



Anaesthetic Implications in a Case of Metabolic Leukodystrophy

Implicaciones anestésicas de un caso de leucodistrofia metacromática

Arun Kumar Gupta*, Charu Mahajan**, Anjali Mehta***, Vithal K Dhulkhed****

Recibido: abril 1 de 2010. Enviado para modificaciones: mayo 5 de 2010. Aceptado: mayo 10 de 2010.

ABSTRACT

Metachromatic leukodystrophy is a progressive, inherited and neurodegenerative disease. A patient suffering from this disease poses a lot of anaesthetic problems. We have successfully anaesthetized a female child with general anaesthesia who was suffering from metabolic leukodystrophy.

Keywords: Metachromatic leukodystrophy; anaesthetic technique; general anaesthesia. (Fuente: DeCS, BIREME)

INTRODUCTION

Metachromatic leukodystrophy (MLD) is part of a group of diseases, some of which are progressive, inherited and neurodegenerative diseases known as the leukodystrophies. These include Metachromatic leukodystrophy, Adrenoleukodystrophy, Krabbe's disease, Canavan's disease, Alexander's disease and Pelizaeus-Merzbacher disease. This group of patients present a lot of anaesthetic problems during perioperative period such as seizures, risk of aspiration, airway complications and also of copious oral and tracheobronchial secretions (1-4). Clinical features and inheritance of different types of leukodystrophies explained in table 1 (3).

RESUMEN

La leucodistrofia metacromática es una enfermedad progresiva hereditaria y neurodegenerativa. Un paciente que sufre de esta enfermedad representa múltiples problemas anestésicos. Hemos anestesiado exitosamente una niña que sufre de leucodistrofia metacromática con anestesia general.

Palabras clave: Leucodistrofia metacromática, técnica anestésica, anestesia general. (Source: MeSH, NLM)

INTRODUCCIÓN

La leucodistrofia metacromática (LDM) es parte de un grupo de enfermedades algunas de las cuales son progresivas, hereditarias y neurodegenerativas que se conocen como las leucodistrofias. Estas incluyen la leucodistrofia metacromática, adrenoleucodistrofia, enfermedad de Krabbe, enfermedad de Canavan, enfermedad de Alexander y enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher. Este grupo de pacientes presenta múltiples problemas anestésicos durante el período perioperatorio como convulsiones, riesgos de broncoaspiración, dificultades de la vía aérea y secreciones abundantes oro y traqueobronquiales (1-4). Las características clínicas y patrones de herencia de los diferentes tipos de leucodistrofias se explican en la tabla 1 (3).

* Profesor asistente, Departamento de Anestesiología, Rural Medical College, Loni, Ahmednagar, Maharashtra, India. e-mail: guptaarun71@gmail.com.

** Residente III año, Departamento de Anestesiología, AIIMS, New Delhi, India.

*** Residente III año, Departamento de Anestesiología, Govt. Medical College, Jammu, J&K, India.

**** Profesor y Jefe, Departamento de Anestesiología, Rural Medical College, Loni, Ahmednagar, Maharashtra, India.

Table 1. Different Types of Leukodystrophies and with Clinical Features

Disorder	Inheritance	Enzymatic defect	Clinical manifestations
Pelizaeus-Merzbacher	X-linked recessive and autosomal dominant	Not identified	Onset in infancy, progressive CNS deterioration
Metachromatic leukodystrophy	Autosomal recessive	Aryl sulfatase A	Most common type of leukodystrophy, onset at one to two years, associated with bouts of fever and abdominal pain, gall bladder dysfunction
Krabbe's disease	Autosomal recessive	Galactocerebrosidase	Also known as globoid cell leukodystrophy, onset at four to six months of age
Adrenoleukodystrophy	X-linked recessive	Defective metabolism of long chain fatty acids	Also known as sudanophilic cerebral sclerosis, onset at 5 to 10 years of age, accompanied by hypoadrenalism
Canavan's disease	Autosomal recessive	Not identified	Onset at two to four months of age, increased water content of brain, questionable defect in mitochondrial function leading to increased plasma membrane permeability to water and cations; children have macrocephaly without evidence of hydrocephalus
Alexander's disease	Autosomal recessive	Mitochondrial defect	Onset within first year of life

Adapted from Tobias JD. *Anaesthetic considerations for the child with leukodystrophy*. Can J Anaesth. 1992;39(4):394-7.

Tabla 1. Diferentes tipos de leucodistrofias y sus características clínicas

Enfermedad	Patrón de herencia	Alteración enzimática	Manifestaciones clínicas
Pelizaeus-Merzbacher	Ligada al cromosoma X, recesiva y autosómica dominante	No identificado	Aparición en la infancia deterioro progresivo del sistema nervioso central
Leucodistrofia metacromática	Autosómica recesiva	Arilsulfatasa A	La leucodistrofia más común, aparición 1 ó 2 años, asociada con episodios de fiebre, dolor abdominal y alteraciones de la vesícula biliar
Enfermedad de Krabbe	Autosómica recesiva	Galactocerebrosidasa	Conocida también como la leucodistrofia de células globoides, aparición entre 4 y 6 meses de edad
Adrenoleucodistrofia	Ligada al cromosoma X, recesiva	Metabolismo anormal de las cadenas largas de ácidos grasos	Conocida también como la esclerosis cerebral sudanofílica, aparición entre los 5 y 10 años de edad, acompañada por hipoadrenalismo
Enfermedad de Canavan	Autosómica recesiva	No identificado	Aparición de 2 a 4 meses de edad, aumento del contenido cerebral de agua, alteración no certera en la función mitocondrial que lleva a un aumento de la permeabilidad al agua y cationes de la membrana plasmática. Los niños tienen macrocefalia sin evidencia de hidrocefalia
Enfermedad de Alexander	Autosómica recesiva	Alteración mitocondrial	Aparición en el primer año de vida

Adaptado de Tobias JD. *Anaesthetic considerations for the child with leukodystrophy*. Can J Anaesth 1992;39(4):394-7.

CASE REPORT

We are presenting a case of 30 month old female child, weighing 7 kg who was admitted for drainage of knee abscess. Patient's main complaints were features of gait disturbance, marked spasticity and swallowing problems that prevented her feeding normally from the first year of life. Patient was not able to hold her head, showed impaired attention and reactivity. Magnetic resonance imaging (Figure 1) showed a generalized cerebral atrophy with mild ventriculomegaly with fronto parietal white matter hypodensity.

REPORTE DE CASO

Se trata de una paciente de sexo femenino de 30 meses programada para un drenaje de un absceso patelar. Sus síntomas eran: alteraciones de la marcha, espasticidad marcada y problemas de deglución que dificultaron su alimentación normal durante el primer año de vida. La paciente no podía sostener la cabeza, y evidenciaba pobre capacidad de atención y respuesta. La resonancia nuclear magnética (figura 1) evidenciaba atrofia cerebral generalizada con ventriculomegalia leve e hipodensidad de la sustancia gris frontoparietal.



Figure 1. Magnetic resonance imaging showed a generalized cerebral atrophy

Figura 1. Resonancia magnética nuclear que evidencia una marcada atrofia cerebral

Problems which we expected in this patient were all because of chronic immobility, dystonia, spasticity and a high risk of aspiration due to increased secretions & impaired swallowing reflex. Premedication was done with Ranitidine (1 mg/kg) and Fentanyl (1.5 µg/kg) intravenously. All standard monitors were applied in the operating room i.e. Electrocardiogram, Pulse oximeter, Non invasive blood pressure monitor and end tidal CO₂. Rapid sequence induction was done to avoid aspiration. After three minutes of

Los problemas esperados en esta paciente estaban todos relacionados con su inmovilidad crónica, su distonía, espasticidad y alto riesgo de broncoaspiración debido a las secreciones abundantes y alteraciones del reflejo de deglución. La premedicación se hizo con ranitidina (1 mg/kg) y fentanil (1,5 µg/kg) intravenoso. Se usó monitoria estándar, electrocardiografía, oximetría de pulso, presión arterial no invasiva, y capnografía. Se hizo inducción de secuencia rápida para evitar la broncoaspiración. Después

Preoxygenation, anaesthesia was induced with Glycopyrrolate (0.005 mg/kg) and Propofol (2.5 mg/kg). Rocuronium (0.9 mg/kg) were injected intravenously (5) for tracheal and muscle relaxation. We have not used Succinylcholine due to the risk of hyperkalemia and rhabdomyolysis because of chronic immobility. Patient was intubated with Portex soft seal cuffed tracheal tube of 5mm and connected with ETCO₂ monitor. Patient was gently ventilated with 2 % Sevoflurane in oxygen and nitrous oxide in 50:50 proportions. Intraoperative hemodynamic parameters were stable throughout. For maintaining the temperature homeostasis and avoiding hypothermia, we used two warming blankets which maintained normal body temperature at 36-37 °C (esophageal temperature probe). For postoperative nausea vomiting, Ondansetron 2mg was given intravenously. Patient was reversed with Glycopyrrolate and Neostigmine and extubated after full clinical recovery from neuromuscular blockade. She was shifted to post anaesthesia care unit for further observation. Postoperative recovery was uneventful. On the 5th postoperative day she was discharged to home.

DISCUSSION

Metachromatic leukodystrophy is a disorder of myelin metabolism inherited as an autosomal recessive trait with the gene located on chromosome 22q13-13qter. Deficiency of arylsulfatase A sulfatides activity leads to accumulation of cerebroside sulphate in myelin sheath of central & peripheral nervous system leading to myelin breakdown and destruction of oligodendroglia. Microscopically there is diffuse demyelination in the white matter of the central nervous system, ventricular enlargement and atrophy of the corpus callosum. Depending on age of onset and severity of enzyme deficiency four types of MLD have been described (i.e., late infantile, early juvenile, late juvenile, adult). All forms of the disease involve a progressive deterioration of motor and neurocognitive function. The typing is somewhat arbitrary because the types overlap and some cases do not fall neatly within a single type. Age of onset in Late

de 3 minutos de preoxigenación, la anestesia se indujo intravenosamente con glicopirrolato (0,005 mg/kg), propofol (2,5 mg/kg), y rocuronio (0,9 mg/kg) (5), como relajante muscular y traqueal. No se usó succinilcolina debido al riesgo de hipercalemia y rabdomiólisis por la inmovilidad crónica. La paciente fue intubada con un tubo oro-traqueal Portex #5 con neumotaponador de baja presión y monitoreada con capnógrafo. La paciente fue ventilada con sevoflurano al 2 % con oxígeno y óxido nítrico en relación 50:50. Los parámetros hemodinámicos intraoperatorios fueron estables. Para mantener la homeostasis térmica y evitar la hipotermia usamos dos mantas calentadoras que mantuvieron la temperatura corporal entre 36 °C y 37 °C (sensor de temperatura esofágica). Para manejo de náuseo y vómito postoperatorio, se administraron intravenosamente 2 mg de ondansetrón. La paciente fue revertida con glicopirrolato y neostigmina y extubada después de recuperación clínica plena de su bloqueo neuromuscular. Fue trasladada a la unidad de cuidado postanestésico para observación. La recuperación postoperatoria transcurrió sin eventos. En el quinto día postoperatorio fue dada de alta.

DISCUSIÓN

La leucodistrofia metacromática es una alteración del metabolismo de la mielina heredada como un rasgo autonómico recesivo con el gen localizado en el cromosoma 22q13-13qter. La deficiencia de la actividad de la sulfatasa A arilsulfatasa lleva a la acumulación de sulfato de cerebroside en la vaina de mielina del sistema nervioso central y periférico que lleva al deterioro de la mielina y la destrucción de la oligodendroglia. Microscópicamente hay una desmielinización difusa en la sustancia blanca del sistema nervioso central, con crecimiento ventricular y atrofia del cuerpo calloso. Dependiendo de la edad de aparición y la severidad de la deficiencia enzimática han sido descritos cuatro tipos de LDM (por ejemplo, infantil tardío, juvenil temprano, juvenil tardío, adulto). Todas las presentaciones de la enfermedad se asocian a un deterioro progresivo de las funciones motora y neurocognitiva. La tipificación a veces es arbitraria porque los diferentes tipos se superponen y algunos casos no se ubican

Infantile MLD is 1-2 years, in Early Juvenile MLD is 4-6 years, in Late Juvenile MLD is 6-16 years and adult MLD is 20-60 years. Our patient had typical presenting features of gait disturbance, hypotonia, and slurred speech with feeding and swallowing problems. In juvenile MLD some features are common but deterioration in school performance & alterations in personality herald the onset of disease whereas in adult onset MLD abnormalities of memory, psychiatric disturbances and personality changes are prominent features. MLD actually describes a continuum of clinical severity with altered level of consciousness, difficult to control general tonic clonic convulsions, aspiration and respiratory complications (6).

It is discussed in literature by Mattioli *et al.* that the use of thiopentone or propofol is safe for procedural sedation in children with metachromatic leukodystrophy (2). Though no specific abnormal response to neuromuscular blocking agent have been reported except hyperkalemia by succinylcholine (7), due care needs to be taken in the dystonic, spastic, chronic bedridden patient with decorticate postures with impaired feeding and swallowing due to pseudobulbar palsies because of likelihood of up regulation of receptors at neuromuscular junction. Due care is to be taken in prevention of anaesthetic complications like iatrogenic fracture during transfer and positioning; safe use of anaesthetic agents, but avoiding those which lower the seizure threshold like ketamine and enflurane; Adrenal insufficiency, aspiration pneumonias, postoperative hypothermia and pronounced shivering (7) are known problems which had to be addressed. Anaesthetic considerations moreover remain same for the adult patient also as compare to pediatric patient, only care is to be given their daily medications they are taken. Most of these patients can be on steroids, anticonvulsive therapy, chronic medications, so need is to given attention on these aspects during perioperative period (7).

Regional anaesthesia has been relatively contraindicated in patients with neurological disorders but Hernandez-Palazon *et al.* used epidural

fácilmente en un solo tipo. La edad de aparición de la LDM infantil tardía es de 1 a 2 años; la LDM juvenil temprana es de 4 a 6 años, la LDM juvenil tardía de 6 a 16 años y la LDM adulta de 20 a 60 años. Nuestra paciente tenía características típicas de alteraciones de la marcha, hipotonía y alteraciones del habla, además de problemas de alimentación y deglución. En la LDM juvenil algunos hallazgos son comunes, pero el deterioro del desempeño escolar y las alteraciones en la personalidad anuncian la aparición de la enfermedad, mientras que la aparición de la LDM en el adulto, las alteraciones de la memoria, los problemas psiquiátricos y los cambios de personalidad sus características principales. La LDM en realidad es un *continuum* de severidad clínica con niveles anormales de conciencia convulsiones tónico-clónicas generalizadas difíciles de controlar, broncoaspiración y complicaciones respiratorias (6).

Se discute en la literatura por Mattioli *et al.* que el uso de pentotal o propofol es seguro para la sedación en niños con leucodistrofia metacromática (2). Aunque no se han reportado respuestas anormales al bloqueo neuromuscular exceptuando la hipercalemia por succinilcolina (7), debe manejarse con cuidado al paciente distónico, espástico y crónicamente en cama con posturas de decorticación y alteraciones de la alimentación y deglución por las parálisis pseudobulbares debidas a la probable *up regulation* de los receptores en la unión neuromuscular. Debe tenerse cuidado para prevenir complicaciones anestésicas como las fracturas iatrogénicas durante la movilización y posicionamiento, y hacerse un uso seguro de anestésicos evitando aquellos que disminuyen el umbral convulsivo como la ketamina y el enflurano. También la insuficiencia renal, las neumonías espirativas, la hipotermia postoperatoria y el escalofrío marcado (7) son problemas comunes que deben ser tomados en cuenta. Las consideraciones anestésicas deben ser iguales tanto en el adulto como en el paciente pediátrico y sólo debe asegurarse que continúen recibiendo sus medicaciones cotidianas. La mayoría de estos pacientes reciben esteroides, terapia anticonvulsiva y medicaciones crónicas, las cuales deben ser consideradas durante el periodo perioperatorio (7).

anaesthesia in patient of metachromatic leukodystrophy for pain management (1). Temperature management is a well known problem in patients with leukodystrophies and needs careful considerations.

CONCLUSION

We like to conclude that every method of anaesthesia whether it is regional or general can be a safe alternative in the anaesthetic management of children with metachromatic leukodystrophy with due care taken to prevent anaesthetic complications by careful selection of anaesthetic technique.

REFERENCES

1. Hernández-Palazón J. Anaesthetic management in children with metachromatic leukodystrophy. *Paediatr Anaesth.* 2003;13(8):733-4.
2. Mattioli C, Gemma M, Baldoli C, Sessa M, Albertin A, Beretta LI. Sedation for children with metachromatic leukodystrophy undergoing MRI. *Paediatr Anaesth* 2007;17(1):64-9.
3. Tobias JD. Anaesthetic considerations for the child with leukodystrophy. *Can J Anaesth.* 1992;39(4):39-397.
4. Birkholz T, Irouschek A, Knorr C, Schmidt J. Alternative anesthetic management of a child with spastic quadriplegia due to metachromatic leukodystrophy using total intravenous anesthesia. *Paediatr Anaesth.* 2009; 19(5):551-2.

La anestesia regional se ha contraindicado relativamente en pacientes con alteraciones neurológicas pero Hernández Palazón *et al.* usaron anestesia peridural en un paciente con leucodistrofia metacromática para manejo del dolor (1). Por último, el manejo de la temperatura es un aspecto importante en el cuidado en los pacientes con leucodistrofias.

CONCLUSIÓN

Concluimos que todos los métodos de anestesia, ya sea regional o general, pueden ser una alternativa segura en el manejo anestésico de niños con leucodistrofia metacromática, teniendo cuidado de prevenir las complicaciones anestésicas con una elección cuidadosa de la técnica anestésica.

5. Perry JJ, Lee JS, Sillberg VA, Wells G. Rocuronium versus succinylcholine for rapid sequence induction intubation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;16(2):CD002788.
6. Johnston MV. Neurodegenerative disorders of childhood: Spingolipidoses. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson textbook of pediatrics*, 17th ed. Philadelphia: Saunders. 2004; p. 2031-2.
7. Kindopp AS, Ashbury T. Anaesthetic management of an adult patient with X-linked adrenoleukodystrophy. *Can J Anaesth.* 1998;45(10):99-2.

Conflicto de intereses: ninguno declarado.