

OLGU SUNUMU / CASE REPORT

## SEREBROTENDİNÖZ KSANTOMATOZİS VE GLUKOZ-6-FOSFAT DEHİDROGENAZ ENZİM EKSİKLİĞİ OLAN HASTADA GENEL ANESTEZİ YÖNETİMİ

### GENERAL ANESTHESIA MANAGEMENT IN PATIENTS WITH CEREBROTENDINOUS XANTHOMATOSIS AND GLUCOSE-6-PHOSPHATE DEHYDROGENASE ENZYME DEFICIENCY

**Salih Hakan NURAÇ<sup>1</sup>, Fatma UKİL İŞILDAK<sup>2</sup>, Eltaf Ayça ÖZBAL<sup>3</sup>, Emine Zeynep ETİ<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup>Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun ve Boğaz Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>1</sup>Baskent University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Ankara, Turkey

<sup>2</sup>Kartal Kosuyolu Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, Anesthesiology and Reanimation Clinics, Istanbul, Turkey

<sup>3</sup>Baskent University Faculty of Medicine, Department of Otorhinolaryngology, Ankara, Turkey

#### ÖZET

Serebrotendinöz ksantomatozis tendon ksantomlarıyla birlikte; göz, kardiyak ve nörolojik tutulum izlenen, otozomal resesif geçişli oldukça az rastlanan bir lipid depo hastalığıdır. Hastalığa kolesterolü kolik asit ve kenodeoksikolik aside çeviren sterol-27-hidroksilaz enzimini kodlayan CYP27A1 genindeki mutasyon neden olur. Bu sunumda: serebrotendinöz ksantomatozise ek olarak X'e bağlı resesif geçişli glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği de bulunan bir hastada literatür bilgilerinin ışığında septoplasti operasyonu sırasında anestezi yönetiminiz anlatılmaktadır.

**ANAHTAR KELİMELELER:** Serebrotendinöz Ksantomatozis, G6PDH Enzim eksikliği, Anestezi

#### SUMMARY

Cerebrotendinous xanthomatosis; characterized by tendinous xanthomas, along with ophtalmic, cardiac and neurologic involvement, is a rare lipid storage disease which is inherited in an autosomal recessive manner. The disease is caused by a mutation of CYP27A1 gene that encodes sterol 27-hydroxylase, a key enzyme in the process of cholic acid and deoxycholic acid synthesis from cholesterol. We reported the anesthesia management of a patient with an X-linked recessive disorder of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in addition to cerebrotendinous xanthomatosis in the light of literature information.

**KEY WORDS:** Cerebrotendinous xanthomatosis. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, Anesthesia

#### GİRİŞ

Serebrotendinöz ksantomatozis ilk kez Van Bogaert, Scherer ve Epstein tarafından (1) 1937 yılında rapor edilmiş normal veya düşük plazma kolesterol düzeyleriyle seyredilen, tendon, akciğer ve beyin ksantomları ile karakterize, otozomal resesif geçişli nadir görülen nörolojik bir hastalıktır. Diyare, katarakt, erken ateroskleroz ve miyokard enfarktüsü, progresif serebellar ataksi, demans, spinal kord parezisi major belirtiler olarak karşımıza çıkar. Yüksek konsantrasyonda kolestanolun plazma ve çeşitli dokularda özellikle santral sinir sistemi, tendonlar, akci-

ğer, karaciğer ve böbreklerde biriktiği bildirilmiştir (2-4). Buna hepatik mitokondriyal enzim 27 hidroksilazı kodlayan CY27A1 genindeki mutasyon neden olmaktadır. Bu enzim kolesterol yan zincirini okside ederek safra asiti oluşumunu sağlamaktadır. Bu enzimin eksikliği safra asiti oluşumunu engelleyerek kolestanol ve kolesterolün dokularda birikimine neden olmaktadır (5). Hastalığın ilerleyici seyri sadece erken dönemde kenodeoksikolik asit ile tedavi edildiğinde engellenebilmektedir. Bizim hastamıza uzun zamandan beri bu tedavi uygulanmaktaydı.

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

Geliş tarihi/Received: 18/05/2017

Kabul tarihi/Accepted: 10/06/2017

#### Yazışma Adresi (Correspondence):

**Dr. Salih Hakan NURAÇ**, Başkent Üniversitesi İstanbul Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Oymacı Sokak No:7, Altunizade, Üsküdar, Türkiye

**E-posta (E-mail):** hakannurac@gmail.com

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği; sık görülen ve X'e bağlı resesif kalıtım gösteren enzim eksikliğidir. Bu enzim glutatyonun hücre içi düzeyinin normal tutulmasında gerekli olan nikotinamidadenin-nükleotitfosfat'ın (NADPH) yapımında rol almaktadır. Glutatyon ise ilaç veya enfeksiyonlar gibi dış faktörlerin etkisiyle eritrositler içinde oluşan oksidan maddelerin yok edilmesinden sorumludur. G6PD enzim eksikliğinde eritrositler oksitleyici bir strese uğradıklarında glutatyonu indirgenmiş durumda tutamadıkları için hemoliz gelişir. Eritrositlerde oksidatif hasara karşı gelişen savunma, mevcut enzim aktivasyonu ile orantılıdır (6). G6PD eksikliğinde hemolize yol açan ajanlar (asetanilid, niridazol, doksorubisin, nitrofurantoin, furazolidon, fenazopiridin, metilen mavisi, primakin, nalidiksik asit, sülfametoksazol) kesin olarak belirlenmiştir (6). G6PD eksikliğinde yapılacak en önemli tedavi oksidatif stres oluşumunu engelleyerek hemolizi önlemektir. Kodein, kodein deriveleri, propofol, fentanil, ketamin kullanımının ağrı ve anksiyetenin giderilerek stresin azaltılmasında güvenli olduğu bildirilmiştir (7).

### OLGU

Otuzbir yaşında, 54 kg ağırlığındaki erkek hasta septum deviasyonu tanısıyla opere olmak üzere Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları polikliniğine başvurdu. Hasta preoperatif değerlendirilmesi için anestezi polikliniğine yönlendirildi. Hastanın anamnezinde serebrotendinöz ksantomatozis nedeniyle bir metabolizma uzmanı tarafından takip edildiği ve kenodeoksikolik asit ile tedavi altında olduğu bilgisi alındı. Anamnezinde buna ek olarak glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği ve obsesif-kompulsif bozukluğu olduğu öğrenildi. Ayrıca hastanın juvenil katarakt nedeniyle opere edildiği ve 5 yıl öncesine ait kolanjit atağı öyküsü de mevcuttu. Mallampati skoru 2, ağız açıklığı, boyun ve çene hareketleri normal sınırlardaydı. Akciğer filmi ve EKG'si normaldi. Muayenesinde gözle görülür belirgin ksantoma rastlanmadı. Laboratuvar değerlerinde hafif düzeyde karaciğer enzim yüksekliği mevcuttu. Önceki laboratuvar değerleriyle uyumluydu.

Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği nedeniyle güvenli ve güvensiz ilaç listesi temin edilerek

**Tablo I. G6PD eksikliğinde hemolize yol açan ilaçlar**

Acetanilid	Niridazole
Doxorubicin	Nitrofurantoin
Furazolidine	Phenazopyridine
Methyleneblue	Primaquine
Nalidixicacid	Sulfamethoxazole

anestezi ve analjezi yönetimi planlandı.

Hasta ameliyathane odasına alınıp temel monitörizasyon yöntemleri uygulandıktan sonra 50 mcg fentanil, 150 mg propofol ve akabinde 35 mg rokuronyum ile induksiyon sağlandı. Hasta sorunsuz maske ventilasyonu ve direk laringoskopi sonrasında endotrakeal entübe edildi. Hastanın anestezi idamesi %1 MAC izofluran, remifentanil infüzyonu ve oksijen/hava karışımı ile yapıldı. Vücut sıcaklığı monitörize edildi. Cerrahi işlem sorunsuz bir şekilde tamamlandıktan sonra hastanın nöromüsküler bloğu neostigmin ve atropin ile geri döndürüldü ve tam uyanıklık sağlanınca ekstübe edildi. Ağrı kontrolü iv morfin ile sağlandı.

### TARTIŞMA

G6PD enzim eksikliği insan eritrositlerinde en sık görülen enzim eksikliğidir (6). G6PD esas olarak, glutatyonun hücre içi düzeyinin normal tutulmasında gerekli olan NADPH'nin yapımında rol almaktadır. Glutatyon ise, ilaç veya enfeksiyonlar gibi faktörlerin etkisiyle eritrositler içinde oluşan oksidan maddelerin yok edilmesinden sorumludur. G6PD eksikliğinde, eritrositler oksitleyici bir strese uğradıklarında glutatyonu indirgenmiş durumda tutamadıkları için hemoglobin denatüre olur ve akut hemoliz gelişir (8-9). G6PD eksikliğinde klinik olarak gelişen hastalığın ağırlığı hemolize başlatan etkene, etkenin alınma miktarına ve hastadaki enzim aktivitesine göre değişir. Olgumuzda hafif derecede enzim yetersizliği bulunmakta olup peroperatif ve postoperatif hemolize neden olabilecek etkenlerden kaçınılmaya çalışıldı (Tablo I-II). Anestezi ve cerrahi uygulamaların yanında kullanılan ilaçların da hemolitik krizi başlatabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Altıkay ve ark.(10) tarafından yapılan çalışmada anestezi ajan-

**Tablo II. G6PD eksikliğinde tedavi dozlarında kullanılacak ilaçlar**

Acetaminophen	Probenecid
Ascorbicacid	Procainamide
Aspirin	Pyrimethamine
Chloramphenicol	Quinine
Chloroquine	Quinine
Colchicine	Streptomycine
Diphenhydramine	Sulfamethoxypyridazine
Isoniazid	Sulfisoxazole
Menadionesodiumbisulfite	Trimethoprim
Phenacetin	Tripelennamine
Phenylbutazone	Vitamin K
Phenytion	

ların özellikle sevofluran, izofluran, diazem ve midazolamın G6PD enzim aktivitesi üzerine inhibe edici etkisi olduğu öne sürülmüş; ancak konu ile ilgili daha fazla çalışma yapılması gerektiği bildirilmiştir. Başka bir çalışmada diazepam ve midazolamın in vitro olarak G6PD enzim aktivitesinde inhibitör etkileri olduğu ve izofluran ve sevofloranın hemoliz şiddetini arttırdığı ileri sürülmüştür (11). Bilateral sempatektomi nedeniyle operasyona alınan G6PD enzim eksikliği olan bir olguda, tek akciğer ventilasyonu, hipoksemi ve enzim eksikliğinin bir arada yer almasının pulmoner ödeme neden olabileceği bildirilmiştir (12).

Habaragamuwa ve ark.'larının (13) sol aşil tendonunda ksantomları olan ve sağ subtrokanterik femur kırığı nedeniyle operasyona alınan 64 yaşındaki bir hastada, mallampati skoru 2 olmasına ve boyun hareketleri normal olmasına rağmen direk laringoskopide zorluk yaşandığı bildirilmiştir.

Genel anestezi uygulanacak G6PD enzim eksikliği olan hastalarda cerrahi ve anestezinin neden olacağı stresin azaltılması, hemolitik krize neden olabilecek ilaçlardan kaçınmak ve gelişebilecek hemolitik krizin erken tanı ve tedavisine yönelik alınacak tedbirler sayesinde genel anestezi bu hasta grubunda başarılı bir şekilde uygulanabilir.

Serebrotendinöz ksantomatozis çoklu sistem tutulumlu bir hastalık olması ve buna G6PD enzim eksikliğinin de eklenmesi nedeniyle preoperatif ayrıntılı değerlendirilmesi ve komplikasyonlarının bilinmesi önemli olan bir hastalıktır. Hastalığın nadir görülmesi ve anestezi uzmanının bu konuda yeterli tecrübesinin olmaması nedeniyle hastanın aldığı tedavinin etkinliğinde operasyon öncesi sorgulanması şarttır.

#### KAYNAKLAR

1. vanBogaert L H, Scherer J, Epstein E. Une Forme Cerebrale de la Cholesterinose Generalisee. Masson et Cie, Paris, 1937.
2. Bhattacharyya AK, Connor WE. Familial diseases with storage of sterols other than cholesterol. Cerebrotendinous xanthomatosis and b-sitosterolemia and xanthomatosis. In The Metabolic Basis of Inherited Disease. 4th edition. J. B. Stanbury, J. B. Wyngaarden, and D. S. Fredrickson, editors. McGraw-Hill, 1978, New York. 656-669.
3. Bjorkhem I, Skrede S. Familial diseases with storage of sterols other than cholesterol: cerebrotendinous xanthomatosis and phytosterolemia. In The Metabolic Basis of Inherited Disease. 6th edition. C. R. Scriver, A. L. Beaudet, W. S. Sly, and D. Valle, editors. McGraw-Hill, 1989, New York. 1283-1302.
4. Bhattacharya AK, Lin DS, Connor WE. Cholesterol metabolism in patients with cerebrotendinous xanthomatosis: absorption, turnover and tissue deposition. J Lipid Res 2007; 48: 185-192.
5. Cali JJ, Russell DW. Characterization of human sterol 27 hydroxylase. A mitochondria cytochrome P-450 that catalyzes multiple oxidation reactions in bile acid biosynthesis. J Biol Chem 1991; 266: 7774-7778.
6. Glader BE. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and related disorders of hexose monophosphate shunt and glutathione metabolism. In: Wintrobe's clinical hematology. 10th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 2008. p. 1176-1190.
7. Younker D, DeVore M, Hartlage P. Malignant hyperthermia and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Anesthesiology 1984; 60: 601-603.
8. Martin LD, Casella ES. Anesthesia and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in a child with congenital heart disease. J Cardiothorac Vasc Anesth 1991; 5: 596-599.
9. Sazama K, Klein HG, Davey RJ, Corash L. Intraoperative hemolysis. The initial manifestation of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Arch Intern Med 1980; 140: 845-846.
10. Altikat S, Ciftci M, Buyukokuroglu ME. In vitro effects of some anesthetic drugs on enzymatic activity of human red blood cell glucose 6-phosphate dehydrogenase. Pol J Pharmacol 2002; 54: 67-71.
11. Buyukokuroglu ME, Suleyman H. Glukoz 6-fosfat dehidrogenaz eksikliği. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2001; 21: 415-419.
12. LanCJ1, Luk HN, Wu CT et al. Bilateral pulmonary edema after endoscopic sympathectomy in a patient with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Acta Anesthesiol Scand 2001; 45: 123-126.
13. Habaragamuwa BW, Bajekal R. Cerebrotendinous xanthomatosis-sandan aesthesia. Br J Anaesth 2010; 105: 237-238.