

Doporučení pro vedení anestezie u **TAR syndromu**

Název nemoci: Trombocytopenie s aplázií radia (TAR syndrom)

ICD 10: Q87.2

Synonyma: Aplázie radia a trombocytopenie, Trombocytopenie s aplázií radia, Syndrom trombocytopenie a aplázie radia, Radiální aplázie, Amegakaryocytární trombocytopenie, Syndrom radiální aplázie s trombocytopenií, Radiální aplázie – Amegakaryocytární trombocytopenie, TAR syndrom

Souhrn o nemoci:

Syndrom trombocytopenie s aplázií radia (TAR syndrom) je vzácná vrozená malformační vada charakterizovaná oboustranným chyběním vřetenních kostí, přičemž palce jsou zachovány, a kongenitální trombocytopenií. Syndrom je fenotypicky variabilní. Jde o vrozenou autozomálně recesivní dědičnou vadu způsobenou delecí 200kb nebo jinou mutací způsobující úplnou ztrátu funkce (nulová mutace) genu RBM8A na jednom chromozomu a přítomností nekódujícího polymorfismu genu RBM8A na druhém chromozomu. Odhadovaná prevalence se pohybuje mezi 0,5-1:100 000 a 1:240 000 porodů. Obě pohlaví jsou postižena stejně často. V literatuře již bylo popsáno přes 150 případů.

Medicína se stále vyvíjí



Možná nové znalosti

Každý pacient je jedinečný

Možná špatná diagnóza



Více informací o nemoci, referenčním centřum a organizační informace naleznete na webu Orphanet: www.orpha.net

Souhrn o nemoci

Kombinace trombocytopenie a aplázie radia byla poprvé popsána Greenwaldem a Shermanem v roce 1929 a vymezena jako syndrom s popisem hlavních charakteristik v roce 1969 Hallem et al [1,2].

Nejčastějšími klinickými projevy jsou:

Trombocytopenie (100%) – symptomatická ve více než 90 % případů v průběhu prvních čtyř měsíců života. Počet destiček se obvykle pohybuje v rozmezí $15 - 30 \times 10^9/l$ v kojeneckém věku a do dospělosti se postupně zvyšuje až k téměř normálním hodnotám. Trombocytopenie se považuje za sekundární, způsobenou poruchou tvorby destiček v kostní dřeni, přestože produkce trombopoetinu je normální a jeho sérové koncentrace jsou lehce zvýšené. Počet megakaryocytů v kostní dřeni je významně snížen. Agregace destiček a doba jejich přežívání je sice omezená, ale celková funkce destiček je obvykle normální a krvácení je způsobeno nízkým počtem destiček [3,4].

Obvyklými příznaky jsou purpura, petechie, epistaxe, gastrointestinální krvácení, hemoptýza a hematurie. Vzácně může dojít i k intrakraniálnímu krvácení. Závažná trombocytopenie může být spouštěna stresem, infekcí, gastrointestinálními chorobami, těhotenstvím a chirurgickým zákrokem.

Riziko krvácení může být vyšší, než by se očekávalo na základě počtu krevních destiček. Někteří odborníci uvádějí, že před většími chirurgickými zákroky může být vhodné provést další pokročilé vyšetření koagulace včetně trombelastografie a analýzy funkce krevních destiček. Hlavní příčinou mortality je krvácení [5].

Anomálie horních končetin (100%): Jednostranná nebo oboustranná aplázie radia, anomálie ruky (přítomnost palců, omezená extenze prstů, hypoplazie karpálních kostí a článků prstů, anomálie ulny, humeru a ramene [4].

Anomálie dolních končetin (47-62%): Dislokace kyčelního kloubu nebo pately, dysplázie nebo ankylóza kolene, fokomelie, valgózní nebo varózní deformity nohy [4].

Intolerance kravského mléka: Trombocytopenie může být spouštěna pitím kravského mléka a zmírněna vyloučením kravského mléka ze stravy [4, 6].

Urogenitální anomálie (6-23%): Aplázie dělohy a podkovovitá ledvina [4,6].

Srdeční vady (22-33%): Fallotova tetralogie, defekt septa síní nebo komor [1].

Další přidružené vrozené vady: Mikrognacie, rozštěp patra, intrakraniální cévní malformace a faciální kapilární hemangiom v glabelární oblasti, epilepsie, skolióza [6].

Možné diferenciální diagnózy TAR syndromu:

Fanconiho anémie, Robertsův syndrom, Holt-Oramův syndrom, thalidomidová embryopatie, syndrom Cornelia de Lange, VACTERL asociace, CHILD syndrom, trizomie 13 a 18 a Rapadilino syndrom.

Typické výkony

Terapie muskuloskeletárních anomálií zahrnuje ortopedické rekonstrukční výkony s aplikací následného ortotického a protetického příslušenství, zubní a ortodontické výkony, kardiochirurgické výkony, splenektomie, císařský řez, katetrizace srdce, výkony maxilofaciální a plastické chirurgie. Chirurgie ruky ve specializovaných centrech.

Typ anestezie

V závislosti na závažnosti trombocytopenie může být regionální anestezie kontraindikována. Jsou-li prováděny blokády periferních nervů nebo neuroaxiální blokády, je vždy třeba vzít v úvahu stav koagulace a potenciální rizika a přínosy dané techniky. Bezpečný počet krevních destiček nebyl u TAR syndromu stanoven, ale pro zavádění a extrakci epidurálního katétru se doporučuje počet destiček vyšší než $80 \times 10^9/l$ [7].

Před provedením subarachnoidální anestezie je také třeba dosáhnout alespoň počtu destiček $80 \times 10^9/l$ [7].

Fisher et al. uvádí u 4 pacientů s TAR syndromem 9 případů úspěšného provedení axilární blokády brachiálního plexu k dosažení perioperační analgezie a anestezie [8].

Byly popsány také kazuistiky popisující anesteziologický postup u pacientů s TAR syndromem, u kterých byly prováděny ortopedické zákroky, císařský řez, kardiochirurgické výkony nebo laparoskopické výkony v celkové anestezii [8,9,10,11].

Nezbytná doplňková předoperační vyšetření (vedle standardní péče)

U osoby s diagnostikovaným syndromem trombocytopenie s aplázií radia (TAR) se doporučují následující vyšetření ke stanovení závažnosti onemocnění:

Genetické vyšetření (přítomnost SNPs a mikrolece nebo mutace v genu RBM8A). V případě aplázie palce, je třeba vyloučit Fanconiho anémii pomocí analýzy chromozomálních zlomů.

- Počet a funkce krevních destiček. Hodnoty však nemusí plně odrážet dané riziko krvácení.
- Anatomické nálezy na horních a dolních končetinách mohou vést k extrémně obtížnému zajištění žilního vstupu a omezeným možnostem invazivního či neinvazivního měření krevního tlaku. Neinvazivní monitoraci je třeba dát přednost, kdykoliv je to možné.
- EKG a echokardiografie ke stanovení přítomnosti či závažnosti srdečních anomálií.
- Vyšetření renální struktury a funkce ledvin, které by mohly mít vliv na danou anestezii [13].

Zvláštní příprava na zajištění dýchacích cest

Pečlivé zhodnocení dýchacích cest je zásadní, a to zejména vyskytuje-li se současně mikrogracie nebo rozštěp patra. Je třeba také stanovit podrobný plán pro zajištění dýchacích cest.

Zvláštní příprava před podáním krevních derivátů

Protože trombocytopenie je hlavním klinickým příznakem, je základem léčby transfúze krevních destiček. Destičky jsou k dispozici buď v podobě:

Krevních destiček náhodných dárců – obvykle jsou k dispozici ve formě transfúzních jednotek, terapeutická dávka pro dospělého (ATD) odpovídá čtyřem až šesti dárcovským jednotkám. U dětí je dávka 10-15 ml/kg [7].

Nebo ve formě:

HLA-vybraných krevních destiček (ve formě transfúzních jednotek) – produkt volby u pacientů s TAR syndromem [7].

U pacientů s TAR syndromem může být zapotřebí podání krevní transfúze v průběhu vysoce invazivních chirurgických zákroků a při významné krevní ztrátě.

V případě plánovaného chirurgického zákroku byly k prevenci a léčbě krvácení souvisejícího s trombocytopenií terapeuticky použity kyselina tranexamová a desmopresin (DDAVP) [7].

Jako alternativní postup byl k omezení významné krevní ztráty při plánovaném chirurgickém zákroku úspěšně použit také rekombinantní aktivovaný faktor VII [7].

Existuje také několik kazuistik popisujících u pacientů s TAR syndromem použití rekombinantního erythropoetinu a rekombinantního interleukinu [6], aby se zvýšil počet destiček před plánovaným chirurgickým zákrokem [14,15]. Ačkoliv dosud nebyly u této skupiny pacientů studovány, mohou být terapeutickými možnostmi pro zvýšení počtu krevních destiček také eltrombopag a romiplostim. Před použitím těchto léčivých látek se důrazně doporučuje konzultovat hematologa.

U pacienta s TAR syndromem s perzistující trombocytopenií a krvácivými komplikacemi byla v literatuře popsána jako léčba volby transplantace kostní dřeně [18].

Zvláštní příprava před zahájením antikoagulace

U pacientů s TAR syndromem neexistují žádná specifická doporučení pro antikoagulaci.

U pacientů s rizikem trombózy je třeba přísně individuálně zvážit použití antikoagulancií proti riziku krvácení při trombocytopenii. Riziko tromboembolické nemoci u pacientů se syndromem TAR není známo. U dětských pacientů je zvýšené riziko u pacientů s předchozí hlubokou žilní trombózou či plicní embolií, u pacientů s delší hospitalizací na lůžku intenzivní péče a u pacientů se zavedeným centrálním žilním katétrem, zejména ve femorální žíle [21].

Je třeba zvážit také mechanickou profylaxi (kompresní punčochy, intermitentní pneumatická komprese a časná mobilizace).

Pro terapeutické dávkování u pacientů se závažnou trombocytopenií uvádějí anglo-americké doporučené postupy pro antikoagulaci u pacientů s nádorovým onemocněním toto:

Antikoagulace se bez ohledu na počet destiček nepodává u pacientů s život-ohrožujícím krvácením nebo krvácením, které vyžaduje podání transfúze (WHO stupeň III/IV). U pacientů s HŽT zvažte použití kaválního filtru [15]. U všech ostatních pacientů (bez krvácení, petechie, hematomy, stabilní Hb (WHO stupeň 0/I/II)) zvažte použití antikoagulancií [15]. U pacientů s počtem destiček $\geq 50 \times 10^9/l$ zahajte antikoagulaci standardní dávkou [15]. Při počtech krevních destiček $< 50 \times 10^9/l$ začněte poloviční dávkou a dávku navyšte na plnou při dosažení počtu destiček $\geq 50 \times 10^9/l$ [15].

Zvláštní opatření při polohování, transportu a mobilizaci pacienta

Pacienti se syndromem TAR jsou obvykle malého vzrůstu, s mnohočetnými muskuloskeletárními abnormalitami, podstupují četné chirurgické zákroky a mají také na sobě někdy různé ortopedické adaptivní pomůcky. V průběhu transportu a polohování na operačním stole je potřeba úzkostně dbát na ochranu končetin a všech možných tlakových bodů.

Interakce chronické medikace a anesteziologických agens

Nejsou popisovány žádné lékové interakce.

Vyhnete se použití nesteroidních antiflogistik a aspirinu (mohou dále zhoršit dysfunkci destiček).

Anesteziologický postup

Pacienti se syndromem TAR jsou považováni za pacienty s vysokým anesteziologickým rizikem a před samotným výkonem by měli být předoperačně vyšetřeni na anesteziologické ambulanci vyššího pracoviště nebo velmi zkušeným atestovaným anesteziologem.

Mnohočetné pokusy o kanylaci periferní žíly před výkonem stejně jako anatomické anomálie mohou mít za následek velmi obtížné zajištění venózního a arteriálního vstupu. K zajištění cévního vstupu může být užitečná asistence ultrazvuku [9].

Mikrogracie se vyskytuje u více než 50 % pacientů a může být spojena s obtížnou intubací [5].

Zvláštní či doplňující monitorace

Umístění tlakové manžety může být velmi obtížné až nemožné. Femorální nebo brachiální přístup lze považovat za vhodné alternativy pro invazivní monitoraci krevního tlaku.

V případě vícečetných chirurgických zákroků, které budou vyžadovat podávání krevních derivátů a perioperační odebrání vzorků, může být výhodné zavedení tunelizovaného centrálního žilního katétru nebo periferně zaváděného CŽK [9].

Možné komplikace

Z důvodu přidružených srdečních vad může být zvýšené riziko paradoxní embolizace.

Zvýšené riziko onemocnění přenášených krví a alloimunizace z důvodu četných transfúzí.

Krvácení v místě chirurgického zákroku, v oblasti centrálních a periferních cévních vstupů, z hrdla a průdušnice (laryngeální maska a endotracheální rourka) a z místa provádění neuroaxiálních bloků při přítomné trombocytopenii.

Pooperační péče

Po dobu 24 hodin se doporučuje monitorace na jednotce intenzivní péče nebo intermediární péče s velmi pečlivým sledováním stavu koagulace.

Akutní komplikace spojené s nemocí a její vliv na průběh a zotavení z anestezie

K exacerbaci trombocytopenie může dojít vlivem intermitentního onemocnění, zejména infekčního.

Ambulantní anestezie

Vhodnost provedení jednodenní chirurgie bude záviset na závažnosti onemocnění a typu chirurgického zákroku.

Porodnická anestezie

Trombocytopenie se může v průběhu těhotenství zhoršit.

V období kolem porodu bude zásadní zvážit důsledek trombocytopenie na možnost provedení neuraxiální blokády, důsledky pro riziko chirurgické krvácení a pro obtížné zajištění cévního vstupu.

Detailní strategie by měla být stanovena předem po vzájemné dohodě hematologa, porodníka a anesteziologa.

Bezpečný počet krevních destiček pro provedení neuraxiální blokády dosud nebyl stanoven. V této souvislosti zatím nebyla popsána u pacientů s TAR syndromem ani neuraxiální anestezie ani analgezie.

Alternativními strategiemi jsou pacientkou kontrolovaná analgezie (PCA) remifentanilem při porodu a multimodální přístup s využitím opioidní PCA pro analgezii po císařském řezu.

Anestetický postup u rodičky s TAR syndromem při císařském řezu byl popsán Lynchem et al. a byl komplikován výraznou trombocytopenií a obtížně zajištěným cévním vstupem [9].

Anesteziologický postup u primigravidy se syndromem TAR a trombocytopenií, která se výrazně zhoršila v pozdním těhotenství a byla následně úspěšně léčena pomocí steroidů, popisuje také Bot-Robin et al. [19].

Hodnocení koagulopatie pomocí tromboelastografie u pacienty s TAR syndromem podstupující císařský řez popisuje Gauthama et al., ale tento postup zůstává zatím neověřený [16].

Wax et al. popsali u rodičky syndrom trombocytopenie s aplázií radia komplikovaný závažnou preeklampsií a zdůrazňují důležitost předchozího plánování cévního vstupu, výběru anesteziologického postupu a součinnosti s krevní bankou [20].

Reference:

1. Hall JG, Levin J, Kuhn JP, Ottenheimer EJ, van Berkum P, McKusick VA. Thrombocytopenia with absent radius (TAR). *Medicine* 1969;48:411–39
2. Shaw S, Oliver RAM. Congenital hypoplastic thrombocytopenia with skeletal deformities in siblings. *Blood* 1959;14:374–7
3. H Chen - Atlas of Genetic Diagnosis and Counseling, 2006 – Springer
4. JG Hall *Journal of Medical Genetics* 1987, 24, 79-83
5. K Greenhalgh, R Howell, A Bottani, P Ancliff, H Brunner, C Verschuuren-Bemel, E Vernon, K Brown, and R Newbury-Ecob Thrombocytopenia-absent radius syndrome: A clinical genetic study *J Med Genet.* Dec 2002; 39(12): 876–881.
6. A. Naseh , A. Hafizi , F. Malek , H. Mozdarani , V.R. Yassaee : TAR Syndrome, a rare Case Report with Cleft Lip/Palate. *The Internet Journal of Pediatrics and Neonatology.* 2012 Volume 14 Number 1
7. Paula H. B. Bolton-Maggs, Elizabeth A. Chalmers, Peter W. Collins, Paul Harrison, Stephen Kitchen, Ri J. Liesner, Adrian Minford, Andrew D. Mumford, Liakat A. Parapia, David J. Perry, Steve P. Watson, Jonathan T. Wilde, Michael D. Williams. A review of inherited platelet disorders with guidelines for their management on behalf of the UKHCDO *British Journal of Haematology* Volume 135, Issue 5, pages 603–633, December 2006
8. W. J. Fisher FRCA, R. M. Bingham FRCA and R. Hall *Pediatric Anesthesia* Volume 9, Issue 5, pages 435–438, September 1999
9. Lynch JC, McCaul CL. b Management of a parturient with thrombocytopenia- absent-syndrome undergoing urgent caesarean section. *International Journal of Obstetric Anesthesia.* 17(1):74-7, 2008 Jan
10. Onur Gurer, Ahmet Kirbas, Murat Ugurlucan, Omer Isik Mitral valve repair in a patient with thrombocytopenia-absent radius syndrome: case report. *Heart Surg Forum.* 2010 Oct;13(5):E336-8
11. Griesinger G, Dafopoulos K, Schultze-Mosgau A, Schroder A, Felberbaum R, Diedrich K. Mayer. Rokitansky-Küster-Hauser syndrome associated with thrombocytopenia- absent radius syndrome. *Fertility and Sterility* Volume 83, Issue 2, February 2005, Pages 452–454
12. Helga V Toriello, PhD *GeneReviews*® Thrombocytopenia Absent Radius Syndrome - Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al., editors. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK23758/>
13. Dempfle CE, Burck C, Grutzmacher T et al. Increase in platelet count in response to rHuEpo in patient with thrombocytopenia and absent radii syndrome. *Blood.* 2001;97 (7):2189- 90
14. Aquino VM, Mustafa MM, Vackus L et al. Recombinant interleukin-6 in the treatment of congenital thrombocytopenia associated with absent radii. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1998;20 (5):474-6
15. Matzdorff A, Beer JH. Immune thrombocytopenia patients requiring anticoagulation -- maneuvering between Scylla and Charybdis. *Semin Hematol.* 2013 Jan;50 Suppl 1:S83-8. doi: 10.1053/j.seminhematol.2013.03.020
16. P. Gauthama, H. Maybury, H. Brooks Management of a parturient with TAR syndrome during caesarean section and the use of thromboelastography *International Journal of Obstetric Anesthesia* Volume 20, Issue 4, October 2011, Pages 368–369 <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijoa.2011.07.004>

17. Coppola A1, Simone CD, Palmieri NM, Coppola D, Lanza F, Ruosi C, Amoriello A, Di Minno G. Recombinant activated factor VII for hemostatic cover of orthopedic interventions in a girl with thrombocytopenia with absent radii syndrome. *Blood Coagulation & Fibrinolysis : an International Journal in Haemostasis and Thrombosis* [2007, 18(2):199-201] Brochstein JA, Shank B, Kernan NA, Terwilliger JW, O'Reilly RJ Marrow transplantation for thrombocytopenia-absent radii syndrome. *The Journal of Pediatrics* [1992, 121(4):587-589]
18. Bot-Robin V, Vaast P, Deruelle P. Exacerbation of thrombocytopenia in a pregnant woman with thrombocytopenia-absent radius syndrome. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2011 Jul;114(1):77-8. doi: 10.1016/j.ijgo.2011.01.019. Epub 2011 Apr 30.
19. Wax JR, Crabtree C, Blackstone J, Pinette MG, Cartin A. Maternal thrombocytopenia- absent radius syndrome complicated by severe pre-eclampsia. *The Journal of Maternal- Fetal and Neonatal Medicine* 2009 Feb;22(2):175-7
20. *J Vasc Surg* Volume 47, Issue 4, April 2008, Pages 837–843

Datum poslední úpravy: květen 2015 (přeloženo srpen 2020)

Toto doporučení bylo připraveno:

Autoři

Conan McCaul, anesteziolog, The Rotunda Hospital, Dublin, Ireland
cmccaul@rotunda.ie

G. Valchev, anesteziolog, The Rotunda Hospital, Dublin, Ireland
valchevil@gmail.com

Prohlášení: Autoři **nemají** žádný finanční ani jiný konkurenční zájem na zveřejnění. Příprava tohoto doporučení nebyla honorována.

Toto doporučení bylo recenzováno:

Recenzenti

Helga Toriello, Department of Clinical Genetics, Spectrum Health Hospitals, Grand Rapids, Michigan, USA
Helga.Toriello@hc.msu.edu

Peer Revision 2

Harald Schulze, Department of hemostaseology, University Hospital Wuerzburg, Germany
harald.schulze@uni-wuerzburg.de

Prohlášení: Recenzenti neměli žádný finanční ani jiný prospěch z provedení recenze.

Upozorňujeme, že tento doporučený postup nebyl recenzován anesteziologem, ale dvěma odborníky na dané onemocnění.

Toto doporučení bylo přeloženo do českého jazyka:

Překladatel:

Jana Djakow, Následná intenzivní péče pro děti, Nemocnice Hořovice, Hořovice,
jana.djakow@gmail.com

Editoři českého překladu

Martina Kosinová, **Martin Vavřina**, **Martina Klincová**, **Petr Štourač**, Klinika dětské anesteziologie a resuscitace, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno, Česká republika, **Olga Smékalová**, Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Fakultní nemocnice Plzeň a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Plzni, Plzeň, Česká republika

Záštita překladu do českého jazyka:

<https://www.csarim.cz/>

<https://www.akutne.cz/>