

Raccomandazioni per l'anestesia in pazienti affetti da

Sindrome di Angelman

Nome della Malattia: Sindrome di Angelman

ICD 10: Q93.5

Sinonimi: Sindrome del pupazzo (felice)

La Sindrome di Angelman (AS) è un disordine neuro-genetico che consiste in un grave ritardo dello sviluppo, disfunzione dei movimenti e dell'equilibrio, un "atteggiamento felice" come fenotipo comportamentale (frequenti risate/sorrisi, applausi, ecc...) ed espressione verbale minima o assente (con abilità di comprensione e di comunicazione non verbale migliore rispetto a quella verbale). La AS è associata frequentemente (fino al 80% dei casi) a microcefalia, convulsioni ed un elettroencefalogramma anomalo (ampiezza aumentata, onde aguzze lente, onde trifasiche). Dal 20 al 80% dei pazienti con AS hanno una facies tipica con lingua protrusa, prognatismo e denti distanziati oltre a strabismo, scoliosi e attrazione per l'acqua.



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

Clinicamente, durante la prima infanzia, la AS nelle ragazze può mimare la Sindrome di Rett e può essere difficile differenziare l'una dall'altra solo con un esame clinico.

Geneticamente, la AS è correlata con la Sindrome di Prader-Willi (PWS) poiché entrambe sono localizzate nella stessa regione del cromosoma 15q11.2-13 ed entrambe le condizioni sono soggette ad imprinting. Tuttavia, le malattie sono geneticamente distinte poiché la AS è dovuta all'inattivazione del gene di derivazione materna UBE3A mentre la Sindrome di Prader-Willi è causata dall'inattivazione di elementi genomici multipli sul cromosoma di derivazione paterna. Così il gene PWS è "spento" sul cromosoma 15 ereditato dalla madre. Dall'altro lato, se la delezione è di origine materna, il gene paterno è spento e il paziente sviluppa la Sindrome di Angelman (AS).

Ogni sindrome, quando è causata dalla delezione 15q11.2-13 può anche essere associato ad una concomitante delezione di GABRA5, GABRB3 e GABRG3 e quindi la produzione dei recettori GABA può essere alterata. I recettori GABA anomali sono stati ritenuti responsabili delle risposte imprevedibili ai GABA-agonisti nei pazienti con AS.

Chirurgia tipica

Chirurgia orale; chirurgia ortopedica (scoliosi); oculistica (strabismo) e chirurgia otorinolaringoiatrica.

Tipo di Anestesia

A causa di un'anomala quantità dei recettori GABA e, ipoteticamente, la presenza di una disregolazione dei recettori NMDA o AMPA (correlati alla delezione di UBE3A), la somministrazione di alcuni agenti anestetici potrebbe provocare problemi, ma non c'è alcuna evidenza conclusiva che un qualche farmaco o ipnotico potrebbe essere più appropriato di un altro. Così, l'anestesia bilanciata e l'anestesia totalmente endovenosa sono state usate senza effetti indesiderati, sebbene dovrebbe essere presa in considerazione una variazione della durata degli effetti dei farmaci.

In linea teorica non ci sono controindicazioni all'anestesia loco-regionale. Tuttavia, a causa del ritardo dello sviluppo cognitivo di questi pazienti e del loro comportamento spesso agitato, l'esecuzione e la valutazione dell'efficacia di un blocco centrale (spinale, epidurale) sono spesso difficili. Inoltre, la scoliosi potrebbe rendere difficile il posizionamento di un catetere epidurale.

Procedure diagnostiche aggiuntive (preoperatorie)

Un'anamnesi positiva per bradicardia, richiede la valutazione della funzione cardiaca. In caso di convulsioni gravi e frequenti, dovrebbe essere consultato un neurologo pediatrico. Inoltre devono essere valutate eventuali patologie coesistenti che potrebbero portare a complicanze peri-operatorie.

La comunicazione con i genitori dei pazienti dovrebbe essere ben strutturata fin dall'inizio perché l'abilità di comunicazione verbale dei pazienti è di per sé povera o inesistente.

Accorgimenti particolari riguardo la gestione delle vie aeree

Le anomalie anatomiche facciali ed orofaringee come la protrusione della lingua, mal-occlusione dentale e prognatismo, presenti nei pazienti con AS, tendono ad aumentare con l'età. La valutazione di queste anomalie è parte integrante della visita anestesiologicala preoperatoria, ma non ci sono evidenze che tali anomalie siano predittivi di problemi con l'intubazione.

Accorgimenti particolari per la trasfusione o la somministrazione di emoderivati

Non riportati.

Accorgimenti particolari per la somministrazione di anticoagulanti

Non riportati.

Accorgimenti particolari riguardo il posizionamento, il trasporto e la mobilizzazione

Non riportati.

Probabili interazioni tra agenti anestetici e terapia abituale del paziente

Non riportate.

Procedura anestesiologicala

Non ci sono evidenze conclusive che alcuni farmaci o anestetici potrebbero essere inappropriati.

Quando vengono usati miorellassanti, l'antagonismo con anticolinesterasici dovrebbe essere evitato perché potrebbe causare bradicardia. La somministrazione di agenti anticolinesterasici dovrebbe essere sempre accompagnati alla somministrazione di agenti anticolinergici. La bradicardia è stata descritta essere potenzialmente pericolosa per la vita. L'uso del sugammadex non è stato studiato.

Monitoraggio specifico o aggiuntivo

L'ipotonia muscolare postoperatoria dovrebbe essere prevenuta. E raccomandato il monitoraggio del blocco neuromuscolare per assicurare che non sia necessario l'antagonismo con agenti anticolinesterasici.

Possibili complicanze

I bambini con AS durante gli attacchi di riso presentano un ipertono vagale che può essere all'origine di sincopi.

In due case report è stato descritto la comparsa di bradicardia severa in pazienti con AS sottoposti a interventi chirurgici in anestesia generale. Alcuni autori hanno proposto la premedicazione con atropina o glicopirrolato per prevenire la bradicardia durante una procedura chirurgica in anestesia generale anche se la bradicardia non risponde sempre sufficientemente alla somministrazione di atropina. Per evitare l'ipertono vagale, l'indicazione per la laparoscopia dovrebbe essere valutata attentamente.

Assistenza postoperatoria

Il ricovero postoperatorio in terapia intensiva non è obbligatoria. La durata della degenza nell'area di ricovero postoperatorio dei pazienti affetti da AS non differisce da quella degli altri pazienti. Il grado di sorveglianza post-operatoria dipende dalle procedure e dalle condizioni pre-operatorie del paziente.

L'assenza di abilità nella comunicazione verbale impone un'attenta valutazione del dolore post-operatorio. Il fenotipo "felice" è potenzialmente ingannevole nell'interpretazione. È raccomandato l'aiuto dei genitori per cercare di decodificare il dolore e differenziarlo da uno stato di agitazione.

Informazioni riguardo a situazioni di emergenza / diagnosi differenziale

Che permettono di distinguere un effetto collaterale di una procedura anestesiológica da sintomi della malattia:

Sebbene le convulsioni siano frequentemente associate ad AS, non c'è evidenza di problemi epilettici correlabili all'anestesia.

La complicazione più significativa, potenzialmente letale, in un paziente con AS sottoposto ad anestesia è la bradicardia dovuta ad ipertono vagale con conseguente asistolia e risposta ritardata all'atropina. In due studi recenti, non case report, su 13 pazienti e un totale di 31 anestesie (Berlin/Germany; Nashville, TN, USA), non è stato segnalato alcun caso di bradicardia.

La funzione respiratoria post-operatoria può essere ridotta a causa di situazioni tipiche quali OSAS.

Anestesia ambulatoriale

L'anestesia ambulatoriale è possibile in accordo con le comuni linee guida, se la procedura stessa non prevede un periodo di sorveglianza prolungata. Questo si applica soprattutto per la chirurgia orale.

Non riportato.

Bibliografia e links esterni

1. Angelman H. 'Puppet' Children. A Report on Three Cases. *Develop Med Child Neurol* 7: 681-688, 1965.
2. Asahina N, Shiga T, Egawa K, and et al. [11 C] Flumazenil Positron Emission Tomography Analyses of Brain Gamma-Aminobutyric Acid Type A Receptors in Angelman Syndrome. *J Pediatr* 152: 546-549, 2008.
3. Biro P, Vagts D, Schultz U, and Pasch T. *Anästhesie bei seltenen Erkrankungen*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Medizin, 2005.
4. Bower BD, and Jeavons PM. The 'Happy Puppet' Syndrome. *Arch Dis Childh* 42: 198-302, 1967.
5. Bruni O, Ferri R, D'Agostino G, and et al. Sleep disturbances in Angelman syndrome: a questionnaire study. *Brain Dev* 26: 233-240, 2004.
6. Buckley RH, Dinno N, and Weber P. Angelman Syndrome: Are the Estimates Too Low? *Am J Med Genet* 80: 385-390, 1998.
7. Bujok G, and Knapik P. Angelman syndrome as a rare anaesthetic problem. *Pediatric Anesthesia* 14: 279-285, 2004.
8. Buntinx IM, Hennekam CM, Brouwer OF, and et al. Clinical Profile of Angelman Syndrome at Different Age. *Am J Med Genet* 56: 176-183, 1995.
9. Chamberlain SJ, and Lalande M. Angelman Syndrome, a Genomic Imprinting Disorder of the Brain. *J Neurosci* 30: 9958-9963, 2010.
10. Cheron B, Servais L, Wagstaff J, and Dan B. Fast Cerebellar Oscillation associated with Ataxia in a Mouse Model of Angelman Syndrome. *Neuroscience* 130: 631-637, 2005.
11. Clayton-Smith J. Clinical Research on Angelman Syndrome in the United Kingdom: Observations on 82 Affected Individuals. *Am J Med Genet* 46: 12-15, 1993.
12. Clayton-Smith J, and Laan L. Angelman syndrome: a review of the clinical and genetic aspects. *J Med Genet* 40: 87-95, 2003.
13. Clayton-Smith J, and Pembrey ME. Angelman syndrome. *J Med Genet* 29: 412-415, 1992.
14. Dan B editor. *Angelman Syndrome*. London: Mac Keith Press, 2008.
15. Dan B. Angelman syndrome: Current understanding and research prospects. *Epilepsia* 50: 2331-2339, 2009.
16. Didden R, Korzilius H, Smits MG, and Curfs LM. Sleep problems in individuals with Angelman syndrome. *Am J Ment Retard* 109: 275-284, 2004.
17. Douchin S, Do-Ngoc D, Rossignol AM, and et al. Syndrome d'Angelman et hypertonie vagale sévère. À propos de trois observations pédiatriques. *Arch Mal Coeur Vaiss* 93: 559-563, 2000.
18. Egawa K, Asahina N, Shiraishi H, and et al. Aberrant somatosensory-evoked responses imply GABAergic dysfunction in Angelman syndrome. *NeuroImage* 39: 593-599, 2008.
19. Errando CL. Comments on a case report of Angelman syndrome anaesthesia. *Anaesthesia* 63: 1145-1146, 2008.
20. Errando CL, Murcia M, Gimeno A, and Herrera R. Anestesia en un caso de síndrome de Angelman. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 54: 566-569, 2007.
21. Gardner JC, Turner CS, and Ririe DG. Vagal hypertonia and anesthesia in Angelman syndrome. *Pediatr Anesth* 18: 348-349, 2008.
22. Greer PL, Hanayama R, Bloodgood BL, and et al. The Angelman Syndrome Protein Ube3A Regulates Synapse Development by Ubiquitinating Arc. *Cell* 140: 704-716, 2010.
23. Jurd R, Abras M, Lambert S, and et al. General anesthetic actions in vivo strongly attenuated by a point mutation in the GABA-A receptor beta3 subunit. *FASEB* 17: 250-252, 2003.
24. Kara B, Karaman B, Özmen M, and et al. Angelman syndrome: clinical findings and follow-up data of 14 patients. *Turk J Pediatr* 50: 137-142, 2008.
25. Kemper M, Alonso Pérez J, Gómez Curiel JF, and et al. Anestesia general en un paciente con síndrome de Angelman. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 57: 126-127, 2010.
26. Kim BS, Yeo JS, and Kim SO. Anesthesia of a dental patient with Angelman syndrome - A case report. *Korean J Anesthesiol* 58: 207-210, 2010.
27. Laan LAEM, den Boer A, Hennekam RCM, and et al. Angelman Syndrome in Childhood. *Am J Med Genet* 66: 356-360, 1996.
28. Laan LAEM, and Vein AA. Angelman syndrome: is there a characteristic EEG? *Brain Dev* 27: 80-87, 2005.

29. Landsman IS, Mitzel HM, Peters SU, and Bitchell TJ. Are children with Angelman syndrome at high risk for anesthetic complications? (doi: 10.1111/j.1460-9592.2011.03661.x). *Pediatr Anesth* 2011.
30. Lehman NL. The ubiquitin proteasome system in neuropathology. *Acta Neuropathol* 118: 329-347, 2009.
31. Maguire M. Anaesthesia for an adult with Angelman syndrome. *Anaesthesia* 64: 1250-1253, 2009.
32. Mayhew JE. Anesthetic management in a child with Angelman syndrome. *Pediatr Anesth* 20: 674-679, 2010.
33. Murakami C, Nahás Pires Corrêa MS, and et al. Dental treatment of children with Angelman syndrome: a case report. *Spec Care Dentist* 28: 8-11, 2008.
34. Nicholls RD. Genomic imprinting and candidate genes in the Prader-Willi and Angelman syndromes. *Curr Opin Genet Dev* 3: 445-456, 1993.
35. Nicholls RD. New Insights Reveal Complex Mechanisms Involved in Genomic Imprinting. *Am J Hum Genet* 54: 733-740, 1994.
36. Ohshita N, Tomiyama Y, Iseki A, and et al. Anesthetic management of a child with Angelman's syndrome [japan., summary]. *Masui* 59: 484-486, 2010.
37. Patil JJ, and Sindhakar S. Angelman syndrome and anesthesia. *Pediatr Anesth* 18: 1219-1220, 2008.
38. Pelc K, Boyd SG, Cheron G, and Dan B. Epilepsy in Angelman syndrome. *Seizure* 17: 211-217, 2008.
39. Pelc K, Cheron G, and Dan B. Behavior and neuropsychiatric manifestations in Angelman syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat* 4: 577-584, 2008.
40. Ramanathan KR, Muthuswamy D, and Jenkens BJ. Anaesthesia for Angelman syndrome. *Anaesthesia* 63: 659-661, 2008.
41. Reish O, and King RA. Letter to the Editor: Angelman Syndrome at an Older Age. *Am J Med Genet* 57: 510-511, 1995.
42. Reynolds DS, Rosahl TW, Cirone J, and et al. Sedation and Anesthesia Mediated by Distinct GABA-A Receptor Isoforms. *J Neurosci* 23: 8608-8617, 2003.
43. Richman DM, Gernat E, and Teichman H. Effects of social stimuli on laughing and smiling in young children with Angelman syndrome. *Am J Ment Retard* 111: 442-446, 2006.
44. Roden WH, Peugh LD, and Jansen LA. Altered GABA-A receptor subunit expression and pharmacology in human Angelman syndrome cortex. *Neuroscience Letters* 483: 167-172, 2010.
45. Rosado Fuentes E, Martínez Navas Á, Laguillo Cadenas JL, and et al. Anestesia subaracnoidea en un paciente con síndrome de Angelman. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 56: 56-57, 2009.
46. Strachan R, Shaw R, Burrow C, and et al. Experimental functional analysis of aggression in children with Angelman syndrome. *Res Dev Disabil* 30: 1095-1106, 2009.
47. Thomson AK GE, Bittles AH. A long-term population-based clinical and morbidity profile of Angelman syndrome in Western Australia: 1953-2003. *Disabil Rehabil* 28: 299-305, 2006.
48. Thomson AK, Glasson EJ, and Bittles AH. A long-term population-based clinical and morbidity profile of Angelman syndrome in Western Australia: 1953-2003. *Disabil Rehabil* 28: 299-305, 2006.
49. Van Buggenhout G, and Fryns JP. Angelman syndrome (AS, MIM 105830). *Eur J Hum Genet* 17: 1367-1373, 2009.
50. Vanagt WY, Pulles-Heintzberger CF, Vernoooy K, and et al. Asystole during Outbursts of Laughing in a Child with Angelman Syndrome. *Pediatr Cardiol* 26: 866-868, 2005.
51. Weeber EJ, Jiang YH, Elgersma Y, and et al. Derangements of Hippocampal Calcium/Calmodulin-Dependent Protein Kinase II in a Mouse Model for Angelman Mental Retardation Syndrome. *J Neurosci* 23: 2634-2644, 2003.
52. Williams CA, Angelman H, Clayton-Smith J, and et al. Angelman Syndrome: Consensus for Diagnostic Criteria. *Am J Med Genet* 56: 237-238, 1995.
53. Williams CA, Beaudet AL, Clayton-Smith J, and et al. Conference Report: Angelman Syndrome 2005: Updated Consensus for Diagnostic Criteria. *Am J Med Genet* 140A: 413-418, 2006.
54. Williams CA, and Friars JL. The Angelman ('happy puppet') syndrome. *Am J Med Genet* 11: 453-460, 1982.
55. Witte W, Nobel. C, and Hilpert J. Anästhesie beim Angelman-Syndrom. *Anaesthesist* 60: 633-640, 2011.

Ultima data di modifica: Maggio 2012

Queste linee guida sono state preparate da:

Autore

Wilfried Witte, anaesthesiologist, University-hospital Charite, Berlin, Germany
wilfried.witte@charite.de

Peer revision 1

Ira Landsman, anaesthesiologist, Vanderbilt University, Nashville, TN, USA
ira.landsman@Vanderbilt.Edu

Peer revision 2

Charles Williams, Pediatrics and Medical Genetics, University of Florida,
Gainesville, USA
willicx@peds.ufl.edu

Translation (EN-IT)

SARNePI Study Group for Rare Diseases
www.sarnepi.it
