

Doporučení pro vedení anestezie u syndromu Noonanové

Název nemoci: Noonanové syndrom

ICD 10: Q87.1

Synonyma: -

Souhrn o nemoci: O. Koblinsky poprvé popsal tento syndrom v roce 1883. Termín „syndrom Noonanové“ byl poprvé použit v roce 1963, když Jacqueline Noonan a Dorothy Ehmke popsaly devět dětí s kombinací vrozené srdeční vady, nízké postavy a charakteristického vzhledu. Původně se zdálo, že tito pacienti se podobají pacientům s Turnerovým syndromem, přestože mají normální karyotyp. Pacienti se syndromem Noonanové (NS) mají obvykle charakteristické abnormality obličeje, kardiovaskulárního systému a skeletu/růstu. Toto onemocnění je přenášeno jako autozomálně dominantní rys, ale většina případů je sporadická kvůli de novo mutacím.

Medicína se stále vyvíjí



Možná nové znalosti

Každý pacient je jedinečný

Možná špatná diagnóza



Více informací o nemoci, referenčním centru a organizační informace naleznete na webu Orphanet: www.orpha.net

Popis syndromu

Incidence byla odhadnuta na 1: 1 000 až 1: 2 500 bez převahy jednoho pohlaví. Je známo, že mutace v různých složkách signální dráhy RAS-MAPK (*poznámka překladatele: RAS = rat sarcoma, historicky první onkogen popsany v humánní onkologii; MAPK = mitogen activated protein kinase*) způsobují syndrom Noonanové [1]. Přibližně 50 % pacientů se syndromem Noonanové má mutace v genu PTPN11, který kóduje protein nazývaný SHP-2. Mutace spojené se syndromem Noonanové způsobují, že protein SHP-2 je nepřetržitě aktivní, místo zapínání a vypínání v reakci na jiné buněčné proteiny. Tato konstantní aktivace vede k aberantní aktivaci a up-regulaci RAS signalizace, a narušuje tak regulaci systémů, které kontrolují buněčné funkce, jako je růst a dělení, a vede k abnormálním rysům společným pro Noonanové syndrom pomocí mechanismů, které nejsou zcela pochopeny.

Diagnóza syndromu Noonanové je primárně klinická. Diagnostická kritéria byla navržena Van der Burgtem [1]. V dnešní době molekulární testování nabízí příležitost potvrdit diagnózu u většiny pacientů. Kraniofaciální rysy syndromu Noonanové zahrnují hypertelorismus, palpebrální fisury směřující šikmo dolů s vysoko klenutým obočím, epikanty, snížený nosní kořen se širokou nosní bází, plný horní ret, zubní malokluzi, vysoce klenuté patro, mikrognacii a široký krk s pruhu. Obvykle se vyskytují srdeční anomálie, jako je stenóza plicní chlopně (nejčastěji 50–60 %), hypertrofická kardiomyopatie (20 %), defekty síňového septa (8 %), defekty komorového septa (5 %) a perzistentní ductus arteriosus (3 %). Přibližně polovina pacientů se syndromem Noonanové má neobvyklý elektrokardiografický obraz charakterizovaný odchylkou levé osy, abnormálním poměrem R/S v levých prekordiálních elektrodách a abnormální Q vlnou. Poruchy srdečního rytmu se mohou vyskytnout zejména u pacientů s hypertrofickou kardiomyopatií (HCM). K zpoždění růstu obvykle dochází postnatálně a nízká postava je mírného až středního stupně se zachovanými proporcemi. Relativní makrocefalie je častá. Jiné běžně spojené anomálie mohou zahrnovat potíže s krmením u kojenců a malých dětí, gastroezofageální reflux a kryptorchismus u mužů. Pectus carinatum nebo excavatum, cubitus valgus, spina bifida a další anomálie obratlů a žeber jsou běžné skeletální změny u syndromu Noonanové. Neexistuje však žádný důkaz, že skutečné spinální malformace (hemivertebrae a spina bifida) jsou doopravdy spojeny s RASopatiemi.

Abnormální krvácení je častým doprovodem. Koagulační výsledky mohou vykazovat různé abnormality, jako je prodloužený protrombinový čas (PTT), aktivovaný parciální tromboplastinový čas, počet krevních destiček nebo doba krvácení. U přibližně 25 % jedinců se syndromem Noonanové bylo hlášeno, že trpí parciálním deficitem faktoru XI, ale byly pozorovány i různé jiné koagulační deficity, u nichž není k dispozici přesný odhad prevalence (např. nízká aktivita faktoru XII a faktoru VIII, onemocnění von Willebrand, vzácně nedostatky faktoru IX a faktoru II). Mezi další proměnné patří deficit psychomotorického a kognitivního vývoje, oční abnormality, dermatologické příznaky (hyperkeratóza, ekzém), lymfedém a renální anomálie. Občas může být syndrom Noonanové spojen s malignitami (zejména s leukémií), přechodnou myeloproliferativní poruchou kojeneckého věku, nádory čelistí (mnohočetné léze giant cells = obřích buněk), hydrocefalem, Arnold-Chiari I malformací a atlanto-axiální dislokací. Díky postižení více systémů je anesteziologická léčba těchto pacientů náročná.

Typické výkony

Kardiochirurgie pro korekci plicní stenózy (balónková angioplastika plicní chlopně), hypertrofické obstrukční kardiomyopatie, defektů septa nebo jiné srdeční vady, chirurgická korekce kryptorchismu u mužů, oční ptóza nebo pterygium colli; adenotomie a orální chirurgie. Břišní výkony zahrnují chirurgický zákrok pro malrotaci střeva a císařský řez. Malrotace střeva však není typickým problémem u noonanovských pacientů. Oba tyto břišní

výkony pravděpodobně nejsou častější než v běžné populaci. Přestože bylo zdokumentováno několik případů malrotace, žádný z nich nebyl uváděn v éře molekulárního diagnostiky.

Typ anestezie

Použití celkové anestezie i regionální anestezie bylo v této populaci pacientů zdokumentováno v závislosti na systémovém postižení. Defekty skeletu, jako je kyfaskolióza a bederní lordóza, mohou u těchto pacientů komplikovat regionální anesteziologické techniky.

Nezbytná doplňková předoperační vyšetření (vedle standardní péče)

Hemoglobin, počet krevních destiček, koagulační testy (zejména protrombinový čas a hladiny faktoru XI, aktivovaný parciální tromboplastinový čas, počet krevních destiček a doba krvácení). Pokud je přítomna skolióza a / nebo významný pectus excavatum, je třeba provést rentgen hrudníku, arteriální Astrup a plicní funkční testy. Echokardiografie pomáhá při potvrzování předoperačních nálezů, odhalování nových anomálií, intraoperačním sledování a při posuzování přiměřenosti chirurgické korekce.

Zvláštní příprava na zajištění dýchacích cest

Potenciál pro potíže s dýchacími cestami u Noonanové syndromu existuje v důsledku aberací v dýchacích cestách, jako je vysoký patrový oblouk (55–100 %), malokluze zubů (50–67 %), mikrognacie (33–43 %) u dětí [2,3]. Dospělí však mají normální bradu. Adekvátní příprava managementu dýchacích cest vyžaduje povinnou dostupnost věkově specifických pomůcek k zajištění dýchacích cest, jako jsou laryngoskopy, laryngeální masky a flexibilní fibrooptické bronchoskopy. Nápomocná mohou být i zařízení, jako jsou videolaryngoskopy. V ideálním případě by mělo být upřednostňováno udržování spontánního dýchání, dokud nejsou zajištěny dýchací cesty, ale protože technika awake intubace není u pediatrických pacientů ideální, jsou inhalační indukce nebo pomalá intravenózní indukce přijatelnými metodami pro udržení spontánní ventilace.

Zvláštní příprava před podáním krevních derivátů

Při syndromu Noonanové se často setkáváme s abnormálním krvácením (epistaxe, snadně vznikající modřiny, menorrhagie), prodlouženým PTT a časem krvácení v důsledku proměnlivé kombinace narušeného koagulačního systému a defektů destiček. Specifické testování může odhalit nedostatek různých faktorů, jako je faktor XI (nejčastější a může vyžadovat substituci) [4], faktoru XII, faktoru VIII, faktoru IX, faktoru II a von Willebrandovy choroby. Defekty krevních destiček se vyskytují v důsledku poklesu megakaryocytů a splenomegalie. Po operaci bylo popsáno těžké pooperační krvácení navzdory normálním in vitro koagulačním testům a počtu krevních destiček [3]. Bylo zjištěno, že ke krvácení dochází při chirurgických výkonech v tkáních s vysokým obsahem aktivátorů plasminogenu, jako jsou zubní extrakce, tonzilektomie a nosní chirurgie [5]. Bylo popsáno spojení syndromu Noonanové s von Willebrandovou chorobou, v důsledku čehož byl předoperačně podán desmopresin ke zvýšení funkce krevních destiček a von Willebrandova faktoru [6].

Zvláštní příprava před zahájením antikoagulace

V jednom z hlášených případů byl syndrom Noonanové spojen s bilaterálním onemocněním Moyamoya spojeným s rezistencí k aktivovanému proteinu C, a rovněž s heterozygotní mutací faktoru V Leiden [7]. Antikoagulace (konzervativní léčba) pomohla odstranit transientní ischemické ataky. Jedná se však o popis jednoho případu a toto sdružení může být náhodné. U syndromu Noonanové neexistuje důkaz obecné náchylnosti k tromboembolismu.

Zvláštní opatření při polohování, transportu a mobilizaci pacienta

Nejsou hlášeny.

Interakce chronické medikace a anesteziologických agens

Preexistující kardiální postižení pacientů mohou vyžadovat podávání diuretik (amilorid, furosemid) nebo beta blokátorů (propranolol, sotalol). Negativní inotropní účinek beta blokátorů může být v anestezii zvýrazněn.

Anesteziologický postup

Pokud je přítomen defekt srdečního septa, měl by být z intravenózních hadiček a stříkaček pečlivěji než jindy odstraněn vzduch [6].

Profylaxe infekční endokarditidy se také doporučuje u existujících strukturálních defektů srdce. Doporučení jsou podobná jako u srdečních anomálií jiných etiologií.

Sdružení srdečních anomálií (konkrétně plicní stenózy a HCM) vyžaduje pomalé a titrované podávání anestetik s minimálním kardiodepresivním účinkem (minimální sympatická stimulace a minimální změny srdeční frekvence, kontraktility a tlaků při plnění) spolu s opatrným podáváním tekutin. Hlavní anesteziologické cíle lze shrnout takto:

- 1) minimalizovat sympatickou aktivaci
- 2) vyhnout se přímému nebo reflexnímu zvýšení kontraktility nebo srdečního pulsu
- 3) zvýšit intravaskulární objem, aby se zabránilo hypovolémii
- 4) minimalizovat pokles afterloadu levé komory

Zvláštní či doplňující monitorace

Pulzní oxymetrie, invazivní sledování arteriálního tlaku a monitorování centrálního venózního tlaku (CVP) je nezbytné, zejména pokud je přítomna plicní stenóza. Echokardiografie je neocenitelná při potvrzování předoperačních nálezů, detekci nových počátečních anomálií,

intraoperačního sledování a posuzování přiměřenosti korekce v pooperačním období [8]. Bispektrální index lze také použít k měření hloubky anestezie během její indukce a v průběhu.

Možné komplikace

Selhání pravé komory může být vyvoláno zvýšením plicního vaskulárního odporu nebo nadměrným podáním intravenózních tekutin.

Důkazy podporující rozvoj maligní hypertermie inhalačními anestetiky u pacientů se syndromem Noonanové jsou slabé. K dispozici je pouze jeden údajný případ, o kterém nejsou známy podrobnosti [9]. Poznámka: Noonanové syndrom lze zaměnit za syndrom King-Denborough, který má vysokou tendenci k rozvoji maligní hypertermie.

Velké množství koagulačních a destičkových defektů může způsobit peroperačně neočekávané ztráty krve. Operativa by měla být prováděna v centru, kde jsou k dispozici vhodné krevní deriváty (včetně FFP) pro okamžité použití k řešení mimořádných krvácivých komplikací.

Pooperační péče

Pooperační péče se příliš neliší od běžného pediatrického pacienta. Zvláštní pozornost je však třeba věnovat kardiorepirační rehabilitaci a během prvních 24 hodin by měla být věnována mimořádná pozornost vitálním funkcím. Faktorům vyvolávajícím bolest, hypotenzi, hypovolémii, podchlazení a sympatickou stimulaci je třeba se vyvarovat, protože mohou zhoršovat funkci kardiopulmonálního systému.

Akutní komplikace spojené s nemocí a její vliv na průběh a zotavení z anestezie

způsobené vlastní nemocí poskytující nástroj k rozlišení mezi vedlejším účinkem anestetického zákroku a projevem nemocí, např.:

Nejsou hlášeny.

Ambulantní anestezie

Je třeba se jí vyhnout. Lze se o ní pokusit (pokud vůbec) u nízké rizikových pacientů a operací.

Porodnická anestezie

Anesteziologická péče u těhotných pacientek zahrnuje komplexní sadu tangovaných kardiopulmonálních funkcí, obtížného zajištění dýchacích cest a technických komplikací regionální anestezie.

Sympatická stimulace v důsledku porodních bolestí, která se zhoršuje epizodickým prodlouženým Valsalvovým manévrem, zvýšení krevního objemu během kontrakcí dělohy nebo jeho snížení při krvácení mohou způsobit významnou hemodynamickou nestabilitu [10,11, 12].

Složitost managementu dýchacích cest v těhotenství se umocňuje v přítomnosti již existujících obtížných dýchacích cest s dalším rizikem aspirace.

V přítomnosti plicní stenózy je podávání tekutin dvojsečné. Nadměrné podávání tekutin může způsobit selhání pravé komory. Nicméně nedostatečná hydratace před subarachnodiálním nebo epidurálním blokem může způsobit nadměrné snížení výdeje pravé komory [13].

Nicméně, i přes tyto vady, mnoho žen se syndromem Noonanové porodilo bez jakýchkoli komplikací.

Reference:

1. Siklar Z, Berberoğlu M. Syndromic Disorders with Short Stature. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2014 ; 6: 1–8
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; I(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

Datum poslední úpravy: Únor 2015 (přeloženo červenec 2020)

Toto doporučení bylo připraveno:

Autoři

Sukhminder Jit Singh Bajwa, Anaesthesiologist, Gian Sagar Medical College & Hospital, Ram Nagar, Banur, Punjab, India
sukhminder_bajwa2001@yahoo.com

Spoluautor

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

Prohlášení: Autoři **nemají** žádný finanční ani jiný konkurenční zájem na zveřejnění. Příprava tohoto doporučení nebyla honorována.

Toto doporučení bylo recenzováno:

Recenzenti

Recenzent 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

Recenzent 2

Martin Zenker, Institute of Human Genetics, University Hospital, Magdeburg, Germany
martin.zenker@med.ovgu.de

Vezměte prosím na vědomí, že tento doporučený postup nebyl recenzován anesteziologem, ale dvěma odborníky na daný syndrom.

Prohlášení: Recenzenti neměli žádný finanční ani jiný prospěch z provedení recenze.

Toto doporučení bylo přeloženo do českého jazyka:

Překladatel:

Martina Klincová, anesteziolog, Klinika dětské anesteziologie a resuscitace Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno, Česká republika
klincova.martina@smi.cz

Editoři českého překladu

Martina Kosinová, **Martin Vavřina**, **Martina Klincová**, **Petr Štourač**, Klinika dětské anesteziologie a resuscitace, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno, Česká republika, **Olga Smékalová**, Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Fakultní nemocnice Plzeň a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Plzni, Plzeň, Česká republika

Záštita překladu do českého jazyka:

<https://www.csarim.cz/>

<https://www.akutne.cz/>