

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)

Informazione: La Sindrome di Angelman (AS) è un disordine neuro-genetico che consiste in un grave ritardo dello sviluppo, disfunzione della motilità e dell'equilibrio, un "atteggiamento felice" come fenotipo comportamentale (frequenti risate/sorrisi, applausi, ecc...) ed una capacità verbale minima o assente (con abilità di comprensione e di comunicazione non verbale migliore rispetto a quella verbale). La AS è associata frequentemente (in più di 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.

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, se causata da una delezione sul cromosoma 15q11.2-13 può associarsi ad una concomitante delezione di GABRA5, GABRB3 e GABRG3 e quindi la produzione dei recettori GABA può essere alterata. Questi recettori GABA anomali sono stati ritenuti responsabili delle risposte imprevedibili ai GABA-agonisti nei pazienti con AS.

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

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 possa essere più appropriato di un altro. Così, l'anestesia bilanciata e l'anestesia totalmente endovenosa sono state usate senza effetti indesiderati, sebbene dovrebbe essere preso in considerazione una variazione della durata degli effetti dei farmaci. Un case report documenta l'utilità della dexmedetomidina come ipnotico nell'anestesia totalmente endovenosa sotto monitoraggio neurofisiologico.

In linea teorica non ci sono controindicazioni all'anestesia loco-regionale. Tuttavia, a causa del ritardo 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, malocclusione dentale e prognatismo, presenti nei pazienti con AS, tendono ad aumentare con l'età. La valutazione di queste anomalie è parte integrante della visita anestesiológica 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 riportati.

Procedura anestesiológica

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

Quando vengono usati miorilassanti, l'antagonismo con anticolinesterasici dovrebbe essere evitato perché potrebbe causare bradicardia. La somministrazione di agenti anticolinesterasici dovrebbe essere sempre accompagnata alla somministrazione di agenti anticolinergici. La bradicardia è stata descritta essere potenzialmente pericolosa per la vita. Il sugammadex potrebbe causare bradicardia ma in linea di massima sembra adatto.

Monitoraggio specifico o aggiuntivo

L'ipotonia muscolare postoperatoria dovrebbe essere prevenuta. È raccomandato il monitoraggio del blocco neuromuscolare per essere sicuri 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 dare origine a 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 un aumento del tono vagale, l'indicazione a procedure in laparoscopia deve 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

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

La complicazione più significativa, potenzialmente letale, in un paziente con AS sottoposto ad anestesia è stata una bradicardia dovuta ad ipertono vagale, seguita da asistolia e risposta ritardata all'atropina. In due studi recenti, non case report, su 13 pazienti e un totale di 31 anestesi (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.

Anestesia ostetrica

Non riportato.

Bibliografia e links esterni

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 Anestesiología Reanimación* 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.

Ultima data di modifica: Aprile 2019

Queste linee guida sono state elaborate da:

Autore

Wilfried Witte, Anesthesista, Università-Hospitale Charité, Berlin, Germania
wilfried.witte@charite.de

Dichiarazione di assenza di conflitto d'interessi: l'autore dichiara assenza di conflitto di interesse, dichiara inoltre di non aver ricevuto compensi per l'elaborazione delle presenti raccomandazioni

Queste raccomandazioni sono state revisionate da:

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

Charles Williams, Pediatria e Genetica Medica, University of Florida, Gainesville, USA
willicx@peds.ufl.edu

Revisione editoriale 2019:

Tino Münster, Dipartimento di Anestesia e Terapia Intensiva, Ospedale Barmherzige Brüder, Regensburg, Germany
Tino.Muenster@barmherzige-regensburg.de

Dichiarazione di assenza di conflitto d'interessi: i revisori dichiarano assenza di conflitto di interesse finanziario e di ogni altro tipo.

Traduzione al italiano

Gruppo di Studio Anestesia e Malattie Rare, SARNePI, Italia
