

Raccomandazioni per l'anestesia in pazienti affetti da

Sindrome di Noonan

Nome della Malattia: Sindrome di Noonan

ICD 10: Q87.1

Sinonimi: -

O. Koblinsky descrisse per la prima volta questa sindrome nel 1883. Il termine "Sindrome di Noonan" invece è stato usato per la prima volta nel 1963 quando Jacqueline Noonan e Dorothy Ehmke descrissero nove bambini con una combinazione di difetti cardiaci congeniti, bassa statura ed aspetto caratteristico. Inizialmente si pensava che questi pazienti rassomigliassero ai pazienti con Sindrome di Turner, malgrado un cariotipo normale. I pazienti con Sindrome di Noonan (NS) presentano caratteristiche anomalie facciali, cardiovascolari, scheletriche e della crescita. La malattia viene trasmessa come tratto autosomico dominante ma la maggior parte dei casi è sporadico, dovuto a mutazioni de novo.



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

Breve descrizione

La sindrome ha un'incidenza stimata tra 1:1000 e 1:2500 senza differenza tra i sessi. Come causa della Sindrome di Noonan sono state individuate mutazioni in vari componenti della via RAS-MAPK [1]. Circa il 50% dei pazienti con Sindrome di Noonan presentano mutazioni del gene PTPN11 che codifica per una proteina chiamata SHP-2. Le mutazioni associate alla Sindrome di Noonan inducono un'attivazione continua della proteina SHP-2 abolendo l'attivazione e la disattivazione in risposta ad altre proteine cellulari. Questa costante attivazione determina un'anomala stimolazione ed up-regulation del segnale di RAS. L'interruzione della regolazione dei sistemi che controllano le funzioni cellulari, come la crescita e la divisione cellulare, causano le caratteristiche anomalie della Sindrome di Noonan attraverso meccanismi non ancora completamente conosciuti. La diagnosi di Sindrome di Noonan è prevalentemente clinica. I criteri diagnostici sono stati suggeriti da Van der Burgt [1]. Oggigiorno le analisi molecolari ci offrono l'opportunità di confermare la diagnosi nella maggior parte dei pazienti. Le caratteristiche cranio-facciali della Sindrome di Noonan includono ipertelorismo, rime palpebrali oblique verso il basso con arcate sopracciliari alte, epicanto, radice nasale infossata con base allargata, labbro superiore carnoso, malocclusione dentale, palato ogivale, micrognazia e pterigium colli. Tra le anomalie cardiache, comunemente presenti, la stenosi della valvola polmonare è la più frequente (50-60% dei casi) seguita dalla cardiomiopatia ipertrofica (20%), difetti del setto interatriale (8%), difetti del setto interventricolare (5%) e pervietà del dotto arterioso (3%). Circa metà dei pazienti con Sindrome di Noonan alterazioni elettrocardiografiche caratterizzate da una deviazione assiale sinistra, un anormale rapporto R/S sulle derivazioni precordiali sinistre ed un'onda Q anormale. Disturbi del ritmo cardiaco possono verificarsi soprattutto nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica. Il ritardo di crescita di solito inizia nel periodo postnatale e la bassa statura è di grado lieve-moderato e proporzionata. Una macrocefalia relativa è frequente. Altre comuni anomalie associate possono includere difficoltà ad alimentarsi durante il periodo neonatale e nell'infanzia, il reflusso gastroesofageo e criptorchidismo. Pectus carinatum o excavatum, cubitus valgus, spina bifida ed altre anomalie vertebrali e costali sono anomalie scheletriche comuni nella Sindrome di Noonan. Comunque non ci sono evidenze che le malformazioni spinali vere (emivertebre e spina bifida) siano correlate ad alterazioni della via RAS.

Le alterazioni dell'emostasi sono frequenti. Gli esami della coagulazione possono mostrare varie anomalie come, ad esempio, un aumento del tempo di protrombina (PTT), del tempo di tromboplastina parziale attivata o del tempo di sanguinamento e alterazioni della conta piastrinica. In circa 25% dei pazienti con Sindrome di Noonan è stata riscontrata una parziale deficienza del fattore XI. Per altri deficit della coagulazione osservati in soggetti con NS (ad esempio bassa attività dei fattori XII e VII, malattia di Von Willebrand, rare deficienze del fattore IX e del fattore II), non è disponibile un'accurata stima della prevalenza. Ulteriori aspetti variabilmente presenti includono ritardo dello sviluppo psicomotorio e cognitivo, anomalie oculari, sintomi dermatologici (ipercheratosi, eczema), linfedema ed anomalie renali. Occasionalmente la Sindrome di Noonan può essere associata a tumori maligni (soprattutto leucemia), disordini mieloproliferativi dell'infanzia, tumori della mandibola (lesioni multiple a cellule giganti), idrocefalo, malformazione di Arnold-Chiari 1 e dislocazione atlanto-occipitale. Il coinvolgimento multi-sistemico rende la gestione anestesiológica di questi pazienti impegnativa.

Chirurgia tipica

Chirurgia cardiaca per la correzione della stenosi polmonare (valvuloplastica polmonare con pallone), cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva, difetti settali ed altri difetti cardiaci, correzione chirurgica del criptorchidismo nei maschi, ptosi palpebrale o pterigium colli; adenoidectomia

e chirurgia orale. Le procedure addominali includono interventi per malrotazione intestinale e taglio cesareo, sebbene la malrotazione intestinale non sia un problema tipico dei pazienti con Sindrome di Noonan. Entrambe queste procedure addominali probabilmente non sono più frequenti rispetto alla popolazione generale. Sebbene sia stato documentato qualche caso di malrotazione intestinale, nessuno di essi è stato riportato nell'epoca della conferma molecolare.

Tipo di Anestesia

In questi pazienti, a seconda del coinvolgimento sistemico, è stato documentato l'uso sia dell'anestesia generale che loco-regionale. Le alterazioni scheletriche come la cifoscoliosi e la lordosi lombare possono rendere complicata l'esecuzione di anestesia loco-regionale in questi pazienti.

Procedure diagnostiche aggiuntive (preoperatorie)

Emoglobina, conta piastrinica, studio della coagulazione (tempo di protrombina, livelli di fattore XI, tempo di tromboplastina parziale, tempo di sanguinamento). Se sono presenti scoliosi e/o pectus excavatum pronunciati, è consigliabile eseguire una radiografia del torace, emogasanalisi e test di funzionalità polmonare. Per quanto riguarda la situazione cardiaca, l'ecocardiografia aiuta a confermare i reperti preoperatori, ad individuare nuove anomalie, permette il monitoraggio intraoperatorio e di valutare l'adeguatezza della riparazione chirurgica.

Accorgimenti particolari riguardo la gestione delle vie aeree

Potenziati difficoltà nella gestione vie aeree in pazienti con Sindrome di Noonan, sono dovute alle anomalie delle vie aeree come il palato ogivale (55-100%), malocclusione dentale (50-67%) e micrognazia (33-43%) nei bambini [2,3]. Tuttavia gli adulti hanno una mandibola normale. Per un'adeguata gestione delle vie aeree tutti i materiali appropriati per l'età del paziente (laringoscopia, maschera laringea, fibroscopia etc), devono essere disponibili. I dispositivi come il videolaringoscopia e il glidescope possono essere d'aiuto. Idealmente, il mantenimento del respiro spontaneo fino a che le vie aeree non siano state messe in sicurezza dovrebbe essere la tecnica di scelta ma questa non è la tecnica ideale nei pazienti pediatrici per cui l'induzione inalatoria o l'induzione endovenosa lenta a boli frazionati sono metodi accettabili per mantenere la ventilazione spontanea.

Accorgimenti particolari per la trasfusione o la somministrazione di emoderivati

Nella Sindrome di Noonan si incontrano spesso i sanguinamenti anomali (epistassi, lievi ecchimosi, menorragie), allungamento del PTT e del tempo di sanguinamento, dovuti alla combinazione variabile di alterazioni del sistema della coagulazione e di difetti piastrinici. Esami specifici possono identificare deficit di vari fattori come dei fattori XI (che è l'alterazione più comune e può richiedere il rimpiazzo del singolo fattore) [4], XII, VIII, IX e II oltre che la malattia di von Willebrand. Il difetto piastrinico è dovuto ad una diminuzione dei megacariociti e splenomegalia. Gravi emorragie postoperatorie sono state descritte nonostante gli esami della coagulazione in vitro e la conta piastrinica fossero normali [3]. I

sanguinamenti che sono stati riscontrati erano dovuti a procedure chirurgiche su tessuti ad elevata concentrazione di attivatore del plasminogeno come l'estrazione dentaria, la tonsillectomia e la chirurgia del naso [5]. La letteratura riporta l'associazione della Sindrome di Noonan con la malattia di von Willebrand in cui, prima dell'intervento è stata somministrata la desmopressina per incrementare la funzionalità piastrinica e i livelli del fattore di von Willebrand. [6]

Accorgimenti particolari per la somministrazione di anticoagulanti

Uno dei casi riportati la Sindrome di Noonan era associato alla malattia di moyamoya bilaterale, resistenza alla proteina C attivata e eterozigosi per la mutazione del fattore V di Leiden [7]. La somministrazione di anticoagulanti (trattamento conservativo) ha permesso di eliminare gli attacchi ischemici transitori. Tuttavia, questa associazione descritto in un singolo caso, è chiaramente una coincidenza. Non c'è evidenza di suscettibilità ad eventi tromboembolici in pazienti con sindrome di Noonan.

Accorgimenti particolari riguardo il posizionamento, il trasporto e la mobilizzazione

Non riportati.

Probabili interazioni tra agenti anestetici e terapia abituale del paziente

Non riportate. I pazienti con malattie cardiache preesistenti possono essere in terapia con diuretici (amiloride, furosemide) o beta bloccanti (propranololo, sotalolo). Gli effetti inotropi negativi dei beta bloccanti possono essere amplificati sotto anestesia.

Procedura anestesiológica

In presenza di un difetto settale non corretto, l'aria all'interno delle siringhe e delle linee di infusione endovenosa deve essere attentamente rimossa.

La profilassi per le endocarditi infettive è raccomandata in presenza di difetti strutturali congeniti del cuore. Le raccomandazioni simili a quelle per le cardiopatie di eziologia diversa.

I caso di associazione di anomalie cardiache (stenosi polmonare e cardiomiopatia ipertrofica) una somministrazione lenta e titolata degli anestetici e un'attenta somministrazione di fluidi assicurano la stabilità cardiaca (minima stimolazione simpatica, minima variazione della frequenza cardiaca, della contrattilità e delle pressioni di riempimento). Riassumendo, i principali obiettivi anestesiológicos sono:

1. Minimizzare l'attivazione simpatica;
2. Evitare l'incremento diretto o riflesso della contrattilità o della frequenza cardiaca;
3. L'espansione del volume intravascolare per evitare l'ipovolemia;
4. Minimizzare riduzioni del post-carico del ventricolo sinistro.

Monitoraggio specifico o aggiuntivo

La pulsossimetria, il monitoraggio invasivo della pressione arteriosa e della pressione venosa centrale (PVC) sono necessari specialmente se è presente la stenosi polmonare. L'ecocardiografia è preziosa nel confermare i reperti preoperatori, per individuare anomalie di nuova insorgenza, per il monitoraggio intraoperatorio e per la valutazione buona riuscita dell'intervento chirurgica nel periodo post-operatorio [8]. Il Bispectral index è uno strumento utile per valutare la profondità dell'anestesia durante l'induzione e il mantenimento.

Possibili complicanze

- L'insufficienza ventricolare destra può essere innescata da un incremento delle resistenze nel circolo polmonare o per eccessiva somministrazione di fluidi endovenosi.
- Le evidenze che l'uso degli anestetici volatili possa causare ipertermia maligna nei pazienti con Sindrome di Noonan sono deboli. L'unico caso descritto manca di dettagli validi [9]. Degno di nota è che la Sindrome di Noonan può essere scambiata per Sindrome di King-Denborough nella quale la tendenza a sviluppare ipertermia maligna è molto alta.
- La grande varietà dei difetti della coagulazione e delle piastrine può essere causa di inaspettate perdite intraoperatorie di sangue. Gli interventi dovrebbero essere eseguiti in un centro dove sangue ed emoderivati (incluso il plasma fresco congelato) sono prontamente disponibili in caso di emergenze emorragiche.

Assistenza postoperatoria

La gestione post-operatoria non è molto differente da quella degli altri pazienti pediatrici. Tuttavia, un'attenzione particolare deve essere rivolta alla riabilitazione cardiopolmonare ed estrema sorveglianza deve essere esercitata durante le prime 24 ore con attenzione ai parametri vitali. Fattori che provocano dolore, ipotensione, ipovolemia, l'ipotermia e aumento del tono simpatico devono essere evitate poiché possono essere altamente dannosi per il sistema cardiopolmonare.

Informazioni riguardo a situazioni di emergenza / diagnosi differenziale

che permettono di distinguere un effetto collaterale di una procedura anestesiológica da sintomi della malattia come per esempio:

Non riportate.

La diagnosi differenziale dovrebbe essere fatto con altre patologie ereditarie legate ad alterazioni della via RAS-MAPK, quali la Sindrome di Costello o la Sindrome Cardio-facio-cutanea [14], oppure la Sindrome di Turner per l'aspetto fenotipico.

Anestesia ambulatoriale

Dovrebbe essere evitata. Può essere presa in considerazione solo per pazienti a basso rischio e interventi chirurgici di minima complessità.

Anestesia ostetrica

L'anestesia per la popolazione ostetrica, coinvolge la complessa interazione tra compromissione della funzione cardiopolmonare, difficoltà della gestione delle vie aeree e difficoltà tecniche nell'anestesia loco-regionale.

La stimolazione simpatica dovuta al dolore del travaglio ed esacerbata da manovre di Valsalva episodiche prolungate, l'aumento del volume ematico durante le contrazioni uterine o la sua riduzione a causa di sanguinamenti possono provocare instabilità emodinamica significativa [10, 11, 12].

La complessità della gestione delle vie aeree in gravidanza dipende sia dalla presenza di vie aeree difficili preesistenti e dall' aumentato rischio di aspirazione.

In presenza di stenosi polmonare, la somministrazione di fluidi è una lama a doppio taglio. L'eccessiva somministrazione di fluidi può precipitare un'insufficienza ventricolare destra. Tuttavia, l'inadeguata idratazione prima dell'anestesia spinale o epidurale, può causare una riduzione eccessiva della gittata del ventricolo destro [13].

Tuttavia, nonostante questi problemi molte donne con Sindrome di Noonan hanno partorito senza alcuna complicanza.

Bibliografia e links esterni

1. Siklar Z, Berberoğlu M. Syndromic Disorders with Short Stature. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2014; 6:18
2. Romano A A, Allanson J E , Dahlgren J , Gelb B D , Hall B, Pierpont M E , Roberts A E, et al. Noonan Syndrome: Clinical Features, Diagnosis, and Management Guidelines. *Pediatrics* 2010;126:746-759
3. Bajwa SJ, Gupta S, Kaur J, Panda A, Bajwa SK, Singh A, Parmar S S, Prasad S. Anesthetic considerations and difficult airway management in a case of Noonan syndrome. *Saudi J Anaesth* 2011;5:345-7
4. Sugar AW, Ezsias A, Bloom A L, Morcos W E. Orthognathic surgery in a patient with Noonan's syndrome. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.*1994;52:421-425
5. Seligsohn V. Factor XI deficiency. *Thromb Haem* 1993;70:68-71
6. Macksey L F, White B. Anesthetic management in a pediatric patient with Noonan syndrome, mastocytosis and von Willebrand disease: A case report. *AANA Journal.*2007; 75(4):261-264
7. Ganesan V, Kirkham FJ: Noonan Syndrome and Moynmoya. *Pediatric Neurology.* 1997; 1(3):256-258
8. Aggarwal V, Malik V , Kapoor P M, Kiran U. Noonan syndrome: An anesthesiologist's perspective. *Annals of Cardiac Anaesthesia.*2011;14(3):214-217
9. Lee CK, Chang BS, Hong YM, et al. Spinal deformities in Noonan syndrome: a clinical review of sixty cases. *J Bone Joint Surg* 2001; 83-A: 1495-1502
10. Oakley D G, McGary K, Limb D G, Oakley C M. Management of pregnancy in patients with hypertrophic cardiomyopathy.*Br.Med.Journal.*1979;1:1749-1750
11. Tessler M J, Hudson R. Pulmonary oedema in two parturients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Can J of Anaesthesia.*1990;37:467-473
12. Gambling D R, Flanagan M L, Huckell V F, Lucas S B, Kim JHK. Anaesthetic management and non invasive monitoring for Caesarian Section in a patient with cardiomyopathy. *Can J of Anaesth.*1987;34:505-508.
13. Dadabhoy ZP, Winnie A P. Regional anaesthesia for Cesarean section in a parturient with Noonan syndrome.*Anesthesiology.*1988;68:636-638
14. Allanson JE. Objective studies of the face of Noonan, Cardio-facio-cutaneous, and Costello syndromes: A comparison of three disorders of the Ras/MAPK signaling pathway. *Am J Med Genet A.* 2016 May 7.

Ultima data di modifica: Febbraio 2015

Queste linee guida sono state preparate da:

Autore

Sukhminder Jit Singh Bajwa Anestesista, Gian Sagar Medical College & Hospital, Ram Nagar, Banur, Punjab, India

sukhminder_bajwa2001@yahoo.com

Co-autore

Rudrashish Haldar, Assistant Professor, Gian Sagar Medical College and Hospital

Peer revision 1

Bronwyn Kerr, Consultant Clinical Geneticist/Honorary Senior Lecturer, Associate Medical Director, Clinical Effectiveness, Central Manchester University Hospitals NHS Foundation Trust, Manchester Academic Health Sciences Centre (MAHSC), Manchester, UK

bronwyn.kerr@cmft.nhs.uk

Peer revision 2

Martin Zenker, Institute of Human Genetics, University Hospital, Magdeburg, Germany

martin.zenker@med.ovgu.de

Translation (EN-IT)

SARNePI Study Group for Rare Diseases

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

Notare prego che queste linee guida non sono state revisionate da un anestesista ma da due esperti della malattia.
