

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Darija Kovačević

**Kongenitalni centralni hipoventilacijski
sindrom**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2014.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Darija Kovačević

**Kongenitalni centralni hipoventilacijski
sindrom**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc.dr.sc. Irene Senečić-Čala, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA

| | |
|--------------------------|--|
| CCHS | centralni kongenitalni hipoventilacijski sindrom (engl. <i>central congenital hypoventilation syndrome</i>) |
| PHOX2B | paired like homebox |
| PARM | ponavljajuće polialaninske ekspanzijske mutacije (engl. <i>polyalanine repeat expansion mutation</i>) |
| Non-PARM | neponavljajuće polialaninske ekspanzijske mutacije (engl. <i>nonpolyalanine repeat expansion mutation</i>) |
| REM | brzi pokreti očiju (engl. <i>rapid eye movement</i>) |
| Non-REM | bez brzih pokreta očiju (engl. <i>non rapid eye movement</i>) |
| GERB | gastroezofagealna refluksna bolest |
| EEG | elektroencefalografija |
| EKG | elektrokardiografija |
| EMG | elektromiografija |
| MR | magnetska rezonanca |
| MIBG scintigrafija | metajodobenzilguanidin scintigrafija |
| SND | disfunkcija sinusnog čvora (engl. <i>sinus node dysfunction</i>) |
| Antagonisti H2 receptora | antagonisti histaminskih 2 receptora |
| DNK | deoksiribonukleinska kiselina |

SADRŽAJ:

| | |
|--|----|
| 1.SAŽETAK | |
| 2.SUMMARY | |
| 3.UVOD..... | 1 |
| 4.GENETIKA..... | 2 |
| 4.1 Rizik nasljeđivanja..... | 3 |
| 5.KLINIČKA SLIKA..... | 4 |
| 5.1 Kardijalni simptomi..... | 5 |
| 5.2 Tumori stanica neuralnog grebena..... | 5 |
| 5.3 Simptomi u probavnom sustavu..... | 6 |
| 5.4 Okularni poremećaji..... | 6 |
| 5.5 Neurorazvojni poremećaji..... | 7 |
| 6.DIJAGNOSTIKA..... | 7 |
| 6.1 Polisomnografija..... | 8 |
| 6.2 Dijagnostika kardijalnih poremećaja i autonomne disfunkcije..... | 9 |
| 6.3 Dijagnostika tumora stanica neuralnog grebena..... | 9 |
| 6.4 Dijagnostika u probavnom sustavu..... | 10 |
| 6.5 Dijagnostika okularnih poremećaja..... | 10 |
| 7.LIJEČENJE..... | 11 |
| 7.1 Ventilacija pod pozitivnim tlakom s traheostomijom..... | 12 |
| 7.2 Ventilacija pod pozitivnim tlakom putem maske..... | 13 |
| 7.3 Ventilacija pod negativnim tlakom..... | 14 |
| 7.4 Dijafragmalni stimulator..... | 14 |
| 7.5 Liječenje kardijalnih poremećaja..... | 16 |
| 7.6 Liječenje gastrointestinalnih poremećaja..... | 16 |
| 7.7 Liječenje okularnih poremećaja..... | 17 |
| 8. PROGNOZA I PRAĆENJE..... | 17 |
| 9. PACIJENTI U HRVATSKOJ..... | 19 |
| 10. ZAHVALA..... | 22 |
| 11. POPIS LITERATURE..... | 23 |
| 12. ŽIVOTOPIS..... | 27 |

1. SAŽETAK

Kongenitalni centralni hipoventilacijski sindrom

Darija Kovačević

Centralni kongenitalni hipoventilacijski sindrom je rijetka genetski uzrokovana bolest u kojoj je poremećena autonomna kontrola disanja, praćena alveolarnom hipoventilacijom koja se očituje nemogućnošću održavanja normalnih vrijednosti parcijalnog tlaka ugljikovog dioksida.

Sindrom je posljedica mutacije gena PHOX2B koji se nasljeđuje autosomno dominantno. Gen kodira transkripcijski faktor koji ima važnu ulogu u regulaciji migracije stanica neuralnog grebena i razvoju autonomnog živčanog sustava. Sindrom se može prezentirati različito teškom kliničkom slikom, vrlo često s početkom simptoma u novorođenačkom razdoblju.

Raspon simptoma je različit, ali svi uključuju akutnu ili kroničnu hipoventilaciju s hipoksijom i hiperkarbijom. U težim oblicima javlja se potpuni prestanak disanja u snu, uz težu hipoventilaciju u budnosti. Osim respiracijskih simptoma, mogu se javiti kardijalni poremećaji, poput poremećaja ritma, a 5% pacijenata s CCHS-om će imati tumore stanica neuralnog grebena. U 13-20% slučajeva se javlja Hirschsprungova bolest koja ima značajno težu kliničku sliku ako se javi u kombinaciji s CCHS-om.

Važnu ulogu u postavljanju dijagnoze ima i genetsko testiranje na mutacije PHOX2B gena, koje se nađu u 95% pacijenata, a za konačnu dijagnozu hipoventilacije je potrebno promatrati fiziologiju disanja za vrijeme budnosti, REM i non-REM spavanja, a to se postiže polisomnografijom. Hipoventilacija je potvrđena kada je $pCO_2 > 45$ mmHg.

U liječenju je bitno osigurati adekvatnu respiraciju uz kontinuirani monitoring. Postoje različiti oblici potpomognute ventilacije, koja treba spojiti najbolju tehnologiju sa životnim stilom i mogućnostima roditelja. U Hrvatskoj su, za sada, otkrivena i genskom analizom potvrđena 3 bolesnika. Uvijek je potrebno razmišljati o mogućnosti postojanja ove bolesti, kako bi se ona što ranije prepoznala i adekvatno liječila te omogućila normalan rast i razvoj djeteta.

Ključne riječi: centralni kongenitalni hipoventilacijski sindrom, hipoventilacija, polisomnografija, hiperkarbija

2. SUMMARY

Congenital central hypoventilation syndrome

Darija Kovačević

Congenital central hypoventilation syndrome is a rare genetic disorder in which autonomic control of breathing is disturbed, resulting in hypoventilation, which is manifested with inability to maintain normal values of the partial pressure of carbon dioxide.

The syndrome is the result of gene mutations PHOX2B which are inherited in autosomal dominant way. The gene encodes a transcription factor that plays an important role in the regulation of neural crest migration and development of the autonomic nervous system.

The syndrome can be presented differently, often with early symptoms in the newborn period. The range of symptoms is different, but they all include acute or chronic hypoventilation with hypoxia and hypercarbia. In severe forms, there is a complete cessation of breathing in sleep, with severe hypoventilation in wakefulness. In addition to respiratory symptoms, cardiac disorders such as arrhythmias may occur. 5% of patients with CCHS will have tumors of neural crest cells. In 13-20% of all patients Hirschsprung's disease occurs, which has significantly more severe clinical presentation in combination with CCHS. Genetic testing to PHOX2B gene mutations has the important role in the diagnosis. Mutations are found in 95% of patients. For the final diagnosis of hypoventilation it is necessary to observe the physiology of breathing during wakefulness, REM and non-REM sleep. This is accomplished by polysomnography. Hypoventilation is confirmed with the $p\text{CO}_2 > 45$ mmHg.

In the treatment, it is essential to provide adequate ventilation, with continuous monitoring. There are different forms of assisted ventilation, which should connect the best technology with the lifestyle and possibilities of parents. In Croatia, for now, CCHS is discovered and confirmed by genetic analysis in three patients. It is always necessary to think about the possibility of this disease. With early diagnosis and treatment, patients can grow and develop normally.

Key words: central congenital hypoventilation syndrome, hypoventilation, polysomnography, hypercarbia

3. UVOD

Centralni kongenitalni hipoventilacijski sindrom (CCHS, engl. *Central congenital hypoventilation syndrome*) je rijetka genetski uzrokovana bolest u kojoj je poremećena autonomna kontrola disanja. Bolest je praćena alveolarnom hipoventilacijom koja se očituje nemogućnošću održavanja normalnih vrijednosti parcijalnog tlaka ugljikovog dioksida (CO₂) uz odsustvo vidljivog morfološko-anatomskog uzroka. Učestalost pojave bolesti je 1:50 000–1:200 000 živorođene djece.

Centralni hipoventilacijski sindromi se mogu podijeliti u 2 skupine: primarni i sekundarni. CCHS pripada u prvu skupinu, u kojemu je ključni poremećaj hipoventilacija koja nije dio niti jednog drugog generaliziranog poremećaja, već nastaje zbog promjena u moždanim matičnim stanicama. Druga skupina su sekundarni sindromi u kojima tumori, vaskularne anomalije, metabolički poremećaji ili koštane kompresije dovode do hipoventilacije uz normalnu funkciju centra za disanje. Bez obzira na težinu hipoventilacijskih smetnji većina djece se otkrije u neonatalnom razdoblju, iako su zabilježeni slučajevi pojave bolesti u kasnijoj životnoj dobi.

1970. Mellins i suradnici su prvi put opisali ovo stanje, a 2003. je otkrivena mutacija PHOX2B (engl. "*paired – like homeobox*" 2B) gena na kromosomu 4p12 odgovorna za nastanak ovog sindroma (Balfour Jr HH, Mellins RB, Turino GM, Winters RW, 1970; Amiel J, Attie–Bitach T, Laudier B, 2003).

Bolest je još poznata pod nazivom Ondinino prokletstvo. Prema germanskoj legendi Ondine je bila prelijepa nimfa kojoj se muž Palemon zakleo da će svaki njegov budan dah biti dokaz njegove ljubavi. Nakon svjedočenja u njegov preljub Ondine je prihvatila njegovo obećanje i pretvorila ga u kletvu da ako ikada zaspe, zaboravit će disati.

4. GENETIKA

Centralni kongenitalni hipoventilacijski sindrom je posljedica mutacije gena PHOX2B koji se nasljeđuje autosomno dominantno. PHOX2B gen se nalazi na 4. kromosomu i kodira transkripcijski faktor koji ima važnu ulogu u regulaciji migracije stanica neuralnog grebena i razvoju autonomnog živčanog sustava (Amiel J, Attie–Bitach T, Laudier B, 2003; Berry–Kravis EM, Weese–Mayer DE, Zhou L, 2003).

Transkripcijski faktor se sastoji od 314 aminokiselina i stabilnih alaninskih ponavljanja. 90% osoba oboljelih od CCHS su heterozigoti za mutaciju u PHOX2B u egzonu 3 koja uključuje povećanje broja alaninskih ponavljanja (PARMs, engl. *polyalanine repeat expansion mutation*), od normalnih 20 do 24-33 (Antic NA, Lange N, Malow BA, 2006). Produkti mutiranog gena se nalaze u perifernom i središnjem živčanom sustavu što odražava njegovu važnost u razvoju neurona.

Postoji povezanost između PHOX2B genotipa i CCHS fenotipa. Povećani broj ponavljanja je povezan s težim respiracijskim simptomima. Pacijenti s genotipom 20/27 do 20/33 trebaju ventilacijsku potporu za vrijeme budnosti i sna, a oni s genotipom 20/25 zahtijevaju samo noćnu ventilaciju. Slučajevi s pojavom bolesti u kasnijoj životnoj dobi imaju 20/24 i 20/25 genotip praćen blažom hipoventilacijom koja se javlja, npr. nakon težih respiratornih infekcija i zahtijeva samo noćnu ventilaciju (Bachetti T, Matera I, Puppo F, 2004).

Preostalih 10% pacijenata ima non–PARMs mutaciju koja nastaje *de novo* u obliku "missense, nonsense i frameshift" mutacija na kraju egzona 2 i u egzonu 3. Osobe s non–PARMs mutacijama imaju težu kliničku sliku često praćenu s Hirschsprungovom bolešću, češćom pojavom tumora stanica neuralnog grebena i potrebom za stalnom ventilacijskom potporom. Promijenjene sekvence deoksiribonukleinske kiseline (DNK) nastale u PARMs i non–PARMs mutacijama dovode do promijenjene uloge proteina kodiranog PHOX2B genom. 5-10% mutacija u CCHS su naslijeđeni od roditelja, dok preostala većina nastaje *de novo* (Berry–Kravis EM, Ceccherini I, Keens TG, Longhmanee DA, Trang H, Wesse–Mayer DE, 2010).

4.1 Rizik nasljeđivanja

Genske bolesti nastaju nasljeđivanjem mutiranih gena na kromosomima naslijeđenim od majke i oca. CCHS se nasljeđuje autosomno dominantno, što znači da je potrebna samo jedna kopija abnormalnog gena za pojavljivanje bolesti. Abnormalni gen može biti naslijeđen od jednog ili oba roditelja ili može biti rezultat *de novo* mutacije.

Većina roditelja ne nosi mutaciju PHOX2B gena nađenih u njihove djece. Roditelji koji nose mutaciju mogu imati sve svoje stanice mutirane (konstitutivni nositelji) ili samo određeni broj stanica (mozaicizam). Pacijenti s CCHS i mutacijama PHOX2B gena imaju 50% vjerojatnost prenošenja te iste mutacije na svoje potomstvo (autosomno dominantno), međutim stupanj hipoventilacijskih smetnji je određen penetrantnošću prenesenih gena. Nepotpuna penetrantnost je zabilježena u 20/24 i 20/25 genotipovima (Berry–Kravis EM, Ceccherini I, Keens TG, Longhmanee DA, Trang H, Wesse–Mayer DE, 2010).

Pojedini pacijenti mogu imati prisutnu mutaciju gena u određenom broju svojih stanica (somatski mozaicizam) i u njih ne postoji vjerojatnost da su tu mutaciju naslijedili od vlastitih roditelja, već je ta mutacija u njih nastala *de novo*. Međutim, mutacije u spolnim stanicama se genetski nasljeđuju i upravo zbog toga se savjetuje roditeljima oboljele djece napraviti PHOX2B screening test. PHOX2B screening test se radi kako bi se isključio mozaicizam ili postojanje stanja nepenetrantnog nositelja. Danas je moguće i prenatalno testiranje osobama sa ili bez CCHS-a, kojima su dokazane mutacije u spolnim stanicama ili kojima je dokazan somatski mozaicizam. Usprkos negativnom nalazu testa u roditelja djece oboljele od CCHS-a, nije moguće isključiti postojanje mozaicizma u spolnim stanicama roditelja te se u takvim slučajevima razmatra prenatalno testiranje u svakoj sljedećoj trudnoći (Berry–Kravis EM, Ceccherini I, Keens TG, Longhmanee DA, Trang H, Wesse–Mayer DE, 2010).

5. KLINIČKA SLIKA

Simptomi CCHS u djece najčešće se pojavljuju već u novorođenačkom razdoblju, s epizodama cijanoze ili apneje i većini je potrebna mehanička ventilacija odmah po porodu. Raspon simptoma i kliničkih prezentacija je različit, ali svi uključuju akutnu ili kroničnu hipoventilaciju. Oni s genotipom 20/24 i 20/25 imaju blažu kliničku sliku praćenu porastom razine CO₂ i hipoksijom samo za vrijeme spavanja. U slučaju genotipa 20/24 često je potreban određeni utjecaj okolišnih čimbenika kao što su respiratorne infekcije, stanje nakon anesteziološkog postupka ili uzimanje sedativa da bi se razvio manifestni CCHS. Za vrijeme spavanja djeca imaju pravilne, ali plitke udisaje sa smanjenim pokretima prsnoga koša, koji se izmjenjuju s razdobljima centralne apneje. Volumen respiracije se najviše smanjuje za vrijeme non-REM spavanja, dok je u REM fazi smanjenje manje, ali još uvijek postoji. Teža hipoventilacija i hipoksija se javljaju u pacijenata s genotipom 20/27–20/33 i oni zahtijevaju ventilacijsku potporu tijekom dana i noći. Za sada još uvijek nije poznato da li za vrijeme puberteta dolazi do poboljšanja spontanog disanja. Dugotrajna neprepoznata hipoventilacija, praćena hipoksemijom i hiperkarbijom, dovodi do oštećenja brojnih organa, najčešće uzrokujući razvoj plućne hipertenzije, plućnog srca, konvulzija ili zastoja u razvoju (Healy F, Marcus CL, 2011).

U istraživanju koje je pratilo 200 djece oboljele od CCHS, u 45% njih je dokazan zastoj u motoričkom razvoju, razvoju govora i kognitivnih sposobnosti (Gozal D, Holbrook CR, Tuell A, Vanderlaan M, Wang M, 2004).

Bez obzira na težinu hipoventilacijskih smetnji, svaka respiratorna infekcija koja zahtijeva odgovor respiratornog sustava na povećanje ventilacijskih zahtijeva, dovodi do povećanja hipoksije i hiperkarbije. U stanjima otežane izmjene plinova djeca neće imati znakove dispneje, kao što su širenje nosnica ili tahipneja. Zbog mutacije PHOX2B gena koji uvelike kontrolira razvoj autonomnog živčanog sustava i regulira migraciju stanica neuralnog grebena, često se javljaju simptomi disfunkcije autonomnog sustava kao što su nestabilnost tjelesne temperature, prekomjerno znojenje, sinkope, teškoće gutanja i kardijalne aritmije, uključujući potencijalno životno ugrožavajuće bradikardije.

5.1 Kardijalni simptomi

Gronli i suradnici su otkrili korelaciju najčešćih PARMs mutacija i duljine R-R intervala u Holter monitoringu. Niti jedno dijete s genotipom 20/25 nije imalo sinusne pauze dulje od 3 sekunde, dok je 19% pacijenata s genotipom 20/26 i 83% s genotipom 20/27 imalo pauze od 3 sekunde i dulje. Dokumentiran je i slučaj pacijenta s 20/25 genotipom i pojavom asistolije dulje od 8 sekundi u kasnijoj životnoj dobi, koji nije imao srčanih problema u djetinjstvu. Upravo je taj slučaj povećao oprez liječnika te pokazao da nije moguće isključiti pojavu srčanih aritmija u toj skupini pacijenata. Najčešće se javljaju sinusna bradikardija, sindrom bolesnog sinusnog čvora (SND, engl. *sinus node dysfunction*), posturalna hipotenzija i vazovagalna sinkopa. Produljeni R-R interval povećava rizik od iznenadne srčane smrti. Rizik za pojedince s non-PARMs mutacijama još uvijek ostaje nepoznat (Berry–Kravis EM, Gronli JO, Leurgans SE, Santucci BA, Wesse–Mayer DE, 2008; Barnes SD, Hanna BD, Jones PJ, Silvestri JM, Volgman AS, Wesse–Mayer DE, 2000).

5.2 Tumori stanica neuralnog grebena

Oko 5% pacijenata s CCHS-om će imati tumore stanica neuralnog grebena, koji nastaju zbog toga što mutirani gen PHOX2B sudjeluje u migraciji tih istih stanica tijekom embrionalnog razvoja. Najčešće se javljaju neuroblastomi, ganglioblastomi, ganglioneuromi i feokromocitomi. Njihova lokalizacija je u velikog broja pacijenta povezana s blizinom simpatičkih ganglija i tkivom nadbubrežne žlijezde (Gozal D, Holbrook CR, Tuell A, Vanderlaan M, Wang M, 2004).

U non-PARMs mutacijama tumori se javljaju značajno češće (50%), a po svojoj strukturi su neuroblastomi. U PARMs mutacijama se pretežno javljaju ganglioneuromi i ganglioneuroblastomi i to najčešće u genotipovima 20/29 i 20/33, s učestalošću od 1% (Berry–Kravis EM, Kenny AS, Maher BS, et al., 2005).

Simptomi su nespecifični kao što su bol u trbuhu, proljev, smetnje disanja, bolovi u kostima, otežano hodanje i neurološki ispadi. U svakog pacijenta sa sličnim simptomima treba napraviti kompletnu dijagnostiku kako bi se bolest potvrdila ili eventualno isključila.

5.3 Simptomi u probavnom sustavu

U ranoj embrionalnoj dobi enteroneuroblasti normalno migriraju iz embrionalnog neuralnog grebena u crijevo putujući u kranio–kaudalnom smjeru sve do anusa. U Hirschsprungovoj bolesti migracija neuroblasta se zaustavi ranije, najčešće na razini rektosigmoida, te se distalno od te granice ne razviju ganglijske stanice u submukoznom i mienteričkom pleksusu (Benninga MA, Kremer LCM, Lorijn F, Reitsma JB, 2006).

Zbog mutacije gena PHOX2B, koji sudjeluje u toj migraciji, u pacijenata s CCHS-om se u 13-20% slučajeva javlja Hirschsprungova bolest. Tada se bolest naziva Haddad sindrom. U pacijenata s CCHS-om Hirschsprungova bolest ima težu kliničku sliku i tijek. 50% pacijenata ima agangliozu cijeloga kolona u usporedbi s pacijentima koji ne boluju od CCHS, u kojih u 80% slučajeva bude zahvaćen samo kraći segment crijeva. Pojavnost bolesti je povezana s vrstom mutacije, 13-20% PARMs mutacija i čak 87-100% non-PARMs mutacija ima znakove obje bolesti. U genotipu 20/25 nikada ne dolazi do razvoja obje bolesti, a u genotipu 20/26 se to događa iznimno rijetko (Engelcke G, Hammer J, Rohrer T, Trachsel D, 2002).

Simptomi se u većine pacijenata javljaju unutar prve godine života, u novorođenčadi može doći do zakašnjele evakuacije mekonija, dok su u starije djece prisutni abdominalna distenzija, povraćanje, proljev koji se izmjenjuje s opstipacijom te slabo dobivanje na težini. Osim Hirschsprungove bolesti javljaju se i simptomi poremećaja motiliteta jednjaka i gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB). Poteškoće u gutanju, osobito krute hrane i povraćanje, vezani su uz dismotilitet jednjaka, dok su rekurentno povraćanje, kronični noćni kašalj, promuklost, učestale bronhopulmonalne infekcije, hematemeza, zastoj u rastu i osjećaj retrosternalnog žarenja i boli, povezani s pojavom GERB-a.

5.4 Okularni poremećaji

46–92% pacijenata s CCHS-om ima poremećaje motiliteta oka. Oni se mogu podijeliti u 3 tipa: intrinzični, ekstrinzični i globalni očni poremećaj. Intrinzična abnormalnost uključuje poremećenu reakciju zjenice na svjetlo sa slabijom dilatacijom, bilateralnu tešku miozu i anizokoriju češće povezanu s miozom.

Ekstrinzične anomalije uključuju insuficijenciju konvergencije, strabizam, izoliranu paralizu okulomotornog živca i ptozu. Mikroftalmija, lakrimalna opstrukcija ili nedostatna proizvodnja suza se ubrajaju u globalne poremećaje. U pacijenata s CCHS-om nije zabilježena pojava bolesti leće i mrežnice (Barnes SD, Hanna BD, Jones PJ, Silvestri JM, Volgman AS, Weese–Mayer DE, 2000).

5.5 Neurorazvojni poremećaji

Četiri studije su proučavale intelektualno funkcioniranje pacijenata s CCHS-om koristeći Weschsler skale i Kaufman-Assessment Battery for Children. 50 pacijenata između 3,3 i 21,5 godine života su uključeni u istraživanje, 30% je imalo normalan kvocijent inteligencije, 52% je bilo granične inteligencije i 19% je pokazivalo znakove intelektualnih poteškoća (Berry–Kravis EM, Leurgans SE, Nelson MN, Weese–Mayer DE, Zelko FA, 2010).

Česti su poremećaji u radnoj memoriji, 48% ima poteškoće u pažnji i koncentraciji (Berna A, Borgatti R, D'Aloisio C, Montiroso R, Morandi F, Provenzi L, 2009), jeziku, učenju, a 55% ima problema u socijalnoj interakciji (Berry–Kravis EM, Leurgans SE, Nelson MN, Weese–Mayer DE, Zelko FA, 2010). Čimbenici koji mogu doprinositi tim promjenama su ponavljajuće epizode hipoksemije, problemi sa spavanjem i ponavljane i produljene hospitalizacije u ranoj životnoj dobi.

6. DIJAGNOSTIKA

Dijagnozu CCHS-a treba razmotriti u sve djece sa znakovima hipoventilacije bez predležće metaboličke, neuromuskularne ili kardiopulmonalne bolesti. U velikom broja pacijenta fizikalnim pregledom se ne nađu patološke promjene, ali za vrijeme spavanja je prisutno plitko disanje ili rjeđe, znakovi cijanoze i apneje (Healy F, Marcus CL, 2011).

Važnu ulogu u postavljanju dijagnoze ima i genetsko testiranje na mutacije PHOX2B gena, koje se nađu u 95% pacijenata. Ukoliko je screening test negativan uz evidentne znakove CCHS fenotipa moguće je provesti PHOX2B sekvencijski test za detekciju non-PARMS mutacija (Berry–Kravis EM, Ceccherini I, Keens TG, Longhmanee DA, Trang H, Wesse–Mayer DE, 2010).

Za konačnu dijagnozu hipoventilacije je potrebno promatrati fiziologiju disanja za vrijeme budnosti, REM i non-REM spavanja, a to se postiže polisomnografijom.

6.1 Polisomnografija

Polisomnografija predstavlja zlatni standard u dijagnostici hipoventilacije i apneje, a sastoji se od cijelonoćnog opsežnog praćenja i snimanja biofizioloških promjena za vrijeme spavanja. Prati se moždana funkcija putem elektroencefalograma (EEG), pokreti očiju, aktivnost mišića (EMG), srčana funkcija (EKG), zasićenost krvi kisikom (SpO₂), prsno i trbušno disanje, protok zraka u nosu i ustima i količina CO₂ u izdahnutom zraku, čije su normalne vrijednosti od 6–8%, što odgovara 35–45 mmHg. Razina CO₂ se još može mjeriti u kapilarnoj ili arterijskoj krvi te transkutano. Normalna arterijska saturacija kisikom mjerena pulsnom oksimetrijom treba biti >95%. Disanje se mjeri putem pojaseva s tehnologijom koja precizno mjeri promjene u opsegu prsnog koša i trbuha od udaha do udaha, pa je moguće izračunati udisajni i izdisajni protok, a samim time i volumen zraka u plućima. Hipoventilacija je potvrđena kada je pCO₂ > 45 mmHg. Osim potvrde, bitno je i odrediti težinu hipoventilacije na temelju koje se određuje razina potrebne ventilacijske potpore.

Uobičajeno, pacijenti s CCHS-om imaju smanjeni respiracijski odgovor na povećanu razinu CO₂ u organizmu i hipoksemiju. Prije nego što je bilo moguće genetsko testiranje, izostajanje respiracijskog odgovora je bio jedan od dijagnostičkih kriterija, bilo da je riječ o praćenju endogene razine CO₂ ili egzogenoj administraciji CO₂. Jednom kad je utvrđena hipoventilacija, dijagnoza se potvrđuje genetskim testiranjem i pronalaskom mutacije PHOX2B gena.

U CCHS-u je hipoventilacija najočitija u non-REM spavanju (Fleming, et al. 1980), dok je u drugim respiratornim poremećajima češća u REM fazi. Slikovne pretrage prikazivanja mozga, poput MR-a, trebaju se napraviti ukoliko nije dokazana mutacija, kako bi se isključili drugi mogući uzroci hipoventilacije.

Genetsko testiranje se preporuča u novorođenčadi s centralnom hipoventilacijom, u pacijenata s hipoventilacijom nakon opće anestezije, hipoventilacijom i prisutnošću Hirschsprungove bolesti, hipoventilacijom i tumorima neuralnog grebena i u pacijenta s hiperinzulinizmom u kombinaciji s hipoventilacijom.

Zbog isključivanja drugih bolesti koje dolaze u obzir u diferencijalnoj dijagnozi, potrebno je utvrditi da li postoji primarna bolest srca i pluća te metaboličko-mišićna bolest. U pacijenata s kroničnim promjenama i hipoventilacijom može se naći policitemija, kronična respiratorna acidoza i metabolička alkalozna. Potrebno je isključiti postojanje plućne hipertenzije i plućnog srca kao rezultata kronične hipoksemije (Berry–Kravis EM, Ceccherini I, Keens TG, Longhmanee DA, Trang H, Wesse–Mayer DE, 2010).

6.2 Dijagnostika kardijalnih poremećaja i autonomne disfunkcije

Zbog učestalih poremećaja srčanog ritma i frekvencije u pacijenata s CCHS-om potrebno je obaviti pregled kardiologa, uključujući Holter monitoring. Uobičajena duljina snimanja je od 24-72h, iako nema čvrstih preporuka za duljinu trajanja snimanja. Ovisno o potvrđenom poremećaju rada srca određuje se učestalost ponavljanja pregleda, a za većinu pacijenata se preporuča jednom godišnje. U slučaju pojave sinkopa moguće je napraviti tilt test ili Valsalvini manevar za dijagnozu autonomne disfunkcije uz zakašnjeni odgovor srčane frekvencije (Berry–Kravis EM, Gronli JO, Leurgans SE, Santucci BA, Wesse–Mayer DE, 2008; Barnes SD, Hanna BD, Jones PJ, Silvestri JM, Volgman AS, Wesse–Mayer DE, 2000).

6.3 Dijagnostika tumora stanica neuralnog grebena

U prisutnosti različitih nespecifičnih simptoma potrebno je napraviti kompletnu obradu, uključujući fizikalni pregled (palpaciju abdomena), rentgen srca i pluća i ultrazvuk abdomena, mjerenje razine katekolamina u urinu, magnetnu rezonancu, mjerenje neuron specifične enolaze i MIBG scintigrafiju, osobito korisnu u dijagnostici neuroblastoma zbog specifičnog nakupljanja metajodobenzilguanidina u stanicama tog tumora.

6.4 Dijagnostika u probavnom sustavu

U dijagnostici Hirschsprungove bolesti potrebno je učiniti digitorektalni pregled. Rektum je uzak, prazan, bez fekalnih masa, a pri kraju pregleda, kada se prst izvlači iz rektuma, često iz proksimalnih dijelova štrčne masa plinova i smrdljive fekalne tekućine. Osim fizikalnog pregleda koriste se i slikovne radiološke metode, poput irigografije, gdje se nađe tipičan nalaz uskog i kontrahiranog rektuma koji u obliku lijevka prelazi u veliki i široki kolon. Zlatni standard u dijagnostici predstavlja sukcijska biopsija rektuma. U tkivu dobivenom biopsijom se ne nađu ganglijske stanice u submukoznom pleksusu. Prisutna su samo zadebljana preganglionarna živčana vlakna koja pojačano izlučuju acetilkolinesterazu (Benninga MA, Kremer LCM, Lorijn F, Reitsma JB, 2006). Anorektalna manometrija je visoko osjetljiva pretraga koja procjenjuje rekto-analni inhibicijski refleks koji nedostaje u Hirschsprungovoj bolesti. Poremećaji motiliteta jednjaka se mogu otkriti kontrastnim pretragama i ezofagealnom manometrijom, čak i u asimptomatskih pacijenata.

U GERB-u ako su simptomi tipični moguće je na osnovi anamnestičkih podataka postaviti dijagnozu u starije djece i adolescenata. U manje djece anamnestički podaci su nepouzdana te se koristi pH-metrija i ezofagoskopija u postavljanju dijagnoze (Benninga MA, Kremer LCM, Lorijn F, Reitsma JB, 2006; Jakšić B, Reiner Ž, Vrhovac B, Vucelić B, 2008).

6.5 Dijagnostika okularnih poremećaja

U pacijenata s CCHS-om potreban je kompletni oftalmološki pregled. Očni sustav u djece nije u potpunosti razvijen te se svi nalazi moraju razmotriti u ovisnosti o dobi. Kod potpune pupilarne dilatacije se promatra izgled fundusa, vrši se korekcija na daljinu i na usku i cikloplegičnu zjenicu. Biomikroskopom se pregledava prednji očni segment. Očna pokretljivost se ispituje kornealnim refleksom, crvenim refleksom i testom pokrivanja. Treba ispitati i stanje stereoskopskog vida. Nakon prvog pregleda potrebne su godišnje kontrole (Barnes SD, Hanna BD, Jones PJ, Silvestri JM, Volgman AS, Weese–Mayer DE, 2000).

7. LIJEČENJE

U pacijenta s CCHS-om cilj liječenja je osiguravanje adekvatne oksigenacije i ventilacije kako bi se poboljšala dugoročna prognoza i smanjili rizici razvoja plućnog srca i neurokognitivnih smetnji. Kako je riječ o neizlječivoj bolesti, u kojoj ne dolazi do poboljšanja tijekom vremena, svi novodijagnosticirani pacijenti će trebati neku od oblika potpomognute ventilacije u kući. Stimulatori dišnog sustava poput teofilina nisu pokazali učinkovitost. Zbog nemogućnosti odgovora takvih pacijenta na hipoksemiju i hiperkarbiju, oksigenaciju i ventilaciju je potrebno kontinuirano monitorirati (pulsni oksimetar i Pet CO₂) za vrijeme spavanja i povremeno, svakih par sati za vrijeme budnosti.

Respiratori su namješteni tako da održavaju razine CO₂ između 30-40 mmHg i SpO₂ iznad 95%. Održavanje nešto nižih vrijednosti CO₂ od normale, osigurava da pacijenti s CCHS-om imaju respiracijsku rezervu kada se svakodnevno suočavaju s aktivnostima, primjerice vježbanjem ili u slučaju infekcije dišnog sustava (Berry–Kravis EM, Ceccherini I, Keens TG, Longhmanee DA, Trang H, Wesse–Mayer DE, 2010).

Postoje različiti oblici potpomognute ventilacije, koja treba spojiti najbolju tehnologiju sa životnim stilom i mogućnostima roditelja. Cijeli plan liječenja treba osmisliti još za vrijeme boravka u bolnici, prije otpusta kući. Potrebna je prisutnost kvalificirane medicinske sestre, koja je osposobljena pomoći, jer postoji mogućnost respiratornog aresta u svakom trenutku. U kasnijim faza njenu ulogu mogu preuzeti roditelji, kada prođu adekvatnu edukaciju.

Samo administracija kisika će poboljšati SpO₂ i smanjiti cijanozu, ali neće prevenirati hipoventilaciju i spriječiti komplikacije. U vrijeme ranog djetinjstva, pacijenti s CCHS-om tipično zahtijevaju veću ventilacijsku potporu. Razlog tome leži u činjenici da manja djeca provedu više vremena dnevno spavajući i imaju nezreliji dišni sustav, koji doprinosi većoj nestabilnosti u respiratornom odgovoru. Međutim, treba naglasiti da bez obzira na sazrijevanje sustava, pacijenti će uvijek trebati noćnu ventilaciju i nikada neće razviti respiratorni odgovor na hiperkarbiju i hipoksemiju (Healy F, Marcus CL, 2011).

Kako djeca s CCHS-om uglavnom nemaju plućne bolesti, imaju relativno veliki broj mogućnosti za primjenu različitih tehnika kronične potpomognute ventilacije

kod kuće. To su ventilacija pod pozitivnim tlakom s traheostomijom, ventilacija pod pozitivnim tlakom putem maske, ventilacija pod negativnim tlakom i dijafragmalni stimulator. Odluka o tome koja će se tehnika koristiti ovisi o brojnim faktorima, poput genotipa, stupnja hipoveilacije, dobi kada su se pojavili prvi simptomi i dobi pacijenta. Prilikom odabira moraju se uzeti u obzir prednosti i nedostaci svake tehnike s ciljem omogućavanja normalnog razvoja djeteta (Healy F, Marcus CL, 2011).

7.1 Ventilacija pod pozitivnim tlakom s traheostomijom

Ventilacija pod pozitivnim tlakom je najčešće korišten oblik ventilacije, osobito u djece u koje se javi potreba za mehaničkom ventilacijom u neonatalnom razdoblju. Traheostomija se u djece izvodi što je prije moguće, najčešće unutar prvog mjeseca života, jer poboljšava kvalitetu života, smanjuje potrebu za sedacijom i često je neophodna za otpust iz bolnice. Koriste se traheostomijske kanile manje od promjera dišnih putova kako bi se smanjila vjerojatnost nastanka traheomalacije. Postoje dvije različite vrste kanila, one sa i bez balona na kraju. Najčešće se preporučuju i koriste kanile s balonom na kraju, jer one omogućuju korištenje valvula za govor (Passy Muir valvula) te smanjuju traumu dušnika (Healy F, Marcus CL, 2011).

Valvule za govor djeluju poput jednosmjernog ventila koji omogućava ulazak zraka prilikom udisaja u dušnik, a prilikom izdisaja sprječava njegovo puštanje van te preusmjerava zrak prema glasicama i na taj način omogućuje govor. Većina djece nauči govoriti relativno normalno od ranog djetinjstva.

Korištenjem kanila bez balona, javlja se veće puštanje zraka koje se kompenzira ventilacijom u kojoj se prati vršni inspiratorni tlak. Ukoliko je kanila premala, mehanička noćna ventilacija će biti nedovoljna zbog puštanja zraka, te se u tom slučaju treba razmotriti stavljanje kanile s balonom na kraju. Ako se stavi kanila većeg promjera, i koristi ventilacija s praćenjem tlaka, te se i dalje ne može postići normalna ventilacija, potrebna je kanila s balonom. Za tu vrstu kanile je bolje koristiti ventilaciju s praćenjem volumena. Učestale upale pluća, nemogućnosti postizanja primjerene ventilacije ili povećanje parcijalnog tlaka CO₂ su znakovi da je potrebno povećati veličinu kanile.

Kako se prilikom ventilacije s traheostomijom zaobilazi nos, nema čišćenja, vlaženja i zagrijavanja zraka, te je potrebno na neki način imitirati normalno disanje (Berry–Kravis EM, Ceccherini I, Keens TG, Longhmanee DA, Trang H, Wesse-Mayer DE, 2010). Stoga obavezno se provodi čišćenje, vlaženje na 100% i zagrijavanje na 37°C zraka prije ulaska u dišni sustav. Suh i hladan zrak smanjuje debljinu zaštitnog sloja na sluznici, povećava oštećenje trahealne mukoze, dovodi do bronhokonstrikcije i atelektaza.

U istraživanju koje je pratilo 32 traheostomirana pedijatrijska pacijenta, u kojih su se vršile ponavljane bronhoskopije, pronađena je visoka incidencija granuloma (80%) (Hauptman SA, Hunt CE, Menzies LJ, Morrow-Kenny AS, Silvestri JM, Weese-Mayer DE, 1992). Bez obzira na to, autori ne preporučuju njihovu eksciziju ako su asimptomatski ili ako im je i dalje potrebna traheostomija. Budući da je bronhoskopija invazivna i stresna pretraga, preporučuje se raditi: prije dekanulacije, ako postoji krvarenje, astma, cijanoza, bol, zadržavanje daha, učestale infekcije, u male djece u prve dvije godine nakon traheostomije i u pacijenta s abnormalnostima dišnog puta.

Prednosti ove vrste ventilacije su osiguravanje dišnog puta za vrijeme bolesti te mogućnost kontinuirane uporabe, dok su nedostaci veličina uređaja i smanjenja mobilnost u budnom stanju (Berry–Kravis EM, Ceccherini I, Keens TG, Longhmanee DA, Trang H, Wesse–Mayer DE, 2010).

7.2 Ventilacija pod pozitivnim tlakom putem maske

Ova vrsta ventilacijske potpore je najčešće korištena u starije djece i odraslih osoba u kojih se hipoventilacija javlja samo za vrijeme spavanja. Blaži oblici hipoventilacije, normalni dišni putovi bez opstrukcija i suradljivost pacijenta su jedni od preduvjeta za korištenje ili za prebacivanje na ovaj oblik potpomognute ventilacije. U ranoj životnoj dobi se najčešće koristi ventilacija preko traheostome, jer se na taj način osigurava najbolja mogućnost izmjene plinova i neurokognitivnog razvoja.

Ventilacija putem maske se započinje najčešće između 6 i 11 godine. Razlozi prelaska na ovaj oblik ventilacije su prevencija infekcija donjeg dišnog sustava povezanih s traheostomom, povećana mobilnost pacijenta, smanjenje stigmatizacije osoba i bolja kvaliteta života. Za vrijeme sna, potrebno je pratiti saturaciju pulsnim oksimetrom i pCO₂ transkutanim putem.

Ventilacija putem maske može biti otežana u male djece zbog velike mogućnosti dislokacije maske, većeg puštanja zraka i posljedične hipoventilacije. U prvim godinama života, korištenje maske može dovesti do hipoplazije srednjeg dijela lica i razvoja pseudoprognatizma. Ostale komplikacije uključuju kontaktni dermatitis, rinitis, aerofagiju i gastroezofagealni refluks. Potrebno je pomno nadziranje, a za vrijeme respiratornih infekcija moguća je potreba i za intubacijom (Berry–Kravis EM, Ceccherini I, Keens TG, Longhmanee DA, Trang H, Wesse–Mayer DE, 2010).

7.3 Ventilacija pod negativnim tlakom

Najrjeđe korištena metoda je ventilacija pod negativnim tlakom koja radi na principu korištenja negativnog tlaka izvana na prsni koš i abdomen. Postoje tri vrste uređaja. Prvi obuhvaća cijelo tijelo poput oklopa niže od vrata, drugi toraks i abdomen i treći obuhvaća samo toraks. Unutar uređaja postoji pumpa, koja evakuira zrak, uzrokujući ekspanziju prsnog koša, što u prsnom košu stvara negativni tlak i dopušta ulazak zraka, dok je proces ekspiracije pasivan (Hartmann H, Jawad MH, Noyes J, Samuels MP, Southall DP, 1994).

Ovakav oblik ventilacije je najbliži fiziološkom disanju uz mogućnost čišćenja, zagrijavanja i vlaženja zraka u nosu. Omogućen je bolji razvoj govora, nema potrebe za trehostomijom i manji je rizik za kolonizaciju dišnog sustava bakterijama i infekcije. Nedostaci su puštanje zraka van, mogućnost opstrukcije gornjeg dišnog sustava te nemogućnost prenosivosti i napajanja putem baterije (Healy F, Marcus CL, 2011).

7.4 Dijafragmalni stimulator

Dijafragmalni stimulator je oblik ventilacije koji uključuje električnu stimulaciju freničnog živca koja rezultira dijafragmalnom kontrakcijom. Tipično je korištenje dijafragmalnog stimulatora danju, a noću se koristi ventilacija pod pozitivnim tlakom kroz masku ili traheostomu. Korištenje ove vrste stimulatora uključuje kirurški postupak bilateralnog postavljanja elektroda blizu živca, intratorakalno ili intracervikalno te postavljanje subkutanih prijemnika, koji prenose signale iz vanjskog

generatora na elektrode (Brouillette RT, Hunt CE, Silvestri JM, Weese-Mayer DE, 1992; Alonso Calderon JL, Garrido Garcia H, Mazaira J, Perez Dominguez T, 1994).

Princip rada je da se svakom stimulacijom i prenošenjem signala do elektroda i posljedično do živca, stvara impuls koji dovodi do kontrakcije ošita. Nakon završetka impulsa dolazi do spontane relaksacije ošita i izdisaja. Poput ventilacije pod negativnim tlakom i dijafragmalni stimulator najviše sličić fiziološkom disanju, jer se udisaj inducira negativnim tlakom u prsištu.

Stimulacijama se započinje najranije 10-14 dana nakon operacije, kako bi rana što bolje zacijelila i kako bi se smanjio postoperativni edem. Trajanje prvih stimulacija ne bi trebalo biti dulje od 30 minuta. Svakodnevno povećanje od 5-10 minuta, dovodi do toga da je za otprilike 2-4 mjeseca moguće postići potpunu stimulaciju u trajanju od 10-16 sati na dan. Najvažniji parametri prilikom stimulacije su električna amplituda i respiratorni volumen u minuti. Cilj je, uz što manju stimulaciju, postići adekvatnu ventilaciju i oksigenaciju (Brouillette RT, Hunt CE, Ilbawi MN, Morrow A, Weese-Mayer DE, 1988).

Za vrijeme spavanja je najčešće potrebna amplituda 10-20% veća od praga podražaja, dok je za vrijeme aktivnosti ta amplituda veća za 20-40%. U snu je respiratorni volumen namješćen na 8-15 L/min, a za vrijeme budnosti na 12-25 L/min. Moguće komplikacije ovog oblika ventilacije su infekcija, fibroza freničnog živca, zamor živca i ošita kod stimulacije dulje od 12-16 sati dnevno te kvar uređaja. U dekanulirane djece se može javiti opstruktivna apneja u spavanju zbog toga što se otvaranje glasnica ne događa u isto vrijeme kad i stimulirani udisaj. To se može izbjeći povećanjem vremena trajanja udaha, koji je za vrijeme spavanja 1,5-2,1 sekunde, i smanjenjem amplitude dijafragmalne kontrakcije (Anthonisen NR, Bowes G, Hutcheon MA, Hyland RH, Perl A, Phillipson EA, Zamel N, 1981).

Prednosti ove vrste ventilacije su veća mobilnost pacijenta, mali, lagani prijenosni uređaj koji može raditi i na baterije te mogućnost bavljenja sportskim aktivnostima. Važno je praćenje SpO₂ i pCO₂, a prva bolnička evaluacija se treba učiniti 6 mjeseci nakon implantacije, a nakon toga su potrebne kontrole jednom godišnje.

7.5 Liječenje kardijalnih poremećaja

U pacijenata s CCHS-om najčešći su poremećaji ritma poput produljenog R-R intervala, bradikardije ili disfunkcije sinusnog čvora. Kako je produljenje R-R intervala >3 sekunde potencijalni rizik za iznenadnu smrt, neki autori preporučuju implantaciju kardijalnog stimulatora, bez obzira na simptomatologiju. Međutim, odluku treba donijeti uzimajući u obzir godine djeteta, učestalost sinusnih pauza i njihovo trajanje. Najteže kardiovaskularne smetnje u CCHS-u su duge asistolne sinusne pauze, vjerojatno uzrokovane disfunkcijom sinus čvora.

Upravo zbog toga su izdane smjernice od strane American College of Cardiology, American Heart Association i Heart Rhythm Society kada implantirati kardijalni stimulator. Indikacije su sljedeće: SND s dokumentiranom simptomatskom bradikardijom, frekvencija ispod 40/min, sinkope nejasnog uzroka s klinički jasnim abnormalnostima sinusnog čvora, 2. i 3. stupanj AV-bloka, pacijenti sa složenom prirođenom srčanom manom s frekvencijom ispod 40/min. Kod dokazane disfunkcije sinusnog čvora dovoljna je stimulacija jedne šupljine (atrija), a u slučaju vazovagalnog ili neurokardiološkog mehanizma nastanka sinkopa, preporuča se stimulacija u dvije srčane šupljine.

Otpriblike 20% CCHS pacijenata ima ugrađen dijafragmalni stimulator. U slučaju potrebe ugradnje kardijalnog stimulatora bitno je izbjeći moguću interferenciju. Ako se koriste unipolarne elektrode u dijafragmalnom, tada je potrebno koristiti bipolarne elektrode u kardijalnom stimulatoru te ih ugraditi što je dalje moguće od dijafragmalnog prijamnika (Jalili M, Kiciman N, Movahed MR, 2005).

7.6 Liječenje gastrointestinalnih poremećaja

Liječenje gastrointestinalnih poremećaja može biti medikamentno ili kirurško, ovisno o predležućoj bolesti. Konačno liječenje Hirschsprungove bolesti se postiže kirurškim uklanjanjem zahvaćenog dijela crijeva. GERB se liječi promjenom životnog stila, načina prehrane ovisno o pacijentovoj dobi te antagonistima H₂ receptora i inhibitorima protonske pumpe. U nekim je slučajevima potrebno kirurško liječenje (Benninga MA, Kremer LCM, Lorijin F, Reitsma JB, 2006).

7.7 Liječenje okularnih poremećaja

Refrakcijske greške oka se korigiraju odgovarajućim lećama, dok ptoza i strabizam mogu zahtijevati kiruršku korekciju. Ranije liječenje dovodi do boljeg ishoda, a posebna pažnja se treba posvetiti otkrivanju insuficijencije konvergencije i ambliopije (Cerovski B, 2012).

8. PROGNOZA I PRAĆENJE

U dugoročnoj prognozi najvažniju ulogu ima što ranije otkrivanje bolesti. Kako je riječ o rijetkoj i neizlječivoj bolesti, određeni broj pacijenta umire. U različitim studijama stope smrtnosti se kreću od 8-38%. U istraživanju Tranga i sur. iz 2005. godine u Francuskoj najviše djece je umrlo u trećem mjesecu života, a najvažniji uzroci smrti uključuju plućno srce, aspiraciju i pneumoniju (Amiel J, Beaufils F, Dehan M, Gaultier C, Trang H, Zaccaria I, 2005).

U prvih par godina života CCHS ima nestabilan i nepredvidiv tijek, međutim većina djece preživi i ima dobru kvalitetu života. Potreban je trajan i intenzivan nadzor, osobito u ranoj životnoj dobi. Neodgovarajuća kontrola hipoventilacije i kronična hipoksemija mogu dovesti do najtežih neuroloških posljedica i kognitivnih poteškoća.

Prethodne studije su pokazale da većina pacijenata s CCHS-om ima poteškoća u učenju, a usprkos tome uspješno savladavaju redovni školski program. Zahvaljujući ranom i intenzivnom liječenju danas mnogi bolesnici dožive pubertet i zrelu dob. Upravo je pubertet razdoblje najveće opasnosti za takve pacijente jer se povećava vjerojatnost konzumacije alkohola i droge. Korištenje droge i alkohola može deprimirati kontrolu ventilacije do te mjere da je potrebna potpomognuta ventilacija, a u slučaju nedostatka iste može uslijediti smrt. Bolesnike i roditelje treba savjetovati o opasnostima prije nego što pacijenti dođu u adolescenciju (Gozal D, Holbrook CR, Tuell A, Vanderlaan M, Wang M, 2004).

Zbog unaprjeđenja kućne ventilacije i monitoringa, mogu se naći oboljeli u nekoliko generacija iste obitelji. Moguće su trudnoće, ali one predstavljaju potencijalni rizik. Povećanje maternice povećava opterećenje na dišni sustav. Majke s CCHS-om već otprije imaju smanjenu minutnu ventilaciju i povećane razine CO₂ te

nemaju mogućnost kompenziranja tih povećanih respiracijskih potreba. Dakle, trudnice zahtijevaju često praćenje izmjene plinova, za vrijeme budnosti i za vrijeme sna, te pomoć u obliku noćne ventilacije.

U slučaju potrebe carskog reza u trudnica ili operacije u oboljelih osoba, obavezan je strogi preoperativni, operativni i postoperativni nadzor svih vitalnih funkcija. Sedativi, opiodi i anestetici mogu imati produljen učinak u pacijenta s CCHS-om te se upravo zbog toga preporuča korištenje kratkodjelujućih lijekova i anestetika, poput remifentanila, dušičnog oksidula i sevoflurana. Ako je moguće, uvijek je poželjno izvesti operativni zahvat pod regionalnom anestezijom jer se time izbjegava korištenje depresora središnjeg živčanog sustava. Lijekovi koji mogu imati negativni kronotropni učinak poput halotana, propofola ili suksametonija se trebaju izbjegavati (Brock-Utne JG, Egan TD, 1991; Berry–Kravis EM, Ceccherini I, Keens TG, Longhmanee DA, Trang H, Wesse–Mayer DE, 2010) .

Kvaliteta života koja se postiže u takvih pacijenta je zadovoljavajuća, iako imaju određena ograničenja. Primjerice, potreban je poseban oprez prilikom putovanja zrakoplovom, zbog lošeg odgovora na hipoksemiju i nemogućnosti kompenziranja niskih koncentracija kisika s povećanjem ventilacije. Upravo zbog toga takvi pacijenti imaju povećan rizik od hipoksemije na visokim nadmorskim visinama. Bavljenje sportom je moguće uz poseban oprez, osobito kod plivanja, koje bi u najboljem slučaju trebalo izbjegavati, bez obzira na postojanje ili nepostojanje treheostome. U djece s CCHS-om bi trebalo zabraniti bilo kakav oblik podvodnih sportova ili natjecanja, zato što oni nemaju mogućnost percipiranja asfiksije prilikom zadržavanja daha, stoga će roniti dublje i dalje od zdrave djece time povisujući rizik od utapanja.

U svih pacijenta s CCHS-om treba odrediti program praćenja. Nakon otpusta iz bolnice djecu treba u kući pregledavati svakih 1-2 mjeseca u prvoj godini života i svakih 3-4 mjeseca u drugoj godini. Tijekom svakog pregleda je potrebno provjeriti sposobnost spontanog disanja, SpO₂ i razinu CO₂, dok se ostali parametri mogu provjeravati jednom godišnje. Zbog mogućnosti razvoja tumora stanica neuralnog grebena treba pratiti razinu katekolamina u urinu, učiniti RTG srca i pluća te abdomena svakih 6 mjeseci unutar prve dvije godine života, a kasnije jednom godišnje do navršениh 7 godina. Mjerenje tlaka i Holter monitoring se preporuča napraviti jednom godišnje ili češće, ovisno o prisutnosti simptoma. Neurokognitivni

razvoj se prati svakih 4-6 mjeseci u prve tri godine, a kasnije jednom godišnje. Mogućnost podnošenja fizičkog napora se testira na traci za trčanje ili biciklu te se godišnje prati počevši s navršenih šest godina. Praćenje endokrinog statusa i razine glukoze potrebno je jednom godišnje zbog ranog otkrivanja hipoglikemije ili hiperglikemije. Kod mehaničke ventilacije s korištenjem maske, važni su pregledi i praćenje rasta srednjeg dijela lica. Periodično provjeravanje osposobljenosti osoblja i roditelja te kontrolu aparata za mehaničku ventilaciju, poželjno je učiniti jednom godišnje.

Prognoza pacijenta s CCHS-om je mnoga bolja nego što je bila ranije, dulje je preživljenje, razvijaju se sve bolje tehnike mehaničke ventilacije i omogućeno je prenatalno testiranje na mutaciju PHOX2B gena. Cilj je svih budućih istraživanja spoznati do u detalja patofiziološke i anatomske promjene u oboljelih, dati odgovor na još brojna pitanja te još više poboljšati prognozu.

9. PACIJENTI U HRVATSKOJ

U Hrvatskoj je do sada CCHS dijagnosticiran i dokazan u troje pacijenata, a u ovome dijelu cilj je prikazati njihove slučajeve, kliničku sliku, metode njihova liječenja te ishod. S obzirom na učestalost pojavljivanja bolesti od 1:50 000-1:200 000 te brojnosti populacije u Hrvatskoj, očekuje se i veći broj pacijenata, stoga je važno povećati svijest o postojanju ove bolesti.

Prva pacijentica, ujedno i prva kojoj je potvrđena bolest, je djevojka trenutno u dobi od 20 godina, rođena 1994. iz uredne majčine trudnoće s komplikacijama u porodu zbog aspiracije plodne vode, praćene asfiksijom koja je liječena kisikom. Od rođenja je bila opstipirana sa slikom intermitentnog ileusa zbog čega je u dobi od 1,5 mj. učinjena operacija s postavljanjem bipolarne stome poprečnog kolona. Nakon toga uslijedile su još dvije operacije, resekcija sigme i lijeva hemikolektomija i transverzorektostomija te zatvaranje anusa praetera. Dijagnoza Hirschsprungove bolesti je potvrđena nalazom biopsijskog uzorka sluznice kolona. Poslijeoperacijski tijek je bio obilježen otežanim odvajanjem od respiratora koje je potrajalo puna dva tjedna. Od rođenja su bile prisutne recidivirajuće apnoičke atake, uz učestale respiratorne infekcije u prvoj godini života, te je postavljena sumnja na CCHS. Nakon toga je imala učestale napadaje cijanoze i apneje, s plitkim respiracijama, hipoksijom

i hiperkarbijom. Konačna dijagnoza je postavljena u inozemstvu u dobi od 3,5 godine gdje je i uvedena noćna ventilacijska potpora na masku kućnim, prijenosnim respiratorom. Ugradnja dijafragmalnog stimulatora je kontraindicirana zbog multiplih abdominalnih operacija (Dujšin M, Filipović-Grčić B, Senečić I, Šarić D, Vuković J, 2001). Genetska analiza je potvrdila bolest uz dokazanu frameshift mutaciju stop kodona p.*315Cys^{ext}*41, koja ukazuje na povećan rizik tumora neuralnog grebena. Analizom gena oba roditelja nije nađena mutacija u njihovim DNK. Sada u dobi od 20 godina djevojka je ovisna o noćnoj ventilacijskoj potpori na masku. Opsežna klinička obrada je pokazala minimalna neurološka i kognitivna odstupanja u kliničkom statusu s urednim nalazima srčane i plućne funkcije bez znakova gastrointestinalnih poremećaja i tumorskih promjena. Pohađala je ugostiteljsku školu po redovnom programu, uz blago sniženu inteligenciju i odličnu integraciju među vršnjacima.

Drugi pacijent je rođen 2003. iz treće trudnoće, praćene polihidramnijem. Odmah po porodu je intubiran i uvedena je strojna ventilacija. Od rođenja nije disao samostalno, uz nemogućnost odvajanja od mehaničke ventilacijske potpore, te je postavljena sumnja na CCHS. Kao i prvoj pacijentici dijagnosticiran mu je Haddad sindrom. Zbog dokazane Hirschsprungove bolesti s dugim segmentom je postavljena cekostoma uz ovisnost o parenteralnoj prehrani. Genskom analizom su dokazane polialaninske ponavljane ekspanzijske mutacije 20/27. Nije učinjena genska analiza roditelja. Nakon operacije su se javile komplikacije osnovne bolesti i liječenja uz učestale respiratorne infekcije i kasnu sepsu. U dobi od 4,5 mj. tijekom septičkog šoka dijete je egzistiralo u višeogranskom zatajenju.

Treći, ujedno i posljednji novodijagnosticirani, pacijent je rođen 2012. iz 4. majčine trudnoće. Po porodu je bio blijed, površnog disanja, bradikardan i primarno reanimiran. U dobi od 15 sati zbog respiratorne insuficijencije, sumnje na mekonijску aspiraciju i perinatalnu asfiksiju primljen je na Jedinicu intenzivnog liječenja novorođenčadi uz započetu mehaničku ventilaciju. Tijekom vremena je došlo do potpunog oporavka plućne funkcije te se dijete pokušalo ekstubirati. Nakon 30 minuta je ušao u arest te je ponovno intubiran. Ukupno je bilo 6 pokušaja ekstubacije koji su rezultirali hipopnejom i retencijom CO₂. Učinjena je opsežna neurološka i metabolička obrada (uredan nalaz organskih kiselina u urinu, aminokiselina u plazmi, amonijaka, MR mozga i genetska analiza na spinalnu mišićnu atrofiju). S obzirom na dobivene uredne rezultate posumnjalo se na CCHS. U inozemnom centru je učinjena

genetska analiza koja je dokazala duplikaciju od 18 parova baza koja je dovela do ekspanzije od +6 alanina u PHOX2B proteinu. Zbog trajne ovisnosti o respiratoru tijekom sna, u dobi od 6 mj. pacijentu je postavljena trahealna kanila što je omogućilo noćno prodisavanje respiratorom. Zbog vrste mutacije pacijent će biti doživotno ovisan o ventilaciji u spavanju. U nešto kasnijoj životnoj dobi postoji mogućnost postavljanja dijafragmalnog stimulatora, ali za sada to još uvijek nije moguće zbog male dobi i male tjelesne težine. Pacijent trenutno ima 20 mj. i zadovoljavajuće se motorički i neurološki razvija.

U budućnosti se očekuju novi slučajevi CCHS-a te je stoga potrebno povećati svijesti među liječnicima svih specijalnosti, osobito pedijataru, anesteziologu i neonatologu, kako bi se najraniji simptomi što prije prepoznali, kako bi se postavila ispravna dijagnoza i provelo odgovarajuće liječenje te omogućio normalan rast i razvoj oboljelog djeteta.

10. ZAHVALA

Iskreno zahvaljujem svojoj mentorici doc.dr.sc. Ireni Senečić-Čala na uloženom trudu, vremenu i korisnim savjetima tijekom pisanja ovog rada.

Zahvaljujem svojoj obitelji na pruženoj potpori tijekom studija.

11. POPIS LITERATURE

- Alonso Calderon JL, Garrido Garcia H, Perez Dominguez T, Mazaira J (1994) Simultaneous, bilateral and permanent ventilation with a diaphragm pacing in childhood: the implantation technique and indications. *Cir Pediatr.* 7(1):3-7
- Amiel J, Attie–Bitach T, Laudier B, et al. (2003) Polyalanine expansion and frameshift mutations of the paired-like homeobox gene PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome. *Nat. Genet.* 33(4):459-61
- Antic NA, Malow BA, Lange N, et al. (2006) PHOX2B mutation-confirmed congenital central hypoventilation syndrome: presentation in adulthood. *Am J Respir Crit Care Med.* 174(8):923-7
- Cerovski B (2012) *Oftalmologija*, Zagreb, Stega tisak, 15-41
- De Lorijn F, Kremer LCM, Reitsma JB, Benninga MA (2006) Diagnostic tests in Hirschsprung disease: A systematic review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 42(5):496-505
- Egan TD, Brock-Utne JG (1991) Asystole after anesthesia induction with a fentanyl, propofol, and succinylcholine sequence. *Anesth Analg.* 73(6):818-20
- Fleming PJ, Cade D, Bryan MH, Bryan AC (1980) Congenital central hypoventilation and sleep state. *Pediatrics.* 66(3):425-8
- Gaultier C, Trang H, Dehan M, Beaufils F, Zaccaria I, Amiel J, Gaultier C (2005) The French Congenital Central Hypoventilation Syndrome Registry: general data, phenotype, and genotype. *Chest.* 127(1):72-9
- Gronli JO, Santucci BA, Leurgans SE, Berry–Kravis EM, Wesse–Mayer DE (2008) Congenital central hypoventilation syndrome: PHOX2B genotype determines risk for sudden death. *Pediatr Pulmonol.* 43(1):77-86

- Hartmann H, Jawad MH, Noyes J, Samuels MP, Southall DP (1994) Negative extrathoracic pressure ventilation in central hypoventilation syndrome. *Arch Dis Child.* 70(5):418-23
- Healy F, Marcus CL (2011) Congenital central hypoventilation syndrome in children. *Paediatr Respir Rev.* 12(4):253-63
- Hunt CE, Brouillette RT, Weese-Mayer DE, Morrow A, Ilbawi MN (1988) Diaphragm pacing in infants and children. *Pacing Clin Electrophysiol.* 11(11Pt2):2135-41
- Hyland RH, Hutcheon MA, Perl A, Bowes G, Anthonisen NR, Zamel N, Phillipson EA (1981) Upper airway occlusion induced by diaphragm pacing for primary alveolar hypoventilation: implications for the pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.* 124(2):180-5
- Jakšić B, Reiner Ž, Vrhovac B, Vucelić B (2008) *Interna medicina*, Zagreb, Naklada Ljevak
- Matera I, Bachetti T, Puppo F, et al. (2004) 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.* 41(5):373-80
- Mellins RB, Balfour Jr HH, Turino GM, Winters RW (1970) Failure of automatic control of ventilation (Ondine's curse). Report of an infant born with this syndrome and review of the literature. *Medicine* 49(6):487-504
- Montirosso R, Morandi F, D'Aloisio , Berna A ,Provenzi L, Borgatti R (2009) International Classification of Functioning, Disability and Health in children with congenital central hypoventilation syndrome. *Disabil Rehabil.* 31(1):144-52

- Movahed MR, Jalili M, Kiciman N (2005) Absence of device-device interaction (DDI) in a patient with cardiac and diaphragmatic pacemakers for congenital central hypoventilation syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol.* 28(11):1238-9
- Rohrer T, Trachsel D, Engelcke G, Hammer J (2002) Congenital central hypoventilation syndrome associated with Hirschsprung's disease and neuroblastoma: case of multiple neurocristopathies. *Pediatr Pulmonol.* 33(1):71-6
- Senečić I, Dujšin M, Vuković J, Šarić D, Filipović-Grčić B (2001) Home mechanical ventilation in a girl with Ondine-Hirschsprung syndrome (Haddad syndrome). *Liječ Vjesn.* 123:174-176
- Silvestri JM, Hanna BD, Volgman AS, Jones PJ, Barnes SD, Wesse–Mayer DE (2000) Cardiac rhythm disturbances among children with idiopathic congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatr Pulmonol.* 29(5):351-8
- Todd ES, Weinberg SM, Berry-Kravis EM, Silvestri JM, Kenny AS, Rand CM, Zhou L, Maher BS, Marazita ML, Weese-Mayer DE (2005) Facial phenotype in children and young adults with PHOX2B-determined congenital central hypoventilation syndrome: quantitative pattern of dysmorphology. *Pediatr Res.* 59(1):39-45
- Vanderlaan M, Holbrook CR, Wang M, Tuell A, Gozal D (2004) Epidemiologic survey of 196 patients with congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatr Pulmonol.* 37(3):217-29
- Wesse–Mayer DE, Berry–Kravis EM, Ceccherini I, Keens TG, Longhmanee DA, Trang H (2010) An official ATS clinical policy statement: Congenital central hypoventilation syndrome: genetic basis, diagnosis, and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 181(6):626-44

- Weese–Mayer DE, Berry–Kravis EM, Zhou L, et al. (2003) Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome: analysis of genes pertinent to early autonomic nervous system embryologic development and identification of mutations in PHOX2B. *Am J Med Genet A*. 123A(3):267-78
- Weese-Mayer DE, Hunt CE, Brouillette RT, Silvestri JM (1992) Diaphragm pacing in infants and children. *J Pediatr*. 120(1):1-8
- Weese-Mayer DE, Silvestri JM, Menzies LJ, Morrow-Kenny AS, Hunt CE, Hauptman SA (1992) Congenital central hypoventilation syndrome: diagnosis, management, and long-term outcome in thirty-two children. *J Pediatr*. 120(3):381-7
- Zelko FA, Nelson MN, Leurgans SE, Berry–Kravis EM, Weese–Mayer DE (2010) Congenital central hypoventilation syndrome: neurocognitive functioning in school age children. *Pediatr Pulmonol*. 45(1):92-8

12. ŽIVOTOPIS

Osobni podaci

- Ime i prezime: Darija Kovačević
- Datum rođenja: 22.9.1989.
- Adresa: Barčev trg 13, Zagreb
- Mobitel: 091 570 6266
- E-mail: darija.kovacevic@zg.htnet.hr

Obrazovanje

- 2008-2014 – Medicinski fakultet (6.godina), Šalata 3b, 10 000 Zagreb
- 2004-2008 – 1.gimnazija, Avenija Dubrovnik 32, 10 000 Zagreb
- 1996-2004 – Osnovna škola Mladost, Karamanov prilaz 3, 10 000 Zagreb

Osobne vještine

- Strani jezici
 - Engleski, 12 godina
 - Francuski, 9 godina
 - Španjolski, 2 godine
- 2006-2008 – 4 stupnja španjolskog jezika
- 2008 – položen ispit DELF B1 iz francuskog jezika
- Rad na računalu - poznavanje rada u većini Microsoft Office programa

Dodatne aktivnosti

- 2013-2014 – demonstrator na Katedri za pedijatriju
- 2013-2014 – članica Studentske pedijatrijske sekcije
- 2014 – pasivni sudionik Croatian Student Summit CROSS 10
- 2009 – mentor studentima 1. godine
- 2009-2011 – demonstrator na Katedri za anatomiju i kliničku anatomiju
- 2009 – medicinski edukator na izložbi *Bodies revealed* u Zagrebu
- 2000-2008 - članica francuske glazbeno-scenske grupe „Les papillons multicolores de Zagreb"
- 2007 – Međunarodni festival frankofonih kazališta mladih u Quartu Sant'Elena, Sardinija, Italija (osvojeno 3.mjesto)
- 2007 - Međunarodni festival frankofonih kazališta mladih u Gentu, Belgija

- 2006 - Međunarodni festival frankofonih kazališta mladih u Vilnius, Litva
- 2004 - Međunarodni festival frankofonih kazališta mladih u Toulousu, Francuska

Priznanja

- 2011/2012 – Dekanova nagrada za najbolju studenticu četvrte godine studija medicine

Stipendije

- 2011-2014 – stipendija iz Fonda za darovite studente Sveučilišta u Zagrebu

Interesi i hobiji

- Pedijatrija, ginekologija
- Strani jezici, kvizovi, salsa, putovanja