

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΡΙΣΕΩΝ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Ο όρος «Δρεπανοκυτταρική Νόσος» χρησιμοποιείται για να συμπεριλάβει καταστάσεις στις οποίες έχουμε συνύπαρξη του γονιδίου βs με άλλο παθολογικό γονίδιο Hb και στις οποίες υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης δρεπάνωσης των ερυθροκυττάρων κάτω από ορισμένες συνθήκες. Περιλαμβάνει την ομόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία και πολλά είδη διπλής ετεροζυγωτίας όπως HbS-β⁰MA, HbS-β⁺MA, HbS-HbC, HbS-HbO_{arab}, HbS-δβ_{Lepore}. Θα μπορούσαμε να εντάξουμε και την απλή ετερόζυγο δρεπανοκυτταρική αναιμία, στην οποία σπάνια έχουμε φαινόμενο δρεπανώσεως καθώς και τη HbS-HPFH.

Οι ποικίλες εκδηλώσεις της νόσου στο παρελθόν εξηγούνταν από μια σειρά αντιδράσεων που οδηγούσαν στον πολυμερισμό της HbS μετά αποξυγόνωση, δρεπάνωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων, ελάττωση της παραμορφωσιμότητας και απόφραξη της μικροκυκλοφορίας από τα δύσκαμπτα δρεπανοκύτταρα. Νεότερες όμως μελέτες αποκάλυψαν ότι στη παθολογοφυσιολογία της νόσου παίζουν εξίσου σημαντικό ρόλο και άλλοι παράγοντες, όπως προσκόλληση των ερυθρών στο ενδοθηλίο με τη βοήθεια υποδοχέων, βλάβη της κυτταρικής μεμβράνης, ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων του αγγείου, ενεργοποίηση παραγόντων πήξεως και μεταβολές στον τόνο των αγγείων.

Οι κλινικές εκδηλώσεις της ΔΝ σχετίζονται με:

- α) την χρόνια αιμολυτική αναιμία
- β) τις αγγειοαποφρακτικές ή άλλες κρίσεις
- γ) τις χρόνιες βλάβες οργάνων και
- δ) την ευπάθεια σε λοιμώξεις.

Οι σημαντικότερες αγγειοαποφρακτικές κρίσεις είναι:

- 1) οι επώδυνες κρίσεις
- 2) το οξύ θωρακικό σύνδρομο
- 3) τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και
- 4) ο πριαπισμός.

Οι ανωτέρω αγγειοαποφρακτικές κρίσεις μαζί με την επιδείνωση της προϋπάρχουσας αναιμίας, είτε λόγω απλαστικής κρίσεως, είτε λόγω αιμολυτικής κρίσεως, είτε λόγω σπληνικού εγκλωβισμού, αποτελούν τις συχνότερες αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας στην ΔΝ.

Απλαστικές κρίσεις

Οφείλεται σε προσωρινή αναστολή της ερυθροποίησης και χαρακτηρίζεται από απότομη ελάττωση της αιμοσφαιρίνης και των δικτυερυθροκυττάρων (<1%) στο περιφερικό αίμα και των ερυθροβλαστών στο μυελό των οστών. Η συχνότερη αιτία είναι η οξεία λοίμωξη από παρβοϊό B19 στα παιδιά (68%). Ενοχοποιούνται επίσης λοιμώξεις από σαλμονέλλα, πνευμονιόκοκκο ή EBV. Διαρκεί συνήθως μόνο λίγες ημέρες και πρέπει να αντιμετωπίζεται με μετάγγιση ερυθρών. Μπορεί να συνυπάρχει με βαριά επώδυνη κρίση, ACS ή AEE.

Αιμολυτικές κρίσεις

Οι αιμολυτικές ή ακριβέστερα υπεραιμολυτικές κρίσεις χαρακτηρίζονται από αιφνίδια έξαρση της αιμολύσεως. Έχουν συσχετισθεί με λοίμωξη από μυκόπλασμα. Είναι αναγκαία η μετάγγιση ερυθρών και αντιμετώπιση της πιθανόν συνυπάρχουσας λοίμωξης. Αξίζει να αναφερθεί το σύνδρομο υπεραιμόλυσης το οποίο παρατηρείται σε

ασθενείς με ΔN που υποβάλλονται σε μετάγγιση. Σ' αυτό έχουμε ελάττωση της Hb σε χαμηλότερα από τα προ της μετάγγισης επίπεδα και οφείλεται σε καταστροφή τόσο των ερυθροκυττάρων του δότη όσο και του δέκτη. Είναι δυνατόν να μην ανιχνευτούν αλλοαντισώματα, ενώ παρατηρείται εκσεσημασμένη μείωση των δικτυοερυθροκυττάρων. Ενοχοποιούνται γενετική προδιάθεση, αιμόλυση με τον μηχανισμό του αθώου παρατηρητού που προκαλείται από διέγερση του συμπληρώματος, καταστολή της ερυθροποίησης και υπερδραστηριότητα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος.

Κρίση σπληνικού εγλωβισμού

Παρατηρείται κυρίως σε νέα παιδιά με ομόζυγο δρεπανοκυτταρική αναιμία πριν ατροφήσει ο σπλήνας. Χαρακτηρίζεται από οξεία επώδυνη διόγκωση του οργάνου, κατακόρυφη πτώση του αιματοκρίτου και πολύ αυξημένα δικτυοερυθροκύτταρα. Οφείλεται σε απότομη παγίδευση του αίματος στον σπλήνα και σε πολλαπλά έμφρακτα. Υποτροπιάζει σε ποσοστό 50%. Απαιτεί άμεση αντιμετώπιση με μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών και διατήρησης μεταμεταγγισιακής Hb 8-9 gr/dl λόγω του κινδύνου υπεργλοιοτότητας που μπορεί να παρατηρηθεί από την επανακυκλοφορία των παγιδευμένων ερυθρών στον σπλήνα. Είναι αναγκαία η συνεχής παρακολούθηση της καρδιοαναπνευστικής λειτουργίας, του μεγέθους του σπληνός, και χορήγηση O₂ για διατήρηση SaO₂>92%. Συνιστάται σπληνεκτομή σε δεύτερο χρόνο λόγω του πολύ υψηλού ποσοστού υποτροπής.

Επώδυνες κρίσεις

Οι επώδυνες κρίσεις είναι η κυριότερη αιτία η οποία θα οδηγήσει τον ασθενή στο νοσοκομείο. Είναι συχνότερες στους γονοτύπους HbS/HbS και HbS/β0MA. Εμφανίζονται συχνότερα μεταξύ των 10 και 30 ετών, ενώ μετά τα 30 έτη μειώνονται προοδευτικά και σπανίζουν μετά την ηλικία των 40 ετών. Οι επώδυνες κρίσεις είναι συχνότερες σε ασθενείς με υψηλό αιματοκρίτη και χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης F. Κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης αυξάνεται ο κίνδυνος εμφάνισης ιδιαίτερα το τελευταίο τρίμηνο.

Παράγοντες που ευνοούν τη εμφάνιση μιας επώδυνης κρίσεως θεωρούνται οι λοιμώξεις, ο πυρετός, η αφυδάτωση, το ψύχος (ιδιαίτερα η απότομη πτώση της θερμοκρασίας) η σωματική καταπόνηση, η υποξία, το συναισθηματικό stress κ.α. Συχνά όμως εμφανίζονται χωρίς να υπάρχει φανερή αιτία.

Ο πόνος εντοπίζεται στα άνω και κάτω άκρα, το θώρακα, τη σπονδυλική στήλη, την κοιλιά, τα οστά της λεκάνης, μπορεί να είναι πολυεστιακός, αμφοτερόπλευρος ή ετερόπλευρος, μετακινούμενος, οξύς, μέτριας έως μεγάλης έντασης.

Διαρκεί 8-10 ημ και στο 50% των περιπτώσεων συνυπάρχουν γενικά φαινόμενα όπως πυρετός, ταχυκαρδία, ταχύπνοια, υπέρταση, ναυτία, έμετοι και τοπικά όπως οίδημα και ευαισθησία στην πάσχουσα περιοχή. Εργαστηριακώς διαπιστώνεται λευκοκυττάρωση, αύξηση της LDH και των πρωτεϊνών οξείας φάσεως IL-1, TNF-α και αύξηση της γλοιοτότητας.

Η **αντιμετώπιση του πόνου** είναι ένα δύσκολο πρόβλημα τόσο για τους γιατρούς, τους νοσηλευτές όσο και τους ίδιους τους πάσχοντες. Γι' αυτό το λόγο:

- Είναι αναγκαία η κατανόηση του είδους του πόνου, αν είναι οξύς ή χρόνιος και

<u>οξύ πόνο</u> έχουμε σε:	ενώ	<u>χρόνιο πόνο</u> έχουμε σε:
α.οξύ θωρακικό σύνδρομο		α.αρθρίτιδα,αρθροπάθεια
β.επώδυνη κρίση		β.άσηπτη νέκρωση κεφαλής μηριαίου
γ.οξεία χολοκυστίτιδα		γ.άτονα έλκη ποδός
δ.σύνδρομο χειρός-ποδός		δ.οσφυαλγία λόγω καθιζήσεως σπονδ.

ε.πριαπισμό

στ.οξεία χολοκυστίτιδα

ζ.σύνδρομο άνω δεξιού τεταρτημορίου

- Είναι αναγκαία η αξιολόγηση και μέτρηση του πόνου με

α.κλίμακα λέξεων: μέτριος έως αβάσταχτος

β.κλίμακα αριθμών: 0 (καθόλου πόνος) έως 10 (χειρότερος πόνος)

γ.πίνακας με σχήματα προσώπου: χαμόγελο έως κλάμα

δ.ερωτηματολόγιο MPQ: έντυπο ερωτηματολόγιο περιγραφής πόνου

ε.ημερολόγιο πόνου

στ.πολυφασική περιγραφή προσωπικότητας:ψυχική,κοινωνική,οικονομική υπόσταση

ζ.εκτίμηση μεγέθους πόνου:ακουστικά προκλητά δυναμικά και σωματοαισθητικά

πονόμετρα πίεσης

- Είναι αναγκαία η πολύ καλή γνώση των ιδιοτήτων των χορηγουμένων φαρμάκων

- Είναι αναγκαία η πειθαρχία νοσηλευτών και νοσηλευομένων

- Είναι αναγκαία η ψυχολογική υποστήριξη των ασθενών

- Είναι αναγκαία η συχνή κλινική εκτίμηση και η φυσική εξέταση

- Είναι αναγκαία η λήψη εργαστηριακού ελέγχου

- Είναι αναγκαία η αντιμετώπιση στην ίδια Κλινική με ευαισθητοποιημένο και

έμπειρο προσωπικό .

Αφού προσέλθει ασθενής στο νοσοκομείο, επειδή τα απλά αναλγητικά που έλαβε στο σπίτι του με τα πρώτα ενοχλήματα δε βοήθησαν και το άλγος επιδεινώνεται συνιστάται

1) παραμονή σε ζεστό περιβάλλον

2) χορήγηση οξυγόνου αν έχει πολύ χαμηλό αιματοκρίτη ή συνυπάρχει καρδιακή ανεπάρκεια ή υπάρχει λοίμωξη κατώτερου αναπνευστικού

3) ενυδάτωση

4) αντιμετώπιση συνυπάρχουσας λοίμωξης με ενδοφλέβια χορήγηση αντιβιοτικών

5) άμεση χορήγηση αναλγησίας.

Φάρμακο 1^{ης} επιλογής είναι η μορφίνη με δόση εφόδου 0.1-0.15 mg/kg ΥΔ ή ΕΦ. Η υποδόρια οδός χορηγήσεως είναι προτιμότερη των άλλων. Ακολουθεί παρακολούθηση τακτική με σκοπό την τιτλοποίηση της δόσης η οποία μπορεί να επαναληφθεί στο ¼-1/2 της αρχικής. Είναι προτιμότερη η χορήγηση αναλγητικού σε τακτά χρονικά διαστήματα παρά χορήγηση «επί πόνου». Θα πρέπει να συζητείται το ενδεχόμενο επισκληρίδιας αναισθησίας με μικρές δόσεις μορφίνης στις σοβαρές κρίσεις κι αυτό γιατί υπάρχουν δημοσιεύσεις με πολύ καλά αποτελέσματα από την επισκληρίδια χορήγηση μορφίνης. Η χορήγηση κορτιζόνης σε υψηλή δόση θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω του φόβου λευκοστάσεως στους πνεύμονες, του κινδύνου της άσηπτης νεκρώσεως της κεφαλής του μηριαίου και της υποτροπής της κρίσεως με την διακοπή της. Συζητείται η χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών τα οποία βοηθούν πολύ στον έλεγχο του πόνου πλην των περιπτώσεων που συνυπάρχει λοίμωξη αναπνευστικού.

6) η μετάγγιση αίματος συνιστάται μόνο όταν έχουμε σημαντική πτώση του αιματοκρίτου και εξετάζεται όταν υπάρχει καρδιακή ανεπάρκεια ή λοίμωξη αναπνευστικού

7) η αφαιμαξομετάγγιση συνιστάται επί οξέος θωρακικού συνδρόμου, εκτεταμένης νέκρωσης μυελού, ηπατικής κρίσης, ΑΕΕ.

8) η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής κατά περίπτωση (ACS)

9) σε περίπτωση που ο ασθενής ελάμβανε υδροξουρία θα πρέπει να συνεχίσει, σε

αντίθετη περίπτωση, θα μπορούσε να συζητηθεί έναρξη χορήγησης σε δόση 15mg/kg το 24ωρο, στοχεύοντας στην αλληλεπίδραση έμμορφων στοιχείων του αίματος και ενδοθηλίου

- 10) χρήση απλού σπιρομέτρου (δέκα μέγιστες εισπνοές ανά δίωρο) ελαττώνει την πιθανότητα εμφάνισης οξέος θωρακικού συνδρόμου.

Το ενδεχόμενο συστηματικής λιπώδους εμβολής το οποίο μπορεί να επιπλέξει μια επώδυνη κρίση θα πρέπει να είναι στη σκέψη μας. Εκδηλώνεται με πόνο στη ράχη, το θώρακα, δύσπνοια, υποξαιμία, πιθανή προσβολή ΚΝΣ, νεφρών, προοδευτική αναιμία, θρομβοπενία και πιθανή διάχυτη ενδαγγειακή πήξη. Ακόμα και επί υποψίας συστηματικής λιπώδους εμβολής, θα πρέπει να αρχίζει θεραπεία με μετάγγιση ή αφαιμαξομετάγγιση και υποστηρικτική θεραπεία.

Δεν θα πρέπει να υποτιμηθεί η παραμονή ήπιων και αβληχρών επώδυνων ενοχλημάτων, μετά την υποχώρηση οξείας επώδυνου κρίσεως, βάζοντας στη σκέψη μας το ενδεχόμενο οστεομυελίτιδος σε περιοχή προηγθέντος εμφράκτου. Προς αυτή την κατεύθυνση αναγκαία η συνολική κλινικοεργαστηριακή εικόνα του ασθενούς

Ο ξύ θωρακικό σύνδρομο

Το οξύ θωρακικό σύνδρομο εμφανίζεται με μέτρια συμπτώματα από το αναπνευστικό, όπως δύσπνοια, ήπιο θωρακικό άλγος κατά την βαθιά αναπνοή, με ή χωρίς πυρετό και απόχρεμψη, με ή χωρίς ακροαστικά ή ακτινολογικά ευρήματα (πνευμονικές διηθήσεις, πνευμονία). Πολλές φορές δεν γίνεται αντιληπτό, γι' αυτό το λόγο, είναι απαραίτητο να εξετάζεται ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης και ο αριθμός των αναπνοών ανά λεπτό.

Οφείλεται κυρίως σε λοίμωξη στα παιδιά, ενώ στους ενήλικες σε θρόμβωση μικρού ή μεσαίου μεγέθους πνευμονικών αρτηριών, ή σε εμβολή από σφαιρίδια λίπους ή ιστοτεμαχίδια από μυελικά έμφρακτα. Στα παιδιά κάτω των 5 χρόνων, η πνευμονία από στρεπτόκοκκο, μυκόπλασμα, γλαμύδια ή CMV αποτελεί το συχνότερο αίτιο εμφάνισης του συνδρόμου. Το οξύ θωρακικό σύνδρομο μπορεί να αποτελέσει σε ποσοστό 20% επιπλοκή κατά τη διάρκεια νοσηλείας του δρεπανοκυτταρικού ασθενούς για σοβαρή επώδυνη κρίση. Αναγκαία η μέτρηση LDH και d-dimers των οποίων υψηλές τιμές μας προβληματίζουν ιδιαίτερα.

Ακόμη και σε υποψία χρειάζεται επείγουσα αντιμετώπιση με

- χορήγηση οξυγόνου για διατήρηση κορεσμού Hb >90%
- επείγουσα μετάγγιση ή αφαιμαξομετάγγιση
- χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής
- χορήγηση υδροξυουρίας σε δόση 15 mg/kg φαίνεται ότι βοηθάει
- αντιβιοτική αγωγή με κεφτριαξόνη και μακρολίδη
- αναπνευστικές ασκήσεις (10 αναπνοές με απλό σπιρόμετρο ανά μισή ώρα)

Η χρόνια λήψη υδροξυουρίας μειώνει σημαντικά την συχνότητα του συνδρόμου.

Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια

Πρώτιστη ανάγκη η διευκρίνιση της φύσης του ΑΕΕ. Συνήθως οφείλονται σε έμφρακτα μεγάλων αγγείων του εγκεφάλου στα παιδιά και τους νέους, ενώ σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας σε αιμορραγία. Απαιτούν επείγουσα αντιμετώπιση από αιματολόγο, νευρολόγο, άμεσο απεικονιστικό έλεγχο με CT, MRI, MRA και ίσως απαιτηθεί νοσηλεία σε ΜΕΘ. Αφού διευκρινισθεί το είδος του ΑΕΕ και δεν πρόκειται για αιμορραγία, συνιστάται

- αντιπηκτική αγωγή
- αντιαμοπεταλιακά φάρμακα
- αφαιμαξομετάγγιση με στόχο HbS<30%

Π ρ ι α π ι σ μ ό ς

Μπορεί να έχει βραχεία διάρκεια μικρότερα των τριών ωρών και πλέον παρατεταμένα άνω των τεσσάρων ωρών με σοβαρές συνέπειες για την μετέπειτα στυτική λειτουργία. Συνιστάται ενυδάτωση, οπιοειδής αναλγησία, αφαιμαξομετάγγιση και αντιμετώπιση από ουρολόγο είτε με χορήγηση αγγειοδραστικών παραγόντων (φαινυλεφρίνη, ψευδοεφεδρίνη) ή με αναρρόφηση αίματος από τα σηραγγώδη σώματα και πλύση με φυσιολογικό ορό ή διάλυμα αδρενεργικών παραγόντων. Συζητείται η προφυλακτική χορήγηση ψευδοεφεδρίνης. Προτάθηκε η χρήση υδροξυουρίας αν και από άλλους θεωρήθηκε αναποτελεσματική.

Βιβλιογραφία

1. HEMATOLOGY basic Principles and Practice R. Hoffman et al.4th edition
- 2.ΑΝΑΙΜΙΕΣ Διάγνωση και θεραπεία Ι.Β.Χριστάκης, Ε Χασαποπούλου
«Δρεπανοκυτταρική Νόσος» σελ.154-184, 1999
- 3.Χασαποπούλου-Ματάμη Ε. «Δρεπανοκυτταρικά σύνδρομα-Διάγνωση και νέες θεραπευτικές προσπελάσεις» Αίμα (Ελλην.Αιμ.Εταιρεία, Εκπαιδ.Προγρ.)1998;28-36
- 4.Αθανασίου-Μεταξά Μ. «Κρίσεις στην Δρεπανοκυτταρική νόσο» Αίμα (Ελλην.Αιμ.Εταιρεία, Εκπαιδ.Πρόγρ.)2003;77-79
5. Lottenberg R, Hassell KL “An evidence-based approach to the treatment of adults with SCD” Hematology (Am.Soc.Heamatol. Educ.Program) 2005; 58-65
6. Chiang EY, Frenette Ps “Sickle cell vaso-occlusion” Hematol. Oncol.Clin. North Am.2005 Oct19 (5):771-84
7. Johnson CS “The acute chest syndrome” Hematol. Oncol.Clin. North Am.2005 Oct19(5):857-79
8. Paul G,Firth MB : “Sickle cell disease and anesthesia” Anesthesiology 2004
9. “The management of sickle cell disease” National heart, Lung and Blood Institute,Division of Blood Diseases and Resources NIH publication, 4th edition 2002