

# Αιματολογικές Διαταραχές και Παιδιατρική Αναισθησία

ΠΑΠΑΪΩΑΝΝΟΥ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ

## 1. ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Η δρεπανοκυτταρική αναιμία είναι μια αιμοσφαιρινοπάθεια που οφείλεται σε μια σημειακή μετάλλαξη (point mutation), κατά την οποία αντικαθίσταται το αμινοξύ γλουταμικό από την βαλίνη με αποτέλεσμα ανώμαλο πολυμερισμό και καθίζηση των μορίων αιμοσφαιρίνης σε συνθήκες υποξίας. Τα ερυθροκύτταρα έτσι αλλάζουν σχήμα καθώς επιμηκύνονται, γίνονται δύσκαμπτα επιφέροντας εν τέλει ρεολογικές διαταραχές στην κίνηση του αίματος και επηρεάζονται όλα τα όργανα.

### Διεγχειρητική αντιμετώπιση

Η δρεπανοκυτταρική αιμοσφαιρινοπάθεια αυξάνει τον κίνδυνο που σχετίζεται με την αναισθησία και την εγχείρηση καθώς η πτώση της  $PO_2$ , του pH, της αιματικής ροής, του όγκου του αίματος ή της θερμοκρασίας μπορούν να προκαλέσουν παραμόρφωση των ερυθροκυττάρων ενισχύοντας έτσι φαινόμενα ισχαιμίας οργάνων και εμφράκτων.

Σε μερικούς ασθενείς, χρόνιες μεταγγίσεις χρησιμοποιούνται για την ύφεση συμπτωμάτων, ενέχουν όμως τον κίνδυνο της αιμοχρωμάτωσης. Συχνά υπάρχουν πνευμονικά έμφρακτα, χρόνια πνευμονική καρδιά, καρδιομεγαλία και υπερδυναμική κυκλοφορία με αυξημένο ΚΛΟΑ. Νεφρική δυσλειτουργία με αιματοουρία και αδυναμία συμπύκνωσης των ούρων απαιτεί ενδοφλέβια ενυδάτωση των ασθενών πριν το χειρουργείο.

Τα ερυθροκύτταρα σε αντίθεση με τα φυσιολογικά που έχουν διάρκεια ζωής 120 μέρες, επιζούν μόνο για 5 με 15 ημέρες, η δε καμπύλη αιμοσφαιρίνης είναι

μετατοπισμένη προς τα δεξιά λόγω αυξημένου 2,3-DPG. Αυτό το φαινόμενο από τη μία αυξάνει την απόδοση οξυγόνου στους ιστούς, από την άλλη όμως προδιαθέτει τα ερυθροκύτταρα για δρεπάνωση. Τέλος, οι νευρολογικές διαταραχές και τα αγγειακά επεισόδια αποτελούν τις χειρότερες επιπλοκές της νόσου και παρατηρούνται στο 8% των παιδιών (Lane, 1993).

Ο στόχος του αναισθησιολόγου στο χειρουργείο πρέπει να είναι, σε απόλυτη συνεργασία με τον αιματολόγο, η ελάττωση του ιξώδους του αίματος μέσω της ελάττωσης της HbS και αντικατάστασή της με HbA. Υπάρχουν πολλές απόψεις γύρω από το πόσο πρέπει να μειωθεί η συγκέντρωση της HbS στα ερυθροκύτταρα, αλλά από την εποχή των εργασιών από τους Lessin και Kurastin-Mills (1978), ιδανική θεωρείται η μείωση κάτω του 40%.

Οι Burrington και Smith (1976) έχουν προτείνει μετάγγιση πλυμένων ερυθρών με ταχύτητα 12 ml/h μέχρι η αιμοσφαιρίνη να φτάσει στα 12g/dl κάτι που χρειάζεται περίπου 8 ώρες. Μια άλλη προσέγγιση περιλαμβάνει πολλαπλές μεταγγίσεις των 10 ml/kg συμπυκνωμένων ερυθρών 3 με 4 φορές την ημέρα και σε μεσοδιαστήματα 3 με 4 ημερών.

Οι Janik και Seeler (1980) πρότειναν μια απλή μετάγγιση πλυμένων συμπυκνωμένων ερυθρών 15 με 20 ml/kg αμέσως πριν το χειρουργείο.

Πειράματα των Greenberg και Kass (1958) έχουν δείξει θετική επίδραση της μεταβολικής αλκάλωσης στο ιξώδες του αίματος. Επίσης υπονατρίαμια προκαλούμενη από DDAVP (δεσμοπρεσσίνη) αποδείχθηκε ότι αποτελεί ανασταλτικό παράγοντα της δρεπάνωσης σε συνθήκες χαμηλής θερμοκρασίας και pH

ή pO<sub>2</sub>. Η δε αύξηση του ποσοστού της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης HbF έχει συσχετιστεί με καλύτερη πρόγνωση, κάτι που συντελείται εν μέρει με τη χρήση υδροξυουρίας.

### Αναισθησιολογική αντιμετώπιση

Ο στόχος της αναισθησίας πρέπει να είναι η αποφυγή της υποξυγοναιμίας και του υποαερισμού. Απαιτείται προσοχή στην πτώση της θερμοκρασίας, στην ισχαμία από στάση που μπορεί να οφείλεται στη θέση του αρρώστου καθώς επίσης και η επαρκής ενυδάτωση πριν και κατά τη διάρκεια του χειρουργείου. Τονίζεται τέλος η ανάγκη αποφυγής χρήσης tourniquet καθώς επίσης και η διαρκής παρακολούθηση της οξυγόνωσης κατά τη διάρκεια της εγχείρησης αλλά και μετεγχειρητικά με την παλμική οξυγονομετρία.

## 2. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΠΗΞΕΩΣ

- Ο έλεγχος της επάρκειας των μηχανισμών της αιμόστασης συνίσταται σε διάφορες εργαστηριακές δοκιμασίες που απαιτούνται προεγχειρητικά και αυτές είναι:
  - αριθμός αιμοπεταλίων που κυμαίνεται φυσιολογικά μεταξύ 150000 και 500000/mm<sup>3</sup>. Αυξημένη αιμορραγία λόγω θρομβοπενίας σπάνια συμβαίνει όταν τα αιμοπετάλια ξεπερνούν τις 50000/mm<sup>3</sup>.
  - χρόνος προθρομβίνης PT, που κυμαίνεται μεταξύ 11,5 και 14 sec και αντανακλά το ποσοστό παραγόντων II, V, VII και X, οι οποίοι εξαρτώνται από τα επίπεδα της βιταμίνης K.
  - χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης APTT ή κεφαλίνης με φυσιολογικές τιμές 25 έως 40 sec, που απαιτεί φυσιολογικά επίπεδα παραγόντων XII, XI, IX VIII και παράγοντα von Willebrand.
  - χρόνος ροής που υποδηλώνει την επάρκεια του ενδοθηλιακού και αιμοπεταλειακού στοιχείου της αιμόστασης, κυμαίνεται μεταξύ 4 και 8 λεπτών και παρατείνεται σε ασθενείς με ελαττωμένα (50000/mm<sup>3</sup>) ή δυσλειτουργικά αιμοπετάλια (πχ. λήψη ασπιρίνης ή NSAIDs) και στη νόσο von Willebrand.

### Αιμόσταση στο νεογνό

Στα νεογνά το επίπεδο διαφόρων παραγόντων πήξεως, ειδικά των εξαρτώμενων από τα επίπεδα της

βιταμίνης K, είναι χαμηλό. Συγκεκριμένα οι παράγοντες II, VII, IX, X, XI, XII, προκαλλικρεΐνη, κινινογόνο μεγάλου μοριακού βάρους, αντιθρομβίνη III, πρωτεΐνες C και S καθώς επίσης και το πλασμινογόνο με τους ενεργοποιητές του βρίσκονται σε χαμηλά επίπεδα. Η ενδομυϊκή χορήγηση βιταμίνης K ελαχιστοποιεί την εμφάνιση της αιμορραγικής νόσου των νεογνών μεταξύ 2ης και 5ης ημέρας της ζωής.

### Κληρονομικές διαταραχές παραγόντων πήξης

Η αιμοφιλία A και B είναι φυλοσύνδετες διαταραχές οφειλόμενες σε ανεπάρκεια των παραγόντων VIII και IX αντίστοιχα. Εμφανίζονται με συχνότητα 1 / 5000 άρρενα παιδιά με ποσοστό 80 έως 85% για την αιμοφιλία A. Η φυσιολογική συγκέντρωση των παραγόντων ορίζεται σε 100 μονάδες/dl και η βαρύτητα των νόσων καθορίζεται ως σοβαρή, μέτρια ή ελαφριά, αν οι κλασματικές συγκεντρώσεις είναι ( 1%, 1% έως 5% ή ( 5% αντίστοιχα.

### Θεραπεία υποκατάστασης

#### Αιμοφιλία A

1ml πλάσματος περιλαμβάνει 1 μονάδα του παράγοντα VIII. Εφόσον ο όγκος πλάσματος είναι 45ml/kg, 45 μονάδες/kg του παράγοντα VIII θα επιφέρουν αύξησή του κατά 100%. Ο χρόνος ημίσειας ζωής στο πλάσμα είναι 8 έως 12 ώρες, γι' αυτό χρειάζονται επαναλαμβανόμενες δόσεις για διατήρηση σταθερής συγκέντρωσης.

Ο παράγοντας VIII χορηγείται ως κρουοκαθίζημα όπου ένας ασκός προέρχεται από μία μονάδα FFP (φρέσκο παγωμένο κλάσμα) και περιέχει 75 με 125 μονάδες. Έτσι 0,2 ασκοί/kg (20-25 μονάδες /kg) θα αυξήσουν τα επίπεδα του παράγοντα κατά 50%. Τα παραπάνω διαλύματα ενδέχεται να περιέχουν σημαντική ποσότητα αντι- A και αντι- B αντισωμάτων και να προκαλέσουν αιμολυτική αντίδραση, αν χορηγηθούν σε μεγάλη συγκέντρωση σε ασθενείς με ομάδα αίματος A ή B. Οι οδηγίες για διεγχειρητική χορήγηση υποκατάστασης συνίστανται στα ακόλουθα:

#### Μικρή επέμβαση

#### Προεγχειρητικά:

50 μονάδες/kg 1h πριν την επέμβαση

#### Μετεγχειρητικά

Διατήρηση επιπέδου στο 50% για 4 ημέρες μετεγχειρητικά

**Μεγάλη επέμβαση**

<b>Προεγχειρητικά:</b>	50 μονάδες/kg 1h πριν την επέμβαση
<b>Διεγχειρητικά:</b>	40 μονάδες/kg κάθε 8h
<b>Μετεγχειρητικά:</b>	40 μονάδες/kg 2 φορές την ημέρα για τις επόμενες 4 ημέρες.

Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται στις οδοντιατρικές επεμβάσεις όπου τα επίπεδα του παράγοντα VIII πρέπει να διατηρούνται πάνω από 50% για τις πρώτες 24 ώρες.

10-15% των ασθενών εμφανίζουν αντισώματα στον παράγοντα VIII και σε σοβαρές αιμορραγίες μπορεί να χρειαστεί πλασμαφαίρεση για απομάκρυνση αντισωμάτων καθώς επίσης και χορήγηση βόειου παράγοντα σ' αυτούς τους ασθενείς.

Τέλος, η χρήση δεσμοπρεσσίνης (DDAVP) σε δόση 0,3 µg/kg iv σε 30' αυξάνει τα επίπεδα του παράγοντα κατά 20 έως 50% σε ήπιες περιπτώσεις αιμοφιλίας A.

**Αιμοφιλία B**

Συνίσταται στην χορήγηση FFP ή παράγοντα IX. Ο χρόνος ημίσειας ζωής του παράγοντα είναι διπλάσιος του VIII (24h). 1 μονάδα/kg του παράγοντα IX αυξάνει το επίπεδό του στο πλάσμα κατά 1% σε σχέση με το 2% του παράγοντα VIII. ρα, για την επίτευξη 50% επιπέδων, 50 μονάδες/kg πρέπει να χορηγηθούν.

**Νόσος von Willebrand**

Προκαλείται είτε από ελαττωμένη παραγωγή του παράγοντα vWB ή παραγωγή δυσλειτουργικής πρωτεΐνης. Ο παράγοντας αυτός είναι και μεταφορέας του παράγοντα VIII, με αποτέλεσμα έλλειψή του να συνεπάγεται και δευτεροπαθή ελάττωση του VIII. Οι ασθενείς αυτοί χαρακτηρίζονται από παράταση του APTT και του χρόνου ροής. Η νόσος κληρονομείται κατά τον αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα και η συχνότητά της εκτιμάται στο 1% περίπου. Η θεραπεία συνίσταται στην προεγχειρητική χορήγηση 4 ασκών κρουοκαθιζήματος /10kg και μετεγχειρητικά 2 ασκών /10kg κάθε 12 ώρες τις 4 πρώτες ημέρες και 1 φορά την ημέρα για τις επόμενες 6 ημέρες. Σε ήπιες περιπτώσεις καλά αποτελέσματα επιφέρει η χορήγηση DDAVP δύο με τρεις φορές την ημέρα προκαλώντας διπλάσια έως τριπλάσια αύξηση των επιπέδων του παράγοντα σε 30 με 60 λεπτά και διάρκεια δράσης περίπου 6 ωρών.

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Abildgaard CF, Susuki Z: Serial studies in von Willebrand disease: variability vs. variance. *Blood* 56:712, 1980
2. Haine WR, Jones SEF: Diseases of blood. In Katz J, Stewart DJ, editors: *Anesthesia and uncommon pediatric diseases*, ed 2. Philadelphia, 1993, WB Saunders Co
3. Homi J, Reynolds J, Skinner A, and others: General anesthesia in sickle cell disease, *Br Med J* 1:1599, 1979
4. Janik J, Seeler RA: Prioperative management of children with hemoglobinopathy, *J Pediatr Surg* 15:117, 1980
5. McGarry P, Duncan C: Anesthetic risks in sickle cell trait, *Pediatrics* 51:507, 1973
6. Rosa RM, Bierer BE, Thomas R, and others: A study of induced hyponatremia in the prevention and treatment of sickle cell crisis, *N Engl J Med* 303:1138, 1980
7. Searle JF: Anesthesia in sickle cell crisis, a review, *Anaesthesia* 28:48, 1973
8. Theiss W, Schmitt G: DDAVP in von Willebrand disease: Repeated administration and the behavior of the bleeding time. *Thromb Res* 13: 1119, 1978
9. Wayne AS, Kevy SV, Nathan DG: Transfusion management of sickle cell disease, *Blood* 81:110, 1993