

Raccomandazioni per l'anestesia in pazienti affetti da

Sindrome da delezione 22q11.2

Nome della Malattia: Sindrome da delezione 22q11.2

ICD 10: D82.1 (Sindrome di DiGeorge), Q93.81 (Sindrome velo-cardiaco-facciale)

Sinonimi: Sindrome di DiGeorge, Sindrome velocardiofacciale(SVCF), Sindrome di Shprintzen, Sindrome "CATCH-22", "Sindrome tronco-conale" (origine del tronco dell'arteria polmonare e del tratto ascendente dell'aorta dal ventricolo destro) con anomalie facciali, sindrome di Takao.

La sindrome da delezione 22q11.2 è un difetto genetico con espressione fenotipica variabile comprendente la Sindrome di Di George e la Sindrome di Shprintzen.

Le manifestazioni cliniche possono variare, comprendendo difetti nel sistema cardiovascolare (disembriogenesi del tronco conale), ipoplasia del timo e malformazioni velofaringee. I pazienti possono presentare alterazioni dello sviluppo neuro-cognitivo variabili da disabilità intellettive a manifestazioni psichiatriche.

La prevalenza della Sindrome da delezione 22q11.2 è approssimativamente 1 su 4.000 nati vivi, ed è la più comune anomalia cromosomica con microdelezione.

Le varie malformazioni sono il risultato di anomalie dello sviluppo embrionale della terza e quarta tasca faringea e del terzo arco branchiale.

I difetti cardiaci come la Tetralogia di Fallot, l'interruzione dell'arco aortico, i difetti del setto interventricolare (VSD) o la persistenza del dotto arterioso sono solitamente legati ad anomalie di sviluppo tronco-conale.

Le anomalie di sviluppo del timo spesso portano ad immunodeficienza correlata alle cellule T, presente nel 25-30 % dei pazienti. Il coinvolgimento delle ghiandole paratiroidi può portare ad ipocalcemia che si manifesta con tetania o convulsioni.

I disturbi psichiatrici e dello sviluppo neuro-cognitivo vanno dal deficit cognitivo lieve ad episodi ricorrenti di schizofrenia che si manifestano già nell'infanzia o alla pubertà. L'aumento della probabilità di labio-palatoschisi, atresia delle coane o altre ostruzioni della respirazione nasale è correlabile alle anomalie velofaringee, comuni in questa sindrome. L'insufficienza faringea può portare a reflusso gastroesofageo e difficoltà di alimentazione, soprattutto nella prima infanzia.

In questa sindrome si può osservare anche la presenza di sinechie laringee.

Altre caratteristiche possono includere malformazioni renali, perdita del udito e deformità scheletriche come la scoliosi o anomalie della colonna vertebrale cervicale.



La medicina è in continuo progresso

Sono disponibili nuove conoscenze

Ogni paziente è unico

Considerare diagnosi errata



Per ulteriori informazioni sulla malattia, sui centri di riferimento e associazioni dei pazienti consultare Orphanet: www.orpha.net

Chirurgia tipica

L'incidenza di malformazioni cardiache nella sindrome da delezione 22q11.2 è elevata e molti pazienti devono essere sottoposti ad interventi cardiocirurgici, spesso nella prima infanzia. Le procedure più comuni sono la chiusura di difetti del setto atriale o ventricolare e la ricostruzione del tratto di efflusso del ventricolo destro, ma una vasta gamma di trattamenti chirurgici possono essere necessari, data la variabilità delle malformazioni cardiache.

Il trattamento dell'insufficienza velo-faringea, della palatoschisi o delle ostruzioni respiratorie nasali comprende i interventi chirurgici come la palatoplastica, la creazione di un lembo faringeo posteriore, la rino- o faringo-plastica. Sebbene la maggior parte dei pazienti soffrano solo di lievi deficit cognitivi, la sedazione o l'anestesia possono essere necessari a qualsiasi età per facilitare l'esecuzione di varie procedure diagnostiche o invasive.

Tipo di Anestesia

Le procedure più comunemente descritte nel 22q11.2 sono anestesie generali con l'uso combinato di anestetici volatili e analgesici oppioidi, ma anche l'anestesia totalmente endovenosa sembra praticabile senza problemi. Non ci sono controindicazioni all'uso di ipnotici comuni, analgesici oppioidi o miorilassanti non depolarizzanti. È stato riportato anche l'utilizzo della succinilcolina, ma bisogna valutare se l'onset rapido del farmaco controbilanci i potenziali effetti collaterali.

La scelta degli anestetici dovrebbe essere basata sulle condizioni pre-esistenti del paziente, con particolare attenzione alla presenza di malformazioni cardiache, nonché sul tipo e sulla durata dell'intervento programmato.

Nei pazienti con sindrome da delezione 22q11.2 sono frequent. condizioni che controindicano l'anestesia neuro-assiale (cardiopatie, terapia anticoagulante e scoliosi).

Come confermato dalla letteratura scientifica, l'anestesia locoregionale periferica è stata usata con successo in questi pazienti e può essere presa in considerazione ogni qualvolta le condizioni del paziente e il tipo di intervento lo permettono.

Nei pazienti con patologia cardiaca, l'utilizzo di anestetici locali con aggiunta di adrenalina dovrebbe essere evitata, poiché può causare tachicardia e aritmie.

L'ampia possibilità di approcci diversi, permette all'anestesista a prendere in considerazione gli aspetti del comfort del paziente e le preferenze individuali nella scelta del tipo di anestesia.

Procedure diagnostiche aggiuntive (preoperatorie)

La diagnostica preoperatoria di routine dovrebbe concentrarsi sulla valutazione delle malformazioni cardiache e gli eventuali precedenti interventi di correzione chirurgica.

Un'accurata valutazione comprendente anamnesi, condizioni cliniche, nonché l'esame obiettivo, dovrebbero essere eseguiti di routine in tutti i pazienti, indipendentemente dalla condizione pre -esistente o dal tipo di anestesia programmata .

Precedenti esami, procedure o interventi chirurgici dovrebbero essere presi in considerazione. Un ECG è consigliato anche nei pazienti più giovani e asintomatici, per rilevare eventuali alterazioni strutturali o aritmie.

Qualsiasi segno clinico di malattia cardiaca, come la cianosi, la dispnea o la riduzione della forza fisica, richiede una valutazione completa dello stato cardiovascolare, tra cui l'ecocardiografia e la consulenza di un cardiologo esperto di difetti cardiaci congeniti.

Ogni paziente con sindrome da delezione 22q11.2 dovrebbe essere indagato per la potenziale ipoplasia del timo causa di deficit immunologici, ematologici o endocrini. L'anestesista deve indagare su precedenti infezioni che potrebbero indicare un deficit nella risposta immunitaria.

Gli esami di laboratorio dovrebbe includere emocromo completo con formula. Una linfopenia o il sospetto di un'immunodeficienza preesistente può giustificare un conteggio delle cellule T. Una trombocitopenia lieve può essere presente, ma di solito non ha rilevanza clinica. I livelli di calcio ionizzato devono essere controllati di routine per individuare pazienti con ipocalcemia.

Accorgimenti particolari riguardo la gestione delle vie aeree

La letteratura è ancora inconcludente sulla questione se la sindrome da delezione 22q11.2 sia di per sé associata ad una maggiore probabilità di vie aeree difficili.

Tuttavia in presenza delle sovra-menzionate anomalie anatomiche delle vie respiratorie in alcuni individui, la gestione sarà prevedibilmente difficile.

L'atresia delle coane, se non corretta, può rendere complicato la ventilazione in maschera e impossibile l'intubazione naso- tracheale. Soprattutto in neonati e lattanti tali aspetti dovrebbero essere prese in considerazione prima di indurre l'anestesia generale.

I materiali necessari per l'intubazione dovrebbero essere disponibili anche in una misura inferiore a quella attesa per l'età in quanto sono stati riportati casi di piccoli pazienti con via aerea più stretta e trachea più corta.

L'aumentata incidenza di disfagia e reflusso gastro-esofageo in questi pazienti espone al rischio di aspirazione durante l'induzione dell'anestesia generale.

Accorgimenti particolari per la trasfusione o la somministrazione di emoderivati

E consigliabile un attento monitoraggio intraoperatorio dei livelli di calcio .

In caso di trasfusioni, il calcio deve essere rivalutato e meticolosamente corretto per evitare crisi ipocalcemiche.

Se il paziente mostra segni di immunodeficienza o se lo stato di immunocompetenza è sconosciuto, è consigliabile l'uso di emoderivati irradiati, in particolare nei bambini di età inferiore ai 12 mesi.

Accorgimenti particolari per la somministrazione di anticoagulanti

Nel peri-operatorio vanno applicate le regole generali relative alla gestione degli anticoagulanti.

In presenza di difetti cardiaci e chirurgia correttiva conseguente, i pazienti possono già essere sotto terapia anticoagulante e le eventuali modifiche alla terapia in atto richiedono la consulenza di un cardiologo o cardiocirurgo esperto.

Accorgimenti particolari riguardo il posizionamento, il trasporto e la mobilizzazione

Non sono riportate precauzioni specifiche, ma in presenza di malformazioni della colonna vertebrale come la scoliosi o anomalie della colonna cervicale, il posizionamento dei pazienti sul letto operatorio richiede cura particolare.

Probabili interazioni tra agenti anestetici e terapia abituale del paziente

Diversi farmaci psichiatrici possono prolungare l'intervallo QT e bisogna prendere in considerazione possibili interazioni anche quando si utilizzano antibiotici ed antiemetici noti

per accentuare il prolungamento QT. Queste interazioni possono essere potenziate dalla presenza di ipocalcemia clinicamente silente.

Procedura anestesiológica

In base alla complessità delle condizioni cardiache pre-esistenti, è opportuno adottare tutte le misure necessarie per mantenere entro i valori normali la gittata cardiaca, la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca.

Lo stress peri-operatorio dovrebbe essere evitato per prevenire lo scompenso acuto di eventuali disfunzioni cardiache.

Soprattutto in neonati e bambini con Tetralogia di Fallot non corretta le crisi cianotiche devono essere evitate per prevenire l'ipossia e lo scompenso cardiaco acuto.

Nei pazienti con apnea ostruttiva notturna nota o sottoposti a correzione di malformazioni nasali o faringee è consigliabile non usare sedativi come benzodiazepine o oppioidi a lunga durata d'azione in premedicazione, per evitare complicazioni respiratorie.

Monitoraggio specifico o aggiuntivo

L'indicazione ad un monitoraggio emodinamico aggiuntivo dipende dalla situazione cardiaca del paziente e dagli eventuali interventi correttivi subiti. In tutti i pazienti con anamnesi positiva per ipoparatiroidismo devono essere effettuati controlli emogasanalitici regolari per monitorizzare l'andamento della calcemia .

La monitoraggio invasivo della pressione arteriosa dovrebbe essere considerata in pazienti che mostrano segni di cianosi o dispnea così come nella chirurgia maggiore.

Il monitoraggio cardiaco supplementare, come ad esempio l'ecocardiografia trans-esofagea, l'accesso venoso centrale e l'incannulamento dell'arteria polmonare o altri metodi per la misurazione dei parametri emodinamici, può rendersi necessario in alcuni pazienti.

Possibili complicanze

L'ipocalcemia può portare a parestesie, tetania generalizzata e convulsioni, difficili da diagnosticare in neonati e bambini.

Il prolungamento dell'intervallo QT può causare aritmie maligne, come la torsione di punta, che richiedono un trattamento immediato.

Un aumento del rischio di infezioni post-operatorie è prevedibile nei pazienti con immunodeficienza delle cellule T. Se questi pazienti ricevono trasfusioni di sangue non irradiato, possono sviluppare una reazione "Graft versus Host"(GvHD), spesso difficile da gestire e con un tasso di mortalità fino al 90 % .

Sono stati descritti casi di polmonite da aspirazione, correlabili all'aumentata incidenza di reflusso gastrico-esofageo in questi pazienti, che possono mimare un edema polmonare cardiogeno.

Assistenza postoperatoria

L'ipotonia muscolare generalizzata e le anomalie velo-faringee di cui sono affetti i pazienti con delezione 22q11.2 aumentano il rischio di apnee ostruttive notturne .

Soprattutto dopo la correzione dell'insufficienza velo-faringea, alcuni pazienti possono sviluppare ostruzione faringea significativa che richiede una sorveglianza prolungata in una unità di osservazione postoperatoria o una terapia intensiva.

Un supporto respiratorio postoperatorio con C-PAP può ridurre il tempo di sorveglianza e le complicazioni respiratorie.

Informazioni riguardo a situazioni di emergenza / diagnosi differenziale

Le crisi convulsive sono abbastanza comuni nei pazienti affetti da sindrome da delezione 22q11.2, ma la causa sottostante è spesso difficile da identificare. Le convulsioni possono essere dovute all'ipocalcemia, ma possono anche avere origine diversa. Il controllo dei livelli di magnesio e calcio è importante ed i deficit devono essere reintegrati quando necessario.

Anestesia ambulatoriale

Non è descritta in letteratura. Come accennato in precedenza, non sembra consigliabile a causa delle importanti e particolari esigenze pre, intra e post- operatorie.

La si può considerare, in caso di chirurgia minimamente invasiva, in pazienti selezionati e con difetti lievi.

Anestesia ostetrica

La fertilità generalmente non è compromessa, ma la gravidanza e il parto possono avere un decorso complesso a causa delle malattie cardiache e delle condizioni psicologiche della paziente.

Si osserva inoltre un aumentata frequenza di nati piccoli per l'età gestazionale e nati morti. La terapia anticoagulante sistemica, a cui sono sottoposte le pazienti affette, può portare ad un aumento del rischio di sanguinamento durante la gravidanza e il parto.

I pazienti con nota delezione 22q11.2 dovrebbero rivolgersi a strutture ostetriche specializzate in parti ad alto rischio e con esperienza nel trattamento di pazienti con malformazioni cardiache rilevanti .

Possono essere presenti controindicazioni per la realizzazione di blocchi centrali (anticoagulanti , malformazioni cardiache, scoliosi etc).

A causa dell'elevata variabilità di espressione fenotipica della sindrome da delezione 22q11.2 i rischi di anestesia generale dovrebbero essere valutati e confrontati con quelli del blocco centrale in ogni paziente ostetrica, in modo da avere un approccio individuale che comporti il minimo rischio per la madre e il bambino.

Bibliografia e links esterni

- Kobrynski LJ, Sullivan KE. Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Lancet* 2007;370(9596):1443-1452
2. Schwinger E, Devriendt K, Rauch A, Philip N. Clinical utility gene card for: DiGeorge syndrome, velocardiofacial syndrome, Shprintzen syndrome, chromosome 22q11.2 deletion syndrome (22q11.2, TBX1). *Eur. J. Hum. Genet.* 2010;18(9):1-3
 3. Tézenas Du Montcel S, Mendizabai H, Aymé S, Lévy A, Philip N. Prevalence of 22q11 microdeletion. *J. Med. Genet.* 1996;33(8):719
 4. Momma K. Cardiovascular Anomalies Associated With Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome. *Am. J. Cardiol.* 2010;105(11):1617-1624
 5. Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, et al. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J. Pediatr.* 2011;159(2):332-9.e1
 6. Fung WLA, Butcher NJ, Costain G, et al. Practical guidelines for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genet. Med.* 2015.[Epub ahead of print]
 7. Twite MD, Ing RJ. Tetralogy of Fallot: perioperative anesthetic management of children and adults. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2012;16(2):97-105
 8. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. *Eur. Heart J.* 2009;30(22):2769-2812
 9. McLean-Tooke A, Spickett GP, Gennery AR. Immunodeficiency and autoimmunity in 22q11.2 deletion syndrome. *Scand. J. Immunol.* 2007;66(1):1-7
 10. Crockett DJ, Goudy SL, Chinnadurai S, Wootten CT. Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Children with 22q11.2 Deletion Syndrome after Operative Intervention for Velopharyngeal Insufficiency. *Front. Pediatr.* 2014;2:84
 11. Schwengel D a, Sterni LM, Tunkel DE, Heitmiller ES. Perioperative management of children with obstructive sleep apnea. *Anesth. Analg.* 2009;109(1):60-75
 12. Chan C, Costain G, Ogura L, Silversides CK, Chow EWC, Bassett AS. Reproductive Health Issues for Adults with a Common Genomic Disorder: 22q11.2 Deletion Syndrome. *J. Genet. Couns.* 2015.[Epub ahead of print]
 13. Passariello M, Perkins R. Unexpected postoperative tachycardia in a patient with 22q11 deletion syndrome after multiple dental extractions. *Paediatr. Anaesth.* 2005;15(12):1145-1146
 14. Cohen V, Powell E, Lake C. Failure of neuraxial anaesthesia in a patient with Velocardiofacial syndrome. In: *International Journal of Obstetric Anesthesia*. Vol 20. Netherlands; 2011:256-259
 15. Kienle F, Muenster T, Wurm J, Prottengeier J. Anaesthesia and orphan disease: 22q11.2 Microdeletion disorder (DiGeorge syndrome). *European Journal of Anaesthesiology (EJA)*. 2015; 32(12):888-889

www.orphananesthesia.eu

Online Resources:

Practical Guidelines by Society of cardiovascular anesthesiologists:

<http://www.scahq.org/ClinicalPracticeGuidelines/Guidelines.aspx>

Patients and Parents information:

<http://www.22q.org/> <http://www.vcfsef.org>

Ultima modifica: Febbraio 2016

This guideline has been prepared by:

Authors

Florian Kienle and Johannes Prottengeier, Anaesthesiologists, University Hospital Erlangen, Germany

johannes.prottengeier@googlemail.com

Florian.Kienle@kfa.imed.uni-erlangen.de

Peer revision 1

Natalie Forshaw, Anaesthesiologist, Great Ormond Street Hospital, United Kingdom

natalieforshaw@doctors.org.uk

Peer revision 2

Richard Kirschner, Section of Plastic and Reconstructive Surgery, Nationwide Children's Hospital, The Ohio State University College of Medicine, Columbus OH, USA

richard.kirschner@nationwidechildrens.org

Translation (EN-IT)

SARnEPI Study Group for Rare Diseases

<http://www.sarnepi.it/>