



Pes Ekinovarus Operasyonu Sırasında Fatal Malign Hipertemi Gelişen Bir Çocuk Olgu

A Case of Fatal Malignant Hyperthermia During Pes Equinovarus Surgery in a Child

Ümüt Altuğ¹, Fulya Kamit Can¹, Ayşe Berna Anıl², Fatih Durak¹, Meltem Çakmak³, Gökçen Özçifçi¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi, İzmir, Türkiye

²İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, İzmir, Türkiye

Öz

Malign hipertemi (MH), çoğunlukla volatil anestetikler ve/veya süksinilkolin gibi depolarizan kas gevşeticilerle tetiklenerek oluşan ve hipertemi, taşikardi, asidoz ve kas rijiditesi ile karakterize genetik bir sendromdur. MH genellikle anestezi indüksiyonunu takiben görülür, ancak girişim süresince ve sonrasında da ortaya çıkabilir. Dört buçuk yaşında erkek olgu pes ekinovarus operasyonu sırasında dirençli yüksek ateş, taşikardi ve end-tidal karbondioksitte yükselme olması üzerine MH düşünülerek çocuk yoğun bakıma alındı. Takibinde hiperkarbi, ateş ve dirençli metabolik asidozu tekrar gelişen olgu, dantrolen sodyum ve destek tedavileri verilmesine rağmen kaybedildi. Bu olgu genel anestezi uygulanan hastalarda ölümcül olabilen MH olasılığını hatırlatmak, çocuk yoğun bakımda izlem ve tedavisini vurgulamak için sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Malign hipertemi, çocuk, dantrolen, çocuk yoğun

Abstract

Malignant hyperthermia (MH) is a genetic syndrome characterized by hyperthermia, tachycardia, acidosis, and muscle rigidity, often triggered by depolarizing muscle relaxants such as volatile anesthetics and/or succinylcholine. MH usually develops following anesthesia induction, but may occur during and after a surgical intervention. A 4.5-year-old boy was admitted to the pediatric intensive care unit considering MH due to persistent fever, tachycardia and end-tidal carbon dioxide elevation which developed during pes equinovarus surgery. In the follow-up, hypercapnia, fever and refractory metabolic acidosis recurred. Despite the administration of dantrolene sodium and supportive treatments, the patient died. This case is presented to remind the possibility of MH which may be fatal in patients receiving general anesthesia and to emphasize the follow-up and treatment of the patients with MH in pediatric intensive care unit.

Keywords: Malign hyperthermia, child, dantrolene, pediatric intensive care

Giriş

Malign hipertemi (MH), halotan, izofluran, sevofluran, desfluran gibi kuvvetli inhalasyon ajanları, süksinilkolin gibi depolarizan kas gevşeticiler ve nadiren ağır egzersiz, ısı gibi stres durumlarında hipermetabolik bir cevap olarak ortaya çıkan farmakogenetik bir bozukluktur. Ana klinik bulgular dakika ventilasyonunun artmasına rağmen açıklanamayan karbondioksit oluşumu, kas sertliği ve rabdomiyoliz, hipertemi, taşikardi, asidoz ve hiperkalemidir.¹ Ortopedik, oftalmik ve baş-boyun girişimleri MH yatkınlığını arttırmaktadır.² Tahmini genetik prevalansın 2000'de bir olduğu bildirilirken, klinik MH

ataklarının görülme sıklığı bölgesel olarak 1/5000-1/100000 arasında değişmekte ve erkeklerde kızlardan iki kat daha sık görülmektedir.³ MH gelişmesi halinde erken tanı ve hızlı tedavi hayat kurtarıcıdır. Dantrolen halen tedavide bilinen tek ajandır.⁴ Mortalite ilk tanımlandığı dönemlerde %70'lerin üzerindeyken, dantrolen sodyumun tedaviye girmesinden sonra %5'in altına düşmüştür.^{3,4} Tedavide dantrolen sodyum yanında tetikleyici ajanın kesilmesi, hastanın soğutulması, elektrolit bozukluğu ve asidozun düzeltilmesi de önemlidir.^{1,5}

Biz bu olgu ile ölümcül olabilen MH'ye dikkat çekmek, tanı ve tedavi yaklaşımlarını gözden geçirmek istedik.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ümüt Altuğ, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi, İzmir, Türkiye

E-posta: drumitaltug@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-6864-377X

Geliş Tarihi/Received: 13.07.2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 21.08.2017

©Telif Hakkı 2018 Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Derneği
Çocuk Acil ve Yoğun Bakım Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Olgu

Dört buçuk yaşında erkek hasta pes ekinovarus nedeniyle ortopedi kliniği tarafından operasyona alındı. Olgunun daha önce 2 kez pes ekinovarus ve skolyoz nedeniyle genel anestezi ile opere edildiği ve intra/postoperatif herhangi bir sorun yaşamadığı, astım nedeniyle budesonid inhaler kullandığı öğrenildi. Ailede kas hastalığı ve MH öyküsü olmadığı öğrenildi.

Operasyon odasında monitörize edilen olguya sevofluran ile anestezi induksiyonu yapıp propofol uygulandı. Olgu 4,0 mm kafli endotrakeal tüp ile orotrakeal yoldan entübe edildi. İndüksiyonun yaklaşık 3. saatinde end-tidal CO₂ basıncı (EtCO₂): 47 mmHg, kalp tepe atımı: 220/dakika, aksiller vücut sıcaklığı 40,1 °C, arteriyel kan gazında (pH: 7,19, pCO₂: 46,7 mmHg, pO₂: 87 mmHg, BE: -11,6 mmol/L, HCO₃: 15,1 mmol/L) metabolik asidoz tespit edilen olguya anestezi derinliğinin yeterli olmadığı düşünülerek intravenöz (i.v.) ek atrakuryum, sıvı açığı olabileceği düşünülerek serum fizyolojik 20 mL/kg i.v. yükleme yapıldı. Buna rağmen düzelme olmayan olguda MH düşünülerek sevofluran kapatıldı. Hastaya 2,5 mg/kg dantrolen i.v. puşe yapıldı, tüm vücuda soğutma uygulandı ve klinik yanıt alındı. Ardından hasta entübe olarak çocuk yoğun bakım kliniğine kabul edildi.

Olgunun yoğun bakıma kabulünde genel durumu kötü, entübe, hipotonik, vücut sıcaklığı 35,4 °C, kalp tepe atımı 101/dakika, kan basıncı 80/42 mmHg, SpO₂ %100. Mekanik ventilatörde PSIMV modunda frekans 24/dakika, pkontrol 15, pozitif sonlu ekspiratuar basınç 5, FiO₂ %40 olarak ayarlandı. Arter kan gazında pH: 7,19, pCO₂: 42 mmHg, pO₂: 67 mmHg, BE: -11 mmol/L, laktat 2,05 mmol/L, HCO₃: 16 mmol/L tespit edildi. Tam kan sayımında beyaz küre 32200 K/uL, Hb 11 g/dL, trombosit 131000 K/uL idi. İdrar rengi açık sarı, pH 5,5, dansite 1007 idi. Kan biyokimyasında glukoz: 82 mg/dL, Na: 144 mEq/L, K: 4,6 mEq/L, Ca: 7,6 mEq/L, üre: 37 mg/dL, Cr: 0,6 mg/dL, albümin 3,7 g/dL, laktat dehidrogenaz: 643 U/L, kreatin kinaz: 222 U/L, AST: 84 U/L, ALT: 21 U/L olarak ölçüldü. Koagülasyon parametreleri olağandı. Akciğer grafisi normal olarak değerlendirildi. Olası enfeksiyon açısından kültürleri alındıktan sonra seftriksion 100 mg/kg/gün i.v. başlandı. Olguya santral venöz kateter, arter kateteri ve özofagiyal prob takıldı. Olguda normotermi sağlandıktan sonra vital bulguları stabil seyrederken, izlemin 2. saatinde ekspiryum uzunluğu gelişti. Olguya bronkospazm nedeniyle i.v. metilprednizolon, salbutamol nebül ve 25 mg/kg magnezyum sülfat infüzyonu uygulandı. Ventile edilemeyen olgunun endotrakeal tüpü 4,5 mm kafli tüp ile değiştirildi. Endotrakeal tüpte tıkaç olmayan ve akciğer grafisi kontrolü normal olarak değerlendirilen olgunun kan gazında pH: 6,97, pCO₂: 100 mmHg, pO₂: 82 mmHg, BE: -11 mmol/L, laktat 1,2 mmol/L, HCO₃: 23 mmol/L saptandı. Mekanik ventilatörde basınç desteği arttırıldı, EtCO₂ izlemine alındı. Kontrol kan gazında pCO₂'de azalma gözlemlendi (pCO₂: 73 mmHg) ancak hiperkapni ve

ventilasyon kusuru devam etti. Özofagiyal proba kor ateşi 38,5 °C olan, ventilasyon kusuru başka patolojiyle açıklanamayan olgu MH kriz tekrarı olarak değerlendirildi ve izleminin 3. saatinde (intraoperatif MH krizinin 4. saatinde) dantrolen 2,5 mg/kg/doz i.v. puşe santral venöz kateterden uygulandı. Sıvısı 1500 cc/m²/günden 2000 cc/m²/güne artırıldı. Hipertermi nedeniyle tüm vücut soğutma, nazogastrik ve idrar sondasından soğuk serum fizyolojikle yıkama başlatıldı ve parasetamol 15 mg/kg/doz verildi. Ancak olgunun kor ateş ölçümleri 39 °C ve üstü seyretmeye başladı, dolaşım bozukluğu ve hipotansiyon gelişti. Öncelikle 0,1 mcg/kg/dakika adrenalin infüzyonu başlandı. Adrenalin dozu hızla titre edildi ve 0,4 mcg/kg/dakikaya çıkılınca noradrenalin infüzyonu eklendi. Her iki vazopressör ajanın dozları 3 mcg/kg/dakikaya kadar çıktı. Verilen dantrolen bolusuna yanıt alınamayınca 15 dakika sonra 2. doz uygulandı. Vazopressör tedavilere rağmen hipotansiyonu devam etti, izleminde kor ateşi 42 °C'ye yükseldi. Aynı dozdan 3. kez dantrolen tekrar edildi. Bu süreçte fatal aritmi gözlenmedi ve gelişen metabolik asidoz için bikarbonat replasmanı yapıldı. Yoğun bakıma kabulünün 5. saatinde hipertermi, taşikardi, hiperkarbi, dirençli hipotansiyon ve şok bulguları devam eden, tekrarlanan dantrolen dozlarına yanıt alınamayan olguda nabızsız elektriksel aktivite gözlemlendi ve kardiyopulmoner resüsitasyona başlandı. Altmış beş dakika süren kardiyopulmoner resüsitasyona yanıt vermeyen hasta eksitus kabul edildi.

Tartışma

MH, duyarlı hastalarda halotan, sevofluran, desfluran gibi potent volatil anestezikler ve/veya süksinilkolin gibi kas depolarizasyonu sağlayan ajanlara maruziyet veya nadiren yüksek ortam ısısı veya ağır egzersizin tetiklemesiyle ortaya çıkabilen hipermetabolik bir krizdir. Reaksiyonun ağırlığı hastadan hastaya değişebilmekte ve bu da otozomal dominant kalıtılan hastalığın değişken penetrasyonuna bağlanmaktadır.^{3,6} Genellikle tetikleyici anestezik ajanlarla induksiyonunu takiben görülen MH, girişim süresince ve sonrasında da meydana gelebilmekte, ayrıca daha önce benzer anestezik ajanlarla problemsiz operasyon geçirmiş olmak, daha sonraki operasyonlarda MH gelişmeyeceğini göstermemektedir.⁶ Genel anesteziklerden en sık halotan ile MH'ye rastlanmıştır. İlerleyen zamanlarda sevofluran kullanımının artması ile sevoflurana bağlı MH olguları da bildirilmeye başlanmıştır.^{7,8} Sevofluranın tetiklediği MH'nin induksiyondan 30-40 dakika sonra ortaya çıktığı 2 çocuk olgu bildirilmiş olmakla beraber,⁷ Hopkins ve ark.,⁶ MH reaksiyonu başlangıç zamanını sevofluran için ortalama 60 dakika (en düşük - en yüksek 10-210 dakika) olarak belirtmiştir. Olgumuzda inhalasyon ajanı olarak sevofluran kullanılmış, daha önce sorunsuz 2 operasyon geçirmesine rağmen operasyonun 180. dakikasında MH bulguları başlamıştır.

Hastalarda MH tanısı için Larach ve ark.² tarafından yeni ve hassas bir skorlama sistemi geliştirilmiştir (Tablo 1). Olgumuzun Larach skorunun 33 olması MH olasılığını göstermekteydi. Ayrıca olgumuzda gelişen bu reaksiyon MH ayırıcı tanısı açısından başka bir hastalıkla ilişkilendirilememiştir.

MH krizinin ilk bulguları hiperkarbi, kas rijiditesi, sinüs taşikardisi, metabolik ve respiratuvar asidoz ve hipertermidir. İlk ve en güvenilir bulgusu başka bir nedenle açıklanamayan ventilasyon kusuru ve hiperkapni olarak bildirilmektedir. Yaygın kanının aksine hipertermi daha geç bir bulgudur.^{2,9} Bizim olgumuzda da MH krizinin tekrarında önce başka bir nedenle açıklanamayan hiperkapni ve sonrasında hipertermi izlendi.

Akut MH krizinin tedavisinde temel yaklaşım tetikleyici ajanın derhal kesilmesi (gereğinde tetikleyici olmayan i.v. ajanlara geçilmesi), %100 oksijen ile hiperventilasyon, mümkünse cerrahinin sonlandırılması, vücudun 38 °C'ye dek soğutulması (vücut yüzeyi soğutulması, 4 °C i.v. serum fizyolojik ile vücut boşluklarının lavajı) ve acilen en geniş damar yolundan (mümkünse santral venöz kataterden) 2,5 mg/kg/doz i.v. puşe dantrolen uygulanmasıdır.^{1,5} Kardiyak ve solunum bulguları normalleşene dek 10-15 dakika aralarla doz tekrar edilmelidir, bazı hastalarda en yüksek dozdan (10 mg/kg) fazla kullanım gerekebilir. Hiperpotasemi, asidoz ve bunlara bağlı aritmiler sık

görüldüğü için yakın kan gazı ve elektrolit kontrolleri yapılmalıdır. Genellikle dantrolen uygulamasından birkaç dakika sonra kriz sonlanır, ancak ilk 24 saatte %25 oranında tekrarlama riski vardır. Bu nedenle hastanın kriz sonrasında ilk 24 saat (gereğinde daha fazla) yoğun bakım şartlarında izlenmesi ve ilk 24 saat boyunca 4-6 saat aralıklarla 1 mg/kg/doz ya da 0,25 mg/kg/saat infüzyon i.v. dantrolen uygulaması önerilmektedir. Kanama bozuklukları ve rabdomiyolize ikincil komplikasyonlar yakın izlenmelidir.^{10,11} MH kriz tedavisinde dantrolen uygulamasında dakikaların önemi vardır ve mümkün olan en kısa sürede yapılmalıdır. MH'nin erken tanısı, tedavi ve izlemi açısından en doğru vücut sıcaklığı ölçümü kor sıcaklığı (özofagiyal prob) monitorizasyonudur. Vücut sıcaklığı arttıkça komplikasyonlar artmaktadır.⁹ Bizim olgumuzda ameliyathanede verilen ilk doz dantrolen ile kriz sonlandırılmış, ancak bundan 3 saat sonra kriz tekrarlamıştır. Hastaya destek tedavisi ve toplamda 10 mg/kg dantrolen i.v. puşe uygulanmasına rağmen yanıt alınamamıştır. Ayrıca hastanın postoperatif dönemde kor sıcaklığının özofagus probuyla takip edilmesi, erken tanımayı sağlamıştır. Bu hastadaki mortalite MH'nin patofizyolojik mekanizmalarındaki farklılıklara bağlanabilir.¹² MH duyarlılığı tanısı için altın standart olarak kullanılan *in vitro* kontraktür testi (IVKT) biyopsi ile alınmış kas örneğinin *in vitro* olarak artan dozlarda özel test ajanlarına (halotan veya kafein) maruz tutularak, kontraksiyon yanıtının

Tablo 1. Malign hipertermi tanısında kullanılan skorlama sistemi

Bulgular	Belirtiler	Puan
Respiratuvar asidoz	End tidal CO ₂ >55 mmHg veya PaCO ₂ >60 mmHg	15
Kardiyak tutulum	Açıklanamayan sinüs taşikardisi veya Ventriküler taşikardi veya ventriküler fibrilasyon	3 3
Metabolik asidoz	Kan gazında pH <7,25 veya baz açığı >8 mEq/L	10
Vücut ısısı artışı	Vücut ısısının hızla yükselmesi veya >38,8 °C	15
Kas rijiditesi	Jeneralize rijidite veya ağır maseter kas rijiditesi	15
Kas yıkımı	Serum CK düzeyi >20,000 IU, (süksinilkolin içeren anestezi sonrası) Serum CK düzeyi >10,000 IU, (süksinilkolin içermeyen anestezi sonrası) Cerrahi sırasında idrar renginde koyulaşma İdrar miyoglobin düzeyinde artış Serum miyoglobin düzeyinde artış Kan/plazma/serumda potasyum >6 mEq/L	15 15 10 5 5 3
Aile öyküsü	Birinci derece akrabalarda MH öyküsü Birinci derece olmayan akrabalarda MH öyküsü	15 5
Diğer	Bulguların dantrolen ile hızla gerilemesi	5
Puan aralığı	MH derecesi	Olasılık tanımı
0	1	Olası değil
3-9	2	Olma ihtimali çok düşük
10-19	3	Olma ihtimali düşük
20-34	4	Olma ihtimali var
35-49	5	Olası
>50	6	Kesin

MH: Malign hipertermi, CK: Kreatin kinaz

değerlendirilmesi esasına dayanır. Testin duyarlılığı yüksek olduğundan negatif çıkması MH duyarlılığını dışlamakta, pozitif çıkan testler için de sonrasında genetik mutasyonun tespiti için periferik kan örneğinden çalışılan genetik testler önerilmektedir.¹³ Kontraktür testi, MH duyarlı tanısı alan kişilerin aile bireylerine ve öncesinde olası riskte MH krizi atlatmış hastalara önerilmektedir. Test invazif, pahalı ve nadir sayıda merkezde uygulanabildiğinden pratikte riskli kabul edilen hastaların anestezisinin tetikleyici olmayan ajanlarla yapılması ve anestezi boyunca EtCO₂ ve vücut kor sıcaklığının sürekli izlenmesi önerilmektedir.¹¹ Olgumuzun ailesi bu konuda bilgilendirilmiştir.

MH mortalitesi önceki yıllarda %70-80'lerdeyken günümüzde bu oran tanı farkındalığının artması ve spesifik tedavisinde tek ilaç olan dantrolenin etkin kullanımıyla %2'lere kadar gerilemiştir.^{4,9} Sonuç olarak, MH tedavisindeki en can alıcı nokta MH krizinin tanınması ve dantrolenin acilen uygulanmasıdır. Bu nedenle genel anestezi uygulanan tüm hastanelerde kriz yönetimi için MH kriz tanıma ve acil tedavi kılavuzlarının oluşturulması gerekmektedir. Kılavuza uygun acil durum görev kartları, uygun ekipman ve yeterli miktarda dantrolen stoğu oluşturmalıdır.

Etik

Hasta Onayı: Hastanın ailesinden onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: M.Ç., F.D., Konsept: A.B.A., F.K.C., Dizayn: A.B.A., Veri Toplama veya İşleme: G.Ö., Analiz veya Yorumlama: A.B.A., Literatür Arama: Ü.A., F.K.C., Yazan: Ü.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Rosenberg H, Pollock N, Schiemann A, Bulger T, Stowell K. Malignant hyperthermia: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:93.
2. Larach MG, Brandom BW, Allen GC, Gronert GA, Lehman EB. Cardiac arrests and deaths associated with malignant hyperthermia in North America from 1987 to 2006: a report from the North American malignant hyperthermia registry of the malignant hyperthermia association of the United States. *Anesthesiology.* 2008;108:603-11.
3. Rosenberg H, Davis M, James D, Pollock N, Stowell K. Malignant hyperthermia. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;24:2-21.
4. Denborough M. Malignant hyperthermia. *Lancet.* 1998;352:1131-6.
5. Glahn KP, Ellis FR, Halsall PJ, Müller CR, Snoeck MM, et al. Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: guidelines from the European Malignant Hyperthermia Group. *Br J Anaesth.* 2010;105:417-20.
6. Hopkins PM. Malignant hyperthermia: pharmacology of triggering. *Br J Anaesth.* 2011;107:48-56.
7. Bonciu M, De La Chapelle A, Delpech H, Depret T, Krivosic-Horber R, et al. Minor increase of endtidal CO₂ during sevoflurane induced malignant hyperthermia. *Paediatr Anaesth.* 2007;17:180-2.
8. Shulman M, Braverman B, Ivankovich AD, Gronert G. Sevoflurane triggers malignant hyperthermia in swine. *Anesthesiology.* 1981;54:259-60.
9. Larach MG, Gronert GA, Allen GC, Brandom BW, Lehman EB. Clinical presentation, treatment, and complications of malignant hyperthermia in North America from 1987 to 2006. *Anesth Analg.* 2010;110:498-507.
10. Burkman JM, Posner KL, Domino KB. Analysis of the clinical variables associated with recrudescence after malignant hyperthermia reactions. *Anesthesiology.* 2007;106:901-6.
11. Courtesy of Dr. Ronald Litman with additional data from Managing an MH Crisis. The Malignant Hyperthermia Association of the United States website. Available at: <http://www.mhaus.org/healthcare-professionals/managing-a-crisis>; and Dantrolene sodium US prescribing information available at <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/index.cfm> (both accessed December 4, 2014)
12. Rosero E.B, Adesanya A.O, Timaran C.H, Joshi G.P. Trends and Outcomes of Malignant Hyperthermia in the United States, 2000 to 2005. *Anesthesiology.* 2009;110:89-94.
13. Urwyler A, Deufel T, McCarthy T, West S; European Malignant Hyperthermia Group. Guidelines for molecular genetic detection of susceptibility to malignant hyperthermia. *Br J Anaesth.* 2001;86:283-7.