

Tip 1 Glutarik Asidürisi Olan Hastada Anestezi Deneyimimiz

The Anesthetic Management of a Patient with Type 1 Glutaric Aciduria: Case Report

Mehtap HONCA,^a
Selma SAVAŞ ÜNAL,^a
Selcen KÜTÜK,^a
Eyüp HORASANLI^a

^aAnesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,
Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 16.06.2013
Kabul Tarihi/Accepted: 04.10.2013

Yazışma Adresi/Correspondence:

Mehtap HONCA
Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,
Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
mehtaphonca@hotmail.com

ÖZET Tip 1 glutarik asidüri (GA-1), glutaryl-CoA dehidrogenaz enzimindeki genetik bir kusurdan kaynaklanan, doğuştan bir metabolizma hasarıdır. Bu enzim mitokondri matriksinde yer almaktadır. Bu nedenle GA-1 mitokondrial metabolizma hastalığı olarak bilinmektedir. Genellikle erken çocukluk döneminde ateş, dehidratasyon, enfeksiyon veya açlık sonrasında metabolik dekompanzasyon ve nörolojik hasar şeklinde bulgu verebilmektedir. Genel anestezi esnasında gelişebilecek metabolik dekompanzasyonu engellemek için preoperatif dönemde yeterli sıvı verilmesi, güvenilir anestezi uygulaması ve postoperatif ağrı kontrolü önemlidir. Bu olgu sunumunda, 16 yaşında makrosefali, yürüme bozukluğu ve psikomotor gelişiminde geriliği olan GA-1'li hastada inhalasyon anestezisi uygulayarak gerçekleştirdiğimiz anestezi yönetimimizi literatür bilgilerini gözden geçirecek şekilde sunmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Glutarik asidüri 1; anestezi, inhalasyon

ABSTRACT Glutaric aciduria type 1(GA-1), is an inborn error of metabolism resulting from a genetic deficiency of glutaryl-CoA dehydrogenase. The enzyme is located in the mitochondrial matrix. For this reason GA-1 is known as a mitochondrial metabolism disorder. It usually manifests in early childhood after an episode of fever, dehydration, infection or fasting and results in metabolic decompensation and neurologic damage. Preoperative preparation with adequate fluid administration, safe anesthetic management and postoperative pain treatment is important to prevent metabolic decompensation during general anesthesia. In the present case report, we aimed to report the anesthetic management of a 16-year old patient with GA-1 using inhalation anesthesia who presented with macrocephaly psychomotor delay and walking deficit.

Key Words: Glutaric aciduria 1; anesthesia, inhalation

Türkiye Klinikleri J Case Rep 2015;23(3):207-10

Tip-1 glutarik asidüri (GA-1); lizin, hidrosilin ve triptofan metabolizmasında rol oynayan mitokondriyal bir enzim olan glutaryl-CoA dehidrogenaz enzimindeki bir kusurdan kaynaklanan, otozomal resesif geçişli nadir gözlenen bir metabolik hastalıktır. Hastalık ilk kez 1975 yılında, Goodman tarafından tanımlanmıştır.¹ Hastaların %75'i doğumda makrosefali olup, bazal gangliondaki nekrozla birlikte dizartri, koreaateoz gibi distonik-diskinetik hareket bozukluklarıyla karakterize ensefalopatik kriz gözlenebilmektedir. Bu epizodlar ateş, dehidratasyon, cerrahi gibi katabolik durumlarla tetiklenebilmektedir.^{2,3}

doi: 10.5336/caserep.2013-36775

Copyright © 2015 by Türkiye Klinikleri

Çocuklarda mitokondriyal hastalıklarda anestezi yönetimi, farklılıklar gösterebilmektedir. GA-1’li hastalar metabolik dekompanzasyona yatkındır ve dikkatli monitörizasyon gereklidir.⁴ Bu yazıda, GA-1’i olan 16 yaşındaki hastaya inhalasyon anesteziği uygulanarak gerçekleştirilen anestezi yöntemi sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

GA-1 tanılı, 16 yaşında, 52 kg, 1,52 cm boyundaki kadın hastaya, ulna şaft kırığı nedeniyle ortopedi bölümünde operasyon planlandı. Preoperatif olarak anestezi açısından değerlendirilen hastaya, iki yaşındayken GA-1 tanısının konulduğu öğrenildi. Hasta proteinden fakir diyet, B1 ve B2 vitaminleri ve karnitin tedavisi almaktaydı. Fizik muayenesinde mental retardasyon, makrosefali, üçgen yüz görünümü olan hastanın dengesiz yürümesi ve nistagmusu mevcuttu. PA akciğer grafisinde açıklığı sağa bakan torakal skolyozu dışında parankim normal olarak değerlendirildi. Laboratuvar incelemesinde CPK (CK): 301 U/L (referans aralığı: <145) idi. Kan glukoz düzeyi (109 mg/dL), karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri (BUN, kreatinin), tam kan sayımı normal olarak değerlendirildi. Pediatri bölümü tarafından konsülte edilen hastaya preoperatif dönemde gelişebilecek akut krizi önlemek amacıyla 24 saat öncesinden başlanılmak koşuluyla, 2100 mL %10 dekstroz 1/3 İzotonik NaCl başlanması ve postoperatif dönemde 24 saat boyunca devam edilmesi önerildi. Hastanın kullanmakta olduğu mama, proteinden kısıtlı diyet ve B1-B2 vitamini tedavisine devam etmesi uygun görüldü. Hasta yakınlarından anestezi onamı alınan hastanın preoperatif dönemde sekiz saat öncesinden katı gıda almaması önerildi. EKG’si normal sinüs ritmindeydi. Hastanın Mallampati skoru class II olarak değerlendirildi. İntravenöz 2 mg midazolamla premedikasyon uygulandı. Elektrokardiyografi, FiO₂, periferik oksijen saturasyonu (SpO₂), end-tidal CO₂ (ETCO₂), vücut sıcaklığı ve kan basıncı monitörize edildi. Preoperatif dönemde 24 saat öncesinden başlanarak 2100 mL %10 dekstroz 1/3 izotonik NaCl infüzyonu verildi. Anestezi indüksiyonu propofol (2 mg/kg), rokuronyum (0,6 mg/kg) ve fentanyl (1 mcg/kg) ile sağlandı. Krikoid bası uy-

gulanarak 7 mm numaralı endotrakeal tüple entübe edilen hastanın anestezi idamesine %2 sevofluran ve %50 O₂-N₂O karışımı içerisinde devam edildi. İntraoperatif dönemde, intravenöz sıvı replasmanı hastanın saatlik ihtiyacına göre %5 dekstroz ¼ izotonik NaCl ile yapıldı. Operasyon süresince hastanın kan glukoz düzeyleri 98-134 mg dL⁻¹, SPO₂si %98-99, end-tidal CO₂i 35-40 mmHg ve vücut sıcaklığı (sıcak hava üfleme battaniye ile) 36,8-37°C arasında seyretti. Rokuronyum “train of four (TOF)” yanıtına göre titre edildi ve operasyon süresince TOF düzeyi 0-0,2 değerleri arasında seyretti. Yaklaşık 120 dakika süren operasyonun bitiminde 100 mg sugammadex ile nöromusküler blok geri döndürüldü. Bilinci açık, koopere olan hasta ekstübe edildi. Postoperatif analjezi amacıyla intravenöz (iv) parasetamol 20 mg/kg uygulandı. Anestezi sonrası derlenme ünitesinde hemodinamisi stabil seyreden ve ek sorunu olmayan hasta, ortopedi servisine nakledildi.

Olgu sunumu için, olgunun velisinden onamı alınmıştır.

TARTIŞMA

GA-1, glutaryl CoA dehidrogenaz geninde oluşan heterojen mutasyonlar nedeniyle oluşan, infantlarda 1/100 000 sıklıkta gözlenen bir sendromdur.⁵ GA-1’de gözlenen serebral hasarın nedeni, özellikle kaudat nükleus ve putamende glutarik asit veya 3 OH glutarik asidin nöronlar üzerine direkt etkisi sonucu oluşmaktadır.⁵ GA-1’in en sık rastlanan semptomu makrosefalidir. Subdural sıvı koleksiyonu veya hidrosefali sonucu oluşan bu durum hayatın ilk altı ayında ortaya çıkmaktadır.² GA-1, akut bir şekilde üst solunum yolu ya da gastrointestinal sistem enfeksiyonu gibi ateşli bir hastalığı takiben ensefalopatik bir kriz şeklinde ortaya çıkabilir. Etkilenen çocuklarda hipotoni veya kafa kontrolünün kaybı, nöbetler, difüz rijidite gözlemlenir.^{2,3} Akut ensefalopatik kriz gelişmeden önce GA-1’in erken dönemde tanısının konulması hayati önem taşımaktadır. Bu nedenle makrosefali ve travmatik olmayan subdural efüzyonu olan hastaların ayırıcı tanısında GA-1’in düşünülmesi gereklidir.^{6,7} Metabolik belirtiler, hipoglisemi ve metabolik asidoz hastalığın akut fazı dışında nadir

olarak gözlenmektedir. Ayrıca GA-1'li hastalarda immüntenin azalmasına bağlı olarak, enfeksiyonlara yatkınlık artmaktadır.⁸ Hastalığın tanısı idrarda glutarik asit ve 3 hidroksi glutarik asitin artmış düzeylerinin tespit edilmesiyle konulmaktadır.^{2,8} Tedavi yaklaşımı, glutarik asit oluşumunu engellemek için düşük protein içeren lizin, triptofandan fakir diyet, karnitin ve riboflavin desteği ve antikonvülzan medikasyondan oluşmaktadır.⁹ Acil olgularda, amaç katabolik süreci geri döndürebilmek için %10 glukoz içeren iv sıvıların verilmesi, sıvı açığının giderilmesi, metabolik asidoz için sodyum bikarbonat tedavisi, yüksek doz iv karnitin ve antikonvülzan ilaç kullanımıdır.³

GA-1'li hastalarda anestezi yaklaşım farklılık gösterebilmektedir. Özellikle ağır distonisi ve disfajisi olan hastalarda, genel anestezi uygulaması esnasında pulmoner aspirasyon riski bulunmaktadır. Preoperatif dönemde H₂ blokerlerin kullanılması, yeterli açlık süresinin beklenmesi ve indüksiyonda krikoid bası uygulaması aspirasyon riskini önlemeye yardımcı olmaktadır. Yine bu hastalarda süksinilkolin kullanımına bağlı hiperkalemi ve non depolarizan kas gevşeticilere karşı uzamış yanıt riski bulunmaktadır. Süksinilkolin uygulaması iskelet kası yıkımına yol açarak potasyum salınımı riskini arttırabilir.¹⁰ Biz hastamızda yeterli açlık süresini bekledik ve anestezi indüksiyonu esnasında krikoid bası uyguladık. Kas gevşetici olarak rokuronyum tercih ettik ve uzamış etkiden korunmak amacıyla nöromusküler iletimi TOF ile monitörize ettik. Sugammadex kullanarak nöromusküler bloğu geri döndürdüğümüz hastamızda ekstübasyon esnasında ve sonrasında sıkıntı yaşanmamıştır.

Literatürde mitokondriyal hastalıklarla malign hipertermi arasında ilişki bulunduğunun belirtilmesi tartışmalı bir durum yaratmaktadır.¹¹ Footitt ve ark. mitokondriyal hastaları içeren ret-

rospektif bir çalışmada, anestezi indüksiyonu ve idamesinde farklı anestezi ajanları denemişlerdir. Sonuç olarak, normal pediatrik popülasyonda kullanılan anestezi ilaçlarının bu hastalarda da güvenli bir şekilde kullanılabileceğini belirtmişlerdir.¹² Driessen ve ark., mitokondriyal defekti olup genel anestezi altında kas biyopsisi yapılan çocuklarda yaptıkları çalışmada, benzer sonuçlar elde etmişlerdir ve anestezi idamesinde propofolün uzamış infüzyonundan kaçınılması gerektiğini belirtmişlerdir.¹³ Morgan ve ark. yaptıkları çalışmada, mitokondriyal defektli hastalarda sevofluranın kullanılabilir bir ajan olduğunu belirtmişlerdir.¹⁴ GA-1'li hastalarda propofol kısa süren operasyonlarda tercih edilebilir, fakat anestezi idamesi amacıyla infüzyonu önerilmemektedir. Propofolün uzun zincirli yağ asitlerinden oluşan lipid taşıyıcılığının yağ asidi oksidasyonu ve mitokondriyal solunum zincir fonksiyonu üzerine olumsuz etkileri olabilir ve mitokondriyal sorunu olan hastalarda propofol infüzyon sendromu (PRIS) oluşumuna yol açabilir PRIS, bradikardi, metabolik asidoz, rabdomiyoliz, lipidemi ve kardiyak yetmezlikle seyretmektedir.¹⁵ Biz hastamızda anestezi indüksiyonunda propofol kullanmamıza rağmen idamede volatil anestezi ajanı olarak sevofluranı tercih ettik.

Aerobik metabolizmanın yetersiz olduğu GA-1'li hastalarda hipertermi ve ağrının önlenmesi gerekmektedir.¹⁶ Isı monitörizasyonu yaptığımız ve vaka boyunca sıcak hava üfleli cihazla ısıttığımız hastada, postoperatif dönemde ağrı kontrolü amacıyla iv 20 mg/kg parasetamol uyguladık.

Sonuç olarak, mitokondriyal metabolik bir hastalık olan GA-1'li hastalarda genel anestezi uygulamasında propofolün yüksek dozda ve uzun süreli infüzyonundan kaçınılması gerekirken, volatil anestezi ajanları dikkatli bir monitörizasyon eşliğinde güvenilir bir şekilde uygulanabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Goodman SI, Markey SP, Moe PG, Miles BS, Teng CC. Glutaric aciduria; a "new" disorder of amino acid metabolism. *Biochem Med* 1975; 12(1):12-21.
2. Hoffmann GF, Trefz FK, Barth PG, Böhles HJ, Biggemann B, Bremer HJ, et al. Glutaryl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: a distinct encephalopathy. *Pediatrics* 1991;88(6):1194-203.
3. Hedlund GL, Longo N, Pasquali M. Glutaric acidemia type 1. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006;142C(2):86-94.
4. Tsiotou AG, Malisiova A, Bouzelos N, Velegrakis D. The child with glutaric aciduria type I: anesthetic and perioperative management. *J Anesth* 2011;25(2):301-4.
5. Lindner M, Kölker S, Schulze A, Christensen E, Greenberg CR, Hoffmann GF. Neonatal screening for glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2004;27(6):851-9.
6. Funk CB, Prasad AN, Frosk P, Sauer S, Kölker S, Greenberg CR, et al. Neuropathological, biochemical and molecular findings in a glutaric acidemia type 1 cohort. *Brain* 2005; 128(Pt 4):711-22.
7. Aksoy A, Turkmen E, Kul S. [Glutaric aciduria type 1 associated with bilateral subdural effusion: Case report]. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2008;17(3):219-22.
8. Filiano JJ. Neurometabolic diseases in the newborn. *Clin Perinatol* 2006;33(2):411-79.
9. Kölker S, Greenberg CR, Lindner M, Müller E, Naughten ER, Hoffmann GF. Emergency treatment in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2004;27(6):893-902.
10. Adhami EJ, Cancio-Babu CV. Anaesthesia in a child with Sotos syndrome. *Paediatr Anaesth* 2003;13(9):835-40.
11. Hernández-Palazón J, Sánchez-Ródenas L, Martínez-Lage JF, Collado IC. Anesthetic management in two siblings with glutaric aciduria type 1. *Paediatr Anaesth* 2006;16(2): 188-91.
12. Footitt EJ, Sinha MD, Raiman JA, Dhawan A, Moganasundram S, Champion MP. Mitochondrial disorders and general anaesthesia: a case series and review. *Br J Anaesth* 2008;100(4):436-41.
13. Driessen J, Willems S, Dercksen S, Giele J, van der Staak F, Smeitink J. Anesthesia-related morbidity and mortality after surgery for muscle biopsy in children with mitochondrial defects. *Paediatr Anaesth* 2007;17(1):16-21.
14. Morgan PG, Hoppel CL, Sedensky MM. Mitochondrial defects and anesthetic sensitivity. *Anesthesiology* 2002;96(5):1268-70.
15. Uezono S, Hotta Y, Takakuwa Y, Ozaki M. Acquired carnitine deficiency: a clinical model for propofol infusion syndrome? *Anesthesiology* 2005;103(4):909.
16. Wallace JJ, Perndt H, Skinner M. Anaesthesia and mitochondrial disease. *Paediatr Anaesth* 1998;8(3):249-54.