

Raccomandazioni per l'anestesia

Sindrome di Phelan-McDermid

Nome della Malattia: Sindrome di Phelan-McDermid

ICD 10: Q 93.5

Sinonimi: Sindrome da delezione 22q13.3, Sindrome da delezione del cromosoma 22q13.3, Delezione Sindrome 22q13. Monosomia 22q13.3.

Sintesi della malattia: La sindrome di Phelan-McDermid (PMS), sindrome da delezione 22q13, è una malattia genetica causata dalla delezione dell'estremità terminale del cromosoma 22 o dalla mutazione del gene SHANK3. Le alterazioni genetiche che causano la PMS variano da persona a persona e possono derivare da una mutazione de novo o essere ereditate (autosomica dominante). Possono verificarsi: ritardo dello sviluppo globale, disabilità intellettiva di varia entità, autismo o comportamento autistico, ipotonia, epilessia, assenza o grave ritardo del linguaggio, reflusso gastroesofageo, sindattilia, anomalie genito-urinarie, anomalie strutturali cerebrali come la microcefalia e caratteristiche facciali distintive con possibile stenosi tracheale. Il microarray cromosomico è il metodo più comune per diagnosticare la sindrome di Phelan-McDermid. L'ibridazione in situ con fluorescenza (FISH) può rilevare delezioni più grandi. Se si sospetta una diagnosi di sindrome di Phelan-McDermid, ma non viene rilevata alcuna delezione di 22q13 attraverso il microarray, il sequenziamento mirato del DNA può rilevare mutazioni del gene SHANK3.

Le anomalie mitocondriali, in particolare quelle relative all'attività dei complessi I e IV, potrebbero spiegare alcune variazioni fenotipiche nei soggetti affetti da PMS.



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

I pazienti possono presentarsi a diverse età, per diversi tipi di interventi chirurgici/procedure ed esami come: la risonanza magnetica, la TAC, l'otorinolaringoiatria o la chirurgia plastica, lo studio della risposta evocata uditiva del tronco encefalico (BAER), l'urologia e la chirurgia dentale, tra molti altri.

Tipo di anestesia

Ogni paziente deve essere valutato su base individuale. La gestione anestesiológica dei pazienti affetti dalla sindrome di Phelan-McDermid può essere complicata da problemi alle vie aeree quali difficoltà nella laringoscopia secondaria a caratteristiche dismorfiche (microcefalia, sinofria, ipoplasia della parte centrale del viso, ipertelorismo) e un possibile palato ogivale. È stata descritta la stenosi tracheale. Possono essere presenti reflusso gastroesofageo e problemi di deglutizione. È necessario pianificare un'attenta valutazione e gestione delle possibili difficoltà delle vie aeree. In presenza di difficoltà delle vie aeree, si raccomanda vivamente l'induzione dell'anestesia con mantenimento della ventilazione spontanea e intubazione tracheale in condizioni di sicurezza.

I pazienti affetti dalla sindrome di Phelan-McDermid presentano solitamente un ritardo dello sviluppo globale, ipotonia e possibili convulsioni. Hanno comunemente un comportamento simile all'autismo (masticare/mordicchiare e digrignare i denti sono comportamenti comuni) con assenza o grave ritardo del linguaggio.

È stata descritta una diminuzione della sensibilità al dolore nei pazienti affetti dalla sindrome di Phelan-McDermid. Negli studi condotti su modelli animali della sindrome di Phelan-McDermid è stata documentata una maggiore sensibilità agli anestetici. La scelta e il dosaggio dei farmaci anestetici devono essere adeguati di conseguenza.

I pazienti affetti dalla sindrome di Phelan-McDermid possono essere predisposti ad un aumento della temperatura corporea secondario a diminuzione della sudorazione. È necessario prestare particolare attenzione al mantenimento di un adeguato livello di idratazione e normotermia. È necessario prestare particolare attenzione al posizionamento del paziente in relazione al rischio di convulsioni.

Uno studio recente suggerisce che la disfunzione mitocondriale, misurata dall'attività anomala del complesso della catena di trasporto degli elettroni, possa interessare una parte significativa delle persone affette da PMS.

Esami preoperatori aggiuntivi necessari (oltre agli standard)

L'esame preoperatorio deve essere condotto in modo approfondito per tenere conto delle patologie concomitanti. È necessario valutare lo stato neurologico/mentale di base e le deformità facciali. Prima di iniziare la terapia anestetica è necessario raccogliere informazioni sul miglior approccio da adottare per affrontare i problemi comportamentali e di comunicazione. La valutazione delle vie aeree e la presenza di reflusso gastroesofageo devono essere effettuate prima dell'intervento. I pazienti affetti dalla sindrome di Phelan-McDermid possono presentare problemi cardiaci e respiratori, oltre a problemi immunologici. Si raccomanda di eseguire un'imaging cerebrale di base per verificare la presenza di cisti aracnoidee e prestare attenzione ai sintomi di un possibile aumento della pressione intracranica con valutazione da parte di un neurologo. Il linfedema può comparire

nell'adolescenza o nell'età adulta. È necessario determinare la presenza di problemi renali. La valutazione preoperatoria dovrebbe includere la valutazione di possibili anomalie renali/urinarie associate.

Il tipo, la frequenza e la gravità delle crisi epilettiche devono essere documentati e il trattamento deve essere ottimizzato prima dell'intervento. La tolleranza al dolore deve essere valutata il più possibile intervistando la famiglia o esaminando le cartelle cliniche precedenti. Anche la tendenza al surriscaldamento e alla diminuzione della sudorazione deve essere documentata il più possibile intervistando la famiglia.

I pazienti affetti da PMS possono essere colpiti da disfunzioni mitocondriali e l'anestesia deve essere pianificata di conseguenza.

Accorgimenti particolari riguardo la gestione delle vie aeree

Valutazione accurata per intubazione tracheale difficile secondaria a caratteristiche dismorfiche. La presenza di deformità facciali e mandibolari e una possibile stenosi tracheale possono causare difficoltà nella ventilazione con maschera e nel mantenimento delle vie aeree.

Accorgimenti particolari riguardo la trasfusione di sangue

Nessuno segnalato.

Accorgimenti particolari per la somministrazione di anticoagulanti

Nessuno segnalato.

Accorgimenti particolari per il posizionamento, il trasporto e la mobilizzazione

Il ritardo dello sviluppo e il comportamento autistico possono richiedere assistenza nella mobilizzazione e nel trasporto. È indicata la prevenzione del rischio di lesioni dovute a convulsioni e un posizionamento accurato a causa dell'ipotonia.

Interazioni tra malattia e farmaci per l'anestesia

Non sono note interazioni tra gli agenti anestetici e i farmaci assunti a lungo termine dal paziente. Tuttavia, particolari considerazioni farmacologiche relative a questa sindrome riguardano il possibile coinvolgimento di organi vitali/tratto urologico che potrebbero alterare la clearance dei farmaci. La diminuzione della sudorazione e il surriscaldamento possono anche influire sulla gittata cardiaca e sullo stato di idratazione. L'uso concomitante di farmaci antiepilettici può indurre il metabolismo di alcuni farmaci anestetici. Una diminuzione della sensibilità al dolore/aumento della sensibilità agli anestetici è stata documentata in studi su animali con un modello genetico della sindrome di Phelan-McDermid. Si raccomanda un attento dosaggio dei farmaci antidolorifici a causa della diminuzione della sensibilità al dolore.

Procedura anestesiológica

Considerazione e preparazione per una possibile difficoltà nelle vie aeree. Possibilità di convulsioni.

Monitoraggio particolare o supplementare

Precauzioni speciali da adottare nella titrazione dei farmaci da somministrare, in particolare degli analgesici, in considerazione della coesistenza di una ridotta sensibilità al dolore con possibile agitazione secondaria a problemi comportamentali.

Possibili complicanze

Particolare attenzione ai seguenti punti: potenziali difficoltà respiratorie/lesioni dovute ad agitazione/ipertermia da surriscaldamento. SNC (convulsioni); problemi urinari. Sopravalutazione o sottovalutazione del dolore secondario a diminuzione della sensibilità al dolore con possibile agitazione secondaria a problemi comportamentali e incapacità di comunicare secondaria a ritardo cognitivo/del linguaggio. Possibile disfunzione mitocondriale.

Assistenza postoperatoria

Documentazione e stabilizzazione: pervietà delle vie aeree, stabilità emodinamica.

Gestione delle convulsioni, gestione dell'agitazione e del dolore come descritto sopra.

Posizionamento secondario a ipotonia o agitazione.

Prevenzione delle perturbazioni termiche e dello stato di idratazione secondario a diminuzione della sudorazione.

Problemi acuti dovuti alla malattia e l'effetto su anestesia e risveglio

La diagnosi differenziale comprende sindromi associate a ipotonia, ritardo dello sviluppo, ritardo del linguaggio e/o comportamento di tipo autistico (Prader-Willi, Angelman, Williams, Smith-Magenis, X fragile, Sotos, sindrome FG, sindromi tricornofalangea e velocardiofaciale, disturbi dello spettro autistico e paralisi cerebrale).

Anestesia ambulatoriale

Ogni paziente deve essere valutato attentamente per verificare la presenza di comorbidità e/o problemi alle vie aeree. L'anestesia e l'intervento chirurgico devono essere eseguiti in una struttura medica in grado di gestire potenziali complicazioni.

Anestesia ostetrica

Non sono stati condotti studi sulla fertilità che escludano la possibilità di riproduzione. Le donne affette dalla sindrome di Phelan-McDermid attraversano la pubertà e iniziano ad avere il ciclo mestruale all'età normale. L'anestesia e gli interventi chirurgici devono essere eseguiti in una struttura medica in grado di affrontare potenziali difficoltà e complicazioni.

Riferimenti

1. Phelan MC, Stapleton GA, Rogers RC. Deletion 22q13 Syndrome (Phelan-McDermid Syndrome), in: *The Management of Genetic Syndromes*, in press, 2005
2. Havens JM, Visootsak J, Phelan MC, Graham JG. 22q13 deletion syndrome: an update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr* 2004;43:43–53
3. Ishmael HA, Cataldi D, Begleiter ML, Pasztor LM, Dasouki MJ, Butler MG. Five new subjects with ring chromosome 22. *Clin Genet* 2003;63:410–414
4. Luciani JJ, de Mas P, Deptris D, Mignon-Ravix C, Bottani A, Prieur M, et al. Telomeric 22q13 deletions resulting from rings, simple deletions, and translocations: cytogenetic, molecular, and clinical analyses of 32 new observations. *J Med Genet* 2003;40:690–696
5. Manning MA, Cassidy SB, Clericuzio C, Cherry AM, Schwartz S, Hudgins L, et al. Terminal 22q deletion syndrome: a newly recognized cause of speech and language disability in the autism spectrum. *Pediatrics* 2004;114:451–457
6. Phelan, MC: Prenatal diagnosis of mosaicism for deletion 22q13.3, *Prenat Diagn* 2001;21:1100
7. Praphanphoj V, Goodman BK, Thomas GH, Raymond GV: Cryptic subtelomeric translocations in the 22q13 deletion syndrome. *J Med Genet* 2000;37:58–61
8. Prasad C, Prasad AN, Chodirker BN, Lee C, Dawson AK, Jocelyn LJ, et al. Genetic evaluation of pervasive developmental disorders: the terminal 22q13 deletion syndrome may represent a recognizable phenotype. *Clin Genet* 2000;57:103–109
9. Wilson HL, Wong ACC, Shaw SR, Tse WY, Stapleton GA, Phelan MC, et al. Molecular characterization of the 22q13 deletion syndrome supports the role of haploinsufficiency of SHANK3/PROSAP2 in the major neurological symptoms. *J Med Genet* 2003;40:575–584
10. Bragado Domingo J, Rodríguez Rodríguez FB, Park JY, Calle Ortiz M, Itza Barranco M, Ayala Ortega JL. Rare diseases, an anesthetic challenge. Report of one case of Phelan-McDermid syndrome. *Eur J Anaesthesiol* 2018;35(e-Suppl56):28
11. Abdallah C. Same day surgery for a pediatric patient with multiple genetic syndromes. MC1002. Presented at the ASA annual meeting 2016, Chicago, IL, Oct. 22, 2016
12. Phelan K, McDermid HE. The 22q13.3 Deletion Syndrome (Phelan-McDermid Syndrome). *Mol Syndromol* 2012;2:186–201
13. Li C, Schaefer M, Gray C, Yang Y, Furmansky O, Liu S, et al. Sensitivity to isoflurane anesthesia increases in autism spectrum disorder Shank3+/ Δ c mutant mouse model. *Neurotoxicol Teratol* 2017;60: 69–74.
14. Frye RE, et al. Mitochondrial Dysfunction may explain symptom variation in Phelan-McDermid Syndrome. *Sci Rep* 2016;6:19544. DOI: 10.1038/srep19544.

Ulteriori informazioni

- <https://omim.org/entry/606232>
- [https://www.orpha.net/consor/cgibin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=10630&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=PhelanMcDermidsyndrome&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Monosomy22q133&title=Monosomy%2022q13.3&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgibin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=10630&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=PhelanMcDermidsyndrome&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Monosomy22q133&title=Monosomy%2022q13.3&search=Disease_Search_Simple)
- <https://rarediseases.org/rare-diseases/phelan-mcdermid-syndrome>
- Phelan-McDermid Syndrome Foundation (PMSF). www.pmsf.org
- Asociación Española Phelan-McDermid. www.22q13.org.es.

Data dell'ultima modifica: **Aprile 2022**

Questa raccomandazione è stata redatta da:

Autore

Claude Abdallah, MD, MSc Anaesthesiologist, Children's National Health System, Washington DC, USA
cabdalla@cnmc.org

Divulgazione/Informativa L'autore no ha interessi finanziari o altri interessi concorrenti da divulgare. Questa raccomandazione non è stata finanziata.

Questa raccomandazione è stata esaminata da:

Revisori

Roger A. Johns, Anaesthesiologist, Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore
rajohns@jhmi.edu

Carlos Errando, Anaesthesiologist, Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, Spain
errando013@gmail.com

Ana Gimeno, Anesthesiologist. Hospital General Universitario de Castellón, Castellón, Spain
anagimeno.gimeno@gmail.com

Revisione editoriale 2022

Tino Münster, Anaesthesiologist, Department of anaesthesiology and intensive care medicine, Hospital Barmherzige Brüder, Regensburg, Germany
Tino.Muenster@barmherzige-regensburg.de

Divulgazione/Informativa I revisori non hanno interessi finanziari o altri interessi concorrenti da dichiarare.

Si prega di notare che questa raccomandazione non è stata esaminata da un anestesista e da un esperto di malattie, ma da due anestesisti.

Traduzione (EN-IT)

Karl Matteo Meggiolaro, Anaesthesiologist, Department of Anaesthesiology, Philipps-Universität Marburg, Hessen, Germany

Dichiarazione di assenza di conflitto d'interessi: Il traduttore dichiara assenza di conflitti di interesse di tipo finanziario o altro.