

# Κόκκινο χρώμα μαλλιών και αυξημένες ανάγκες σε αναισθητικά. Παρουσίαση περιστατικού και σύντομη βιβλιογραφική ανασκόπηση

Μιχαήλ Τσαγκάρης, Αλέξανδρος Μακρής, Δημήτριος Σταθάτος, Αργυρώ Μελά - Καραμανάκου  
Αναισθησιολογικό Τμήμα, Γ. Ν. «Ασκληπιείο Βούλας»

Red hair and increased anesthetic requirements.  
A case report and brief literature review

M. Tsagkaris, A. Makris, D. Stathatos, A. Mela - Karamanakou  
Anaesthesia Department of "Asklepieion Voula's" General Hospital

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Μεταξύ των αναισθησιολόγων υπάρχει η γενική πεποίθηση ότι οι ασθενείς με κόκκινο χρώμα μαλλιών αντιδρούν με διαφορετικό τρόπο στα αναισθησιολογικά φάρμακα. Ασθενής άρρην, 35 ετών, χειρουργήθηκε στο νοσοκομείο μας για απολίνωση σπερματικών φλεβών και χρειάστηκε δόση προποφόλης για εισαγωγή στην αναισθησία υπερδιπλάσια της συνήθους. Λόγω του ότι είχε φυσικό κόκκινο χρώμα μαλλιών, φαίνεται να εμπίπτει στην κατηγορία αυτή, όπου η μετάλλαξη του γονιδίου που ελέγχει τον υποδοχέα της μελανοκορτίνης-1 (MC1R) και οδηγεί στο αντίστοιχο χρώμα μαλλιών, ευθύνεται ίσως και για τις αυξημένες ανάγκες σε αναισθητικά. Αυτές μπορούν να εξηγηθούν από τη συμμετοχή του γονιδίου σε πολύπλοκους νευροδιαμορφωτικούς μηχανισμούς που εδρεύουν στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Μελέτες, μη κλινικές

είτε σε πειραματόζωα είτε σε ανθρώπους, εμφανίζουν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Πρόσφατη *post hoc* ανάλυση κλινικής μελέτης, με πολλούς όμως περιορισμούς, δεν ανέδειξε διαφορά στην επίπτωση διεγχειρητικής εγρήγορσης, την αναισθησιολογική διαχείριση, την ευαισθησία στα αναισθησιολογικά φάρμακα και τα χαρακτηριστικά αφύπνισης μεταξύ ασθενών με κόκκινα μαλλιά και άλλους. Οπότε η δόση που χρειάστηκε ο ασθενής μας μπορεί να οφείλεται στη συνύπαρξη και άλλων παραγόντων που οδηγούν σε αυξημένη αντίσταση στους αναισθησιολογικούς παράγοντες όπως το κάπνισμα, την περιστασιακή κατανάλωση αλκοόλ, το άγχος και πιθανώς την κατάχρηση ουσιών που αρνήθηκε να αναφέρει.

Λέξεις κλειδιά: Κόκκινο χρώμα μαλλιών, γενική αναισθησία, αναισθησιολογικά φάρμακα

## ABSTRACT

*It is a common belief among anesthesiologists that red haired patients respond differently to anesthetic medications. A 35 years old patient was operated in our institution for bilateral spermatic veins ligation and was administered a more than twice the maximal dose of propofol for proper anesthesia induction. Due to his red hair he was believed to fall on the category, where mutations to the melanocortin-1 receptor gene (MC1R) causing the distinct hair color, are probably responsible for increased anesthetic requirements. These effects can be explained by the MC1R gene involvement in complex neuromodulatory pathways in the central nervous system. Non-clinical animal and human*

*studies have contradictory results. A recent post hoc analysis of a clinical study, with several limitations, concludes that there is no difference in the risk of awareness, anesthetic management, anesthetic sensitivity and recovery characteristics between surgical patients with red hair and other hair colors. So, the excessive propofol dose that our patient required could be explained by the coexistence of other factors that are related to resistance to anesthetics like smoking, social alcohol consumption, stress and maybe illicit drug use that was not mentioned by our patient.*

*Key words: Red hair; general anesthesia; anesthetic medications.*

## Εισαγωγή

Συζητήσεις που ξεκινούν με τη φράση: «Ο οδοντίατρος χρειάστηκε να μου κάνει τριπλή ένεση για να μουδιάσω» ή «Εμένα δε με πιάνουν τα αναισθητικά», είναι συνήθειες. Συχνά οι ιστορίες αυτές είναι αβάσιμες. Είναι όμως γεγονός πως διάφοροι γενότυποι και φαινότυποι εκδηλώνονται μέσω της διαφορετικής απάντησης σε φαρμακευτικούς παράγοντες, όπως τα αναισθητικά. Οπότε για τις παραπάνω φράσεις μπορεί η γενετική να δίνει κάποιες απαντήσεις. Η έννοια της φαρμακογενετικής αναπτύσσεται ταχέως τα τελευταία χρόνια, και οι κλινικές προεκτάσεις των ευρημάτων αυτής της εξειδικευμένης, σχετικά νέας επιστήμης, ίσως μπορέσουν να εξηγήσουν στο άμεσο μέλλον τις διαφορετικές αντιδράσεις ορισμένων ατόμων στα φάρμακα.

Παρουσιάζουμε ένα περιστατικό που ίσως να σχετίζεται με τα παραπάνω. Ακολουθεί μια σύντομη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με το θέμα.

## Παρουσίαση περιστατικού

Ασθενής άρρην, 35 ετών, βάρους 85kg και ύψους 1,80m προσήλθε στην Ουρολογική κλινική λόγω κίρσοκλής άμφω. Προγραμματίστηκε να χειρουργηθεί για απολίπωση σπερματικών φλεβών. Η διάγνωση της πάθησης έγινε ένα μήνα πριν από την ημερομηνία της επέμβασης. Ο ασθενής, καπνιστής (20 pack years), κοινωνικός πότης αλκοόλ, προσήλθε με ελεύθερο ιστορικό. Δεν είχε λάβει ξανά αναισθησία και δεν είχε υποβληθεί στο παρελθόν σε καμία χειρουργική επέμβαση. Η φυσική του δραστηριότητα, όπως εκτιμήθηκε από τις καθημερινές του δραστηριότητες, αντιστοιχούσε σε πάνω από 10 μεταβολικά ισοδύναμα (METs), που σημαίνει ότι ήταν πολύ καλή. Είχε φυσικό κόκκινο χρώμα μαλλιών. Μια ημέρα πριν την επέμβαση, οι τιμές των εργαστη-

ριακών εξετάσεων και ο καρδιολογικός έλεγχος ήταν εντός φυσιολογικών ορίων. Κατά την κλινική εκτίμηση ελέγχθηκε το αναπνευστικό ψιθύρισμα που ήταν φυσιολογικό αμφοτερόπλευρα, η αρτηριακή πίεση (ΑΠ) που ήταν 120/70mmHg και ο κορεσμός σε οξυγόνο του αρτηριακού αίματος (SpO<sub>2</sub>) που ήταν 100%.

Την ημέρα της επέμβασης ο ασθενής προσήλθε στην αίθουσα με ήπιο προς μέτριο άγχος. Τοποθετήθηκε στον ασθενή το βασικό monitoring, φλεβοκαθετήρες 18G και 20G, συσκευή ενεργητικής θέρμανσης με κουβέρτα, monitor νευρομυϊκού αποκλεισμού και monitor βάθους αναισθησίας (διφασματικός δείκτης - BIS). Χορηγήθηκε 1mg μιδαζολάμης ως προνάρκωση. Ο ασθενής προοξυγονώθηκε με O<sub>2</sub>: 100% για 3 λεπτά, χορηγήθηκαν ενδοφλεβίως (IV) ρανιτιδίνη 50mg, μετοκλοπραμίδη 10mg και δεξαμεθαζόνη 4mg. Έπειτα χορηγήθηκαν IV φεντανύλη 250mcg και προποφόλη 200mg βραδέως. Μετά από 2 λεπτά ο ασθενής δεν παρουσίασε απώλεια συνείδησης, διατηρούσε την αυτόματη αναπνοή του και η ένδειξη του BIS ήταν πάνω από 80 (αποδεκτά επίπεδα BIS για χειρουργική αναισθησία: 40-60). Δόθηκαν ακόμη 100mg προποφόλης βραδέως και 1 λεπτό περίπου αργότερα ακόμη 50mg αλλά δεν άλλαξε κάτι στον ασθενή και στο BIS. Έπειτα από ακόμη 100mg προποφόλης ο ασθενής απώλεσε την συνείδηση του, την αυτόματη αναπνοή αλλά είχε ένδειξη BIS>60. Τέλος δόθηκαν άλλα 50mg προποφόλης και το BIS μειώθηκε τελικά σε επίπεδα κάτω από 60. Σε όλη την διάρκεια της έγχυσης της προποφόλης η τιμή της αρτηριακής πίεσης δε μειώθηκε σημαντικά. Η διασωλήνωση πραγματοποιήθηκε χωρίς δυσκολία (με λαρυγγολογικά ευρήματα κατά την κλίμακα Cormack-Lehane: I) με σωλήνα 8mm. Ο νευρομυϊκός αποκλεισμός έγινε με ροκουρόνιο 50mg.

Η διατήρηση της αναισθησίας έγινε με δεσφλουράνιο 6% σε μίγμα O<sub>2</sub>/αέρα με FiO<sub>2</sub>: 0.4. Ο ασθενής ήταν στα-

θερός αιμοδυναμικά και αναπνευστικά διεγχειρητικά ενώ η ένδειξη BIS κυμάνθηκε μεταξύ 40 και 60 χωρίς την ανάγκη χορήγησης δεσφλουρανίου πάνω από τις συνήθεις συγκεντρώσεις. Διεγχειρητικά δόθηκαν παρακεταμόλη 1gr και μορφίνη 7mg για μετεγχειρητική αναλγησία. Η αποσωλήνωση πραγματοποιήθηκε μετά την αναστροφή του νευρομυϊκού αποκλεισμού, με τη χρήση sugammadex, την επαναφορά της αυτόματης αναπνοής και των αντανακλαστικών του αεραγωγού και έπειτα από υπακοή οδηγιών από τον ασθενή. Η μετεγχειρητική πορεία του ασθενούς ήταν ομαλή.

## Συζήτηση - Συμπεράσματα

Μεταξύ των αναισθησιολόγων υπάρχει η γενική πεποίθηση ότι οι ασθενείς με κόκκινο χρώμα μαλλιών αντιδρούν με διαφορετικό τρόπο στα αναισθησιολογικά φάρμακα. Ο ασθενής μας, που είχε το αντίστοιχο χρώμα, φαίνεται να εμπίπτει σε αυτήν την κατηγορία, αφού οι δόσεις εισαγωγής στην αναισθησία που χρειάστηκε ήταν εντυπωσιακά μεγαλύτερες από τις συνήθως χορηγούμενες. Η δόση της προποφόλης για εισαγωγή στην αναισθησία είναι 1.5-2.5mg/kg, που σημαίνει ότι η μέγιστη δόση που θα έπρεπε να λάβει ο ασθενής μας είναι 212.5 mg ενώ έλαβε 500mg, δόση ανώτερη από τη διπλάσια.

Το 2004 οι Liem και συν. διενήργησαν μια μελέτη όπου συνέκριναν γυναίκες κοκκινομάλλες με μελαχρινές, που βρίσκονταν στην ίδια φάση του εμμηνορρυσιακού κύκλου τους ώστε να αποκλειστούν πιθανές ορμονικές διαφορές στην απάντηση στα αναισθησιολογικά φάρμακα. Μετά τη χορήγηση δεσφλουρανίου φάνηκε πως οι κοκκινομάλλες χρειάστηκαν κατά 20% περισσότερο πηκτικό αναισθητικό ώστε να μην αντιδράσουν σε επώδυνο ηλεκτρικό ερέθισμα σε σχέση με τις μελαχρινές<sup>1</sup>. Στο άρθρο αυτό όπως και αλλού αναφέρεται ότι το κόκκινο χρώμα μαλλιών σχετίζεται με συγκεκριμένες μεταλλάξεις του γονιδίου που ελέγχει τον υποδοχέα της μελανοκορτίνης-1 (MC1R), που ελέγχει με τη σειρά του την ορμόνη διέγερσης των μελανοκυττάρων (MSH). Ο μεταλλάξεις αυτές έχουν ως αποτέλεσμα την αναστολή δράσης του γονιδίου, γεγονός που οδηγεί στην υπερβολική έκφραση της κόκκινης χρωστικής φαιομελανίνης και τη μειωμένη παραγωγή της ευμελανίνης, μιας καστανόχρωμης χρωστικής στην οποία οφείλεται το σκούρο χρώμα του δέρματος και των τριχών<sup>2</sup>. Προτείνεται λοιπόν, πως οι αυξημένες ανάγκες σε αναισθητικά μπορούν να εξηγηθούν από τη συμμετοχή του γονιδίου MC1R σε πολύπλοκους νευροδιαμορφωτικούς μηχανισμούς που εδρεύουν στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ).

Οι υποδοχείς MC1R έχουν ανευρεθεί στην υπόφυση, στα γλοιοκύτταρα και στα κύτταρα της φαιάς ουσίας περίξ του υδραγωγού του Sylvius. Η φαιά ουσία περίξ του υδραγωγού παίζει ρόλο στην ανταλγαισθησία και φαίνεται να ενεργοποιείται με την παρουσία επώδυνων

ερεθισμάτων<sup>3</sup>. Η ελάχιστη κυψελιδική συγκέντρωση (MAC) των πτητικών αναισθητικών όμως (που είναι ένας τρόπος έκφρασης και σύγκρισης της αναισθητικής τους ισχύος) εξαρτάται από τη δράση αυτών στο νωτιαίο μυελό και όχι στον εγκέφαλο όπου ανευρίσκονται οι υποδοχείς αυτοί. Εντούτοις έχει αποδειχθεί μια σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ όλων των υποδοχέων της μελανοκορτίνης, αφού όλοι διεγείρονται από τη μελανοκορτίνη, τις διάφορες μορφές της MSH, και την αδρενοκορτικοτρόπο ορμόνη (ACTH). Επιπλέον φαίνεται να υπάρχει ανταγωνιστική συσχέτιση μεταξύ των οπιοειδών συστημάτων και των συστημάτων της μελανοκορτίνης, κυρίως σε σημεία του ΚΝΣ όπου οι υποδοχείς τους συνυπάρχουν, όπως είναι ο υπομέλανας τόπος<sup>4-6</sup>. Αυτή η πληροφορία επιβεβαιώνεται με πειραματικές μελέτες όπως αυτή των Xing και συν., όπου στο πανεπιστήμιο του Louisville μελετήθηκαν ποντίκια με μεταλλαγμένους ανενεργούς υποδοχείς MC1R. Έγινε σύγκριση μεταξύ των ποντικών αυτών, που είχαν ανοιχτόχρωμο τρίχωμα, και φυσιολογικών σκουρόχρωμων ποντικών. Πάλι τα ανοιχτόχρωμα πειραματόζωα χρειάστηκαν μεγαλύτερες ποσότητες αναισθητικών από τα σκουρόχρωμα<sup>7</sup>.

Οι Mogil και συν. προτείνουν σε μελέτη τους σε θηλυκά ποντίκια ότι οι υποδοχείς MC1R επηρεάζουν και ουσιαστικά ευοδώνουν τη δράση των οπιοειδών στους κ-υποδοχείς<sup>8</sup>. Τα ευρήματα όλων αυτών των μελετών δεν έχουν επιβεβαιωθεί από καλά σχεδιασμένες κλινικές μελέτες σε πραγματικά χειρουργεία.

Οι Mogil και συν. λίγα χρόνια μετά την προαναφερθείσα μελέτη, δημοσίευσαν μια άλλη όπου συμπέραναν πως ο υποδοχέας MC1R επηρεάζει την αντίληψη του πόνου και την απάντηση στα αναλγητικά, συγκεκριμένα όμως μειώνει την ευαισθησία στον πόνο και αυξάνει τη δράση των οπιοειδών στους μ-υποδοχείς<sup>9</sup>. Σε μια μη-κλινική μελέτη σε ανθρώπους, ο υποδοχέας δε φάνηκε να έχει οποιαδήποτε συσχέτιση με τη δραστηριότητα της προποφόλης και οι κοκκινομάλληδες δεν εμφάνισαν διαφορετική φαρμακοκινητική για το συγκεκριμένο αναισθητικό παράγοντα<sup>10</sup>.

Οι ιδιαιτερότητες που μπορεί να παρουσιάζουν οι ασθενείς με κόκκινα μαλλιά στην αναισθησιολογική διαχείριση, προβληματίζουν επιπλέον ως προς την πιθανότητα αυξημένης επίπτωσης διεγχειρητικής εγρήγορσης (awareness). Στα πλαίσια αυτής της αναζήτησης οι Gradwohl και συν. διενήργησαν μια post hoc ανάλυση μιας δημοσιευμένης μελέτης που ασχολήθηκε με την διερεύνηση ασθενών υψηλού κινδύνου για εμφάνιση διεγχειρητικής εγρήγορσης. Οι μελετητές συνέκριναν 319 ασθενείς με κόκκινο χρώμα μαλλιών με 1595 ασθενείς με άλλα χρώματα και δεν βρήκαν διαφορά στην επίπτωση διεγχειρητικής εγρήγορσης, στην αναισθησιολογική διαχείριση, την ευαισθησία στα αναισθησιολογικά φάρμακα και τα χαρακτηριστικά αφύπνισης<sup>11</sup>. Μάλιστα οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι πρέπει να καθησου-

χάζουμε τους ασθενείς μας ότι το χρώμα των μαλλιών τους δεν συνεπάγεται διαφορετικές αναισθητικές και αναλγητικές ανάγκες. Φυσικά και η μελέτη αυτή έχει τους περιορισμούς της, κυρίως το ότι δεν πρόκειται για τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη και επιπλέον είναι επιρρεπής στην εμφάνιση σφαλμάτων (bias) επιλογής και έλλειψης τυφλοποίησης.

Συζητώντας για τα αίτια που μπορεί να οδήγησαν στις αυξημένες δόσεις εισαγωγής στην αναισθησία για την προποφόλη, αν και αρχικά αποδόθηκε στο κόκκινο χρώμα των μαλλιών, με βάση τα όσα αναλύθηκαν παραπάνω, η μελέτη της βιβλιογραφίας μας ανάγκασε να διερευνήσουμε και άλλους μηχανισμούς<sup>12</sup>. Παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένες ανάγκες σε αναισθητικά, είναι: η υπερπυρεξία, ο υπερθυρεοειδισμός, η παχυσαρκία, το άγχος, το νεαρό της ηλικίας, το κάπνισμα, ο αλκοολισμός, η κατάχρηση φαρμάκων όπως τα οπιοειδή, οι αμφεταμίνες και η κοκαΐνη<sup>13</sup>. Οι περισσότεροι από τους παράγοντες αυτούς έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζουν την MAC των πτητικών αναισθητικών και όχι τη δραστηριότητα της προποφόλης. Ο ασθενής μας είχε φυσιολογική θερμοκρασία, φυσιολογική θυρεοειδική λειτουργία, όπως διερευνήσαμε αργότερα, δεν ήταν παχύσαρκος, είχε αρκετό όμως άγχος προεγχειρητικά. Ήταν νέος σε ηλικία - μελέτες καταλήγουν ότι ηλικίες κάτω των 60 χρειάζονται μεγαλύτερες δόσεις αναισθητικών από τους άνω των 60, κάπνιζε, έπινε περιστασιακά, και δεν ανέφερε κατάχρηση ουσιών.

Για την δόση προποφόλης που χρειάστηκε μπορούμε να συμπεράνουμε ότι ίσως οφείλεται στη συνύπαρξη κάποιων από τους παραπάνω παράγοντες, δηλαδή το κάπνισμα, την περιστασιακή κατανάλωση αλκοόλ, το άγχος και πιθανώς την κατάχρηση ουσιών που αρνήθηκε να αναφέρει. Και ίσως να έπαιξε κάποιο ρόλο το χρώμα των μαλλιών, όμως για να καταλήξουμε σε ένα τέτοιο συμπέρασμα θα πρέπει να βρεθούν μελέτες που να μας διαφωτίζουν περισσότερο σχετικά με αυτό. Και οι μελέτες που θα μπορούσαν να επιβεβαιώσουν αυτόν τον μέχρι τώρα "αστικό / αναισθησιολογικό" μύθο θα πρέπει να είναι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες.

## Βιβλιογραφία

1. Liem EB, Lin CM, Suleman MI, et al. Anesthetic requirement is increased in redheads. *Anesthesiology* 2004; 101: 279-83.
2. Schiöth HB, Phillips SR, Rudzish R, Brich-Machin M, Wikberg JE, Rees JL. Loss of function mutations of the human melanocortin 1 receptor are common and are associated with red hair. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 260: 488-91.
3. Hsieh JC, Stahle-Backdahl M, Hagermark O, Stone-Elander S, Rosenquist G, Ingvar M. Traumatic nociceptive pain activates the hypothalamus and the periaqueductal gray: a positron emission tomography study. *Pain* 1996; 64:303-14.
4. Abdel-Malek Z. Melanocortin receptors: their functions and regulation by physiological agonists and antagonists. *Cell Mol Life Sci* 2001; 58: 434-41.
5. Rene F, Muller A, Jover E, Kieffer B, Koch B, Loeffler JP. Melanocortin receptors and delta-opioid receptor mediate opposite signalling actions of POMC-derived peptides in CATH.a cells. *Eur J Neurosci* 1998; 10: 1885-94.
6. Rampil IJ, Mason P, Singh H. Anesthetic potency (MAC) is independent of forebrain structures in the rat. *Anesthesiology* 1993; 78: 707-12.
7. Xing Y, Sonner JM, Eger EI 2nd, Cascio M, Sessler DI. Mice with a melanocortin 1 receptor mutation have a slightly greater minimum alveolar concentration than control mice. *Anesthesiology* 2004; 101: 544-6.
8. Mogil JS, Wilson SG, Chesler EJ, et al. The melanocortin-1 receptor gene mediates female-specific mechanisms of analgesia in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 4867-72.
9. Mogil JS, Ritchie J, Smith SB, et al. Melanocortin-1 receptor gene variants affect pain and mu-opioid analgesia in mice and humans. *J Med Genet* 2005; 42: 583-7.
10. Doufas AG, Orhan-Sungur M, Komatsu R, et al. Bispectral index dynamics during propofol hypnosis is similar in red-haired and dark-haired subjects. *Anesth Analg* 2013; 116: 319-26.
11. Gradwohl SC, Aranake A, Abdallah AB, et al. Intraoperative awareness risk, anesthetic sensitivity, and anesthetic management for patients with natural red hair: a matched cohort study, in press. *Can J Anesth* 2015; 62
12. Sessler DI. Red hair and anesthetic requirement. *Can J Anaesth* 2015;62:333-7
13. Hardman JG, Aitkenhead AR. Awareness during anaesthesia, *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*, 2015;5:183-6