

اداره بیهوشی در بیمار مبتلا به اسفروسیتوز ارثی

دکتر فرهاد صفری

دانشیار گروه آنستزیولوژی و مراقبت‌های ویژه دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر کامران متقی

دانشیار گروه آنستزیولوژی و مراقبت‌های ویژه دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر پریسا سزاری

استادیار گروه آنستزیولوژی و مراقبت‌های ویژه دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر مسعود نشیبی^۱

استادیار گروه آنستزیولوژی و مراقبت‌های ویژه دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

Anesthetic consideration of hereditary spherocytosis

Farhad Safari, MD

Kamran Mottaghi, MD

Parisa Sezari, MD

Masoud Nashibi, MD

ABSTRACT

Hereditary spherocytosis (HS) is an inherited hemolytic disorder due to defects in membrane proteins include Spectrin, Ankyrin, protein 4.2 (pallidin) and band 3 deficiency that make red blood cells sphere shape, which predisposes to hemolysis due to their fragile membrane. Common complications include cholelithiasis, hemolytic episodes and aplastic crisis. In this report, we represent the anesthetic considerations of hereditary spherocytosis and a brief review of literatures.

Keywords: Hereditary spherocytosis, Anesthetic considerations, Perioperative management, Splenomegaly, Splenectomy

چکیده

اسفروسیتوز ارثی^۲ نوعی اختلال همولیتیک موروثی است که به دنبال نقص در پروتئین‌های غشایی شامل کمبود اسپکتترین، انکیرین، پروتئین ۴،۲ (پالیدین) و باند ۳ که مسؤول شکل کروی سلول‌های قرمز خون هستند، ایجاد می‌گردد. این نقایص، غشاء سلول‌های قرمز را شکننده و آنها را مستعد همولیز می‌کند. (۱ و ۲) عوارض شایع شامل کوله‌لیتیاژیس، اپیزودهای همولیز و حملات آپلاستیک است. بیماران مبتلا ممکن است علاوه بر علل دیگر، برای درمان جراحی عوارض بیماری شامل اسپلنکتومی و کوله‌سیستکتومی به اتاق عمل مراجعه کنند. همچنین آئمی شدید در حوالی عمل و حملات آپلاستیک ممکن است در بیماران بستری در بخش‌های مراقبت ویژه بروز یابد که متخصص بیهوشی را نیازمند آشنایی با نحوه برخورد با این بیماری خواهد ساخت. در این گزارش،

^۱. نویسنده مسؤول: masoudnashibi@sbmu.ac.ir

^۲. Hereditary Spherocytosis



تمهیدات بیهوشی برای بیمار مبتلا به اسفروسیتوز ارثی و مروری بر پژوهش‌ها و یافته‌های موجود مورد بحث قرار گرفته است.

گل‌واژگان: آنمی، اسفروسیتوز ارثی، ملاحظات بیهوشی، اداره پیرامون عمل، اسپلنومگالی، اسپلنکتومی

پیش‌درآمد

اسفروسیتوز ارثی نوعی آنمی همولیتیک با الگوی وراثت اتوزومال غالب است که از اختلال در خود سلول قرمز خون ناشی می‌شود. گرچه تا بیست و پنج درصد موارد ابتلا به دنبال بروز جهش جدید بوده است. میزان بروز اسفروسیتوز ارثی در اروپا و آمریکای شمالی بین یک در دو هزار تا یک در پنج هزار متغیر است. با احتساب اینکه حدود ۲۵ درصد تمام موارد اسفروسیتوز ارثی وراثت اتوزومال مغلوب دارند، می‌توان محاسبه کرد که حدود یک‌چهارم درصد جمعیت ایالات متحد آمریکا، ممکن است حاملان خاموش اسفروسیتوز ارثی باشند. (۳ و ۴)

نقائص مولکولی متفاوتی در ژن‌های کد کننده پروتئین‌های پلازما بروز می‌یابد که نهایتاً باعث ایجاد اسفروسیت خواهد شد. انواع شایع این اختلالات در چهار دسته طبقه‌بندی شده‌اند: (۵)

- کمبود اسپکتین به تنهایی که شایع‌ترین فرم در کودکان محسوب می‌شود

- کمبود ترکیبی اسپکتین و آنکیرین

- کمبود باند ۳ که در بزرگسالان شایع‌تر است

- نقص در پروتئین ۴,۲ (پالیدین)

برحسب نوع نقص ژنتیکی ممکن است غلبه علائم متفاوت باشد: در کمبود ایزوله اسپکتین اسپلنومگالی و سنگ صفراوی شایع‌تر است در حالی که کمبود ترکیبی اسپکتین و آنکیرین اغلب با ایکتروزادی و ترنسفیوژن همراه است. از این رو

بیماران با شدت متفاوتی از علائم گوناگون ممکن است به متخصص بیهوشی ارجاع داده شوند. شایع‌ترین علت مراجعه به اتاق عمل، اسپلنکتومی است که در بیشتر موارد به کنترل تقریباً کامل بیماری منتهی خواهد شد. کوله سیستکتومی ایزوله یا همزمان با اسپلنکتومی نیز بسیار شایع است. (۶)

معرفی بیمار

بیمار مرد ۳۵ ساله‌ای بود که برای عمل جراحی اسپلنکتومی و کوله سیستکتومی ارجاع شده بود. وی از کودکی سابقه کم‌خونی و اتساع شکم را داشت تا این که ۸ سال قبل به دنبال انفولانزا به طور ناگهانی دچار زردی و آنمی شدید نیازمند تزریق خون شده بود. در معاینه بیمار جثه کوچک، پوست رنگ پریده و مختصری زردرنگ و اسکلرای زرد داشت. طحال ۶ سانتی‌متر زیر لبه دنده قابل لمس بود. نتایج آزمایشگاهی به صورت هماتوکریت ۲۷٪، شمارش گلبول‌های سفید خون ۶۲۰۰۰ عدد در میکرولیتر، تعداد پلاکت‌ها ۲۰۱۰۰۰ در میکرولیتر، MCV برابر با ۷۵ فمتولیترا به ازای هر سلول قرمز (مقدار نرمال ۹۷-۸۰) و MCHC برابر با ۳۷ گرم در دسی‌لیتر (مقدار نرمال ۳۵-۳۱,۵) بود. در نمونه خون محیطی اسفروسیت رویت شده بود. تست شکنندگی اسموتیک مثبت بود. سایر آزمایش‌های بیمار در محدوده طبیعی قرار داشتند.



دیسک محدب است، به شکل کروی درآمده است که موجب شکنندگی اسموتیک و از دست دادن سطح غشای مؤثر آن می‌گردد. سلول‌های کروی شکل خیلی سریع در سینوس‌های طحال گیر می‌افتند و توسط ماکروفاژها تجزیه شده، از سیستم گردش خون خارج خواهند شد. در ابتدا همولیز منحصر به طحال است اما تدریجاً به سایر ارگان‌ها گسترش می‌یابد و بیمار طیفی از عوارض از جمله آنمی، زردی، سنگ‌های صفراوی، ارگانومگالی و تندرنس (حالت فروافتادگی) شکمی را تجربه خواهد کرد. (۷) کوله لیتیاژیس در اسفروسیتوز ارثی بسیار شایع است. سنگ‌های صفراوی رنگدانه‌دار ممکن است حتی در کودکان کم سن هم دیده شود اگرچه بروز این سنگ‌ها با بالا رفتن سن آشکارا افزایش می‌یابد. به ندرت ممکن است اسفروسیتوز ارثی با سندرم گیلبرت (ژیلبرت) ^۴ اشتباه گرفته شود که در این سندرم زردی به علت ناتوانی کبد در کونژوگاسیون مؤثر بیلی‌روبین بروز می‌یابد. البته بیماران مبتلا به سندرم گیلبرت را می‌توان با شمارش طبیعی رتیکولوسیت‌ها و اسمیر خون محیطی نرمال افتراق داد. (۸)

وجود گلبول‌های قرمز کروی شکل در لام خون محیطی محدود به بیماری اسفروسیتوز ارثی نیست. آنمی همولیتیک خودایمنی، آنمی همولیتیک آلوایمیون (برای مثال از عوارض تأخیری تزریق خون)، سپتی‌سمی کلستریدیومی، آسیب حرارتی و بیماری ویلسون می‌توانند نمای مشابهی در لام خون محیطی داشته باشند. ممکن است در لام خون محیطی مبتلایان به اسفروسیتوز ارثی، آکانتوسیتوز و / یا سلول‌های قرمز نقطه‌دار نیز رویت شود. در

در اتاق عمل به عنوان پیش‌درمانی فنتانیل ۱۵۰ میکروگرم و میدازولام ۲ میلی‌گرم به صورت وریدی تجویز شد. برای القای بیهوشی با پروپوفول ۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و آتراکوریوم ۰.۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن انجام گرفت. ادامه بیهوشی با اکسیژن، هوا و پروپوفول ۱۰۰ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در دقیقه با تعبیه پایش استاندارد پیگیری شد. همزمان ۲۰ سی سی به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در ساعت از کلرید سدیم ۰.۹٪ با حفظ برون‌ده ادراری ۱ میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن در ساعت، تجویز شد. در خاتمه عمل جراحی، آتراکوریوم با نئوستیگمین ۰.۰۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن و آتروپین ۰.۰۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن ریورس شد. کنترل درد بعد از عمل با استفاده از مورفین سولفات وریدی بر اساس NRS^۳ انجام شد.

در طول عمل پایش دما از طریق پروب نازوفارنژیال صورت گرفت و برای حفظ دمای بدن بیمار، از Forced Warm Air استفاده شد.

فرآیند بیهوشی و عمل جراحی بدون حادثه به اتمام رسید و بیمار ۲ روز بعد با حال عمومی مناسب از بیمارستان ترخیص شد.

بحث

همان‌طور که پیشتر گفته شد اختلال ژنتیکی در بیماران اسفروسیتوز ارثی منجر به ایجاد نوعی سلول قرمز با شکل غیر طبیعی می‌شود. در این بیماران ظاهر خارجی سلول قرمز به جای ظاهر معمول که

4. Gilbert Syndrome

3. Pain Intensity Numeric Rating Scale

پیش از عمل وابسته به شدت آنمی و شدت همولیز است. در دوره کریز همولیتیک و کریز آپلاستیک انجام عمل جراحی باید به تعویق بیفتد و آنمی بایستی پیش از عمل مازور اصلاح شود. (۱۰)

در دوره حوالی عمل درمان و پیشگیری از سایر مواردی که می توانند همولیز را تشدید کنند، با اهمیت است: دقت در تجویز مخدرها و آرام بخشها برای پرهیز از هیپوکسی، به حداقل رساندن استرس با تأمین بی‌دردی کافی، پرهیز از هیپوترمی مایع درمانی با مایعات گرم و حفظ دمای طبیعی بدن با وسایل گرم کننده و محافظت در برابر از دست رفتن حرارت بدن، پرهیز از اسیدوز و پایش وضعیت اسید-باز خون با استفاده از آنالیز گازهای خونی، مایع درمانی کافی برای حفظ حجم داخل عروقی مناسب و پرهیز از بروز اسیدوز (۱۱). در صورت بروز همولیز به دنبال استرس‌های حوالی عمل، درمان با فولات بایستی مد نظر قرار بگیرد.

پیش از این گفته می‌شد که در بیمار اسپلنکتومی شده ریسک حوادث ترومبوامبولی پنج برابر بیش از آنهایی است که اسپلنکتومی نشده‌اند. (۱۲ و ۱۳) اما در بررسی بر روی بیماران اسفروسیتوز ارثی که تحت اسپلنکتومی قرار گرفته‌اند، نیازی به ترومبوپروفیلاکسی اضافی در حوالی عمل دیده نشده است، زیرا به نظر می‌رسد ترومبوسیتوز بعد از برداشتن طحال در بیشتر موارد تأخیری روی می‌دهد و با خود عمل جراحی مرتبط نیست. ضمناً با توجه به شیوع بالای بیماری‌های ترومبوتیک ارثی، به ویژه در اروپا و آمریکا، ممکن است دلیل موارد گزارش شده قبلی وجود چنین ریسک فاکتورهایی بوده باشد. (۹ و ۱۴)

شمارش سلول‌های خونی،^۵ MCV در محدوده طبیعی قرار دارد اما MCHC^۶ اغلب افزایش یافته که بازتابی از کاهش نسبت سطح به حجم سلول‌های قرمز است. تست آنتی‌گلوبین مستقیم منفی است که امکان افتراق از بیماری‌های خودایمنی را فراهم می‌کند. تست شکنندگی اسموتیک مثبت است اما در سایر تشخیص‌های افتراقی مثل زردی انسدادی یا آنمی فقر آهن منفی خواهد بود. بیماری دیگری که در آن تست شکنندگی اسموتیک می‌تواند مثبت باشد، الپتوسیتوز ارثی است. (۸)

در مجموع ویژگی‌های کلاسیک اسفروسیتوز ارثی در آزمایشگاه شامل موارد زیر است:

- آنمی خفیف تا متوسط
 - رتیکولوسیتوز
 - MCHC افزایش یافته
 - اسفروسیت در لام خون محیطی
 - هایپربیلی‌روبینمی غیرمستقیم غیرکونژوگه
 - تست شکنندگی اسموتیک غیرطبیعی (۵ و ۹)
- بیماران در بیشتر زندگی خود کم علامت هستند اما دو واقعه دراماتیک همواره این بیماران را تهدید می‌کند: همولیز به دنبال شکنندگی غیرعادی سلول قرمز خون در شرایط استرس مثل هایپوکسی و هایپوترمی شدیداً افزایش می‌یابد، و آپلازی مغز استخوان به دنبال برخی عفونت‌ها در این بیماران شایع‌تر از سایرین روی می‌دهد. کریزهای همولیتیک اغلب به دنبال عفونت بروز می‌کند و به صورت زردی، تندرns و بزرگ شدن طحال تظاهر می‌یابد. تابلوی کریز آپلاستیک، افت هموگلوبین به دنبال آپلازی مغز استخوان است که در بسیاری از موارد با عفونت پاروویروس B19 همراهی دارد. اداره

⁶ . Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration

⁵ . Mean Corpuscular Volume

بی تفاوت با این بیماران برخورد کرد. در مجموع اصلاح آنمی، پرهیز از استرسورهای محرک بروز همولیز مثل اسیدوز، هیپوترمی و هیپوکسی در دوره حوالی عمل بایستی مدنظر متخصص بیهوشی قرار گیرد. سایر اقدامات مانند کنترل مناسب درد و پیشگیری از عفونت‌ها و برنامه‌ریزی واکسیناسیون در بیماران اسپلنکتومی (۹) نیز ممکن است با هوشیاری متخصص بیهوشی در دوره حوالی عمل تسهیل گردند.

پرهیز از کاهش جریان خون کبدی طی بیهوشی یا جراحی که بیهوشی رژیونال به ویژه اپیدورال آنستزی / آنالژی انتخاب مناسبی خواهد بود. هوشبرهای استنشاقی خصوصاً هالوتان جریان خون کبدی را کاهش می‌دهند: ایزوفلوران کمترین اثر را بر جریان خون کبدی دارد و گزینه مناسب‌تری محسوب می‌شود. (۱۱)

جمع بندی

اسفروسیتوز ارثی در جامعه ما ناشایع است گرچه بر اثر وقایع بحرانی و شدید مرتبط با آن، نباید

REFERENCES

1. Maciag M, Plochocka D, Adamowicz-Salach A, Burzynska B. Novel beta-spectrin mutations in hereditary spherocytosis associated with decreased levels of mRNA. *Br J Haematol.* 2009;146(3):326-32.
2. Shah S, Vega R. Hereditary spherocytosis. *Pediatr Rev.* 200.۷۲-۱۶۸:(۵)۲۵;۴
3. Bharme S, Gowler V, Dias M. Anesthetic management of a patient with hereditary spherocytosis for laparoscopic cholecystectomy and splenectomy. *Saudi J Anaesth.* 2012;6(4):438-9.
4. Bolton-Maggs PH. Hereditary spherocytosis; new guidelines. *Arch Dis Child.* 2004;89(9):809-12.
5. Bianchi P, Fermo E, Vercellati C, Marcello AP, Porretti L, Cortelezzi A, et al. Diagnostic power of laboratory tests for hereditary spherocytosis: a comparison study in 150 patients grouped according to molecular and clinical characteristics. *Haematologica.* 2012;97(4):516-23.
6. Khatri V, Holak EJ, Pagel PS. Perioperative implications of hereditary spherocytosis in coronary artery surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2010;24(4):636-8.
7. Chaithanya K, Reddy PN, Gandra S, Srikanth A. Anaesthetic management of a case of hereditary spherocytosis for splenectomy and cholecystectomy. *Indian J Anaesth.* 2014;58(3):343-5.
8. Firkin F CC, Penington D, Rush B. . De Gruchy's Clinical Haematology in Medical Practice. 5th ed. London: Blackwell Science; 1991.
9. Bolton-Maggs PH, Langer JC, Iolascon A, Tittensor P, King MJ, General Haematology Task Force of the British Committee for Standards in H. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis-2011 update. *Br J Haematol.* 2012;156(1):37-49.
10. Mariani M, Barcellini W, Vercellati C, Marcello AP, Fermo E, Pedotti P, et al. Clinical and hematologic features of 300 patients affected by hereditary spherocytosis grouped according to the type of the membrane protein defect. *Haematologica.* 2008;93(9):1310-7.
11. Khatavkar S, Thatte W, Kazi S, Paul A. Anesthetic management of a case with hereditary spherocytosis for splenectomy and open cholecystectomy. *Medical Journal of Dr DY Patil University.* 2016;9(2):267-70.
12. Nikol S HT, Kiefmann R, Hofling B. . Excessive arterial thrombus in spherocytosis. A case report. *Angiology.* 1997;48(8):743-8.
13. Schilling RF. Spherocytosis, splenectomy, strokes, and heat attacks. *Lancet.* 1997; 350 (9092): 1677-8.
14. Hayag-Barin JE, Smith RE, Tucker FC, Jr. Hereditary spherocytosis, thrombocytosis, and chronic pulmonary emboli: a case report and review of the literature. *Am J Hematol.* 1998;57(1):82-4.

