

Rizika anestezie u dětí s Angelmanovým syndromem

Hladíková Andrea¹, Olos Tomáš², Hladík Michal², Šilhánová Eva¹

¹Oddělení lékařské genetiky, FN Ostrava

²Klinika dětského lékařství FN Ostrava a LF Ostravské univerzity

Souhrn

Autoři upozorňují na problematiku anestezie u dětí s Angelmanovým syndromem (vzácné geneticky podmíněné onemocnění projevující se mentální retardací, epilepsií, poruchami koordinace a rovnováhy, ataktickou chůzí, třesem končetin, poruchami řeči a chování – až nezvladatelným smíchem, mikrocefalií, plagiocefalií, prominencí dolní čelisti, chybným utvářením zubů, někdy makroglosií, hypopigmentací kůže a vlasů, poruchami polykání). U těchto dětí je reakce na anestezii nepředvídatelná, existuje riziko možné vagové hypertonie až asystolie a poruchy srdečního rytmu. U dětí s Angelmanovým syndromem se popisuje i neočekávaná reakce na bolest a problémy ve fázi zotavování po anestezii.

Klíčová slova: Angelmanův syndrom – rizika anestezie – obtížná intubace – vagotonie

Abstract

Risks of anaesthesia in children with Angelman syndrome

The authors would like to make you aware of the unpredictable effects of anaesthetic agents in children with Angelman syndrome (a rare neuro-genetic disorder characterized by intellectual and developmental disability, epilepsy, sleep disturbance, seizures, jerky movements – especially hand-flapping, frequent laughter or smiling, usually a happy demeanour, microcephaly, plagiocephaly, prominent mandible, wide mouth, wide-spaced teeth, hypopigmentation, tongue thrusting, suck/swallowing disorders). Especially vagal hypertonia resulting in cardiac rhythm disturbances and asystole should be considered in the peri-operative care of these patients. Their recovery may be unpredictable and complicated.

Keywords: Angelman syndrome – anaesthetic risk – difficult airway – vagal hypertonia

Anest. intenziv. Med., 23, 2012, č. 4, s. 183–187

Úvod

Se zaváděním stále přesnějších cytogenetických a molekulárněgenetických metod přibývá dětských pacientů s jasně stanovenou genetickou diagnózou, se kterými se pak ve své praxi setkávají různí konzi-liární specialisté.

Na Oddělení lékařské genetiky v Ostravě bylo dosud na úrovni DNA potvrzeno celkem 9 dětí s Angelmanovým syndromem. Rodiče dětí v Ostravě založili i občanské sdružení na pomoc a podporu rodinám s tímto postižením (www.angelman.cz). Celorepubli-kový registr nemocných ale neexistuje. Dosud bylo diagnostikováno několik desítek dětí, ale podle odha-du jich žije v České republice 300–600.

Během anestezie jsou tyto děti vystaveny zvýšené-mu riziku život ohrožujících komplikací.

Co je Angelmanův syndrom

Angelmanův syndrom (AS) je relativně vzácná ge-netická porucha s incidencí 1 : 10000 až 1 : 30000, která je způsobena chybějícím genetickým materiá-lem na dlouhém raménku 15. chromozomu v úseku 15q11-q13 [1]. Výskyt syndromu je ale ve skutečnos-ti mnohem vyšší. Mnoho pacientů je skryto za popis-nou diagnózou mentální retardace nebo dětské moz-kové obrny bez objasnění přesné molekulárněgene-tické či cytogenetické podstaty jejich onemocnění.

První popis Angelmanova syndromu se datuje do r. 1965. Britský pediatr Harry Angelman (1915–1996) tehdy rozpoznal a popsal podobné klinické příznaky u 3 dětí (zejména typické pohyby loutky, podle toho i název „happy puppet syndrome“). Pro světlý kolorit kůže, světlé vlasy a celkově šťastný vzhled se použí-

vá v současnosti i název „Angel children“ – andělské děti. Nejčastější příznaky podle frekvence výskytu jsou uvedeny v tabulce 1. U dětí s AS (obr. 1, 2, 3) se popisuje hypopigmentace s bledým koloritem kůže a světlými vlasy. Pohybově je kromě trhané typické chůze loutky i výrazná ataxie, někdy křeče a až u 90 % dětí epileptické záchvaty s charakteristickým EEG nálezem. Děti s AS bývají opakovaně hospitalizované, zejména pro epilepsii a komplikace, které jsou s ní spojené. Děti jsou excitabilní, mají hand flapping (mávání rukama), těžké poruchy učení při mentální retardaci a abnormální emoční ladění se záchvaty nezvladatelného a neopodstatněného smíchu nebo výbuchy vzteku. Děti s AS mají velmi kladný vztah k vodě – milují vodu, rády se koupou, hrají si s tekoucí vodou, nelze je od vody odvést. Časté jsou u nich poruchy řečového projevu až neschopnost mluvit. Popisuje se inverzní rytmus spánku a bdění. Typické jsou anomálie kostí lebky a dysmorfní rysy v obličeji: mikrocefalie, plagiocefalie, prominující brada, hluboko posazené oči. Mohou mít strabismus. Někdy nalézáme větší jazyk (makroglossie), spojený s hypersalivací, pootevření úst a opakované mimovolní pohyby s plazením jazyka. U malých dětí jsou časté poruchy pití a polykání. Dochází k poruchám utváření zubů a deformitám zubního oblouku. V pozdějším věku pak může nastat porucha růstu a skolióza [1], až ztráta schopnosti chůze.

Velmi častou indikací k anestezii jsou stomatologické a neurochirurgické výkony, oční operace a v pozdějším věku korekce skoliózy.

Možné komplikace během anestezie popsané u dětí s Angelmanovým syndromem

V kazuistickém sdělení popisují Ramanathan et al. případ chlapce s Angelmanovým syndromem, u kterého provedli extrakci kariézního zubu. V diskusi se zdůrazňuje, že průběh anestezie u dětí s Angelmanovým syndromem je nepředvídatelný a lze očekávat pestré reakce na anestetika. V doporučení těchto autorů se uvádí indukce anestezie propofolem s ketaminem a udržování anestezie sevofluranem v nosné směsi kyslík/vzduch s malou dávkou fentanylu [2]. U dětí s AS může dojít po anestezii i k opožděnému probouzení [2, 3, 4]. Vysvětlení může být v tom, že u AS jsou rozdílné fenotypy GABA receptorů, a dochází tak k jejich funkční alteraci. Jsou popisovány i receptorové změny pro N-metyl-D-aspartát (NMDA) nebo pro α -amino-3-hydroxy-5-metyl-4-isoxazolové propionové kyseliny (AMPA) [2].

U dětí postižených Angelmanovým syndromem byla popsána „rezistence na bolest“ [5]. Obtížné se proto u nich předpovídá analgetický efekt podaného anestetika [3]. V hodnocení bolesti může být zavádějící klamavě šťastný výraz ve tváři dítěte (který je součás-



Obr. 1. Typický fenotyp dítěte s Angelmanovým syndromem (detail obličeje)
(publikováno se svolením rodičů dítěte, fotoarchiv OLG Ostrava)



Obr. 2. Typický fenotyp dítěte s Angelmanovým syndromem (publikováno se svolením rodičů dítěte, fotoarchiv OLG Ostrava)



Obr. 3. Typický fenotyp dítěte s Angelmanovým syndromem (publikováno se svolením rodičů dítěte, fotoarchiv OLG Ostrava)

tí vzhledu u této diagnózy) i při vysoké intenzitě bolesti [6].

U dětí s Angelmanovým syndromem se až v 90 % vyskytuje epilepsie [1]. Příznivý efekt měla na anestezii navazující lehká pooperační sedace ketaminem [4].

Problematickou nerovnováhu sympatiko-parasympatického tonu u dětí s AS se zabývalo více autorů. Errando et al. popisují případ 12letého chlapce s AS, u kterého byla nutná celková anestezie pro stomatologický výkon. U pacienta došlo náhle k nečekané těžké bradykardii se signifikantně opožděnou reakcí na obvyklou dávku atropinu. Stav se upravil [4].

Podobným případem se zabývala i práce Gardnera et al. Jednalo se o 9letou dívku s AS s ovariální rezistencí. Pacientka byla premedikována perorálně midazolamem (0,5 mg/kg). Úvod do anestezie proběhl inhalační cestou s použitím 70% N₂O a sevofluranem. Bylo iniciálně podáno i. v. 22 mg a následně 20 mg rokuronia. Tracheální intubace proběhla bez komplikací. Před operačním řezem byl podán profylakticky 1 g cefoxitinu i. v. Kapnoperitoneum se stabilizovalo za 45 s od zahájení nitrobřišní insuflace. Náhle se objevila bradykardie, okamžitě byl aplikován atropin 0,4 mg i. v., ale jen s minimálním efektem. Operace byla přerušena a bylo zrušeno kapnoperitoneum. Bradykardie přešla do asystolie. Následovala neodkladná kardiopulmonální resuscitace nepřímou srdeční masáží a aplikace adrenalinu v dávce 10 mcg/kg i. v. Za 90 vteřin byl obnoven na

monitoru EKG sinusový rytmus a objevila se slabě hmatná periferní pulzace. Pro zvažovanou anafylaxi byla zahájena léčba difenylhydraminem a metylprednizolonem. Bylo zavedeno invazivní sledování systémového arteriálního krevního tlaku. Ještě na operačním sále bylo provedeno transezofageální ultrazvukové vyšetření srdce, které nepotvrdilo případnou skrytou srdeční vadu. Dále byla vyloučena vzduchová embolie. Krevní tlak byl nadále udržován pomocí kontinuální infuze s adrenalinem. Po stabilizaci hemodynamiky pokračoval již bez dalších nežádoucích událostí chirurgický tým v plánované operaci. Bylo možné pozvolné snižování rychlosti infuze s adrenalinem, ale k udržení normotenze byla nutná stálá malá dávka. Po operaci bylo dítě přeloženo na jednotku dětské intenzivní péče. Stav vyžadoval pokračování ve ventilační a vazopresorické podpoře. Pacientka byla extubována 4. pooperační den. Do domácí péče byla propuštěna 8. pooperační den v dobrém stavu. Kožní testy neprokázaly alergii na anestetika, antibiotika ani na latex. Při telemetrickém vyšetření srdce se podařilo zachytit jednu epizodu zpomalení srdečního rytmu, ale výraznější bradykardie nebyla zaznamenána. Autoři usuzují, že narušená rovnováha sympato-parasympatického tonu je součástí Angelmanova syndromu a během anestezie může docházet k převaze vagového tonu s možnými fatálními komplikacemi [7].

Vanagt et al. [8] referovali rovněž o asystolii

Tabulka 1. Nejčastější příznaky u dětí s Angelmanovým syndromem*

Příznaky, které se vyskytují téměř vždy – u 100 % dětí s AS:

- opoždění psychomotorického vývoje
- porucha řeči, žádné nebo minimální používání slov, neverbální komunikace vysoce převažuje nad slovní
- poruchy pohybu, rovnováhy, nejistá, tzv. ataktická chůze nebo třesy končetin
- poruchy chování – zejména záchvaty nekontrolovaného smíchu, výraz štěstí a spokojenosti ve tváři, grimasování radostné nálady, motorický neklid dětí (stále musí něco dělat, běhat, chytat do rukou), neschopnost udržet pozornost i jen malou chvíli

Příznaky, které se vyskytují často (u více než 80 % dětí s AS):

- pomalejší růst hlavičky, disproportionální růst (hlava roste pomaleji než ostatní části tělíčka), čehož důsledkem je tzv. mikrocefalie kolem 2. roku věku
- epileptické záchvaty – křeče, začínají obvykle před dosažením 3. roku věku
- abnormální nálezy na EEG, kde se popisují charakteristické pomalé hrotnaté vlny s velkou amplitudou (patologický nálezy, u zdravých dětí se toto nevyskytuje)

Doprovodné příznaky (variabilní projevy, lze je popsat u 20–80 % dětí s Angelmanovým syndromem):

- strabismus
- hypopigmentace kůže a očí (světlé vlásky, obočí, modrá barva očí, světlá kůže)
- poruchy pití a polykání (nedostatečný sací reflex u novorozence a kojence)
- hyperreflexe šlachových reflexů
- problémy s krmením během dětství
- prominence dolní čelisti
- volná (svěšená) ramena a ruce klímbající podél těla během chůze
- zvýšená citlivost na teplo
- poruchy utváření zubů
- poruchy spánku (častá tzv. inverze spánku, během dne děti spávají a v noci jsou čilé a plné aktivity)
- fascinace vodou (líbí se jim šplouchání, koupání, přelévání vody)
- excesivní chování (výbuchy vzteku, zlosti na nepatrný podnět)
- oploštění záhlaví (i když rodiče poctivě dítě polohují)

*podle Angelman syndrome foundation, www.angelman.org

u kriticky nemocného dítěte s Angelmanovým syndromem hospitalizovaným pro aspirační pneumonii. V tomto případě byla odpověď na atropin dobrá, na rozdíl od případů Bujoka [5] a Gardnera [7].

Douchin et al. [9] popisují vagové projevy u 3 pacientů s AS, kdy porucha srdečního rytmu následovala bezprostředně po křečovém stavu (epilepsie, febrilní záchvat) nebo po záchvatu smíchu.

Doporučená opatření pro anestezii dětí s Angelmanovým syndromem

Japonští autoři publikovali případ 4leté dívky s AS, která podstoupila v celkové anestezii korekci strabismu. Autoři zvolili pomalou indukci sevofluranem v nosné směsi s kyslíkem/vzduchem, propofolem a remifentanilem. Tracheální intubace byla provedena po podání rokuronia. Během anestezie a po ní nedošlo k žádným komplikacím [10].

Gardner et al. doporučují u dítěte s AS profylaktické podání atropinu nebo glykopyrolátu a zvýšenou pozornost věnovanou monitorování srdečního rytmu během anestezie. Preventivní aplikace atropinu je nutná zejména před výkonem s možnými komplikacemi, které mohou zvýšit v peri- a pooperačním období tonus parasymptiku (tlak na solární plexus, zadržení dechu, kašel, nauzea, zvracení). Navíc je nutné pamatovat na možný vliv anestetik přímo či nepřímo ovlivňujících srdeční rytmus [7].

Witte et al. publikovali vlastní zkušenosti u 15 dětí s AS [11]. Děti byly indikovány především k neurochirurgickým, ortopedickým a stomatologickým výkonům. Autoři nemohou jednoznačně doporučit některý z anesteziologických postupů jako nejbezpečnější. V anamnéze před celkovou anestézií doporučují při rozhovoru s rodiči mentálně postižených dětí se vzhledem odpovídajícím AS cíleně pátrat po jeho vztahu k vodě: jestli ji má rádo, hraje si s ní a preferuje kontakt s vodou před jinými činnostmi. Tímto jednoduchým dotazem lze odhalit možný AS. Dále autoři upozorňují na riziko podhodnocení intenzity bolesti u dítěte s AS. I při bolesti se totiž děti s AS neustále usmívají a tím mohou být maskované jejich skutečné pocity. Týká se to zejména pooperačního období po velkých chirurgických výkonech, např. po korekci skoliózy. Autoři opět varují před bradykardií způsobenou hypertonií vagu, která může vést k asystolii s opožděnou odpovědí na atropin. Doporučují vyvarovat se léků způsobujících kompletní neuromuskulární relaxaci, protože anticholinergní léky mohou vyvolat bradykardii.

O použití sugamadexu (antagonisty aminosteroidních relaxancií – rokuronia a vekuronia) nejsou dosud u dětí s AS reference. Za rizikový výkon se u dětí s AS považují laparoskopické operace.

Při použití ketaminu (i přes jeho dobrý antikonvulzivní efekt) u dětí s AS je nutné zvážit jeho vedlejší účinky (psychomimetická reakce, svalová rigidita).

K jejich prevenci lze použít kontinuální aplikaci propofolu, midazolamu nebo thiopentalu.

Obvykle jsou děti s AS agitované, takže použití regionální anestezie je velmi obtížné, i když má u těchto dětí nepochybnou výhodu před celkovou anestézií.

Při tracheální intubaci je nutné počítat s faciální dysmorfii. Týká se to zejména starších dětí s AS, protože dysmorfní rysy obličeje se s postupujícím věkem akcentují.

Při prokázané epilepsii je nutné i v pooperačním období pokračovat v zavedené preventivní antikonvulzivní léčbě (přechod z perorálního na intravenózní podání) [11].

Mayhew [12] v reakci na práci Bujoka a Knapika [5] a jejich problémy s anestézií u 2 pacientů s Angelmanovým syndromem (bradykardie a difficult airway) popisuje vlastní kazuistiku u chlapce s Angelmanovým syndromem. Dítě doprovázené na operační sál matkou akceptovalo bez potíží obličejovou masku se 70% N₂O a 30% kyslíkem po dobu 2 minut, pak následovalo přidání sevofluranu do 8 objemových procent. Když došlo ke ztrátě vědomí, bylo pomalu uloženo do supinální polohy a orotracheálně intubováno bez použití myorelaxancií. Udržování anestezie pokračovalo podáním N₂O, kyslíku a sevofluranu. Na závěr výkonu bylo dítě extubováno při plném vědomí. Pooperační průběh byl rovněž bez komplikací.

Závěr

Z dostupných údajů vyplývá, že anestezie dítěte s Angelmanovým syndromem může být i v rukou zkušeného anesteziologa rizikovým výkonem. Je proto dobré mít na paměti, že rizika se mohou projevit nejen u dítěte s potvrzeným AS, ale i u dítěte, u kterého je „pouze“ důvodné klinické podezření na Angelmanův syndrom. U těchto dětí je nutné počítat zejména s rizikem závažné bradykardie až asystolie.

Literatura

1. Firth, H. V. et al. *Oxford desk reference. Clinical Genetics*. 3. vyd. Oxford University Press: Oxford New York, 2009, 708 s. ISBN 978-0-19-262896-1.
2. Ramanathan, K. R., Muthuswamy, D., Jenkins, B. J. Anesthesia for Angelman syndrome. *Anaesthesia*, 2008, 63, s. 659–661.
3. Errando, C. L. Comments on a case report of Angelman syndrome anaesthesia. *Anaesthesia*, 2008, 63, s. 1145–1146.
4. Errando, C. L. et al. Anesthesia en un caso de síndrome de Angelman. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*, 2007, 54, s. 566–569.
5. Artigas-Pallares, J. et al. Aspectos médicos y conductuales del síndrome de Angelman. *Revista de Neurología*, 2005, 41, s. 649–656.
6. Bujok, G., Knapik, P. Angelman syndrome as a rare anaesthetic problem. *Pediatric Anesthesia*, 2004, 14, s. 81–83.
7. Gardner, J. C. et al. Vagal hypertonia and anesthesia in Angelman syndrome. *Pediatric Anesthesia*, 2008, 18, s. 332–361.
8. Vanagt, W. Y. et al. Asystole during outbursts of laughing in

a child with Angelman syndrome. *Pediatr Cardiol.*, 2005, 26, s. 866–868.

9. **Douchin, S. et al.** Angelman syndrome and severe vagal hypertonía. Three pediatric case reports. *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.*, 2000, 93, s. 559–563.
10. **Ohshita, N. et al.** Anesthetic management of a child with Angelman's syndrome. *Masui*, 2010, 59, 4, s. 484–486.
11. **Witte, W. et al.** Anesthesia and Angelman syndrome. *Anaesthetist*, 2011, 60, 7, s. 33–40.
12. **Mayhew, J. F.** Anesthetic management in a child with Angelman syndrome. *Pediatric Anesthesia*, 2010, 20, 7, p. 675–676.

Do redakce došlo dne 30. 4. 2012.

Do tisku přijato dne 12. 6. 2012.

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Andrea Hladíková, PhD.
Oddělení lékařské genetiky
FN Ostrava
17. listopadu 1790
708 52 Ostrava-Poruba
email: andrea.hladikova@fno.cz,
andrea.hladikova1@seznam.cz

Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny

Generální partner:



Schering-Plough, s.r.o., součást Merck & Co. Inc.,
Whitehouse Station, NJ, U.S.A.



Partner:



www.csarim.cz