

OLGU SUNUMU / CASE REPORT

RETT SENDROMU VE ANESTEZİ YÖNETİMİ

RETT SYNDROME AND ANESTHETIC MANAGEMENT

¹Eralp ÇEVİKKALP, ²Gonca GÜL HAYRAN, ²Gönül TEZCAN KELEŞ¹Erciş Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Van, Türkiye²Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye¹Ercis State Hospital, Anesthesiology and Reanimation Clinic, Van, Turkey²Celal Bayar University, Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Manisa, Turkey

ÖZET

Rett sendromu gelişimsel ve nörolojik bozukluklarla seyreden X kromozomundan kodlanan MECP2 gen mutasyonu ile ortaya çıkan bir hastalıktır. Erken yaşlarda başlayan gelişimsel gerileme, EEG anormallikleri, epileptik nöbet, mental retardasyonun eşlik ettiği santral tutulumlu bir hastalıktır. Bunun yanı sıra ortopedik, solunumsal ve kardiyak sorunlarda görülebilmektedir. Uzun QT süresi, skolyoz, apne, kaşeksi bu sendromlu çocuklarda sık görülür ve bu nedenle anestezi uygulamasında özen ve dikkat gerektir. Bu olgu sunumunda; Rett sendromu olan çocuk hastada perioperatif anestezi yaklaşımı, riskleri ve sık karşılaşılabilecek durumları paylaştık.

ANAHTAR KELİMELEER: Rett sendromu, Zor havayolu, Aritmi, Solunum distressi, Malign hipertermi

SUMMARY

Rett syndrome is a developmental and neurological disease characterized by defective X and is caused by mutations in the gene MECP2 coded chromosomes. It is a central involvement disease that starts in the early developmental years, together along with EEG abnormalities, seizures, mental retardation. Orthopedic, respiratory and cardiac problems can also be seen. Prolonged QT, scoliosis, apnea, cachexia is common in children with this syndrome and requires significant anesthesia care and attention. In this case, we emphasized the anesthetic management of a Rett Syndrome child, its possible risks and problems.

KEY WORDS: Rett syndrome, Difficult airway, Ahythmia, Respiratory distress, Malign hyperthermia

GİRİŞ

Rett sendromu (RS) ilk kez Avusturyalı peditratri Andreas Rett tarafından 1966'da "çocuklukta beyin atrofi" olarak tanımlanmıştır. Rett sendromu, beyin gri maddesinin nöro-gelişimsel bozukluğudur. X kromozomunda yerleşimli metil-sitosin-guanozin bağlayıcı protein 2 (MECP2) sentezleyen gendeki mutasyon sonucu oluşur. Erkek fetüslarda, X kromozomu üzerindeki konumu ve MECP2 proteinine olan gereksiniminden dolayı anne karnında ölümcül seyreder. MECP2 nin kaybıyla lokus serelousdaki hücrelerin işlevi değişir, böylece serebral korteks ve hipokampus noradrenerjik innervasyonu etkilenir (1). RS tanısı, klasik semptomların ve bulguların erken dönemde tanınmasıyla klinik olarak konulmaktadır (2). Nörolojik sistem bulguları; gelişimsel gerileme, mental retardasyon, epileptik nöbet ve EEG anormallikleridir. Tanı için MECP2 gen mutasyonu hastalığın tanısının doğrulanması açısından uygulan-

malıdır (3). RS olgularda %22-25 oranında ani ölüm riski mevcuttur (4). EKG bozuklukları, uzamış QT sendromu ve zayıf otonomik innervasyon sonucu oluşabilecek kardiyak aritmiler, takipne ve apne gibi respiratuvar nedenler ani ölüm nedenleri arasındadır (5).

Santral sinir sistemi deformitelerine ek olarak ortopedik deformiteler özellikle skolyoz %50'nin üzerinde birliktelik göstermektedir (6). Bu hastalarda obstrüktif uyku apnesi, tonsil hipertrofisi de görülebilir. Son organ tutulumunun fazlalığı, respiratuvar ve kardiyak bozuklukları nedeniyle RS hastaların intraoperatif ve postoperatif anestezi yönetimi önem kazanmaktadır.

Bu sunumda, ileri derecede tonsil hipertrofisi nedeniyle tonsillektomi operasyonu geçirecek olan 3 yaşındaki RS olguya ait anestezi yaklaşımımızı paylaşmayı amaçladık.

Çıkar çatışması/Conflict of Interest: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir./ Authors do not report any conflict of interest.

Geliş tarihi/Received: 10/03/2017

Kabul tarihi/Accepted: 30/06/2017

Yazışma Adresi (Correspondence):

Dr. Eray ÇEVİKKALP, Erciş Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ameliyathane Katı, Van, Türkiye

E-posta (E-mail): eralpcevikkalp@hotmail.com

OLGU SUNUMU

Rett sendromu tanısı ile daha önce pediatri kliniği tarafından izlenen 3 yaşında 13 kg ağırlığında kız çocuğu hastanemiz kulak burun boğaz servisine sık üst solunum yolu enfeksiyonu ve hışıltılı soluma şikayetleri ile başvurmuş, yapılan incelemelerinde kronik tonsillit ve kronik efüzyonlu otit teşhisiyle tonsillektomi ve bilateral ventilasyon tüp uygulanması kararı alınmıştır. Olgunun nörolojik muayenesinde oryantasyon ve kooperasyon mevcut değildi. Otizm benzeri bulgular ve mental ve motor retardasyonu yaşlıtlarının %50 gerisinde ve %80 paraparezi olan olgu yürüyemiyordu. Kardiyovasküler muayenesinde kalp sesleri ritmikti, ek ses ve üfürüm yoktu. Solunumsal muayenesinde ise akciğer sesleri normal hiç bir patolojik bulgu yoktu. Hastanın laboratuvar testleri normal olarak değerlendirildi. EKG'de QT uzaması bulunmaktaydı. Özgeçmişinde nöbet öyküsü olan hasta oral yol ile levatirasetam 20 mg kg⁻¹ gün⁻¹ kullanıyordu. Fizik muayenesinde belirtilen nörolojik bulguları dışında özelliği yoktu. Olguyu elektif şartlarda pediatrik nöroloji ve kardiyoloji kliniği değerlendirdi. Rett sendromu tanısı olan hastada olabilecek malign hipertermi riskinden dolayı dantrolen sodyum ameliyathanede hazır bulunduruldu. Premedikasyon uygulanmadan ameliyathaneye alınan hastaya 22 G branül ile damar yolu açıldı ve 1/3 izodeks infüzyonu başlandı. EKG, pulsoksimetre, end-tidal CO₂, timpanik membrandan sıcaklık monitörizasyonu yapıldı. Anestezi indüksiyonu lidokain 1 mg kg⁻¹, propofol 2 mg kg⁻¹, fentanil 2 µg kg⁻¹ ile sağlandı. Balon maske ventilasyonunda zorluk yaşanmadı ve roküronyum 0,6 mg kg⁻¹ ile kas gevşemesi sağlandıktan sonra, 2 numara macintosh blade ile laringoskopi yapıldı. Hava yolunu neredeyse tama yakın kapatan hipertrofik tonsiller mevcuttu. Mallampatisi 1 olan olguya, epiglotun altından 4 numara spiralli tüp ile trakeal entübasyon gerçekleştirildi. Anestezi idamesi, propofol infüzyon (60-150 µg kg⁻¹ hr⁻¹) ve remifentanil (0.1-0.3 µg kg⁻¹ min⁻¹) infüzyonu ile birlikte, bispektral indeks 50-60, ortalama arter basıncı 55-65 mmHg olacak şekilde sağlandı. Kas gevşetici ek doz gereksinimi olmadı. Giriş vital bulguları; kalp atım hızı (KAH): 110 atım dk⁻¹, arteriyel kan basıncı (AKB): 90/60 mmHg, periferik oksijen saturasyonu (SpO₂): %100, timpanik membran sıcaklık: 36,7°C idi. Entübasyon sonrası hastanın KAH: 100 atım dk⁻¹, AKB: 88/62 mmHg, SpO₂: % 100, timpanik membran sıcaklık 36,6°C şeklinde seyretti. Altmış dakika süren operasyonda operasyon süresince herhangi bir ritim bozukluğu gözlenmedi. Analjezi için 10 mg kg⁻¹ parasetamol rektal yolla anestezi idamesi sonlandırılmadan önce uygulandı. Kas gevşeticiyi antagonize etmek için sugammadex 4

mg kg⁻¹ uygulandıktan sonra hava yolu refleksleri geri dönen hasta operasyon salonunda ekstübe edildi. Postoperatif bakım için derlenme ünitesine çıkarıldı. Derlenme ünitesinde 1 saat derlenmede takip edilen hastada kardiyak ritm bozukluğu, apne ve nöbet olmadı. KAH: 127 atım dk⁻¹, AKB: 98/64 mmHg, SpO₂: % 97, timpanik membran sıcaklık: 36,6°C şeklinde seyretti ve KBB servisine 24 saat yakın kardiyak ritm ve SpO₂ takibi yapılmak üzere devredildi.

TARTIŞMA

Rett sendromu olan çocuk olgunun tonsillektomi opeasyonu için uyguladığımız anestezi yönetiminde herhangi bir sorun yaşanmadı. Olası kardiyak ileti bozuklukları, solunumsal problemler ve gelişebilecek malign hipertermi riskine karşı tüm hazırlıklar tamamlanarak anestezi uygulandı. Bu grup sendromik olgularda, anestezi hazırlığının ve idamesinin pediatrik anesteziye artan önemini vurgulamak istedik.

RS olguları, dört klinik evreden oluşmaktadır. Birinci evrede hastalarda gelişme geriliği 6-18 aylar arasında başlar. İkinci evre; 1-4 yaşlarında başlar, nöbetler, motor becerilerde gerileme, otizm benzeri özellikler, mental gerileme görülür. Üçüncü evrede; 4-10 yaş arasında ataksi, apraksi, otizm özelliklerinin azalması ile mental retardasyonda ilerleme bulunur. Dördüncü evrede ise; spastisite, skolyoz, ileri gelişme geriliği kaşeksi ve yatağa bağımlılık gelişir. Bu bilgiler ışığında bizim olgumuz 3 yaş ve klinik bulguları ile RS ikinci evrededir.

Rett sendromu ile ilişkili komorbiditeler göz önüne alındığında, perioperatif mortalite ve morbiditeyi etkileyecek önemli durumlar perioperatif anestezi yönetiminde preoperatif değerlendirme ve hastalığa bağlı end-organ hasarının belirlenmesi önemlidir. Ağız açıklığında kısıtlılık, mikrogna, boyun hareketlerinde kısıtlılık, hipertrofik tonsiller RS hastalarda zor entübasyonla ilişkili olabilecek durumlardır. Bizim olgumuzun mikrognatisi mevcut ağız açıklığı tam ve boyun hareketleri normaldi. Direkt laringoskopide hava yolunu tama yakın kapatan bilateral hipertrofik tonsilleri mevcut ve vokal kordların girişi görünümünü kapatıyordu. Tüm bu olumsuzluklara rağmen olguda direk laringoskopi ile başarılı endotrakeal entübasyon gerçekleştirildi. RS olgularda hava yolu ile ilgili sorunlar yaşanan yayınlar vardır (7). Entübe edilememesi olasılığına karşı bu tip olgularda her zaman zor havayolu algoritmasına uygun hazırlık yapılmalıdır.

Aspirasyon riskinden dolayı hastalarda hızlı seri entübasyon ve krikoid bası uygulamak gerekebilir. Hızlı seri entübasyon için yüksek doz roküronyum (1mg kg⁻¹) bir tercih olabilir. Olgularda mevcut olan hipotoniden ötürü kas gevşeticinin uzamış etkisi görülebileceği unutulmama-

lıdır. Santral sinir sistemindeki bozukluklarında süksinilkolinin kullanımı hiperkalemi riskinden dolayı tartışmalıdır (8). Biz aspirasyon riski olasılığına yönelik olarak entübasyon sırasında krikoid bası uyguladık, fakat hızlı seri entübasyon için gerekli olan rokuronyum 1mg kg⁻¹ dozunda uygulamadık. Olgumuzun öyküsünde yutma fonksiyonları bozukluğu ve aspirasyon öyküsü yoktu. Süksinilkolin QT uzaması ve ölümcül aritmilere neden olabilir (9). Entübasyon için rokuronyum ve sugammadeks kombinasyonu kullanımı hem hızlı seri entübasyon hem de ventile ve entübe edilemeyen durumlar için uygun olacaktır (7).

Bronkomalazi, OSAS, yaygın hipotoniden kaynaklanan zayıf havayolu refleksi, kronik aspirasyon ve sık tekrarlayan enfeksiyonlar hastalarda postoperatif solunum sıkıntısını arttırabilir. Atelektazi, pnömoni postoperatif mekanik ventilasyon ihtiyacını neden olabilecek durumlardır. Preoperatif anormal solunum paterni, hiperkapni, tekrarlayan pnömoni öyküsü, gastroözefageal reflü, yutma problemleri perioperatif solunumsal komplikasyonların artışına neden olabilir.

RS olgular, sedatif ajanlar, opioid ve volatil anesteziye duyarlıdır, geç uyanma ve uzamış apne gibi perioperatif respiratuvar komplikasyonlara neden olmaktadır. Tofil ve ark. (10) retrospektif olgu kontrollü çalışmasında; RS olan 21 hasta ve 21 kontrol grubundan propofol ile derin sedasyon altında lomber ponksiyon uygulaması yapılmış, RS olgularda kontrol grubuna göre doz gereksinimi belirgin olarak az bulunmuş (310 ± 160 vs 520 ± 270 µg kg⁻¹ min⁻¹, p=0.004), ayrıca 7 hastada uzamış apne görülmüştür. Anestezik ajanların uzamış etkisi üst havayolu ve postoperatif respiratuvar fonksiyonları etkileyebilir, mümkün olduğunca remifentanil gibi kısa etkili ajanlar seçilmelidir. Khalil ve ark. (11) desfluran ve sevofluran gibi volatil anestezik ajanların BIS monitorizasyonu ile kullanımını önermektedir.

Santral sinir sistemindeki ileri derecede bozulma göz önüne alındığında, RS olgularda nöbet sık görülen komorbid durumdur, preoperatif yönetimde nöbet ihtimalini azaltmak için ameliyat öncesi antikonvülzan seviyesini kontrol etmek ve terapötik düzeyde tutmaya çalışmak gerekir. Operasyon sabahı hastanın antikonvülzan ilacı kesilmemeli mutlaka uygulanmalıdır. Enteral yol ile alınan ilacın etkisi hızlı başlamayacağı için rektal veya intravenöz yol ile uygulanması önerilmektedir. Olgumuzda preoperatif antikonvülzan dozu pediatrik nöroloji kliniğinin önerisiyle artırıldı ve operasyon sabahı ameliyathaneye kabul öncesi dönemde antikonvülzan dozu intravenöz olarak uygulandı.

RS'de anestezik ajan seçimi tartışmalıdır. İnhalasyon ve intravenöz anestezik ajanlar güçlü antikonvülzandır. Bu ajanlardan barbitüratlar, propofol ve volatil anestezik

ajanlar status epileptikusun tedavisinde kullanılmaktadır (12). Sevoflurane ile ilgili nöbet benzeri aktivite ve hatta EEG'de diken dalga aktivitesi bildirilse de, bu etki genellikle inspire edilen konsantrasyonların ani yükselmesi ve hipokarbi nedeniyle olmaktadır (13). Gibert ve ark. (14) sevofluranın EEG'de epileptik değişimler yapabilecek konsantrasyonun median değerinin %4,3 ve MAC değerinin 1,75 olduğunu göstermiştir.

Kardiyovasküler sistemde ani ölüme neden olabilen uzamış QT intervali görülmektedir. Sekul ve ark. (15) 34 RS tanısı olan olguyu 41 kontrol olgu ile karşılaştırdığında, RS'da QT intervali belirgin derecede uzun ve daha fazla T dalgası anormallikleri bulunmuştur (p<0.001). RS preoperatif 12 kanallı EKG çekilmeli ve bazal QT intervali hesaplanmalı, oluşabilecek aritmiler için defibrilatör operasyon salonunda hazır hale bulundurulmalıdır. Uzun QT intervali olan hastalarda anestezi uygulamaları sırasında; QT uzamasına neden olabilecek sempatik tonus artışı, hipotermi, elektrolit anormallikler özellikle hipokalemi, hipomagnezemi, hipokalsemiden kaçınılmalıdır (16). Endotrakeal entübasyonda oluşan sempatik tonus artışı da uzamaya neden olmaktadır (17). Anestezi derinliğinin ameliyat süresinde yeterli olması bu etkiyi en aza indirecektir. Sentetik opioidler QT intervaline etkileri yoktur. Desfluran, izofluran ve sevofluran gibi volatil anestezikler QT intervali uzatmaktadır (18). Son kanıtlara göre QTc intervali torsade de pointes oluşumunu göstermede zayıf bir parametredir. T dalgasının "peak to end" ölçümü (Tp-e) aritmi riski ile daha yakın korelasyon gösterir, myokardiyal repolarizasyon dağılım riskini yansıtır. Sevofluran'ın çocuklarda Tp-e üzerine etkisi yoktur (18). Önceki çalışmalar propofolün çocuklarda Tp-e ve QT üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir (19). Remifentanil infüzyonunda QT intervali üzerine etkisi yoktur (20). Saarnivarra ve Simola (21), 4 farklı antikolinesteraz-antikolinergik kombinasyonun QTc intervali üzerine etkisini araştırdıkları çalışmalarında tüm kombinasyonlarda ilk dakikada ve ekstübasyondan sonra QT intervalinde belirgin uzama olduğunu belirtmişlerdir. Uzun QT sendromlu çocuklarda yapılan çalışmada; tüm yan etkiler hastaların uyanma sırasında ve ondansetron ve nöromusküler blokajın geri döndürülmesi (antikolinergik-antikolinesteraz kombinasyonu) esnasında olduğunu ortaya koymuştur (22). Bu durum sugammadeksin önemini arttırmaktadır. Bu nedenle biz de olgumuzda rokuronyum ve antagonizma için sugammadeks kullanmayı tercih ettik.

Sonuç olarak; RS nöro-gelişimsel bir bozukluktur. Havayolu yönetimi, nöbetler, respiratuvar bozukluklar, uzamış QT sendromu gibi hastalığa bağlı gelişen son organ hasarı nedeniyle, intraoperatif ve postoperatif anestezi yönetimi ciddi dikkat ve önem gerektirmektedir.

KAYNAKLAR

1. Berridge CW, Waterhouse BD. The locus coeruleus-noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain Res Rev* 2003; 42: 33-84.
2. Hagberg B, Hanefeld F, Percy AK, Skjeldal O. An update on clinically applicable diagnostic criteria in Rett syndrome. *Eur J Paediatr Neurol* 2002; 6: 293-297.
3. Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M, Tran CQ, Francke U, Zoghbi HY. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat Genet* 1999; 23: 185-188.
4. Julu POO, Kerr AM, Hansen S, Apartopoulos F, Jamal GA. Immaturity of medullary cardiorespiratory neuron leading to inappropriate automatic reactions as a likely cause of sudden death in Rett syndrome. *Arch Dis Child* 1997; 77: 464-465.
5. Julu PO, Kerr AM, Hansen S, Apartopoulos F, Jamal GA. Functional evidence of brainstem immaturity in Rett syndrome. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1997; 6 Suppl 1: 47-54.
6. Budden SS. Management of Rett syndrome: a ten year experience. *Neuropediatr* 1995; 26: 75-77.
7. Kawasaki E, Mishima Y, Ito T et al. Anesthetic management of a patient with Rett syndrome associated with trismus and apnea attacks. *Masui* 2012; 61: 96-99.
8. Kimura F, Wada M, Kudo T, Hashimoto H, Ishihara H, Hirota K. A Case of Rett syndrome monitored with BIS and neuromuscular monitor during total intravenous anesthesia. *Masui* 2011; 60: 700-702.
9. Michaloudis DG, Kanakoudis FS, Petrou AM, Konstantinidou AS, Pollard BJ. The effects of midazolam or propofol followed by suxamethonium on the QTc interval in humans. *Eur J Anaesthesiol* 1996; 13: 364-368.
10. Tofil NM, Buckmaster MA, Winkler MK, Callans BH, Islam MP, Percy AK. Deep sedation with propofol in patients with Rett syndrome. *J Child Neurol* 2006; 21: 210-213.
11. Khalil SN, Hanna E, Farag A, Armendartz G. Rett syndrome: anaesthesia management. *Paediatr Anaesth* 2002; 12: 375.
12. Mastrangelo M, Celato A. Diagnostic work-up and therapeutic options in management of pediatric status epilepticus. *World J Pediatr* 2012; 8: 109-115.
13. Adachi M, Ikemoto Y, Kubo K, Takuma C. Seizure-like movements during induction of anesthesia with sevoflurane. *Br J Anesth* 1992; 68: 214-215.
14. Gibert S, Sabourdin N, Louvet N et al. Epileptogenic effect of sevoflurane: determination of the minimal alveolar concentration of sevoflurane associated with major epileptoid signs in children. *Anesthesiology* 2012; 117: 1253- 1261.
15. Sekul EA, Moak JP, Schultz RJ, Glaze DG, Dunn JK, Percy AK. Electrocardiographic findings in Rett syndrome: An explanation for sudden death? *J Pediatr* 1994; 125: 80-82.
16. Booker PD, Whyte SD, Ladusans EJ. Long QT syndrome and anaesthesia. *Br J Anaesth* 2003; 90: 349-366.
17. Kim SH, Park SY, Chae WS et al. Effect of desflurane at less than 1 MAC on QT interval prolongation induced by tracheal intubation. *Br J Anaesth* 2010; 104: 150-157.
18. Whyte SD, Booker PD, Buckley DG. The effects of propofol and sevoflurane on the QT interval and transmural dispersion of repolarization in children. *Anesth Analg* 2005; 100: 71-77.
19. Kleinsasser A, Loeckinger A, Lindner KH et al. Sevoflurane-associated Q-Tc prolongation by changing to propofol. *Anaesthesia* 2001; 56: 248-250.
20. Cafiero T, DiMinno RM, DiIorio C. QT interval and QT dispersion during the induction of anesthesia and tracheal intubation: a comparison of remifentanyl and fentanyl. *Minerva Anes* 2011; 77: 160-165.
21. Saarnivaara L, Simola M. Effects of four anticholinesterase-anticholinergic combination and tracheal extubation on QTc interval of the ECG, heart rate and arterial pressure. *Acta Anaesth Scand* 1998; 42: 460-463.
22. Nathan AT, Berkowitz DH, Montenegro LM, Nicolson SC, Vetter VL, Jobes DR. Implications of anesthesia in children with long QT syndrome. *Anesth Analg* 2011; 112: 1163-1168.