

PROBLEMATICHE ANESTESIOLOGICHE DIFFERENZIATE NELLA SINDROME DI PRADER-WILLI

DIFFERENT ANAESTHETIC PROBLEMS IN PRADER-WILLI SYNDROME

Vincenzo Moschini, Gabriella Marra, Simona Elia

*Servizio di Anestesia e Rianimazione Ospedale Maggiore Policlinico,
Mangiagalli e Regina Elena, Milano Fondazione IRCCS*

RIASSUNTO

Studio retrospettivo di due diverse conduzioni anestesio-logiche in bambini di tre e dodici anni affetti dalla sindrome di Prader-Willi.

Il bambino più grande mostrava i caratteri tipici della seconda fase della sindrome: obesità, accessi venosi difficili da reperire e apnee notturne; il bambino più piccolo poteva essere potenzialmente difficile da intubare.

Questa problematica, comune sia alla prima che alla seconda fase della malattia, è già stata affrontata e descritta in passato da altri autori. Abbiamo utilizzato due diverse tecniche per l'induzione dell'anestesia generale e, pur utilizzando farmaci diversi, tra questi non abbiamo notato alcuna differenza significativa in termini di efficacia e sicurezza.

Nonostante il numero limitato di casi trattati, possiamo affermare, in accordo con la letteratura, che un paziente affetto dalla sindrome di Prader-Willi può presentare un'intubazione difficile e di conseguenza tutti quei farmaci che possono deprimere il respiro, con lunga durata d'azione, devono essere utilizzati con cautela. Allo stesso modo, dovrebbero essere evitati i farmaci potenzialmente epilettogeni, come la ketamina e il sevofluorano, controindicati nei pazienti con anamnesi di crisi convulsive.

Parole chiave

Anestesia generale, sindrome di Prader-Willi, vie aeree difficili

SUMMARY

Aim of this work is to discuss retrospectively the anaesthesia procedures for two children (aged three and twelve), with Prader-Willi Syndrome (PWS).

The older child had some problems specific of the second stage of PWS: obesity, with difficult venous access, and sleep apnoea, while the younger child presented difficult tracheal intubation that appears to be a common characteristic of both stages of PWS, a feature that is confirmed in literature by similar difficulties found by other Authors. We didn't find any particular challenge when using any kind of anaesthetic drugs.

Despite the small number of cases reported, we suggest that difficult tracheal intubation could be of clinical relevance in patients with PWS.

Moreover, we conclude that all drugs used in anaesthesia practice could be considered safe. Caution should be used with long acting sedatives, potentially depressing ventilation. An epileptogenic agent, like ketamine, should be used also with caution, and it is definitely not recommended in patients with a history of seizures, like our two children.

Key Words

General anaesthesia, Prader-Willi syndrome, difficult airway

INTRODUZIONE

Descritta per la prima volta nel 1956 dagli Autori da cui ha preso il nome¹, nonostante altri dichiarino che fu Charles Dickens nel suo Pickwick Papers a descriverla per primo², la sindrome di Prader-Willi è caratterizzata da ipotonia a partire dalla nascita, iposviluppo, ritardo mentale, una facies caratteristica, cifoscoliosi, iperfagia e obesità. Il 65% dei bambini nasce prematuro, la malattia ha un'incidenza di 1 ogni 1500 nati vivi. Anomalia cromosomica comune è la delezione del braccio lungo del cromosoma paterno 15, per quanto il 50% dei pazienti abbia un patrimonio cromosomico normale^{3,4}. Interventi chirurgici comuni in questi bambini sono la correzione di strabismo, la chirurgia spinale per scoliosi, la chirurgia palatale e ortopedica e gli interventi per criptorchidismo. E' comune la carie, che richiede ripetute anestesi per bonifica dentaria. Presentiamo i casi di due pazienti di età diversa sottoposti a intervento chirurgico in anestesia generale, di cui illustriamo le problematiche.

CASI CLINICI

Paziente 1:

Paziente maschio di 3 anni, nato alla 37° settimana di gestazione con un peso di 2500 g, attualmente 17 Kg e 96 cm di altezza. Importante ipotonia generalizzata e grave ritardo mentale, apnee notturne con desaturazioni fino al 76% di Sat.O₂.

In Anamnesi:

epilessia resistente alla carbamazepina e attualmente in terapia con valproato di

sodio, 200 mg x 3 volte/die, strabismo divergente incostante occhio destro, frequenti episodi di abingestis con ipossemia trattati con aerosol di salbutamolo.

Anamnesi chirurgica:

nel 2002 correzione di DIA (difetto interatriale) tipo ostium secundum; nel 2003 orchidopessi destra Riferita dai genitori intubazione difficile in corso di precedenti interventi. (Non possibile acquisire cartelle cliniche da altri ospedali).

Emogasanalisi venosa preoperatoria:

pH 7.37; PCO₂ 58 mmHg; PO₂ 41 mmHg; HCO₃⁻ 33.5 mml/L; BE 6.6

Ecocardiografia:

tracce di rigurgito valvolare aortico. Buon compenso emodinamico.

ECG:

BBdx incompleto.

Rx torace:

atteggiamento espiratorio della gabbia toracica con innalzamento dell'emidiaframma destro che presenta anche piccola relaxatio. Protesi valvolare.

Rx laringe, Rx cranio e seni paranasali:

riduzione del diametro antero-posteriore del cranio con accenno a turricefalia. Ispessimento del tessuto linfoadenoidico.

Intervento chirurgico programmato:

orchidopessi sinistra e plastica del prepuzio.

Preparazione all'anestesia generale:

poiché il paziente era noto per aver avuto in passato frequenti episodi di abingestis dovuti a un rallentato tempo di svuotamento gastrico, in sede di visita preanestesiologica, si stabilì che doveva rispettare un digiuno di 8 ore da cibi solidi e di almeno 6 ore da liquidi. Giunto in presalaoperatoria, 45 minuti prima dell'anestesia generale gli è stato somministrato uno sciroppo di meto-

cloramide, 100mcg/Kg, a scopo antiemetico e del midazolam per via rettale, 0.5 mg/Kg, come premedicazione. Durante la permanenza nella presala un saturimetro ha monitorato la sua saturazione arteriosa e frequenza cardiaca.

Tecnica anestesiológica:

in sala operatoria il monitoraggio è stato completato con la lettura in continuo di ECG, SpO₂, FiO₂, EtCO₂, temperatura interna e pressione arteriosa incruenta ogni 5 minuti. Al fine di ridurre il possibile trauma psicologico dovuto all'incannulamento venoso e considerando il bambino a stomaco vuoto, abbiamo deciso di procedere con una induzione di tipo inalatorio: O₂ 33% + N₂O 66% + sevofluorano 5% 2%. Alla perdita di coscienza è seguito l'incannulamento di una vena periferica; il buon controllo della ventilazione in maschera ci ha permesso di procedere alla curarizzazione con 2.5 mg di cisatracurium (0.15 mg/Kg). L'intubazione orotracheale è tuttavia riuscita solo al terzo tentativo con l'ausilio del laringoscopio di McCoy che ci ha permesso di visualizzare la laringe. Durante tutto l'intervento, durato 70 minuti, l'anestesia è stata di tipo gassoso, O₂ 33% + N₂O 66% + isofluorano 1%, e la ventilazione meccanica ha mantenuto il paziente in normocapnia. Al termine della procedura il bambino è stato svegliato, estubato e trasferito per le prime 4 ore postoperatorie nella nostra Unità di Cure Post Anestesia (UCPA) per il monitoraggio dei parametri vitali. Al termine delle 4 ore è stato trasferito nel reparto di chirurgia pediatrica dove ha trascorso la notte. Un saturimetro ha monitorato in continuo la sua ossigenazione e la stabilità dei parametri vitali ha permesso la dimissione in prima giornata. Nelle pri-

me 24 ore dall'intervento il dolore è stato ben controllato con paracetamolo per via rettale alla dose di 40 mg/Kg.

Paziente 2:

paziente maschio di 12 anni. Nato pretermine all'ottavo mese di gravidanza, peso alla nascita 3 Kg.

Attualmente 120 Kg di peso corporeo e 154 cm di altezza con un Indice di Massa Corporea di 50.6.

In anamnesi:

un ricovero di 40 giorni nel periodo neonatale per asfissia, stridore respiratorio e nutrizione enterale attraverso sondino nasogastrico per scarsa suzione. Diagnosi di sindrome di Prader-Willi a un anno di età; moderato ritardo mentale. Epilessia trattata negli ultimi 13 mesi con topiramato (attuale dose di mantenimento 200 mg x2 volte al giorno per via orale). Paziente allergico a graminacee e pollini, no a farmaci. Obeso dall'età di 5 anni per polifagia e con crisi di apnee notturne, all'ossimetro desaturazioni fino a 59% di SpO₂.

Anamnesi chirurgica:

pregressi interventi nel 2003 per criptorchidismo e per cure dentarie. Non riferiti particolari problemi anestesiológicos.

Diagnostica preoperatoria:

AST 54 U/L, ALT 106 U/L. Test da carico per il glucosio negativo.

Intervento chirurgico programmato:

cure odontoiatriche in narcosi.

Preparazione all'anestesia generale:

il paziente è giunto in sala di preparazione 45 minuti prima dell'intervento chirurgico, dove, se pur con difficoltà, gli è stato posizionato un accesso venoso e somministrata, a scopo antiemetico, una soluzione fisiologica di 100 ml contenente 10 mg di metoclopramide e, come premedicazione, 5 mg di mida-

zolam per via intramuscolare. Durante la permanenza in presalaoperatoria è stata monitorata la SpO₂.

Tecnica anestesiológica:

abbiamo deciso di procedere all'anestesia generale con la tecnica definita di "induzione rapida" poiché la grave obesità associata alla possibile difficile ventilazione in maschera e intubazione orotracheale, lo ponevano a elevato rischio di abingestis. Somministrati 200 mg di propofol e 100 mg di succinilcolina, in laringoscopia diretta, il paziente è stato facilmente intubato per via orale; la curarizzazione è stata poi mantenuta con 18 mg di cisatracurium (0.15 mg/Kg) e l'anestesia generale con una miscela gassosa di O₂ 40% + N₂O 60% + isofluorano alla concentrazione dell'1%. Durante tutto il tempo chirurgico di 100 minuti, la ventilazione meccanica ha mantenuto la normocapnia; la glicemia si è stabilizzata nel range di normalità e non sono stati trovati corpi chetonici nelle urine. Estubato al termine dell'intervento, il paziente è stato ricoverato nelle 3 ore successive in UCPA per il monitoraggio dei parametri vitali e poi inviato nel reparto di chirurgia pediatrica dove ha trascorso la notte con monitoraggio continua della SpO₂. Il dolore postoperatorio è stato controllato con antinfiammatori non steroidei (FANS). Il paziente è stato dimesso in prima giornata.

DISCUSSIONE

Il corso e la storia naturale della Sindrome di Prader-Willi sono stati divisi in due fasi distinte⁵. La prima fase è caratterizzata dalla amiotonia che è la manifestazione principale durante il periodo neonatale e la prima infanzia.

In questo periodo si osservano una marcata ipotonia, scarso riflesso di suzione, di deglutizione e della tosse, vagito debole e, talvolta, episodi di asfissia.

Dopo i cinque anni, generalmente, inizia la seconda fase, le cui manifestazioni essenziali sono l'iperfagia, l'obesità e l'ipogonadismo.

In alcuni pazienti si sviluppa una sindrome di Pickwick o sindrome di ipoventilazione nell'adulto⁶.

I pazienti da noi esaminati appartengono a due fasi di età differenti (< e > di 5 anni di età) e presentano, pertanto, delle problematiche anestesiológicas diverse. Nel primo paziente l'ipotonia rappresenta il problema più importante, nel secondo l'obesità e i problemi metabolici costituiscono i problemi particolari specifici per l'anestesista. Dato che nel nostro ospedale la preanestesia viene effettuata nella presalaoperatoria, dove i parametri vitali del paziente vengono costantemente monitorati dal personale medico e paramedico, è stato possibile utilizzare per entrambi i casi delle benzodiazepine a breve durata d'azione.

Abbiamo effettuato un controllo clinico e un monitoraggio strumentale (ECG, PA non invasiva; saturimetria) nell'intervallo tra preanestesia e intervento chirurgico allo scopo di prevenire e/o eventualmente correggere episodi di ipoventilazione possibili, nel primo caso, a causa dell'ipotonia presente nell'infanzia e, nel secondo caso, a causa degli episodi di sleep apnea riferiti nell'anamnesi. I pazienti con sindrome di Prader-Willi hanno infatti anche anomalie della funzione polmonare di tipo restrittivo, attribuite a debolezza dei muscoli respiratori. Inoltre è stato anche dimostrato che alla base della

Tabella 1
Anestesi in pazienti con sindrome di Prader-Willi.³¹

<i>Autori</i>	<i>Età (in anni)</i>	<i>Sesso</i>	<i>Peso (Kg)</i>	<i>Altezza (cm)</i>	<i>Intervento</i>	<i>Anestetico (induzione)</i>	<i>Mantenimento</i>
Palmer et al	8½	M	31	-	orchidopessi bil	alotano	alotano+N ₂ O/O ₂
Milliken et al	10	M	42	130	orchidopessi bil	alotano	alotano+N ₂ O/O ₂
Milliken et al	10	M	42	130	orchidopessi bil	alotano peptidina	alotano+N ₂ O/O ₂
Yukioka et al	3	F	11	81	riduzione cruenta (displasia congenita dell'anca)	alotano	alotano+N ₂ O/O ₂
Noguchi et al	12	F	50	138	cure odontoiatriche	alotano 40 mg	alotano+N ₂ O/O ₂
Yamaguchi et al	3	M	17	87	correzione labbro leporino, orchidopessi, biopsia del testicolo	alotano	alotano+N ₂ O/O ₂ Acidosi metabolica
Yamashita et al	7 mesi	M	6,07	66	broncoscopia	alotano	alotano+N ₂ O/O ₂
Yamashita et al	8	F	40	121	posizionamento	alotano	alotano+N ₂ O/O ₂
Yamashita et al	10	F	70	132	colecistectomia	alotano	alotano+N ₂ O/O ₂
Yamashita et al	11	M	54	138	orchidopessi bil	alotano	alotano+N ₂ O/O ₂
Slotan et al	17	F	43	120	cure odontoiatriche	tiopentone	fentanyl, N ₂ O/O ₂ (μ) isofluorano
Dearlove et al	13 mesi	F	8,1	-	chirurgia per la scoliosi	alotano	isofluorano + N ₂ O/O ₂
Rinaldi et al	5	F	31,8	111	intervento di strabismo	sevofluorano	sevofluorano

<i>Curaro</i>	<i>Osservazioni</i>
-	-
-	Tachicardia intra e post-op
succinilcolina 60 mg	Ipertensione all'induzione bigemino intraop
-	Febbre, aumento
GOT- CPK	
succinilcolina	Ricovero leggermente allungato
-	Intubazione difficile
succinilcolina 15 mg	Tachicardia all'induzione e intraoperatpria. Dispnea, febbre nel post-operatorio
succinilcolina 30 mg	Sindrome del nodo del seno Febbre nel post-operatorio
succinilcolina 300 mg	PVC's induction
pancuronio 1 mg succinilcolina 40 mg	Febbre nel post-operatorio
vecuronio	glicemia 309 mg/dl
cisatracurio	-
AL epi e sub glottica con lidocaina 2%	-

“sleep apnea” può esservi un’anomalia primaria delle risposte ventilatorie interessanti le vie dei chemorecettori periferici⁷. Non abbiamo impiegato atropina in nessuno dei due pazienti, dal momento che nella sindrome di Prader-Willi è descritta una saliva abnormemente densa e vischiosa⁴. Nonostante la “Food and Drug Administration” (FDA) consideri il sevofluorano potenzialmente epilettogeno nei bambini¹⁶, l’induzione dell’anestesia, in considerazione della mancata collaborazione del paziente e la difficoltà di reperimento di una vena periferica, è stata effettuata nel primo caso mediante tecnica inalatoria a mezzo di maschera con dosi crescenti di sevofluorano, mentre nel secondo caso per via endovenosa. Durante l’anestesia generale abbiamo mantenuto una ventilazione meccanica con normocapnia, non permettendo in entrambi i pazienti una ventilazione spontanea a causa delle note apnee notturne con importanti desaturazioni associate, nel secondo caso alle patologie respiratorie legate all’obesità. La scelta del cisatracurio, per entrambi i bambini, è stata dettata dalla loro diatesi allergica e dal tipo di metabolizzazione del farmaco (reazione di Hoffman). Non si è verificato nessun problema nel periodo postoperatorio. I farmaci e le tecniche di ventilazione usati intraoperatoriamente sono stati quelli abitualmente in uso nel nostro ospedale. Non risulta infatti, dai dati della letteratura (*Tabella 1*),^{4, 8, 15} che esistano degli effetti collaterali particolari o controindicazioni per particolari farmaci dell’anestesia se non una generica cautela nell’impiego di sedativi e oppioidi, particolarmente a lunga durata d’azione e a dosi elevate, in considerazione dell’ipotonia nella prima fase e

dell’obesità e della possibilità di “sleep apnea” nella seconda fase della malattia di Prader-Willi. Sono stati effettuati intraoperatoriamente nei due pazienti, esami emogasanalitici per ampliare i dati che, peraltro, la monitorizzazione routinaria di sala operatoria (SpO₂, ETCO₂) in gran parte ci forniva. Nel paziente n. 2 abbiamo eseguito controlli seriati della glicemia dal momento che, nella seconda fase della malattia, si verificano frequentemente alterazioni del metabolismo glicidico, contraddistinte da diabete mellito, o, più frequentemente da ipoglicemia, per conversione del glicogeno in acidi grassi invece che in glucosio¹⁷. Nei due pazienti è stato anche eseguito un monitoraggio continuo della temperatura mediante sonda rettale, dal momento che i pazienti con sindrome di Prader-Willi mostrano anomalie nei meccanismi di controllo termoregulatorio durante l’anestesia e il periodo postoperatorio, sia come ipo che ipertermia con o senza acidosi. Quando si manifesta piresia, risulta peraltro non elevata⁴. Nel primo bambino abbiamo rilevato difficoltà di intubazione¹⁸, già evidenziate dall’anamnesi in occasione di due precedenti interventi chirurgici, (Cormack e Lehane, grado III); ci siamo avvalsi per l’intubazione del laringoscopio di McCoy. Non abbiamo rilevato, nel secondo caso, tracce di secrezioni gastriche in bocca durante l’induzione dell’anestesia, per quanto l’intervento di bonifica dentaria per carie, si sia probabilmente reso necessario a seguito di rigurgito di secrezioni acide gastriche¹⁵. Nel primo paziente è stato usato come analgesico post-operatorio del paracetamolo per via rettale; nel secondo un’associazione di infiltrazione con anestetici locali e FANS per via

sistemica. Per alcune ore i due pazienti sono stati controllati in UCPC e dimessi senza aver riscontrato alcun problema particolare. Non viene di solito, elencata in letteratura, tra le possibili problematiche della sindrome di Prader-Willi, la difficoltà di intubazione tracheale, per quanto i pazienti affetti dalla sindrome presentino, di solito, collo corto e una facies caratteristica con ridotta apertura della bocca (bocca a pesce)^{3,19}. Uno studio radiologico effettuato su 14 pazienti con PWS, d'altra parte, per la valutazione delle vie aeree superiori in funzione della "sleep apnea", naso-orale e ipofaringee si sono rivelati iposviluppati in un solo paziente²⁰. Mentre in un caso riferito dalla letteratura¹⁴, la difficoltà di intubazione può, verosimilmente, essere attribuita al mancato impiego di miorilassanti, nella casistica di Darlove e coll⁵ tale evenienza si è verificata in un paziente su otto con PWS.

Tale incidenza, sempre più frequente di quella riferita dalla letteratura, associata alla nostra casistica, ci porta a concludere che, pur in mancanza di una vasta casistica a livello internazionale, tra i problemi della PWS, in entrambe le fasi della malattia, possa essere associata la difficoltà di intubazione tracheale.

Riteniamo inoltre che tutti i farmaci usati correttamente nella pratica anestesiológica possano essere considerati sicuri, pur adottando una certa cautela sia con i farmaci, potenzialmente depressivi la respirazione, benzodiazepine e oppioidi, a lunga durata di azione, sia con quelli potenzialmente epilettogeni quali ketamina e sevofluorano, che divengono poi controindicati nei pazienti affetti da questo tipo di patologia.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Prader A, Labharta A, Willi H. Syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptorchidismus und Oligophrenia nach Myotonicartiger Zustand in Neugeboren alter. *Schweizer Medizin Wochenschrift* 1956; 86: 260-261.
- 2) Baum VC, O'Flaerthy JE Ed. Anesthesia for genetic, metabolic, & dysmorphic syndrome of childhood. Williams, Lippincott and Wilkins, Philadelphia 1999.
- 3) Roinen MF, Fleisher LA. *Essenze della pratica anestesiológica*. ROMA, Ed Verduci, 1998; 265
- 4) Ledbetter DH, Riccardi VM, Anhalt SD. Deletion of chromosoma 15 as a cause of the Prader-Willi Syndrome. *N Engl J Med* 1981; 1304: 325-9
- 5) Dearlov OR, Dobson A and Super M. Anaesthesia and Prader-Willi Syndrome. *Paediatric Anaesthesia* 1998; 8: 267-270.
- 6) Zelleweger H, Schneider HJ. Syndrome of Hypotonia-Hypogonadism-Obesity (HHHO) or Prader-Willi Syndrome. *Amer J Dis Child* 1968; 115: 588-598.
- 7) Orenstein DH, Boat TF, Owens RP et al. the obesity hypoventilation Syndrome in children with the Prader-Willi Syndrome: A possible role for familiar decreased response to carbon dioxide: *J Pediatrics* 1980; 97: 765-767.
- 8) Gozal D, Arens R, Omlin KJ. Absent peripheral chemosensitivity in Prader-Willi Syndrome. *J Appl Physiol* 1994; 447: 2231-2236.
- 9) Yamashita M, Koishi K, Yamaya R, et al. Anesthetic considerations in the Prader-Willi Syndrome: Report of four cases *Can Anaesth Soc J* 1983; 30: 179-184.
- 10) Milliken RA, Weintra UB DM. Cardiac abnormalities during anesthesia in a child with Prader Willi syndrome. *Anesthesiology* 1975; 43: 590-592.
- 11) Palmer SK, Atlee JL, III. Anesthetic management of Prader-Willi syndrome. *Anesthesiology* 1976; 44: 161-163.
- 12) Yukiota H, Kitamura E, Nagata N, et al. Prader-Willi syndrome and anesthetic management. *Jap J Anesth* 1979; 28: 518-521.
- 13) Noguchi I, Ebihara M, Nakajima H, et al. Experience of anesthesia for a patient with Prader-Willi syndrome. *J Jap Dent Soc Anesth* 1988; 8: 56-62.
- 14) Yamaguchi M., Okuya R., Nishijima H., et al. Anesthetic experience of Prader-Willi syndrome. *J Clin Anesth* 1981; 5: 411-414.
- 15) Slotan TB, and Kaye CI. Ruminant risk of aspiration of gastric contents in the Prader-Willi syndrome. *Anesth Analg* 1991; 73: 492-495.
- 16) Roberts R et al. *JAMA*. 2003 Aug 20; 290(7): 905-911.
- 17) Rinaldi S, Rizzo L, Di Filippo A, et al. Monopharmacological general anesthesia with sevofluorane in paediatric patients with Prader-Willi syndrome. *Minerva Anestesiol* 2002; 68: 783-790.
- 18) Jones KL. Prader-Willi syndrome. In Smith's recognizable patterns of human malformation. 5th edition. Philadelphia: WB Sanders 1997.
- 19) LINEE GUIDA SIAARTI L'intubazione difficile e la difficoltà di controllo delle vie aeree nell'adulto. *Minerva Anestesiol* 1998; 64: 3
- 20) Richard A, Quaghebeur G, Clift S, et al. The upper airway and sleep apnea in the Prader-Willi syndrome.

ne in paediatric patients with Prader-Willi syndrome. *Minerva Anestesiol* 2002; 68: 783-790.

18) Jones KL. Prader-Willi syndrome. In Smith's recognizable patterns of human malformation. 5th edition. Philadelphia: WB Sanders 1997.

19) LINEE GUIDA SIAARTI L'intubazione difficile e la difficoltà di controllo delle vie aeree nell'adulto. *Minerva Anestesiol* 1998; 64: 3

20) Richard A, Quaghebeur G, Clift S, et al. The upper airway and sleep apnea in the Prader-Willi syndrome.