

# بیهوشی عمومی در بیمار مبتلا به نقص همزمان کمبود متیل مالونیل کوآنزیم A (MMCOA) و هموسیستینوری (گزارش مورد)

دکتر گیتا شعبی (استادیار)، دکتر علی موافق (استادیار)، دکتر مهران رزایان (دستیار)  
گروه آموزشی بیهوشی و مراقبتهای ویژه بیمارستان دکتر شریعتی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

## چکیده

نقص همزمان کمبود متیل مالونیل کوآنزیم A (MMCOA) و هموسیستینوری ناشی از نقص در ژن  $cbI$  و  $cbII$  و  $cbI$  می باشد. تعداد مبتلایان به این عارضه که تاکنون گزارش شده است تنها به ۱۰۰ مورد می رسد. عمده این افراد مبتلا به نقص در  $cbI$  می باشند. در اثر نقص این آنزیم بطور همزمان درجات خفیف تا متوسط هموسیستین و متیل مالونیک اسید و پیش سازهای آن در مایعات بدن (خون و ادرار) تجمع میابند. در این بیماران اسیدمی و هایپو گلیسمی و کمخونی مگالوبلاستی شایع می باشد ولی هایپرآمونمی و هایپر گلیسینمی دیده نشده است.

در این گزارش بیمار دختری سه ساله با تشخیص قبلی کمبود متیل مالونیل کوآنزیم A و هموسیستینوری بطور همزمان می باشد که جهت رزکسیون ناحیه ای از ماندیبول به دلیل استئومیلیت نیاز به بیهوشی عمومی داشته است. ما در این گزارش به توضیح در مورد نحوه آماده سازی بیمار قبل از عمل جراحی، القای بیهوشی و کنترل نگهداری بیهوشی پرداخته و نتایج سریال آزمایشات خونی و بیوشیمیایی وی را در طول مدت جراحی و قبل و بعد از جراحی مورد ارزیابی قرار داده ایم. طبق نتایج بدست آمده هیچگونه افزایشی در میزان هموسیستین و متیل مالونیک اسید در خون و ادرار بیمار پدید نیامد.

## گزارش مورد

در چهار ماهگی به دلیل نارسایی در رشد و تشنج به پزشک متخصص اطفال مراجعه و تشخیص این بیماری برای وی گذاشته شد. در سابقه، در هفت ماهگی به دلیل اکتوبی عدسی دو چشم تحت عمل جراحی چشم در شرایط بیهوشی موضعی به همراه تسکین (Sedation) قرار گرفت و مدتی بعد به سبب زخم قرنیه هر دو پلک بیمار تارسورافی گردید. بیمار سابقه دو بار دوره هایی از اسیدوز و تشنج را در شیر خواری داشت

بیمار دختر سه ساله با وزن ۱۲ کیلو گرم با تشخیص قبلی کمبود متیل مالونیل کوآنزیم A (MMCOA) و هموسیستینوری که به دلیل استئومیلیت ماندیبول سمت راست به بیمارستان دکتر شریعتی مراجعه کرده بود (شکل ۱). بیمار

ولی طی دو سال اخیر سابقه‌ای از تشنج و اسیدمی را والدین بیمار ذکر نمی‌کنند و بیمار تحت درمان کنترل‌سخت (tight) می‌باشد. در ویزیت قبل از بیهوشی بیمار در ظاهر دخترتی بیدار با پیشانی بلند، دهانی مثلثی و گونه‌های سرخ داشت و چانه وی کاملاً به سمت داخل فرو رفته بود که نشان از یک لوله‌گذاری مشکل داشت بیمار علائمی از عقب ماندگی ذهنی نداشته و فعالیت وی طبیعی به نظر می‌رسید.

بیکربنات 50 meq/l برای وی شروع شد. دو ساعت قبل از بیهوشی بیمار ناشتا شد. در اتاق عمل در بدو ورود قند خون وی چک شد که حدود 111 mg/dl بود و جهت القای بیهوشی عمومی در بیمار بدلیل پیش بینی لوله‌گذاری مشکل پس از پیش مداوا با 25 µg فنتانیل، القای بیهوشی با تیوپتال سدیم 70mg و ساکسینیل کولین 20mg استفاده شد که پس از ۶۰ ثانیه اقدام به لوله‌گذاری از راه نزال شد که در اولین تلاش جهت لوله گذاری، موفق به لوله‌گذاری شد. فشار خون شریانی (85/50 mmHg) و تعداد ضربان قلب (95/min) دمای بدن بیمار (37.2 °C)، تغییرات بیش از ۱۵٪ در طی القاء و دوره بیهوشی نداشت. پس از بیهوشی، اقدام به تعبیه کاتتر ادراری با کاتتر شریانی و کاتتر ورید مرکزی برای وی شد بعلاوه لوله بینی معدی (NGtube) و پگ گلو به جهت جلوگیری از ورود خون به داخل معده برای وی گذاشته شد. کنترل بیهوشی با هوشبر استنشاقی ۱٪ هالوتان و تجویز داخل وریدی فنتانیل و آتراکوریوم انجام شد. از دادن N<sub>2</sub>O خودداری شد و ونتیلاسیون کنترل‌سخت با حجم جاری 15cc/kg با تعداد ۱۴ در دقیقه به جهت نگه داشتن END Tidal CO<sub>2</sub> در حدود 30 mmHg گذاشته شد. روش جراحی جهت استئومیلیت، نیمه راست مندیبول socosthertomy، کورتاژ و خارج نمودن دندان‌های آن ناحیه بود. مایعات داخل وریدی سالین هیپوتونیک 300cc تجویز و برون ده ادراری 150cc در مدت ۲ ساعت بیهوشی عمومی برای بیمار ثبت گردید. تخمین خون از دست داده طی عمل حدود ۲۰۰ cc بود. بعد از برگرداندن شلی عضلانی بیمار با نئوستیگین 1.25mg و آتروپین 0.75mg پس از ۵ دقیقه تنفس بیمار برگشت و طی ۱۰ دقیقه بیمار کاملاً هوشیار شد و رفلکس بلع بیمار کاملاً برگشته بود و پس از اطمینان کامل از بیداری وی، اقدام به خارج نمودن لوله تراشه شد و بیمار با هوشیاری کامل به ریکاوری منتقل گردید. اندازه گیری سریال خون از PH و میزان CO<sub>2</sub> و آنیون گپ و میزان سیستمین و متیل مالونیک اسید خون در جدول ۱ آمده است بعلاوه میزان الکترولیت‌ها و قند پلاسما بطور متناوب (هر ۳۰ دقیقه) اندازه‌گیری شد، در حد نرمال نگه داشته شد.

ولی طی دو سال اخیر سابقه‌ای از تشنج و اسیدمی را والدین بیمار ذکر نمی‌کنند و بیمار تحت درمان کنترل‌سخت (tight) می‌باشد. در ویزیت قبل از بیهوشی بیمار در ظاهر دخترتی بیدار با پیشانی بلند، دهانی مثلثی و گونه‌های سرخ داشت و چانه وی کاملاً به سمت داخل فرو رفته بود که نشان از یک لوله‌گذاری مشکل داشت بیمار علائمی از عقب ماندگی ذهنی نداشته و فعالیت وی طبیعی به نظر می‌رسید.



شکل ۱- دختر سه ساله با تشخیص قبلی (MMCOA)

در آزمایشات بیمار کم خونی مگالوبلاستی و کمبود T-cell مشهود بود. قند خون = ۸۰ mg/dl سدیم = ۱۴۱ mEq/l، پتاسیم = ۴/۶ mEq/l، هموگلوبین = ۱۱/۲ g/dl، PH = ۷/۲۵. در کروماتوگرافی اسید آمینه‌های خون، باندهای Faint در اسیدهای آمینه لوسین، ایزو لوسین، والین و تیروزین RF دیده شده بود همچنین در کروماتوگرافی اسیدهای آمینه ادرار الگوی غیر نرمال داشته و باندهای Faint در لوسین، ایزولوسین، تیروزین RF دیده می‌شد. همچنین در آزمایشات ادرار سیستمین ادراری و متیونین ادراری منفی بود. در MRI یک آنسفالوپاتی سوپرا تنتوریال گزارش شده بود. بیمار قبل از عمل تحت رژیم غذایی کم پروتئین (1gr/kg/day) و مقادیر زیاد ویتامین B12 (100g/day) و تبائین (6gr/day) قرار گرفت، درمان با سترات خوراکی در چهار دوز تقسیم شده به جهت نرمال نگه داشتن PH و خنثی نمودن اثرات اسید متیل مالونیک و مشتقات آن در نظر گرفته شد. برای بیمار از ۸ ساعت قبل از عمل تغذیه از راه دهان کم شده و انفوزیون دکستروز ۵٪ و نرمال سالین هایپوتونیک حاوی سدیم



جدول شماره ۱- مشخصات حیاتی بیمار در مراحل مختلف

Postop	PAR	Intraop	Preop	Test
۷/۳۲	۷/۳۱	۷/۳۵	۷/۳۰	Arterial Ph (۷/۳۵-۷/۴۵)
۳۵	۲۵	۲	۳۰	CO <sub>2</sub> (mmol/L) (۲۲-۳۰)
۲۰/۱	۱۷/۸	۱۶/۸	۲۵/۲	AG (mEq/dL) (۸-۲۲)
۳۷	۳۴	۳۲	۵۰	NH <sub>3</sub> (μmol/L) (۸-۵۴)
۱۲۵	۱۶۷	۱۴۶	۱۱۵	MMA (μg/mL) (undetactable)

AG, anion gap; NH<sub>3</sub>, serum ammonia; MMA, plasma methylmalonic acid

Preop = شب قبل از جراحی Intraop = طی عمل جراحی (۲ ساعت) PAR = طی ریکاوری Postop = ۲۴ ساعت بعد از عمل جراحی

## بحث

عمده عوارض در نقص ژن cbIC کم خونی شدی همولیتیک توضیح داده نشده و نارسائی قلب است که بیمار ما فاقد این عارضه بود.

عمل جراحی برای این بیماران با چندین مشکل همراه است:

۱. دوره گرسنگی، کاتابولیسم پروتئین که از شب قبل از عمل شروع شده و به دوره‌های پس از عمل هم کشیده می‌شود.

۲. اعمال جراحی همراه با خونریزی و درگیری اوروفارنکس، نازوفارنکس با قسمت فوقانی گاسترو اینتستینال (معدی روده‌ای) می‌باشد. خصوصاً در بیماران با کواگولوپاتی که سبب افزایش شیوع جذب پیگمان هم از اپی تلیوم روده و ایجاد یک بار اضافی پروتئین برای کاتابولیسم می‌باشد.

۳. برش بافت (Tissue Breakdown) همراه است با اعمال جراحی و هم پاسخ استرسی که ممکن است سبب شدت کاتابولیسم پروتئین شود.

۴. بیهوشی ممکن است روی متابولیسم اسید آمینه تاثیر گذاشته در نتیجه سبب افزایش میزان متیل مالونیک اسید و هموسیستین شود. یک مثال شناخته شده، N<sub>2</sub>O است که سبب کاهش متیونین سنتتاز (یک آنزیم متیل B<sub>12</sub> وایسته) می‌شود. (۲)

Rask و همکاران نشان داده‌اند که اگر فردی ۲۴ ساعت در معرض N<sub>2</sub>O باشد سبب افزایش ۳ برابری در میزان متیل مالونیک اسید ادراری نسبت به بیماران با متابولیسم پروتئین نرمال می‌شود، این افزایش به احتمال زیاد بدلیل اثر مهاری

در تعدادی از مبتلایان به نقص همراه کمبود آنزیم متیل مالونیل کوآنزیم A موتاز و هموسیستینوری، این بیماری ناشی از نقص ژن cbIC و cbID و cbl F بود و تعداد گزارش شده در این مبتلایان به حدود ۱۰۰ نفر می‌رسد (۱).

عمده این افراد (۹۰ نفر) مبتلا به نقص ژن cbIC می‌باشند. در بیماران مبتلا به نقص ژن cbIC و cbID یافته‌های نورولوژیک واضحی وجود دارد. اکثر این بیماران در ۲ ماه اول زندگی به علت نارسائی در رشد، لتارژی، تغذیه ضعیف و عقب ماندگی ذهنی و صرع مورد توجه پزشکی قرار می‌گیرند. با این حال، نوع دیررس آن همراه با زوال عقلی و میلوپاتی هم گزارش شده است (۱).

در بیماران مبتلا به نقص ژن cbIC، کم خونی مگالوبلاستی یافته شایعی است. در مایعات بدن درجات خفیف تا متوسطی از افزایش متیل مالونیک اسید و هموسیستین مشاهده شده است. در این بیماران هیپرامونمی، هیپرگلیسمی دیده نشد. هر دو مورد گزارش شده در نقص ژن cbl F، مونث هائی بوده‌اند که با تغذیه ضعیف، تاخیر در رشد و نمو و استئوماتیت دائم در ۳ هفته اول زندگی خود را نشان داده‌اند (۱).

تجربه درمان برای آنان بسیار محدود بوده و با مقادیر زیادی از ویتامین B<sub>12</sub> به همراه تبائین بنظر میرسد وضع بیوشیمیائی را بهبود می‌بخشد ولی تاثیر بالینی کمی دارد.

بیمار حدود ۱۰ دقیقه پس از بستن داروهای بیهوشی، تنفس و رفلکس بلع پیدا نمود و پس از ۱۵ دقیقه با هوشیاری کامل، لوله تراشه خارج شد و به ریکاوری منتقل گردید.

### نتیجه گیری

ما موردی را گزارش نموده ایم که در جستجوهای بسیاری که در مدلاین‌های مختلف از سال ۱۹۷۰ تا کنون هیچ گزارشی چه بطور تجربی و چه بطور تئوری در مورد بیهوشی عمومی بیماری با نقص مرکب کمبود آنزیم متیل مالونیل و کوانزیم A موتاز و هوموسیستینوری یافت نشد.

اما تجربیات ما در مورد بیهوشی عمومی بیمار فوق بر نظارت دقیق بر تغذیه قبل از بیهوشی، الکتروولیت‌ها و قند پلاسمائی، PH و Endtidal CO<sub>2</sub> و بیوشیمیایی خون در قبل، حین و پس از بیهوشی و کنترل و نگهداری تجویز مایعات داخل وریدی و عوامل بیهوشی دهنده و تاثیر آن از نظر بالینی و بیوشیمیایی بر بیمار قرار گرفت و نشان داد با کنترل این عوامل و عدم مصرف N<sub>2</sub>O هیچگونه اختلالی و یا افزایشی در میزان هوموسیستین و متیل مالونینگ اسید خون و ادراری و اسیدمی در بیمار گزارش شده، مشاهده نشد.

هر چند در این بیمار، با نظارت و کنترل دقیق بالینی و شیمیایی بیمار و انتخاب عوامل بیهوشی دهنده، اختلال بالینی و شیمیائی را به همراه نداشت ولی برای نتیجه گیری مطمئن تر و ایجاد الگوی بیهوشی در این بیماران نیاز به موارد و بررسی‌های بیشتری می‌باشد.

### منابع

1. Nelson textbook of pediatrics. Richard E behrman, MD, Robert M Kliegman, MD Hal B Jenson, MD. W.B.Saunders co. 16<sup>th</sup> edition, 2000..
2. Sam R. Shara , MD , Charles M. Haberkern , MD .,etal . Anesthetic management of child with methylcoenzyme A mutase defieciency. Anesth Analg 1991;73:495-501.

N<sub>2</sub>O بر آنزیم کوبالامین است مشابه آنچه در مهار متیونین سنتتاز گفته شد و ممکن است در بیماران مستعد منجر به متیل مالونیک اسیدمی (MMA) شود (۴).

در بیمار مورد گزارش، موارد فوق را در عوامل بیهوشی مورد نظر گرفته شد. در مورد مدت گرسنگی قبل از بیهوشی (NPO) این بیماران، نتایج نشان داده است که با کاهش مدت گرسنگی قبل از بیهوشی به ۳ ساعت و استفاده از مایع شفاف تا ۲ ساعت قبل از بیهوشی و تجویز مایعات داخل وریدی سالین هیپوتونیک و دکستران نه تنها احتمال هیپوولمی و متابولیسم پروتئین را کم می‌کند بلکه میزان آسپیراسیون در بیهوشی را نیز افزایش نخواهد داد (۵).

در اتاق عمل، کنترل کننده‌ها برای ارزیابی حجم داخل وریدی و پرفیوژن بافتی همانند کاتتر ادراری، کاتتر شریانی و کاتتر ورید مرکزی بایستی در نظر گرفته شود (۳).

اگر نحوه جراحی سبب شود خون در روده تجمع یابد، حال بهر صورت ممکن، برای جلوگیری از جذب پروتئین‌های هم، نیاز به لوله دهانی معدی یا نازال معدی و هم پگ ته حلق می‌باشد. آنالیز سریال گازهای خون شریانی و میزان پلاسمائی الکتروولیت‌ها و گلوکز بالینی بطور متناوب، پالایش شود تا در صورت شروع اسیدمی که نشان دهنده درمان نا موفق است، به تغییر الگوی درمانی و عوامل بیهوشی دهنده بپردازیم (۳).

در طی ۲ ساعت بیهوشی عمومی در بیمار گزارش شده، به هیچ مشکل بالینی در بیوشیمیایی برخوردار نکردیم و فشار خون شریانی و تعداد ضربان قلب و دمای بدن بیمار، تغییرات بیش از ۱۵٪ در طی القاء و دوره بیهوشی نداشت.

3. Teng YH, Sung CS , Liao WW, Kao SC, Huang YY. General anesthesia for patient with homocystinuria. Acta Anesthesio Sin .2002 Sep;40(3):153-6.
4. Rask H, Olesen AS, Mortensen JZ, Frenud LG. N<sub>2</sub>O and urine methylmalonic acid in man. Scand J Haematol. 1983;31:45-8.
5. Scheiner MS, Triebwasser A, Keon TP. Oral fluids compare to preoperative fasting in pediatric outpatient . Anesthesiology 1990;72:593-7.

