



# Revista Española de Anestesiología y Reanimación

[www.elsevier.es/redar](http://www.elsevier.es/redar)



## CASO CLÍNICO

# Síndrome de Phelan-McDermid y anestesia general con diferentes hipnóticos

T. Fayos\* y M. Casañ

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital General Universitario de Castellón, Castellón, España

Recibido el 26 de octubre de 2020; aceptado el 23 de abril de 2021

Disponible en Internet el 5 de noviembre de 2021



### PALABRAS CLAVE

Síndrome de Phelan-McDermid; Deleción 22q13; Anestesia general; Autismo

**Resumen** El síndrome de Phelan-McDermid (PMS) es una enfermedad rara del neurodesarrollo, provocada por una mutación autosómica dominante debido a la deleción terminal de 22q13, dando lugar a un defecto en la proteína SHANK3. Presentamos el caso clínico de una paciente de 12 años con este síndrome, sometida a 3 intervenciones que precisaron de anestesia general. En ninguna de ellas presentó complicaciones intra o postoperatorias.

© 2021 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

Syndrome of Phelan-McDermid; 22q13 deletion; General anesthesia; Autism

### Phelan-McDermid and general anesthesia with different hypnotics

**Abstract** Phelan-McDermid syndrome (PMS) is a rare neurodevelopmental disease, caused by an autosomal dominant mutation due to the terminal deletion of 22q13, leading to a defect in the SHANK3 protein. We present the clinical case of a 12-year-old patient with this syndrome, who underwent three interventions that required general anesthesia. In none of them did she present intraoperative or postoperative complications.

© 2021 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

El síndrome de deleción 22q13 o síndrome de Phelan-McDermid (PMS) es una enfermedad provocada por una

mutación en el gen SHANK3/PROSAP2. En la mayoría de los casos está causada por una deleción terminal de tamaño variable del cromosoma 22. El gen SHANK3 codifica una proteína estructural de la hendidura postsináptica. La insuficiencia de este gen es la causa de los principales déficits neurológicos asociados a este síndrome, aunque no se descarta que otros genes cercanos desempeñen un papel importante en su desarrollo<sup>1</sup>.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [tagara.fayos@gmail.com](mailto:tagara.fayos@gmail.com) (T. Fayos).

**Tabla 1** Características y rasgos asociados con el síndrome de delección 22q13

| Físicos   | Neurológicos   | Otros   |
|---|--|---|
| <p><i>Dolicocefalia (&gt; 50%)</i><br/> <i>Crecimiento normal o acelerado (&gt; 95%)</i><br/> <i>Características dismórficas faciales:</i><br/> Orejas prominentes y displásicas (75-50%)<br/> Nariz bulbosa y prominente, puente nasal ancho (&gt; 50%)<br/> Barbilla puntiaguda (&gt; 50%)<br/> Cara plana, mejillas hinchadas (&gt; 50%)<br/> Ptosis, párpados hinchados y ojos hundidos (&gt; 50%), pliegue epicántico (&gt; 25%)<br/> Pestañas largas (75%)<br/> Ceja ancha (&gt; 50%)<br/> Dientes muy espaciados, maloclusión, paladar arqueado alto (&gt; 25%)<br/> Surco nasolabial largo (25%)<br/> Manos grandes y carnosas, pies grandes (75%), sindactilia del 2.º y 3.º dedo del pie (&gt; 25%), clinodactilia del 5.º dedo (&gt; 25%)<br/> Uñas de los pies displásicas o hipoplásicas (75%)<br/> Hoyuelo sacro (&gt; 50%)</p> | <p><i>Hipotonía neonatal severa (&gt; 95%)</i><br/> <i>Retraso severo del desarrollo motor (&gt; 95%):</i><br/> Reflejos reducidos<br/> Retraso en hitos motores: sentarse, gatear, voltearse o caminar<br/> Marcha retrasada o inestable<br/> Debilidad muscular<br/> <i>Deterioro intelectual severo-moderado</i><br/> <i>Comportamiento similar al autismo (TEA) (75%):</i><br/> Contacto visual deficiente<br/> Movimientos estereotipados<br/> Disminución de la sociabilización<br/> Trastorno del lenguaje<br/> Ingestión/masticación artículos no alimentarios (80-90%)<br/> Rechinar los dientes (25%)<br/> Empujar la lengua (15%)<br/> Comportamiento agresivo (10-15%)<br/> <i>Ausencia o retraso grave del habla (&gt; 95%)</i><br/> <i>Disminución de la sensibilidad al dolor (&gt; 75%)</i><br/> <i>Convulsiones (&gt; 25%)</i><br/> <i>Quistes aracnoideos (15%)</i><br/> <i>Ceguera/deterioro visual cortical (6%)</i></p> | <p><i>Anomalías renales (&gt; 25%):</i><br/> Ausencia de riñón<br/> Anomalías estructurales:<br/> Hidronefrosis<br/> Reflujo renal<br/> <i>Defectos cardíacos (&gt; 25%):</i><br/> Insuficiencia tricuspídea<br/> Comunicación intraauricular<br/> Conducto arterioso persistente<br/> Alteración retorno pulmonar<br/> Capacidad reducida para sudar por disminución de la transpiración con tendencia al sobrealentamiento (&gt; 50%)<br/> <i>Aparato gastrointestinal:</i><br/> Reflujo gastrointestinal (&gt; 25%)<br/> Vómitos cíclicos (&gt; 25%)<br/> <i>Hipoacusia (20%)</i><br/> <i>Estrabismo (&gt; 25%)</i><br/> <i>Linfedema (&gt; 25%)</i><br/> <i>Celulitis (10%)</i><br/> <i>Pubertad precoz o retardada (25%)</i><br/> <i>Hepatitis autoinmune</i><br/> <i>Hipotiroidismo (5%)</i><br/> <i>Bruxismo (24%)</i></p> |

El PMS afecta a hombres y mujeres en la misma proporción y se caracteriza por: hipotonía neonatal, retraso global del desarrollo, crecimiento normal o acelerado, retraso o ausencia del habla y rasgos dismórficos menores (tabla 1)<sup>2</sup>.

Aunque se considera una enfermedad rara, se desconoce con certeza su incidencia. Se piensa que el PMS está infra-diagnosticado y que podría ser una de las principales causas de retraso mental idiopático<sup>3</sup>.

Se trata de un síndrome sin tratamiento específico. Estos pacientes se benefician del seguimiento y tratamiento de un equipo multidisciplinar continuo, que maximice el resultado del desarrollo y puedan diagnosticar y tratar o paliar las complicaciones que se desarrollen durante el crecimiento y la vida adulta<sup>4</sup>.

Recientemente se han hallado 6 genes mitocondriales próximos al gen SHANK3 dentro de la región 22q13. Dado que muchos de los individuos con PMS tienen una delección que incluye al menos uno de estos genes, puede ser la causa de disfunción mitocondrial en algunos de estos pacientes<sup>5</sup>.

## Caso clínico

Presentamos el caso de una mujer de 12 años, diagnosticada de PMS en tratamiento con clobazam, melatonina

y aripiprazol. Nacimiento por cesárea electiva a las 41 semanas de gestación por polihidramnios severo al tercer trimestre. Como antecedentes perinatales destacan: hipotonía y depresión neonatal severa tras el nacimiento, ictericia e intolerancia digestiva transitoria. Diagnosticada de PMS a los pocos meses de vida mediante análisis genético por retraso psicomotor. Entre las manifestaciones clínicas destacan: retraso psicomotor con déficit intelectual severo sin lenguaje comunicativo ni manipulación propositiva, estereotipias en los miembros superiores y epilepsia que cursa en forma de crisis parciales complejas desde los primeros años de vida. Sin crisis en los últimos 7 años y sin tratamiento anti-convulsivo actualmente. Ausencia de control de esfínteres y dificultad en la deglución, con riesgo de atragantamiento. Su deambulación es inestable, por lo que utiliza silla de ruedas. Presenta linfedemas en los miembros inferiores (MMII), limitación en la extensión de ambos codos y pie cavo-varo. Es dependiente para todas las actividades de la vida diaria. Consta un ingreso hospitalario por vómitos incoercibles a los 10 años.

En la exploración de la vía aérea destacan: SAHS tras estudio del sueño y leve protrusión lingual que no impresiona de vía aérea difícil.

Se presentan 3 cirugías con anestesia general, una urgente y 2 programadas, con diferentes hipnóticos. En cada cirugía estuvo presente un anestesiólogo diferente, que

seleccionó según su criterio los fármacos para la inducción y mantenimiento de la anestesia, según las características de la paciente.

La paciente es intervenida:

- A los 4 años: adenoidectomía. Inducción y mantenimiento con propofol. Duración de la intervención 45 min.
- A los 7 años: apendicectomía laparoscópica. Inducción con propofol y mantenimiento con sevoflurano y remifentanilo. Duración de la intervención 1 h 30 min.
- A los 12 años: exodoncia por caninos supernumerarios. Inducción con propofol y mantenimiento con desflurano y remifentanilo. Duración de la intervención 35 min.

En todas las intervenciones se informa de ventilación con mascarilla facial e intubación orotraqueal fáciles (Cormack-Lehane I). No se informó retraso en el despertar. En ninguna de las intervenciones se requirió rescate analgésico tras dosis de fentanilo en la inducción (2 mcg/kg) y analgesia convencional intravenosa antes de la educación. En todas las intervenciones se administró dexametasona y ondansetrón y no se informó de náuseas ni vómitos postoperatorios. En ninguna de las intervenciones la paciente presentó complicaciones perioperatorias relacionadas con la anestesia.

## Discusión

Se ha descrito que la mutación del SHANK3 podría ser la responsable de la modificación de la sensibilidad de estos pacientes frente a los anestésicos, condicionando una mayor sensibilidad frente a estos y un retraso en el despertar tras la administración de anestesia. El único estudio que asocia PMS y anestesia general se realizó con roedores, donde se asoció la mutación SHANK 3 al aumento de la sensibilidad a la anestesia con isoflurano<sup>6</sup>.

Todavía no hay suficiente evidencia que demuestre que la pérdida funcional de la proteína SHANK3 afecte a la sensibilidad de estos pacientes frente a los fármacos utilizados en una anestesia general. Debemos tener en cuenta que la importancia de esta hipótesis adquiere mayor relevancia si a esta cuestión se le suma, por un lado, el contexto de estados vulnerables frecuente en estos pacientes, como edades extremas o enfermedades neurológicas, que podrían incluir el autismo, y por otro, la neurotoxicidad propia de los agentes anestésicos. Por lo tanto, se sugiere que la exposición reducida a la anestesia es lo más recomendable<sup>6</sup>.

Las conductas anormales de estos pacientes pueden dificultar su manejo anestésico y perioperatorio. Algunos estudios sugieren que muchos pacientes con trastornos del espectro autista (TEA) tienen respuestas alteradas al dolor y a la anestesia, observándose una disminución de la respuesta al dolor y un retraso en el despertar<sup>6</sup>.

Se ha observado que la tolerancia al dolor es una característica muy común de los pacientes con síndrome de deleción 22q13<sup>7</sup>. Sin embargo, en estos pacientes es difícil de evaluar el dolor debido a sus déficits de comunicación, deficiencias en la expresión facial y conductual del dolor. Esto puede

llevar a los cuidadores a interpretar esto como insensibilidad al dolor, al igual que ocurre en pacientes con TEA<sup>8</sup>, por lo tanto es fundamental el papel y la comunicación con los padres en la interpretación de signos de dolor y malestar del paciente para su detección y tratamiento precoz.

El PMS presenta características que podrían condicionar la técnica anestésica, como son la asociación frecuente a TEA o, con menos frecuencia, enfermedades mitocondriales<sup>6</sup>.

En lo que respecta al manejo perioperatorio de los pacientes con TEA se recomienda un manejo y planificación multidisciplinar, así como la colaboración por parte de los padres para poder obtener un periodo perioperatorio seguro y libre de estrés. Estos pacientes presentan una patología no del todo conocida y compleja, con alteraciones genéticas, neurobiológicas y posibles factores ambientales, por lo que cada paciente debe ser evaluado individualmente para determinar qué fármaco anestésico es el más apropiado<sup>9</sup>.

En el momento actual la literatura sobre la experiencia anestésica en estos pacientes se centra en la premedicación y en las estrategias no farmacológicas. La premedicación está fuertemente recomendada, siendo las preferencias del profesional las que determinen el fármaco<sup>9</sup>. En cuanto a las estrategias no farmacológicas están basadas en la necesidad de comunicación con el paciente y la familia por parte del personal sanitario para minimizar la ansiedad perioperatoria. No hay estudios que sugieran que una estrategia farmacológica intraoperatoria concreta ofrezca un mayor beneficio en niños autistas o con TEA<sup>9</sup>.

Las enfermedades mitocondriales comprenden un amplio conjunto de síndromes, producidos por defectos en el ADN mitocondrial o ADN nuclear, resultando en una disfunción a nivel mitocondrial. Afectan más comúnmente al sistema nervioso central, al corazón y al sistema muscular<sup>10</sup>. Seis genes mitocondriales se encuentran próximos al gen SHANK3 dentro de la región 22q13 (tabla 2), pudiendo tener el potencial de causar una función mitocondrial anormal y explicando algunas variaciones fenotípicas en los individuos con PMS<sup>5</sup>.

Tanto los anestésicos halogenados como el propofol deprimen la función mitocondrial, pudiendo aumentar los problemas perioperatorios. Todo ello, asociado a que estas enfermedades cursan con un metabolismo energético deficiente, sugieren que deben evitarse las circunstancias que impongan una sobrecarga metabólica a estos pacientes, que incluyen: ayuno prolongado, hipoglucemia, náuseas y vómitos postoperatorios, hipotermia, torniquetes prolongados, acidosis e hipovolemia. Hay que tener en cuenta que la cirugía, igual que la anestesia, es un factor de riesgo para la descompensación de estos pacientes, provocando una deficiencia en el metabolismo celular que conduce a la acidosis metabólica y la lesión celular.

La elección de la mejor técnica anestésica es difícil, ya que la mayoría de los agentes anestésicos ejercen efectos negativos a nivel celular, aunque esto no se traduce en eventos clínicos adversos destacables. No se ha establecido una relación entre las complicaciones anestésicas y ninguna técnica particular de anestesia general<sup>9,10</sup>.

**Tabla 2** Genes de la región 22q13 asociados con la función mitocondrial

| Gen    | Posición | Enfermedad   |
|--------|----------|--|
| ACO2   | 22q13.2  | Degeneración cerebeloso-retiniana infantil   |
| NDUFA6 | 22q13.2  |  |
| TRMU   | 22q13.31 | Sordera inducida por aminoglucósidos y no sindrómica<br>Insuficiencia hepática infantil aguda                              |
| SCO2   | 22q13.33 | Cardioencefalomiopatía infantil mortal<br>Aborto espontáneo<br>Autismo   |
| TYMP   | 22q13.33 | Síndrome de depleción de ácido desoxirribonucleico mitocondrial, encefalopatía neurogastrointestinal mitocondrial          |
| CPT1B  | 22q13.33 | Las deleciones heterocigotas pueden provocar la muerte embrionaria o la muerte después de la exposición al frío en ratones |

## Conclusiones

Actualmente no existe una forma teórica perfecta para anestesiarse a los pacientes con PMS, pero se dispone en la literatura de artículos que describen que pacientes con TEA y trastornos mitocondriales toleran una amplia variedad de anestésicos, aunque no existen datos sobre anestesia general en pacientes con PMS. Esto se debe a que se trata de una enfermedad rara que se manifiesta bajo una amplia gama de signos y síntomas con variaciones en su frecuencia de aparición y gravedad.

Respecto a los pacientes con TEA o trastornos mitocondriales no hay estudios que demuestren la superioridad del propofol frente a los halogenados y viceversa. Los autores que aportan la bibliografía científica de este tema recomiendan la individualización de cada caso teniendo en cuenta el metabolismo de cada fármaco y sus posibles efectos adversos y complicaciones, para ser capaz de detectarlas y diagnosticarlas de manera precoz si aparecen.

Por lo tanto, se recomienda cautela frente a los pacientes con PMS. Deben monitorizarse de forma rigurosa, inducir lentamente valorando los medicamentos administrados y asegurar que los efectos de los anestésicos han desaparecido en gran medida antes de asumir que el paciente puede ventilar adecuadamente y ha recuperado los reflejos protectores de la vía aérea.

El anestesiólogo deberá revisar cuidadosamente la historia para guiar la elección del anestésico que menos complicaciones desencadene en el paciente ya comprometido. Además, el anestesiólogo debe ser consciente de las características de este síndrome y de todas las enfermedades concomitantes que estos pacientes pueden presentar, para realizar la técnica anestésica más beneficiosa, minimizando las posibles complicaciones que puedan derivarse del acto quirúrgico-anestésico.

Estos pacientes presentan características dismórficas que pueden dificultar el manejo de la vía aérea, por lo que la evaluación de la vía aérea ha de realizarse de forma exhaustiva. En cuanto a su asociación con vómitos, es importante considerar una profilaxis adecuada frente a ellos. El PMS puede asociarse a epilepsia, como consecuencia de quistes aracnoideos o no, por lo que debemos recordar que la

medicación antiepiléptica debe mantenerse en el perioperatorio.

En cuanto a los pacientes con PMS, aunque no puede generarse una recomendación en función de un caso en particular o extrapolar una conclusión, por encontrarse muy frecuentemente acompañados de trastornos como el TEA o la enfermedad mitocondrial (EM), se deberían tomar las mismas precauciones y seguir las recomendaciones ofrecidas por los autores respecto a ambas enfermedades, puesto que no se dispone de bibliografía específica publicada para el PMS.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Phelan MC. Deletion 22q13.3 syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3:14. <http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-3-14>. Published 2008 May 27.
- Phelan K, McDermid H. E: The 22q13.3 deletion syndrome (Phelan-McDermid syndrome). *Mol Syndromol*. 2011;2:186–201, <http://dx.doi.org/10.1159/000334260>.
- 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;114:451–7, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.114.2.451>. PMID: 15286229.
- Omansky G, Abdulhayoglu E, Shurbilo B. Phelan-McDermid syndrome. *Neonatal Network*. 2017;36:98–100, <http://dx.doi.org/10.1891/0730-0832.36.2.98>.
- Frye RE, Cox D, Slattery J, Tippet M, Kahler S, Granpeesheh D, et al. Mitochondrial dysfunction may explain symptom variation in Phelan-McDermid syndrome. *Sci Rep*. 2016;6:19544, <http://dx.doi.org/10.1038/srep19544>.
- Li C, Schaefer M, Gray C, Yang Y, Furmanski O, Liu S, et al. Sensitivity to isoflurane anesthesia increases in autism spectrum disorder shank 3+/c mutant mouse model. *Neurotoxicol Teratol*. 2017;60:69–74, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ntt.2016.11.002>.
- Soorya L, Kolevzon A, Zweifach J, Lim T, Dobry Y, Schwartz L, et al. Prospective investigation of autism and genotype-phenotype correlations in 22q13 deletion

- syndrome and SHANK3 deficiency. *Mol Autism*. 2013;4:18, <http://dx.doi.org/10.1186/2040-2392-4-18>. PMID: 23758760; PMCID: PMC3707861.
8. Han Q, Kim YH, Wang X, Liu D, Zhang Z, Bey AL, et al. SHANK3 Deficiency impairs heat hyperalgesia and TRPV1 signaling in primary sensory neurons. *Neuron*. 2016;92:1279–93, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2016.11.007>.
  9. Taghizadeh N, Dacidson A, Williams K, Story D. Autism spectrum disorder (ASD) and its perioperative management. *Paediatr Anaesth*. 2015;25:1076–84, <http://dx.doi.org/10.1111/pan.12732>.
  10. Niezgoda J, Morgan PG. Anesthetic considerations in patients with mitochondrial defects. *Paediatr Anaesth*. 2013;23:785–93, <http://dx.doi.org/10.1111/pan.12158>.