

Anestesia em Paciente com Síndrome de Prader-Labhart-Willi. Relato de Caso*

Neuber Martins Fonseca, TSA¹, Luciana Marcelos Fernandes², Fernando Helou Doca³

Fonseca NM, Fernandes LM, Doca FH - Anestesia em Paciente com Síndrome de Prader-Labhart-Willi. Relato de Caso

UNITERMOS - ANESTESIA; DOENÇAS: Síndrome de Prader-Labhart-Willi

Fonseca NM, Fernandes LM, Doca FH - Anesthesia in a Prader-Labhart-Willi Syndrome Patient: Case Report

KEY WORDS - ANESTHESIA; DISEASES: Prader-Labhart-Willi Syndrome

A Síndrome de Prader-Labhart-Willi foi descrita pela primeira vez em 1956. Estimativas de prevalência variam de 1:10.000 a 1:40.000 nascimentos, sem relação com o sexo. Na grande maioria (60%) resulta de uma anormalidade ou perda da parte proximal do braço longo do cromossomo 15 (15q11-q13); em 25% dos casos, de uma dissomia uniparietal materna do mesmo cromossoma e, em pequena porcentagem, parece ter herança biparental do cromossomo 15, por erro na impressão genética ou por mutações¹. Vários fatores são envolvidos na etiologia das alterações cromossômicas da síndrome, entre eles estão as ocupações do cromossoma com hidrocarbonetos, com alteração dos gametas paternos durante a meiose. Outro fator potencialmente relacionado é a dissomia uniparental resultante presumivelmente de uma não disjunção, com duplicação cromossômica ocorrendo durante a formação dos gametas ou na concepção^{1,2}.

O diagnóstico da síndrome é feito por considerações clínicas e laboratoriais. Correntemente, sua descrição molecular inclui bandagem cromossômica de alta resolução, hibridização com fluorescência *in situ* (FISH) com sondas de 15q11-q11 para detectar a falta ou outros rearranjos. Testes citogenéticos incluindo detecção de dissomia e teste de expressão do gene SNRPN (*small nuclear ribonucleoprotein polypeptide N*) em leucócitos para demonstrar a expressão de um gene detectado por PCR da transcrição reversa do RNA¹⁻³.

Clinicamente expressa-se como uma síndrome dismórfica que afeta principalmente o sistema nervoso central, com predileção pela região hipotalâmica. As características clínicas podem ser classicamente divididas em quatro estágios¹:

- 1 - Estágio fetal e neonatal, onde observa-se diminuição dos movimentos fetais. Ao nascimento são hipotônicos, afetando principalmente os músculos do pescoço, apresentando choro fraco ou ausente, saliva espessa, geralmente necessitando de sonda para alimentação. Apresentam hipoplasia genital discreta no sexo feminino e freqüentemente, hipoplasia escrotal, peniana e criptorquidismo no sexo masculino;
- 2 - Estágio pré-escolar e infância: hipotonia menos marcante, dificuldade para se alimentar, atraso no desenvolvimento motor e da fala, fácies típica (diâmetro bifrontal estreito, fissura palpebral em forma de amêndoa, lábio superior fino, nariz estreito);
- 3 - Estágio infância: marcado pela hiperfagia com conseqüente obesidade e problemas de comportamento, baixa estatura, mãos e pés pequenos, escoliose, facilidade de formação de equimoses, cáries, sonolência diurna excessiva, estrabismo, saliva viscosa, hipoplasia genital, prejuízo intelectual;
- 4 - Estágio adolescência: evidentes dificuldades comportamentais, cataplexia, movimentos musculares incoordenados, falta de independência, atraso ou incompleto desenvolvimento das características sexuais secundárias.

O objetivo deste relato é apresentar um caso de uma criança com Síndrome de Prader-Labhart-Willi, pela raridade e por mostrar diversas particularidades relacionadas com a anestesia.

RELATO DO CASO

Paciente de 11 anos de idade, sexo masculino, leucoderma, com diagnóstico de Síndrome de Prader-Labhart-Willi aos dois anos de idade, confirmado por análise de cromossomos. Foi encaminhado ao centro cirúrgico para colocação de cateter de diálise peritoneal, em caráter de urgência. Apresentava, no momento do procedimento, obesidade mórbida (75 kg), insuficiência cardíaca restritiva, hiperten-

* Estudo realizado no Centro de Ensino e Treinamento da Sociedade Brasileira de Anestesiologia da Disciplina de Anestesiologia (CET-SBA) da Universidade Federal de Uberlândia (UFU)

1. Professor Adjunto de Anestesiologia e Responsável pelo CET/SBA da Disciplina de Anestesiologia da UFU

2. Anestesiologista do HC/FAEPU da UFU

3. Professor de Anestesiologia, Chefe do Serviço de Anestesia e Instrutor do CET/SBA da Disciplina de Anestesiologia da UFU

Apresentado em 09 de setembro de 1999

Aceito para publicação em 26 de outubro de 1999

Correspondência para: Dr. Neuber Martins Fonseca
Rua Antonio Luis Bastos, 300 - Altamira II
38411-116 Uberlândia, MG
E-mail: neuber@triang.com.br

© 2000, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

são pulmonar, insuficiência respiratória crônica e insuficiência renal oligoanúrica com aumento progressivo dos níveis de uréia e creatinina.

Ao exame físico apresentava aspecto de biotipo brevilíneo, obeso, consciente, taquidispnéico, mucosas úmidas e coradas, saliva espessa e edema de membros inferiores. A ausculta cardíaca apresentava bulhas rítmicas e hipofonéticas, sem sopros. Na inspeção torácica observava-se expansibilidade diminuída e na ausculta o murmúrio vesicular globalmente diminuído. Exibia também importante hipoplasia genital.

Encontrava-se em uso de furosemida ($3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) cada 24 horas, por via venosa, captopril (25 mg) e teofilina (200 mg) a cada 12 horas, por via oral.

Os exames laboratoriais pré-operatórios mostravam hemoglobina de 14,3 g%, hematócrito de 48,3%, plaquetas de 187.000 mm^3 , potássio de $6,8 \text{ mEq} \cdot \text{L}^{-1}$, sódio de $142 \text{ mEq} \cdot \text{L}^{-1}$, creatinina de 4,1 mg%, análise de gases arteriais (pH: 7,06, PaCO_2 : 92,1 mmHg, PaO_2 : 62,8 mmHg, bicarbonato de sódio: $19,3 \text{ mEq} \cdot \text{L}^{-1}$, BE: -5,9, saturação de O_2 : 80,3%). O ecocardiograma revelava: FE (fração de ejeção) de 75%; câmaras cardíacas direitas com discreto aumento volumétrico, hipertrofia miocárdica concêntrica discreta de ventrículo esquerdo e sinais de hipertensão arterial pulmonar moderada. Eletrocardiograma registrava taquicardia sinusal.

Na sala de operação o paciente foi monitorizado com cardiocópio na derivação CM5, estetoscópio precordial, esfigmomanômetro automático com frequência de aferição ajustada para cada três minutos, oxímetro de pulso e capnografia contínua.

Os dados vitais iniciais registrados eram: pressão arterial - 100/60 mmHg; frequência cardíaca - 96 bpm; SpO_2 - 88%. O ECG apresentava ritmo e traçado normais. Respiração espontânea, taquidispnéico.

Inicialmente foi administrado oxigênio a 100% ($5 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$) sob máscara, por três minutos, em seguida foi feita a indução com propofol (110 mg) e vecurônio (6 mg), para facilitar a intubação orotraqueal, que foi feita sob visão direta com tubo de 7 mm de diâmetro, com balonete de alto volume e baixa pressão, sem dificuldades. Manobra de Sellick foi aplicada durante a indução. Para a manutenção da anestesia, utilizou-se de oxigênio a 100% ($8 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$) e halotano em concentrações que variaram de 0,5 a 1%. A ventilação foi controlada manualmente com auxílio do sistema de Bain & Spoerel.

O paciente manteve dados vitais estáveis até 30 minutos após iniciado o procedimento, quando apresentou dificuldade ventilatória, diminuição acentuada de murmúrio vesicular bilateralmente, queda da SpO_2 , melhorando após aspiração da cânula orotraqueal e administração de hidrocortisona (500 mg), por via venosa.

Com duas horas de procedimento cirúrgico o paciente abriu os olhos espontaneamente, sem alteração de dados vitais. Foram administrados por via venosa propofol (60 mg), fentanil (50 μg) e midazolam (5 mg).

Durante o procedimento anestésico a hidratação foi feita com solução fisiológica (200 ml). No final foram administrados 20 mg de furosemida por via venosa. A duração do ato

anestésico-cirúrgico foi de três horas. O total de halotano consumido foi de 15 ml.

O paciente foi encaminhado para a UTI intubado, em ventilação controlada, permanecendo assim por 48 h, quando foi extubado, porém apresentou hipóxia e bradicardia, sendo necessária re-intubação traqueal e ventilação controlada mecânica. Evoluiu para o óbito após 30 dias da realização do procedimento, por complicações respiratórias.

DISCUSSÃO

A hiperfagia é a maior causa de obesidade na Síndrome de Prader-Labart-Willi^{1,2}. A composição dos tecidos adiposos destes pacientes difere da obesidade simples, com aumento de ácidos graxos polinsaturados de cadeia longa. A obesidade tem implicações diretas nas complicações cardiorrespiratórias em adolescentes e adultos com a síndrome, frequentemente afetando a morbimortalidade¹. Em geral o índice de massa corporal (IMC) é significativamente e inversamente relacionado com gravidade da dessaturação noturna de oxigênio e com a apnéia do sono, em crianças e adultos. O IMC aumenta significativamente com a idade; o maior aumento de peso é visto no grupo pré-adolescente^{1,5}. Autores ressaltam alta incidência de falência cardiorrespiratória em idosos portadores da síndrome, provavelmente refletindo seqüela de obesidade mórbida bem como hipoxemia noturna crônica^{1,5,6}. Observamos que este paciente já manifestava falência cardiorrespiratória ainda na pré-adolescência. Os pacientes com SPW apresentam ainda uma fragmentação do sono, possivelmente de origem central, envolvendo mecanismos que regulam o sono e a vigília. Os altos níveis de CO_2 encontrados durante o sono podem também contribuir para sono de má qualidade nestes pacientes. Outros autores encontraram um elevado limiar de hipercapnia, podendo ser devido à ausência de função de receptores periféricos ou talvez disfunção hipotalâmica^{5,6}.

O paciente anestesiado tinha diagnóstico laboratorial e características clínicas clássicas da síndrome, com obesidade mórbida, acúmulo de gorduras no tronco e no quadril, hipotonia, mãos e pés pequenos, fácies típica, saliva viscosa, hipoplasia genital, prejuízo do intelecto e complicações renais e cardiopulmonares. A opção pela anestesia geral foi devido a previsão de tempo cirúrgico excessivamente longo para ser realizado com anestesia local, devido ao proeminente panículo adiposo abdominal.

As principais dificuldades anestésicas nesses pacientes são relacionadas à hipotonia muscular, obesidade e alterações no metabolismo dos carboidratos e das gorduras⁷. A fraqueza da musculatura esquelética é associada a uma tosse ineficaz e a um aumento na incidência de pneumonia. Regurgitação crônica do conteúdo gástrico ocorre frequentemente e contribui para maior risco de pneumonite aspirativa^{1,2}; por isso optou-se pela intubação orotraqueal com manobra de Sellick e não ventilar sob máscara, mesmo com uso de bloqueador neuromuscular adespolarizante. Para evitar hipóxia no período da intubação, foi administrado oxigênio a 100% por três minutos, que foi satisfatório nesse caso. A suc-

cinilcolina pode ser administrada, porém neste caso, seu uso foi considerado indevido pelo alto nível de potássio sérico. Optou-se pelo vecurônio que tem duração intermediária, apresenta mínimos efeitos autonômicos e cardiovasculares, tem baixa liberação de histamina e pode ser usado com segurança em pacientes com insuficiência renal⁸. Não foi utilizado o atracúrio devido suas características farmacodinâmicas, principalmente relacionadas a liberação de histamina que poderia prejudicar o quadro clínico do paciente⁹.

Na monitorização per-operatória deveríamos também ter utilizado um termômetro, pois pacientes com essa síndrome habitualmente apresentam alterações da termorregulação, freqüentemente caracterizadas por elevação per-operatória da temperatura corporal e acidose metabólica, embora aparentemente não tenha sido estabelecida relação com hipertermia maligna¹⁰. Como o hipotálamo é responsável pela regulação da temperatura, pacientes com essa síndrome podem exibir tanto febre como hipotermia em relação aos indivíduos normais, mas sem diferenças significativas quando comparados com pacientes com problemas de neuro desenvolvimento¹⁰. Outros autores¹¹⁻¹³ afirmam que é alta a possibilidade de descontrole térmico em pacientes com Síndrome de Prader-Labhart-Willi. A disfunção hipotalâmica tem sido suspeitada como mecanismo patogênico que causa a obesidade e hiperfagia¹⁰.

Monitorização da concentração sangüínea de glicose e glicose exógena se faz necessária, pois estes pacientes continuam a usar glicose da circulação para produzir gordura, mais rápido que a energia basal necessária encontrada. Diabetes melitus pode ser observado em até 19% desses pacientes. A intolerância à glicose e diabetes tipo II podem decorrer da obesidade extrema e conseqüente resistência periférica à insulina. Euglicemia é obtida com o uso de agentes hipoglicemiantes orais e perda de peso⁹. Apesar do diabetes tipo II ser mais provável, em 1995 foi descrito o primeiro caso de diabetes melitus tipo I em paciente com a síndrome, confirmando o diagnóstico pela presença de auto-anticorpos contra células das ilhotas pancreáticas e anticorpos anti-insulina³.

A disfunção cardíaca não tem sido vista acompanhando esta síndrome⁷. O halotano tem sido usado para anestesia, entretanto, outros anestésicos voláteis poderiam ser utilizados, como isoflurano¹⁴ ou sevoflurano¹⁵, ou anestesia venosa¹⁶. Neste paciente, apesar da disfunção cardíaca, foi usado o halotano em baixas concentrações com o objetivo inicial de manter o paciente em ventilação espontânea durante o procedimento, com o intuito de evitar a necessidade de ventilação controlada mecânica no pós-operatório, visto que seria difícil a retirada do respirador, em decorrência de suas alterações respiratórias.

O paciente apresentou obstrução do tubo traqueal durante a anestesia, que foi tratado com aspiração das secreções, ventilação manual, oxigênio, halotano e corticóide. Há descrição de broncoespasmo durante anestesia para orquieptia com uso de sevoflurano em um paciente de nove anos com Síndrome de Prader-Labhart-Willi. O paciente foi tratado com aminofilina venosa e troca do agente inalatório para halotano¹⁵. Outro motivo desencadeante do processo pode

ser a excessiva viscosidade das secreções, que associada à administração de gases inalatórios secos pode levar à formação de rolhas, com facilidade.

O paciente foi mantido sob anestesia superficial na tentativa de cumprir o objetivo inicial de evitar respiração controlada. Porém, como em respiração espontânea apresentava rápida queda da SpO₂, não foi possível mantê-lo nesta condição. O plano anestésico superficial foi confirmado pela abertura espontânea dos olhos durante o procedimento. O difícil procedimento anestesiológico do caso corrobora uma recente revisão que mostra a dificuldade anestésica relacionada ao estado de obesidade do paciente¹⁷.

Concluimos que a anestesia geral pode ser indicada para pacientes com Síndrome de Prader-Labhart-Willi. Especial atenção deve ser dada as alterações freqüentemente observadas, como hipotonia muscular, obesidade, intolerância à glicose ou diabetes, distúrbios de auto-regulação da temperatura e dificuldade para laringoscopia decorrente das anormalidades craniofaciais.

REFERÊNCIAS

- Donaldson MD, Chu CE, Cooke A et al - The Prader-Willi syndrome. Arch Dis Child, 1994;70:58-63.
- Salako NO, Ghafouri HM - Oral findings in a child with Prader-Labhart-Willi syndrome. Quintessence Int, 1995;26: 339-341.
- Butler MG - Molecular diagnosis of Prader-Willi syndrome: comparison of cytogenetic and molecular genetic data including parent of origin dependent methylation DNA patterns. Am J Med Genet, 1996; 61:188-190.
- Wevrick R, Francke U - Diagnostic test for the Prader-Willi syndrome by SNRPN expression in blood. Lancet, 1996;348: 1068-1069.
- Hertz G, Cataletto M, Feinsilver SH et al - Developmental trends of sleep-disordered breathing in Prader-Willi Syndrome: the role of obesity. Am J Med Genet, 1995;56:188-190.
- Livington FR, Arens R, Bailey SL et al - Hypercapnic arousal responses in Prader-Willi syndrome. Chest, 1995;108:1627-1631.
- Rosenberg H, Fletcher JE, Seitman D - Pharmacogenetics, em: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK - Clinical Anesthesia, 3rd Ed, Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997;510.
- Bevan DR, Donati F - Muscle Relaxants, em: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK - Clinical Anesthesia, 3rd Ed, Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997;397.
- Miranda EG - Atracúrio, em: Gomez JAA, Miranda FG - Relajantes Musculares, Madrid, Ela Editorial, 1996;71-80.
- Williams MS, Rooney BL, Williams J et al - Investigation of thermo-regulatory characteristics in patients with Prader-Willi syndrome. Am J Med Genet, 1994;49:302-307.
- Anhalt H, Eckert KH, Hintz RL et al - Type I diabetes mellitus, ketoacidosis and thromboembolism in an adolescent with Prader-Willi syndrome. Acta Paediatr, 1996;85:516.
- Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK - Tratado de Anestesiologia Clínica, 1^a Ed, São Paulo, Editora Manole, 1993;580-582.
- Bray GA, Dahms WT, Swerloff RS et al - The Prader-Willi syndrome: a study of 40 patients and a review of the literature. Medicine, 1983;62: 59-80.
- Cassidy SB - Prader-Willi Syndrome. Curr Probl Pediatr, 1984;14:1-55.
- Cassidy SB, Ledbetter DH - Prader-Willi syndrome. Neurol Clin, 1989;7: 37-54.
- Yoneda O, Shida T, Sakuma Y et al - General anesthesia in a patient with Prader-Willi syndrome. J Jpn Dent Soc Anesthesiol, 1993;21:590-595.
- Kawahito S, Kitahata H, Kimura H et al - Bronchospasm during anesthesia in a patient with Prader-Willi syndrome. Masui, 1995;44:1675-1679.
- Cavaliere F, Cormaci S, Cormaci M et al - Anestesia generale nella sindrome di Prader-Willi. Minerva Anesthesiol, 1996; 62: 327-332.
- Derlove OR, Dobson A, Super M - Anaesthesia in Prader-Willi syndrome. Paediatr Anaesth, 1998;8:267-271.