



Редки Болести и Лекарства Сираци

Брой 1 / 2021 г.

ISSN 1314-3581
<http://journal.raredis.org>

Клиничен случай с централен хиповентиляционен синдром, гължащ се на мутация на PHOX2B гена

Малина Станчева¹, Радка Масларска², Ралица Георгиева³,
Ха Транг⁴, Имен Бужемла⁴, Лиза Вера⁴, Карла Бургад⁴,
Нели Льо Морван⁴, Илин Капри⁴

¹ Медико-дентален център „Медива“, София

² Аджибадем Сити Клиник Болница Токуда, София

³ СБАЛДБ „Проф. д-р Иван Митев“, София

⁴ Hôpital Robert-Debré, Франция

Резюме

Централният хиповентиляционен синдром (или болест на Ondine–Hirschprung) е рядко, автосомно доминантно заболяване, което се дължи на мутации на PHOX2B гена. Характеризира се с нарушен автономен контрол на дишането и намалена чувствителност към хиперкапния и хипоксия.

Авторите представят момче на 4 години и 3 месеца, проследявано от раждането. В ранния неонатален период са наблюдавани дихателни паузи и апнеи, мускулна хипотония, гърчов синдром. Магнитно-резонансна томография на глава визуализира перивентрикулна и интравентрикулна хеморагия, перивентрикулна левкомалация. Допълнително се установяват респираторен дистрес синдром, двустранна нефрокалциноза, вторичен дефект тип форамен овале с ляво-десен шънт, значителна синусова аритмия с чести синусови паузи, изолирани арикуларни екстрасистоли, гастроезофагеален рефлукс, лицев дизморфизъм. ДНК анализ на PHOX2B гена установява данни за хетерозиготна мутация в екзон 3, дупликация 18p6, засягаща рамката на четене, която води до експанзия на 6 аланинови остатъка (26 аланина) в С-терминалния край на PHOX2B гена.

Проведена е комплексна животоспасяваща терапия в неонаталния период. При изписването от болницата го 3-годишна възраст е оставен в дома на спонтанно дишане през трахеостома и подпомагане с режим sIMV50%/50% през нощта. След отстраняване на трахеостомата продължава да провежда неинвазивна апаратна вентилация по време на сън.

Ключови думи: централен хиповентиляционен синдром, PHOX2B ген

Clinical case of central hypoventilation syndrome due to PHOX2B gene mutation

Malina Stancheva¹, Radka Maslarska², Ralitsa Georgieva³,
Ha Trang⁴, Imène Boujemla⁴, Liza Vera⁴, Carla Bourgade⁴,
Neli Le Morvan⁴, Yline Capri⁴

¹ Medico-Dental Center “Mediva”, Sofia

² Acibadem City Clinic Tokuda Hospital, Sofia

³ University Children’s Hospital “Prof. Dr. Ivan Mitev”, Sofia

⁴ Hôpital Robert-Debré, France

Abstract

Central hypoventilation syndrome (or Ondine–Hirschprung disease) is a rare autosomal dominant disease caused by heterozygous mutation in the PHOX2B gene on chromosome 4p13. It is characterized by a deficiency in autonomic control of respiration, which results in inadequate or ventilatory responses to hypercapnia and hypoxemia.

Authors present a 4 years and 3 months boy monitored from birth. In the early neonatal period the neurological symptoms were respiratory pauses and apnea, muscle hypotonia, neonatal seizures. Magnetic resonance imaging of head showed periventricular and intraventricular hemorrhages, periventricular leukomalacia. Complementary were found respiratory distress syndrome, bilateral nephrocalcinosis, secondary defect type foramen ovale with left-right shunt, sinus arrhythmia with often sinus pauses, isolated auricular extrasystoles, gastroesophageal reflux, facial dysmorphism. DNA analysis of the PHOX2B gene showed heterozygous frameshift mutation of exon 3, duplication18p6, which leads to expansion of 6 alanin residues (26 alanins) in the terminal C-terminal end of the PHOX2B gene.

A complex lifesaving therapy was proceeded in the neonatal period. To the age of 3 years the patient was left at home on spontaneous breathing with tracheostoma and ventilation at night. After the removal of the tracheostoma the patient continues noninvasive ventilation at night.

Keywords: Central hypoventilation syndrome, PHOX2B gene

Кореспонденция:

Д-р Малина Станчева, гм
e-mail: malinastancheva@yahoo.com

Correspondence:

Dr. Malina Stancheva, MD, PhD
e-mail: malinastancheva@yahoo.com

Въведение

Централният хиповентилационен синдром (ОММ 209880) или болест на Ondine–Hirschprung е рядко, автосомно доминантно заболяване с непълна пенетрантност. В медицинската литература са описани около 1000 – 1200 клинични случая.

Болестта е животозастрашаваща, особено в перинаталния период. Общата смъртност е 38%, но при оцелелите след тази възраст се развива автономно дишане в 85-90% от случаите. Характеризира се с нарушен автономен контрол на дишането и намалена чувствителност към хиперкапния и хипоксия, при липса на невромускулно, белогробно заболяване или хипоксично мозъчно увреждане. Заболяването се асоциира често с болестта на Hirschprung (аганглионарен мезаколон) и тумори на невралната тръба [1]. Дължи се на два вида мутации на RHOX2B гена (генен locus на 4p13): PARM и NPARM [2-3]. При първите се увеличава броя на аланиновите остатъци (нормално до 20, а при заболяване 24-33), а при втория тип има миссенс, нонсенс, frameshift, стоп кодон мутации. Описани са генотип – фенотип корелации между броя на увеличените аланинови остатъци, тежестта на респираторния фенотип и възрастта на изява [4].

Материал и методи

Клинични методи – анамнеза, фамилна анамнеза, неврологичен статус, консултация със специалисти.

1. Параклинични изследвания: ПКК, АСАТ, АЛАТ, общ белтък, албумин, креатинин, урея, глюкоза, общ билирубин, директен билирубин, хемостаза, КАС, CRP, кръвна група.

2. Микробиологични изследвания на гърлен, очен, ушен, носен, пълен, анални секрети, хемокултура, трахеобронхиален аспират.

3. Офталмоскопия, обстойно офталмологично изследване.

4. Неврофизиологични изследвания: ЕЕГ, полисомнография.

5. Кардиологични изследвания: холтер ЕКГ, ЕхоКГ.

6. Импедансметрия, манометрия на хранопровода.

7. Генетични изследвания: изследване на митохондриална ДНК, кариограма, ДНК анализ на RHOX2B гена (секвениране на кодиращи последователности и екзон/интронни граници на екзон 3, кръстосан PCR с интрон/екзонни праймери, заграждащи полиаланиновия тракт, фрагментен анализ с праймери фланкиращи полиаланиновия тракт и последващо секвениране на фрагмента), директен ДНК анализ за муковисцидоза, ДНК анализ на SMN1 гена за спинална мускулна атрофия.

8. Радиологични изследвания: пулмография, трансфонтанелна ехография, МРТ на глава, КТ на гръден кош, отоакустични емисии.

Използвана е следната апаратура: Astral 150, ResMed – 2 броя, домашен и транспортен, пулсоксиметър Nellcor™

Bedside SpO2 Patient Monitoring System, PM100N, Covidien, аспиратори за трахеална аспирация – 2 броя, овлажнител за апарата – 1 брой. Необходимите месечни консумативи са описани в Таблица 1.

Резултати

Авторите представят момче на 4 години и 3 месеца, проследявано от раждането. Родено е от втора бременност, протекла с хидрамнион и раждане със секцио Цезареа. В ранния неонатален период неврологичната симптоматика се изразява в дихателни паузи и апнеи, мускулна хипотония, гърчов синдром с миоклонии и клонуси на крайниците. ЕЕГ показва леко намалена основна активност, а проведената МРТ на глава визуализира перивентрикулна и интравентрикулна хеморагия, перивентрикулна левкомалация. Допълнително се установяват: респираторен дистрес синдром, двустранна нефрокалциноза, вторичен дефект тип форамен обале с ляво-десен шънт, значителна синусова аритмия с чести синусови паузи, изолирани аурикуларни екстрасистоли, ГЕР. Установява се лицев дизморфизъм: широко високо чело, хипертелоризъм, ниска основа на носа, инвертирани ноздри, по-дебела долна устна, мигрогнатия, големи уши. Проведен скрининг тест на детското развитие Denver II на 2 години – изоставане в личностно-социална сфера и говора. Проведеният тест Developmental profile 3 тест на 4 години и 3 месеца показва дете с развитие под средната норма за възрастта – 83.62СТ. Най-ниски резултати са получени в областта на комуникациите – 73.33СТ – под средната норма за възрастта. Най-добри резултати показва във физическото си развитие – 100.53 СТ, следвано от адаптивно поведение – 97.32 СТ, когнитивна сфера – 94.54 СТ, където показателите са в норма за възрастта.

ДНК анализът на RHOX2B гена (секвениране на кодиращи последователности и екзон/интронни граници на екзон 3, кръстосан PCR с интрон/екзонни праймери, заграждащи полиаланиновия тракт, фрагментен анализ с праймери фланкиращи полиаланиновия тракт и последващо секвениране на фрагмента) установява данни за хетерозиготна мутация в екзон 3, дупликация 18рб, засягаща рамката на четене, която води до експанзия на 6 аланинови остатъка (26 аланина) в С-терминалния край на RHOX2B гена.

Проведена е комплексна животоспасяваща терапия в неонаталния период. При изписването от болницата до 3-годишна възраст е оставен на спонтанно дишане през трахеостомата и подпомагане с режим SIMV50%/50% през нощта (+4 PEP, респираторно подпомагане 18, честота на 25/min). След отстраняване на трахеостомата продължава да провежда неинвазивна апаратна вентилация по време на сън.

Таблица 1. Необходими месечни консумативи при грижи за пациент с с централен хиповентилационен синдром

Месечни консумативи	Брой на месец	Описание	Период на смяна
Поддръжка канюла			
1. Канюла - еднократна	1	Bivona Tracheostomy Tube, Cuffless size 3.5	Веднъж седмично (4 броя на месец)
2. Връзка за канюла	30	Mailincroft Shiley (small) Covidien	Всеки ден (30 броя на месец)
3. Подложка за канюла	30	Metalina Lohmann and Rauscher size 7.5x7.5	Всеки ден (30 броя на месец)
4. Филтър за канюла	50	Portex Thermovent - T	Всеки ден (30 броя на месец + 20 резервни)
5. Сонди за аспирация	300	Сонда за трахеална аспирация №6	10 броя на ден (300 броя на месец)
6. Марли	90	Medicomp Hartmann 5x5; 7.5x7.5	3 броя на ден (90 броя на месец)
7. Лейкопласт	5		5 броя на месец
8. Физиологичен разтвор	60	Braun	2 броя на ден (60 броя на месец)
9. Пулмикорт	30		Всеки ден (30 броя на месец)
10. Дезинфектант на канюла	4	Anios Clean	Веднъж седмично (4 броя на месец)
Поддръжка пулсоксиметър			
1. Бинт	10	Peha-haft Hartmann	10 броя на месец
2. Туксо	4		Веднъж седмично (4 броя на месец)
3. Сензор за краче на пулсоксиметър	10	Nellcore Maxi Covidien	1 брой на 3 дни (10 броя на месец)
Поддръжка аспиратор			
1. Заменящ сет за аспиратор	0.5	Devilbiss Replacement Kit	1 брой на 2 месеца
Поддръжка овлажнител			
1. Камера за вода	4	Fischer and Paykel MR250	Веднъж седмично (4 броя на месец)
Поддръжка транспортен апарат			
1. Шлангове	8	Intersurgical	Веднъж седмично (4 броя на месец)
2. Конектор Т-парче	4	Intersurgical Catheter Maunt	Веднъж седмично (4 броя на месец)
3. Филтър еднократен	30	Covidien Hygroboy HME	Всеки ден (30 броя на месец)
Поддръжка домашен апарат			
1. Шлангове с утаители	4	Intersurgical	Веднъж седмично (4 броя на месец)
2. Конектор Т-парче	4	Intersurgical Catheter Maunt	Веднъж седмично (4 броя на месец)
Филтър – домашен и транспортен апарат			Смяна на 6 месеца
Батерия (вътрешна) – домашен и транспортен апарат			Смяна на 2 години



Фигура 1. Пациент с централен хиповентилационен синдром

Дискусия

Представен е рядък клиничен случай с централен хиповентилационен синдром и PARM мутация на RHOX2B гена с изява на хидрамнион по време на бременността и респираторен дистрес синдром в неонаталния период, подобно на описаният от Mellins et al [1]. В ранния кърмачески период е бил с GER, подобно на описания от Faure C et al [5]. Описва се аритмична сърдечна дейност и единични аурикуларни екстрасистоли, която също корелира с броя на аланиновите повтори, подобно на Gronli JO et al [6], но не налага терапевтично лечение.

Авторите установяват лицево дизморфизъм, подобно на Todd E et al [7]. Според Matera et al [4], пациентите с експанзия на 6 аланинови остатъка имат вариабилни нужди от апаратна вентилация – подобно на нашия пациент, който е оставен на спонтанно дишане през трахеостома през деня, в здраво състояние и при леки респираторни инфекции, и подпомагане през нощта, дневен сън, при извършване на постоянен мониторинг през деня и при транспорт.

Въпреки провежданата вентилация, при пациента се установява изоставане в личностно-социалната сфера и в говора (Денвър II скрининг тест на детското развитие, Developmental profile 3 тест), което вероятно се дължи на поставената трахеостома и социалната изолация на пациента с оглед превенция на респираторни заболявания, придобити в обществото.

Клиничното проследяване на пациента се извършва по

програма „Детско здравеопазване“ и според Official ATS Clinical Policy Statement на Американското торакално гружество [8].

Провеждана е профилактика на респираторните инфекции с Пулмикорт, имунопрофилактика с Имунотрофина сироп, Бронховаксом, Ноотропил, лечение на интеркурентни заболявания със симптоматична, антибиотична терапия и хомеопатия. Клиничното проследяване на пациента продължава.

Заклучение

Представеният клиничен случай с централен хиповентилационен синдром с мутация на RHOX2B е първият доказан и генетично верифициран в България. Приложената животоспасяваща терапия в неонаталния период и последващата апаратна вентилация, провеждана успешно в домашни условия от обучена майка, под контрола на специалисти от България и Франция, довежда до успешното дезинтубиране на детето на 3-годишна възраст. Потвърждават се описанията от Matera et al генотипни-фенотипни корелации. Доказват се съвременните възможности на медицината за поддържане на виталните функции на дете в домашни условия.

Библиография

1. Mellins RB, Balfour HH Jr, Turino GM, et al. Failure of automatic control of ventilation (Ondine's curse). Report of an infant born with this syndrome and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1970;49:487–504.
2. Amiel J, Laudier B, Attié-Bitach T, et al. Polyalanine expansion and frameshift

- mutations of the paired-like homeobox gene PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome. *Nat Genet.* 2003 Apr;33(4):459-61.
3. Yokoyama M, Nishi Y, Yoshii J, et al. Identification and cloning of neuroblastoma-specific and nerve tissue-specific genes through compiled expression profiles. *DNA Res.* 1996 Oct 31;3(5):311-20.
 4. Matera I, Bachetti T, Puppo F, et al. PHOX2B mutations and polyalanine expansions correlate with the severity of the respiratory phenotype and associated symptoms in both congenital and late onset central hypoventilation syndrome. *J Med Genet* 2004;41:373–380.
 5. Faure C, Viarme F, Cargill G, et al. Abnormal esophageal motility in children with congenital central hypoventilation syndrome. *Gastroenterology.* 2002 May;122(5):1258-63.
 6. Gronli JO, Santucci BA, Leurgans SE, et al. Congenital central hypoventilation syndrome: PHOX2B genotype determines risk for sudden death. *Pediatr Pulmonol.* 2008 Jan;43(1):77-86.
 7. Todd ES, Weinberg SM, Berry-Kravis EM, et al. Facial phenotype in children and young adults with PHOX2B determined PHOX2B determined congenital central hypoventilation syndrome: quantitative pattern of dysmorphology. *Pediatr Res* 2006;59:39–45.
 8. Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Ceccherini I,; ATS Congenital Central Hypoventilation Syndrome Subcommittee. An official ATS clinical policy statement: Congenital central hypoventilation syndrome: genetic basis, diagnosis, and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Mar 15;181(6):626-44.