

## Recomendações anestésicas para Síndrome de Angelman

**Nome da doença:** Síndrome de Angelman

**ICD 10:** Q93.5

**OMIM:** 105830

**Sinônimos:** "Happy puppet" síndrome

**Sumário da doença:** A síndrome de Angelman (SA) é uma doença neuro-genética que consiste em grave atraso no desenvolvimento, disfunção de movimento ou equilíbrio, um fenótipo comportamental de "comportamento feliz" (risos/sorrisos frequentes, agitação das mãos, etc.) e fala mínima ou ausente (com receptividade e habilidades de comunicação não-verbal mais pronunciadas do que as verbais). Frequentemente (mais de 80%), a SA está associada a microcefalia, convulsões e um eletroencefalograma anormal (amplitudes grandes, ondas de pico lentas, ondas trifásicas). Vinte a 80% dos pacientes com AS demonstram características clínicas como glossoptose, prognatismo, dentes espaçados, estrabismo, escoliose e fascinação por água.

Clinicamente, a SA em meninas durante a primeira infância pode imitar as características da síndrome de Rett e poderá ser difícil diferenciar uma da outra por meio de exame clínico. Geneticamente, a SA está relacionado à síndrome de Prader-Willi, pois as duas síndromes são mapeadas para a mesma região do cromossomo 15q11.2-13 e ambas as condições são geneticamente impressas. No entanto, as condições são distintas geneticamente, uma vez que SA é devido à interrupção materna do gene UBE3A derivado da mãe, enquanto a síndrome de Prader-Willi é causada pela interrupção de vários elementos genômicos no cromossomo derivado paternalmente. Assim, o gene PWS é "desligado" no cromossomo 15 herdado da mãe. Por outro lado, se a área excluída for de origem materna, o gene paterno é desligado e o paciente terá a SA.

Cada síndrome, quando causada por uma deleção cromossômica de 15q11.2-13, também pode resultar na deleção concomitante de GABRA5, GABRB3 e GABRG3. Assim, a produção do receptor GABA pode ser anormal. Esses receptores GABA anormais foram implicados nas respostas imprevisíveis de pacientes com SA aos agonistas de GABA.

---

A medicina está em desenvolvimento



Talvez haja novo conhecimento

Cada paciente é único

Talvez o diagnóstico esteja errado

---



**Encontre mais informações sobre a doença, os seus centros de referência e organizações de pacientes na Orphanet: [www.orpha.net](http://www.orpha.net)**

---

## **Cirurgia típica**

---

Cirurgia oral; cirurgia ortopédica (escoliose); oftalmologia (estrabismo) e cirurgia otorrinolaringológica.

---

## **Tipo de anestesia**

---

A dosagem anormal do receptor GABA e, hipoteticamente, também a desregulação dos receptores NMDA ou AMPA (relacionada à interrupção do UBE3A) pode implicar em problemas com a administração de alguns agentes anestésicos, mas não há evidência conclusiva de que qualquer medicamento ou hipnótico possa ser mais apropriado do que outros. Assim, a anestesia balanceada e a anestesia venosa total têm sido utilizadas sem efeitos adversos, embora a duração dos efeitos da droga deva ser levada em consideração. O uso de dexmedetomidina como substância hipnótica em anestesia venosa total com monitorização neurofisiológica intraoperatória mostrou-se útil em um relato de caso.

Em princípio, não há contra-indicação para anestesia regional. No entanto, por causa dos atrasos no desenvolvimento desses pacientes e do comportamento frequentemente agitado, a colocação, bem como a avaliação do sucesso ou fracasso da anestesia raquidiana ou epidural é difícil. Além disso, a escoliose pode dificultar a colocação de um cateter peridural.

---

## **Exames adicionais pré-operatórios necessários (além do cuidado padrão)**

---

Se houver história de bradicardia, a função cardíaca deve ser testada. Em casos de crises epiléticas graves ou frequentes, um neurologista pediátrico deve ser consultado. Doenças coexistentes que podem levar a complicações perioperatórias devem ser avaliadas.

A comunicação com os pais do paciente deve ser integrada desde o início, porque as habilidades de comunicação verbal dos próprios pacientes são fracas ou inexistentes.

---

## **Preparação específica para o manejo da via aérea**

---

Anormalidades anatômicas faciais e orofaríngeas, como língua protuberante, sobremordida e prognatismo, ocorrem em casos de SA e tendem a aumentar com a idade. Sua avaliação pelo anestesiológico deve ser obrigatória, mas não há provas de que problemas de intubação sejam esperados.

---

## **Preparação específica para transfusão ou administração de hemoderivados**

---

Não reportada.

---

## **Preparação específica para anticoagulação**

---

Não reportada.

---

### **Precauções específicos para posicionamento, transporte e mobilização**

---

Não reportada.

---

### **Interações entre fármacos anestésicos e medicações de uso contínuo**

---

Não reportada.

---

### **Procedimento anestesiológico**

---

Não há evidências conclusivas de que qualquer medicamento ou anestésico possa ser inapropriado.

Quando relaxantes musculares são usados, a antagonização com agentes anticolinesterásicos deve ser evitada devido à possibilidade de bradicardia. Caso os anticolinesterásicos devam ser administrados, eles sempre devem ser acompanhados por anticolinérgicos. A bradicardia foi descrita como potencialmente fatal. O uso de sugamadex pode causar bradicardia, mas em princípio, parece viável.

---

### **Monitorização específica ou adicional**

---

Fraqueza pós-operatória deve ser evitada. A monitorização do bloqueio neuromuscular é recomendada para assegurar que a reversão com agentes anticolinesterásicos não seja necessária.

---

### **Complicações possíveis**

---

Crianças com SA podem ter síncope secundária à hipertonia vagal durante crises de riso.

Existem também 2 relatos de casos que descrevem pacientes com SA que apresentam bradicardia grave durante cirurgia realizada sob anestesia geral. O pré-tratamento com atropina ou glicopirrolato para prevenir bradicardia durante um procedimento realizado sob anestesia geral tem sido defendido por alguns autores; também a bradicardia nem sempre é suficientemente suscetível à atropina. Para evitar a elevação do tônus vagal, as indicações para laparoscopia devem ser avaliadas com cuidado.

---

### **Cuidados pós-operatórios**

---

Os cuidados intensivos não são obrigatórios. O tempo de permanência na SRPA de pacientes com SA não difere em comparação com outros pacientes pós-procedimento. O grau de supervisão pós-operatória depende do procedimento e da condição pré-operatória do paciente.

Por causa da falta de habilidades de comunicação verbal, o grau de dor pós-operatória deve ser avaliado com muito cuidado. O fenótipo “feliz” é potencialmente enganoso para inter-

pretação. Recomenda-se a ajuda dos pais para decodificar a dor, principalmente reconhecendo o diferencial da agitação.

### **Problemas agudos relacionados à doença e seus efeitos na anestesia e recuperação**

Embora as convulsões sejam frequentemente associadas à SA, não há evidências de problemas de epilepsia causados pela anestesia administrada a pacientes com SA.

A complicação com risco de vida mais significativa de um paciente anestesiado com SA foi a bradicardia devido à hipertonía vagal que levou à assistolia com resposta retardada à atropina. Mas em ambos os estudos recentes que não foram relatos de caso único (Berlim / Alemanha; Nashville, TN, EUA), nenhum caso de bradicardia ocorreu (total de 13 pacientes, 31 casos de anestesia).

A função respiratória pós-operatória pode ser esgotada devido a circunstâncias típicas, como AOS.

### **Anestesia ambulatorial**

A anestesia ambulatorial é possível de acordo com as diretrizes comuns se o procedimento em si não permitir uma fase mais longa de supervisão. Isso se aplica especialmente à cirurgia oral.

### **Anestesia obstétrica**

Não reportada.

## Referências e links da internet

1. Angelman H. 'Puppet' Children. A Report on Three Cases. *Develop Med Child Neurol* 1965;7:681–688
2. Asahina N, Shiga T, Egawa K, et al. [11 C] Flumazenil Positron Emission Tomography Analyses of Brain Gamma-Aminobutyric Acid Type A Receptors in Angelman Syndrome. *J Pediatr* 2008;152:546–549
3. Bevinetto CM, Kaye AD. Perioperative considerations in the patient with Angelman syndrome. *J Clin Anesth* 2014;26:75–79
4. Biro P, Vagts D, Schultz U, Pasch T. *Anästhesie bei seltenen Erkrankungen*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Medizin 2005
5. Bower BD, Jeavons PM. The 'Happy Puppet' Syndrome. *Arch Dis Childh* 1976; 42: 198–302
6. Bruni O, Ferri R, D'Agostino G, et al. Sleep disturbances in Angelman syndrome: a questionnaire study. *Brain Dev* 2004;26:233–240
7. Buckley RH, Dinno N, Weber P. Angelman Syndrome: Are the Estimates Too Low? *Am J Med Genet* 1998;80:385–390
8. Bujok G, Knapik P. Angelman syndrome as a rare anaesthetic problem. *Pediatric Anesthesia* 2004;14:279–285
9. Buntinx IM, Hennekam CM, Brouwer OF, et al. Clinical Profile of Angelman Syndrome at Different Age. *Am J Med Genet* 1995;56:176–183
10. Chamberlain SJ, Lalande M. Angelman Syndrome, a Genomic Imprinting Disorder of the Brain. *J Neurosci* 2010;30:9958–9963
11. Cheron B, Servais L, Wagstaff J, Dan B. Fast cerebellar oscillation associated with ataxia in a mouse model of Angelman syndrome. *Neuroscience* 2005;130:631–637
12. Clayton-Smith J. Clinical Research on Angelman Syndrome in the United Kingdom: Observations on 82 Affected Individuals. *Am J Med Genet* 1993;46:12–15
13. Clayton-Smith J, Laan L. Angelman syndrome: a review of the clinical and genetic aspects. *J Med Genet* 2003;40:87–95
14. Clayton-Smith J, Pembrey ME. Angelman syndrome. *J Med Genet* 1992;29:412–415
15. Dan B. *Angelman Syndrome*. London: Mac Keith Press 1992
16. Dan B. Angelman syndrome: Current understanding and research prospects. *Epilepsia* 50 2009;2331–2339
17. Didden R, Korzilius H, Smits MG, Curfs LM. Sleep problems in individuals with Angelman syndrome. *Am J Ment Retard* 2004;109:275–284
18. Douchin S, Do-Ngoc D, Rossignol AM, et al. Syndrome d'Angelman et hypertonie vagale sévère. À propos de trois observations pédiatriques. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2000;93:559–563
19. Egawa K, Asahina N, Shiraishi H, et al. Aberrant somatosensory-evoked responses imply GABAergic dysfunction in Angelman syndrome. *NeuroImage* 2008;39:593–599
20. Errando CL. Comments on a case report of Angelman syndrome anaesthesia. *Anaesthesia* 2008;63:1145–1146
21. Errando CL, Murcia M, Gimeno A, Herrera R. Anestesia en un caso de síndrome de Angelman. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2007;54:566–569
22. Gardner JC, Turner CS, Ririe DG. Vagal hypertonia and anesthesia in Angelman syndrome. *Pediatr Anesth* 2008;18:348–349
23. Greer PL, Hanayama R, Bloodgood BL, et al. The Angelman Syndrome Protein Ube3A Regulates Synapse Development by Ubiquitinating Arc Cell 2010;140:704–716
24. Gupta N, Samra T, Kaur R, et al. Genetic heterogeneity of Angelman syndrome and its significance to the anaesthesiologist. *Saudi Journal of Anesthesia* 2015;9:105–106
25. Ishii H, Petrenko AB, Tobita T, et al. Anaesthesia and orphan disease: marked attenuation of motor evoked potentials by high-dose dexmedetomidine in a child with Angelman syndrome undergoing scoliosis surgery. *EJA* 2015;32:587–589
26. Jurd R, Abras M, Lambert S, et al. General anesthetic actions in vivo strongly attenuated by a point mutation in the GABA-A receptor beta3 subunit. *FASEB* 2003;17:250–252
27. Kara B, Karaman B, Özmen M, et al. Angelman syndrome: clinical findings and follow-up data of 14 patients. *Turk J Pediatr* 2008;50:137–142
28. Kemper M, Alonso Pérez J, Gómez Curiel JF, et al. Anestesia general en un paciente con síndrome de Angelman. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2010;57:126–127
29. Kim BS, Yeo JS, Kim SO. Anesthesia of a dental patient with Angelman syndrome - A case report. *Korean J Anesthesiol* 2010;58:207–210

30. Laan LAEM, den Boer A, Hennekam RCM, et al. Angelman Syndrome in Childhood. *Am J Med Genet* 1996;66:356–360
31. Laan LAEM, Vein AA. Angelman syndrome: is there a characteristic EEG? *Brain Dev* 2005;27:80–87
32. Landsman IS, Mitzel HM, Peters SU, Bitchell TJ. Are children with Angelman syndrome at high risk for anesthetic complications? *Pediatr Anesth* 2012;22:263–267
33. Lehman NL. The ubiquitin proteasome system in neuropathology. *Acta Neuropathol.* 2009; 118:329–347
34. Maguire M. Anaesthesia for an adult with Angelman syndrome. *Anaesthesia* 2009;64:1250–1253
35. Makris A, Kalampokini A, Tsagkaris M. Anesthesia considerations for an adult patient with Angelman syndrome. *J Clin Anesth* 2018;46:65–66
36. Mayhew JE. Anesthetic management in a child with Angelman syndrome. *Pediatr Anesth* 2010;20:674–679
37. Murakami C, Nahás Pires Corrêa MS, et al. Dental treatment of children with Angelman syndrome: a case report. *Spec Care Dentist* 2008;28:8–11
38. Nicholls RD. Genomic imprinting and candidate genes in the Prader-Willi and Angelman syndromes. *Curr Opin Genet Dev* 1993;3:445–456
39. Nicholls RD. New Insights Reveal Complex Mechanisms Involved in Genomic Imprinting. *Am J Hum Genet* 1994;54:733–740
40. Ohshita N, Tomiyama Y, Iseki A, et al. Anesthetic management of a child with Angelman's syndrome [Japanese; summary]. *Masui* 2010;59:484–486
41. Patil JJ, and Sindhakar S. Angelman syndrome and anesthesia. *Pediatr Anesth* 2008;18: 1219– 1220
42. Pelc K, Boyd SG, Cheron G, Dan B. Epilepsy in Angelman syndrome. *Seizure* 2008;17:211–217
43. Pelc K, Cheron G, Dan B. Behavior and neuropsychiatric manifestations in Angelman syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008;4:577–584
44. Ramanathan KR, Muthuswamy D, Jenkins BJ. Anaesthesia for Angelman syndrome. *Anaesthesia* 2008;63:659–661
45. Reish O, King RA. Letter to the Editor: Angelman Syndrome at an Older Age. *Am J Med Genet* 1995;57:510–511
46. Reynolds DS, Rosahl TW, Cirone J, et al. Sedation and Anesthesia Mediated by Distinct GABA-A Receptor Isoforms. *J Neurosci* 2003; 23:8608–8617
47. 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* 2006;111:442–446
48. Roden WH, Peugh LD, Jansen LA. Altered GABA-A receptor subunit expression and pharmacology in human Angelman syndrome cortex. *Neuroscience Letters* 2010;483:167–172
49. Rosado Fuentes E, Martínez Navas Á, Laguillo Cadenas JL, et al. Anestesia subaracnoidea en un paciente con síndrome de Angelman. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2009;56:56–57
50. Strachan R, Shaw R, Burrow C, et al. Experimental functional analysis of aggression in children with Angelman syndrome. *Res Dev Disabil* 2009;30:1095–1106
51. Thomson AK GE, Bittles AH. A long-term population-based clinical and morbidity profile of Angelman syndrome in Western Australia: 1953-2003. *Disabil Rehabil* 2006;28:299–305
52. Thomson AK, Glasson EJ, Bittles AH. A long-term population-based clinical and morbidity profile of Angelman syndrome in Western Australia: 1953-2003. *Disabil Rehabil* 2006;28:299–305
53. Van Buggenhout G, Fryns JP. Angelman syndrome (AS, MIM 105830). *Eur J Hum Genet* 2009;17:1367–1373
54. Vanagt WY, Pulles-Heintzberger CF, Vernooij K, et al. Asystole during Outbursts of Laughing in a Child with Angelman Syndrome. *Pediatr Cardiol* 2005;26:866–868
55. Warner ME, Martin DP, Warner MA, et al. Anesthetic Considerations for Angelman Syndrome: Case Series and Review of the Literature. *Anesth Pain Med* 2017;7(5):e57826
56. Weeber EJ, Jiang YH, Elgersma Y, et al. Derangements of Hippocampal Calcium / Calmodulin-Dependent Protein Kinase II in a Mouse Model for Angelman. *Mental Retardation Syndrome. J Neurosci* 2003;23:2634–2644
57. Williams CA, Angelman H, Clayton-Smith J, et al. Angelman Syndrome: Consensus for Diagnostic Criteria. *Am J Med Genet* 1995;56:237–238
58. Williams CA, Beaudet AL, Clayton-Smith J, et al. Conference Report: Angelman Syndrome 2005: Updated Consensus for Diagnostic Criteria. *Am J Med Genet* 2006;140A:413–418

59. Williams CA, and Friars JL. The Angelman ('happy puppet') syndrome. Am J Med Genet 2008;11:453–460
60. Witte W, Nobel. C, Hilpert J. Anästhesie beim Angelman-Syndrom. Anaesthesist 2011;60: 633–640



---

**Data da última modificação: Abril de 2019**

---

*Esta recomendação foi preparada por:*

**Autor(es)**

**Wilfried Witte**, Anaesthesiologist, University Hospital Charité, Berlin, Germany  
[wilfried.witte@charite.de](mailto:wilfried.witte@charite.de)

**Divulgação (ões)** Os autores não têm interesse financeiro ou outro interesse concorrente a divulgar. Esta recomendação não foi financiada.

*Esta recomendação foi revisada por:*

**Revisor 1**

**Ira Landsman**, Anaesthesiologist, Vanderbilt University, Nashville, TN, USA  
[ira.landsman@Vanderbilt.Edu](mailto:ira.landsman@Vanderbilt.Edu)

**Revisor 2**

**Charles Williams**, Paediatrics and Medical Genetics, University of Florida, Gainesville, USA  
[willicx@peds.ufl.edu](mailto:willicx@peds.ufl.edu)

**Divulgação (ões)** Os revisores não têm interesse financeiro ou outro interesse concorrente a divulgar.

**Editorial review 2019:**

**Tino Münster**, Department of anaesthesiology and intensive care medicine, Hospital Barmherzige Brüder, Regensburg, Germany  
[Tino.Muenster@barmherzige-regensburg.de](mailto:Tino.Muenster@barmherzige-regensburg.de)

*Esta recomendação foi traduzida para o português (08/2020) por:*

**Carlos R Degrandi Oliveira**, Anestesiologista, MD, TSA, MSc; Hospital Guilherme Álvaro, Santos, Brasil  
[degrandi@gmail.com](mailto:degrandi@gmail.com)

---