HOKKAIDO UNIVERSITY

| | |
|---|---|
| Title | Manejo anestésico de paciente com tetrassomia 15q para tratamento odontológico |
| Author(s) | Hase, Yuri; Kemekura, Nobuhito; Nitta, Yukie et al. |
| Citation | Revista brasileira de anestesiologia, 68(4), 392-395<br>https://doi.org/10.1016/j.bjan.2017.04.022 |
| Issue Date | 2018-07 |
| Doc URL | https://hdl.handle.net/2115/71441 |
| Rights(URL) | https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/ |
| Type | journal article |
| File Information | Portuguese ver_1-s2.0-S0034709417302738-main.pdf |

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

Rev Bras Anestesiol. 2018;68(4):392–395

Sociedade Brasileira de Anestesiologia

REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia
www.sba.com.br



INFORMAÇÃO CLÍNICA

# Manejo anestésico de paciente com tetrassomia 15q para tratamento odontológico

**Yuri Hase***, **Nobuhito Kemekura, Yukie Nitta e Toshiaki Fujisawa**

*Hokkaido University, Graduate School of Dental Medicine, Department of Dental Anesthesiology, Sapporo, Japão*

Recebido em 10 de junho de 2016; aceito em 12 de setembro de 2016
Disponível na Internet em 23 de maio de 2017

**PALAVRAS-CHAVE**
Tetrassomia do cromossomo 15q;
Anestesia geral;
Tratamento odontológico

**Resumo**
*Justificativa e objetivos:* Tetrassomia 15q é uma anomalia cromossômica que faz parte do grupo heterogêneo de cromossomos extras, estruturalmente anormais. Essa síndrome é caracterizada por epilepsia, hipotonia central, atraso no desenvolvimento e deficiência intelectual e comportamento autista. Este é o primeiro relato do manejo anestésico de um paciente com essa síndrome.
*Relato de caso:* Administramos anestesia geral para tratamento odontológico em um paciente com tetrassomia 15q.
*Conclusões:* Um planejamento adequado para prevenir complicações como convulsões e hipotonia e para emergência tardia da anestesia é necessário. O manejo anestésico bem-sucedido do paciente com tetrassomia 15q foi o resultado específico da escolha de fármacos de curta duração que não induzem convulsões e monitoração adequada.
© 2016 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

**KEYWORDS**
Chromosome 15q tetrasomy;
General anesthesia;
Dental treatment

**Anesthetic management of a patient with 15q tetrasomy for dental treatment**

**Abstract**
*Background and objectives:* 15q tetrasomy is a chromosomal abnormality that is a part of the heterogeneous group of extra structurally abnormal chromosomes. This syndrome is characterized by epilepsy, central hypotonia, developmental delay and intellectual disability, and autistic behavior. This is the first report of the anesthetic management of a patient with this syndrome.
*Case report:* We administered general anesthesia for dental treatment in a patient with 15q tetrasomy.
*Conclusions:* Appropriate planning for the prevention of complications such as seizures and hypotonia, and for delayed emergence from anesthesia, is required. Specifically, choosing

* Autor para correspondência.
*E-mail:* yuriofn@den.hokudai.ac.jp (Y. Hase).

https://doi.org/10.1016/j.bjan.2017.04.022
0034-7094/© 2016 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

short-acting drugs that do not induce seizures, together with suitable monitoring, resulted in successful anesthetic management of the patient with 15q tetrasomy.
© 2016 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

## Introdução

A tetrassomia do cromossomo 15q faz parte do grupo heterogêneo de cromossomos extras estruturalmente anormais.[1] Essa síndrome apresenta características clínicas distintas, como epilepsia, hipotonia central, atraso no desenvolvimento e incapacidade intelectual e comportamento autista.[1] A incidência estimada de tetrassomia 15q ao nascimento é de 1:30.000, mas nenhum estudo anterior descreveu o manejo anestésico de um paciente com essa síndrome.

## Relato de caso

Paciente do sexo masculino, 25 anos, 153 cm de estatura e 51 kg de peso, agendado para extração de quatro dentes do siso inclusos e raspagem radicular sob anestesia geral. A história do paciente incluía dificuldade de sucção e alimentação desde o nascimento, começou a andar com 2,5 anos devido ao atraso no desenvolvimento e hipotonia; não tinha história médica de pneumonite por aspiração. Foi diagnosticado com síndrome de tetrassomia 15q parcial aos oito anos. Sofria de frequentes convulsões generalizadas desde os sete anos, tratadas com clobazam e carbamazepina. Apresentava características autistas ou semelhantes ao autismo. Embora apresentasse uma incapacidade intelectual séria, podia expressar-se com frases de uma só palavra e seguir instruções simples. Exames de sangue e ECG estavam dentro da normalidade, exceto por uma leve disfunção hepática. O paciente havia apresentado atraso no despertar da anestesia geral cinco anos antes em nosso departamento.

No dia do procedimento odontológico, deu entrada na sala de cirurgia e não ofereceu resistência aos monitores. A indução lenta foi feita com sevoflurano a 5% e oxigênio a 100% (6 $L.min^{-1}$); em seguida, um cateter intravenoso foi inserido e deixado no local e fentanil, tiamilal e rocurônio foram administrados. Após a ventilação bem-sucedida via máscara, a intubação nasal foi feita com um tubo endotraqueal com balão (Nasal RAE™) de 6,5 mm, sob visibilização direta da glote. A anestesia geral foi mantida com ar, oxigênio, desflurano (fração de oxigênio inspirado = 0,4) e remifentanil sob ventilação controlada. Imediatamente após a indução da anestesia, a sequência de quatro estímulos (TOF) foi 0 e aumentou para 0,6 após 10 minutos (min). No início da cirurgia, tinha atingido 0,9. O índice bispectral (BIS) durante a cirurgia foi mantido entre 50 e 65, sem grandes variações inesperadas nesse índice. Os sinais vitais permaneceram estáveis, com pressão arterial de 80–90/40–50 mmHg, frequência cardíaca de 60 bpm, $SpO_2$ de 99%–100%. Sugamadex foi administrado após a cirurgia e a extubação foi feita após se confirmar a completa restauração da função muscular, indicada por TOF de 1,0. O tempo cirúrgico foi de 74 min e o anestesia de 146 min. O paciente recebeu alta no dia seguinte sem qualquer problema, como complicações respiratórias e convulsões no perioperatório.

## Discussão

A tetrassomia do cromossomo 15q também é conhecida como a duplicação invertida do 15 (inv dup[15]) ou cromossomo 15 isodicêntrico (idic[15]).[2] É causada por um cromossomo marcador extra inv dup(15), definido citogeneticamente como inv dup(15) (pter → q12-13: q12-13 → pter) pela análise de FISH.[1] O cariótipo de nosso paciente era 47, XY, + idic(15)(q12); isto é, tetrassomia com o cromossomo extra derivado em 15q11-q12. A tetrassomia 15q está clinicamente associada a convulsões, hipotonia, atrasos no desenvolvimento, deficiência intelectual, defeitos cardíacos congênitos, anormalidades cerebrais e características faciais dismórficas: fendas palpebrais inclinadas para baixo, orelhas de implantação baixa, micrognatia, mandíbula proeminente e fenda palatina.[1,2] Considera-se que 15q11-q13 seja a principal região candidata para o mapeamento de genes da epilepsia e relacionados com o autismo.[2,3] A tetrassomia genética pode alterar a atividade do receptor GABA da qual os principais mecanismos inibidores do sistema nervoso central (SNC) dependem.[1] A tetrassomia 15q afeta a codificação das subunidades dos receptores $GABA_A$ (GABRB3, GABRA5, GABRG3), que estão relacionadas à convulsão e ao autismo associados a essa síndrome.[3] Alguns relatos mostram altas taxas de complicações convulsivas em pacientes com tetrassomia 15q (63%–75%).[1,3] Portanto, os desafios para os anestesiologistas que lidam com esses pacientes são ataques convulsivos, complicações respiratórias no perioperatório e relaxamento muscular prolongado relacionados à hipotonia e via aérea difícil.

Os seguintes cinco pontos foram considerados quando planejamos o manejo anestésico de nosso paciente. Primeiro, para prevenir convulsões, o paciente tomou seus antiepilépticos habituais no dia da cirurgia e tiamilal, que tem efeitos anticonvulsivantes, foi injetado na indução da anestesia. Também examinamos os medicamentos que foram substituídos pelos habituais, caso o paciente não pudesse ingerir por via oral no perioperatório. Desflurano é um medicamento adequado para uso em pacientes com epilepsia porque não tem atividade epileptiforme,[4] enquanto há vários relatos de padrões epileptoides no eletroencefalograma (EEG) observados sob anestesia com

sevoflurano.[5] É bem difícil observar uma convulsão durante a anestesia geral. Porém, relatos anteriores mostraram que flutuações anormais ou diminuições nos valores BIS sob anestesia resultaram de ocorrências de atividade epileptiforme no EEG e que a monitoração do BIS pode não apenas fornecer informações úteis sobre o estado sedativo-hipnótico, mas também sobre o desenvolvimento anormal de atividade epileptiforme no EEG. Portanto, monitoramos a profundidade da anestesia durante a cirurgia e observamos as flutuações nos valores BIS.

Segundo, a hipotonia, que pode levar a graves complicações anestésicas, deve ser considerada nesses pacientes. Geralmente, a hipotonia está associada ao efeito prolongado de relaxantes musculares não despolarizantes. Nesse caso, rocurônio foi administrado apenas no momento da indução da anestesia e a monitoração neuromuscular foi feita continuamente durante a anestesia. No manejo anestésico anterior desse paciente, vecurônio, cuja ação é mais prolongada do que a de rocurônio, e um agente anticolinesterase, para o qual o efeito de reversão é incompleto em comparação ao de sugamadex, foram usados para esse paciente, o que foi considerado como a causa do efeito de relaxamento muscular residual. A hipotonia muscular, com hiperextensibilidade das articulações e salivação, é observada em quase todos os indivíduos com tetrassomia 15q,[1] o que pode resultar em aspiração. Por essa razão, antecipamos o risco de aspiração no pós-operatório, embora o paciente não tivesse história de aspiração. Felizmente, não houve pioria da hipotonia ou deterioração respiratória no período perioperatório desse paciente.

Terceiro, no momento da administração da anestesia ao paciente (cinco anos antes), o tempo total de anestesia foi de 100 min, inclusive aproximadamente 30 min para a emergência. A emergência prolongada naquele momento pode ter sido causada pelos seguintes fatores: (1) efeito anestésico aumentado devido ao efeito sinérgico com o anticonvulsivante. (2) Sevoflurano, que tem um coeficiente de partição maior do que desflurano, foi usado durante a manutenção da anestesia. Portanto, durante a anestesia do caso atual, usamos desflurano e remifentanil para a manutenção sob monitoração do BIS. Como resultado, não houve retardo da emergência. A extubação foi feita em apenas 10 min após o término da cirurgia, sem efeitos residuais de narcóticos. Por outro lado, os anticonvulsivantes atuam sobre as enzimas metabolizadoras das drogas e consequentemente aumentam a necessidade de opioides e relaxantes musculares. Portanto, atenção especial deve ser dedicada à dose dos agentes relacionados à anestesia, deve ser mantido um equilíbrio entre a prevenção de convulsões devido à anestesia leve e a prevenção de emergência prolongada e os efeitos prolongados dos relaxantes musculares devido ao aumento dos efeitos anestésicos.

Quarto, para antecipar a falta de cooperação do paciente no momento da indução da anestesia, devido a seu comportamento semelhante ao autismo, houve a prática com o material visual do método TEACCH,[6] usado para autistas nas consultas pré-anestesia, para familiarizá-lo com o período de indução da anestesia e facilitar uma indução suave. Isso resultou em sucesso da indução.

Quinto e último ponto, avaliar o paciente no pré-operatório para identificar via aérea difícil é importante, pois os pacientes com essa síndrome às vezes apresentam anormalidades maxilofaciais. O paciente não apresentava características que sugerissem a probabilidade de uma via aérea difícil.

Administramos sugamadex no fim da anestesia, embora a TOF tenha atingido 1,0 para uma segurança maior do paciente. O controle exato do bloqueio neuromuscular foi necessário, especialmente nesse paciente com hipotonia, como mencionado anteriormente, e a reação aos relaxantes musculares não foi previsível devido à falta de relato sobre o manejo anestésico de um paciente com tetrassomia 15q em estudos anteriores. Mesmo com TOF > 0,9 ou 1,0, mensurado no músculo adutor do polegar, alguns indivíduos ainda apresentam função faríngea ou respiratória comprometida.[7] Embora a monitoração da TOF seja importante, a avaliação dos sinais clínicos também é necessária.[8] Porém, não foi possível observar a resposta correta e confiável (ou os sinais) a nossas instruções porque o paciente apresentava séria deficiência intelectual. Precisamos tanto da reversão do relaxante muscular para compensar os sinais clínicos quanto da TOF como monitoração objetiva.

Como este é o primeiro relato do manejo anestésico de um paciente com tetrassomia 15q, os problemas que podem surgir no momento do manejo anestésico devido às características clínicas associadas à anormalidade cromossômica não são bem conhecidos. Por isso, revisamos os relatos anestésicos anteriores de pacientes com doenças geneticamente semelhantes. A região cromossômica 15q11-q13 é conhecida por sua instabilidade e o segmento geneticamente prejudicado na tetrassomia 15q é quase o mesmo da síndrome de Prader-Willi (PWS) e da síndrome de Angelman (AS). A tetrassomia 15q é derivada da superexpressão na região cromossômica 15q11-q13 de origem materna, enquanto a PWS é causada principalmente pela deleção do gene expresso paternalmente e a AS é causada pela deleção do gene UBE3A derivado da região 15q11-q13 e expresso maternalmente.[3] Devido à hipotonia, os efeitos prolongados do relaxante muscular durante a anestesia geral foram relatados anteriormente em pacientes com PWS e AS.[9,10] Além disso, a deleção do receptor $GABA_A$ na AS[11] pode causar resistência aos anestésicos estimuladores de GABA, como o propofol. De fato, uma experiência de AS em animais mostrou uma redução maior na sensibilidade do fármaco ao propofol do que aos anestésicos inalatórios.[12] Porém, embora não esteja claro se a mesma reação aos anestésicos na AS é também observada em pacientes com tetrassomia 15q, monitoramos cuidadosamente os valores BIS durante anestesia em nosso paciente. Mais estudos da relação entre tetrassomia 15q e vários agentes anestésicos, mediante a coleta de mais relatos de casos e pesquisas genéticas, seriam úteis.

## Conclusão

Administramos anestesia geral a um paciente com tetrassomia 15q. Em tais pacientes, é importante fazer esforços para prevenir complicações como convulsões e hipotonia e evitar a emergência prolongada. O uso de fármacos de ação curta que não induzem convulsões e a monitoração adequada resultaram em sucesso do manejo anestésico em tetrassomia 15q.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências


1. Battaglia A. The inv dup (15) or idic (15) syndrome (Tetrasomy 15q). Orphanet J Rare Dis. 2008;3:1–7.
2. Gordillo-González G, Hernández MP, Tamayo ML, et al. A patient with convulsive syndrome and partial tetrasomy of chromosome 15. Neurologia. 2013;28:191–3.
3. Conant KD, Finucane B, Cleary N, et al. A survey of seizures and current treatments in 15q duplication syndrome. Epilepsia. 2014;55:396–402.
4. Mirsattari SM, Sharpe MD, Young GB. Treatment of refractory status epilepticus with inhalational anesthetic agents isoflurane and desflurane. Arch Neurol. 2004;61:1254–9.
5. Chinzei M, Sawamura S, Hayashida M, et al. Change in bispectral index during epileptiform electrical activity under sevoflurane anesthesia in a patient with epilepsy. Anesth Analg. 2004;98:1734–6.
6. Morisaki I, Ochiai T, Akiyama S, et al. Behaviour guidance in dentistry for patients with autism spectrum disorder using a structured visual guide. J Disab Oral Health. 2008: 136–40.
7. Claudius C, Garvey LH, Viby-Mogensen J. The undesirable effects of neuromuscular blocking drugs. Anaesthesia. 2009;64:10–21.
8. Viby-Mogensen J. Postoperative residual curarization evidence--based anaesthesia. Br J Anaesth. 2000;84:301–3.
9. Kim BS, Yeo JS, Kim SO. Anesthesia of a dental patient with Angelman' syndrome – A case report. Korean J Anesthesiol. 2010;58:207–10.
10. Biro P. Anaesthesia in a patient with Prader-Willis' syndrome and severe burn injury: a case report. J Rom Anest Terap Int. 2011;18:149–52.
11. Maguire M. Anaesthesia for an adult with Angelman' syndrome. Anaesthesia. 2009;64:1250–3.
12. Jurd R, Arras M, Lambert S, et al. General anesthetic actions in vivo strongly attenuated by a point mutation in the GABA(A) receptor beta3 subunit. FASEB J. 2003;17:250–2.