesth Analg* 1997; 84: 927-8
- **Charcot Marie Tooth Association** <https://www.cmtausa.org/living-with-cmt/managing-cmt/medications/> Nedladdat 2020-09-30
- **Chilvers RJ et al.** Hereditary neuropathy with a liability to pressure palsies presenting as a case of sensory neuropathy following spinal anaesthesia for caesarean delivery. *Int J Obstet Anesth* 2011; 20: 95-6
- **EMA** Summary of product characteristics European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bridion> Uppdaterat 2022-01-02
- **Galvez-Canellas J et al.** Anaesthesia and orphan disease: difficult monitoring of neuromuscular blockade in a patient with severe Charcot-Marie-Tooth disease type 1. *Eur J Anaesthesiol* 2013; 30: 772-5
- **Greenwood J et al.** Charcot-Marie-Tooth disease: peripartum management of two contrasting clinical cases. *Int J Obstet Anesth* 2007; 16: 149-154
- **Hans G et al.** Intravenous magnesium re-establishes neuromuscular block after spontaneous recovery from an intubating dose of rocuronium: a randomised controlled trial. Randomized Controlled Trial *Eur J Anaesthesiol* . 2012 Feb;29(2):95-99
- **Heller J et al.** Laparoscopic appendectomy in a pediatric patient with type 1 Charcot-Marie-Tooth disease. *J Clin Anesth* 2015; 27: 680-1
- **Isbister GK et al.** Safety of nitrous oxide administration in patients with Charcot-Marie-Tooth disease. *J Neurol Sci* 2008; 268: 160-2
- **Kapur S et al.** Anesthetic management of a parturient with neurofibromatosis 1 and Charcot-Marie-Tooth disease. *J Clin Anesth* 2007; 19: 405-7
- **Kim JW et al.** Anesthesia in a patient with Charcot-Marie-Tooth disease with pneumothorax: a case report. *J Int Med Res*. 2019; 47(11): 5896-5902
- **Kotani N et al.** Motor and sensory disability has a strong relationship to induction dose of thiopental in patients with the hypertrophic variety of Charcot-Marie-Tooth syndrome. *Anesth Analg* 1996; 82: 182-6
- **Kuczkowski K et al.** Anesthesia for cesarean section in a parturient with Charcot-Marie-Tooth disease: unresolved controversies. *Arch Gynecol Obstet* 2010; 282: 347-8

- **Loutfi S** et al. Disorders of Pulmonary Function, Sleep, and the Upper Airway in Charcot-Marie-Tooth Disease. *Lung* 2007; 185: 1-7
- **Midelfart J** et al. Pregnancies and deliveries in patients with Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurology* 2005; 64: 459-62
- **Miller** Miller's Anesthesia Elsevier 2013 sid 1301-02
- **Niven DJ** et al. Accuracy of peripheral thermometers for estimating temperature: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015 Nov 17;163(10):768-77.
- **Naguib M** et al. Response to atracurium and mivacurium in a patient with Charcot-Marie-Tooth disease. *Can J Anaesth* 1998; 45: 56-9
- **Orphanet.** www.orpha.net. Söknummer: ORPHA:640
- **Peters G** et al. Inherited Neuropathy Can Cause Postpartum Foot Drop. *Anesth Analg* 2005; 100: 547-8
- **Pogson D** et al. Prolonged vecuronium neuromuscular blockade associated with Charcot Marie Tooth neuropathy. *Br J Anaesth*; 85: 914-7
- **Reah G** et al. Anaesthesia for caesarean section in a patient with Charcot-Marie-Tooth disease. *Anaesthesia.* 1998 Jun;53(6):586-8
- **del-Rio-Vellosillo M** et al. Anesthetic considerations for Cesarean section in a parturient with Charcot-Marie-Tooth disease and HELLP syndrome. *J Clin Anesth* 2014; 26: 251-2
- **Schmitt H** et al. Mivacurium-induced neuromuscular block in patients suffering from Charcot-Marie-Tooth disease. *Can J Anesth* 2006; 53: 984-8
- **Schmitt H** et al. Catheter-based distal sciatic nerve block in patients with Charcot-Marie-Tooth disease. *BMC Anesthesiol* 2014; 14: 8
- **Rudnik-Schöneborn S** et al. Pregnancy outcome in Charcot-Marie-Tooth disease: results of the CMT-NET cohort study in Germany *Eur J Neurol.* 2020 Aug;27(8):1390-1396.
- **Scull T** et al. Epidural analgesia for labour in a patient with Charcot-Marie-Tooth disease. *Can J Anaesth* 1996; 43: 1150-2
- **Socialstyrelsen sällsynta diagnoser** Sökterm: Charcot Marie Tooth
- **Tetzlaff JE** et al. Arrhythmia and Charcot-Marie-Tooth disease during anesthesia. *Can J Anaesth.* 2000; 47(8): 829
- **Zanjani A** et al. Epidural anesthesia combined with light general anesthesia for a juvenile with Charcot-Marie-Tooth disease undergoing corrective spine surgery: A case report. *Anesth Pain Med* 2017; 7: 14189.