

Sen diagnostik af Ondines forbandelse hos en toårig pige

Mette Hoffmann Träger¹ & Tomasz Stanislaw Mieszczonek²

KASUISTIK

1) Anæstesiologisk Afdeling Nord, Aalborg Universitetshospital
2) Børneafdelingen, Aalborg Universitetshospital

Ugeskr Læger
2015;177:V04150352

Kongenit central hypoventilationssyndrom (CCHS), også kaldet Ondines forbandelse, er en sjælden genetisk sygdom med en hyppighed på en ud af 100.000-200.000 fødte. Den kendetegnes ved utilstrækkeligt respons på hypoksi og hyperkapni samt livstruende alveolær hypoventilation oftest mest udtalt under den dybe søvnfase. Associerede tilstande er blandt mange autonom dysfunktion (forstyrrelse i regulering af hjerterytme, blodtryk, kropstemperatur etc.) Hirschsprungs sygdom, neurotumorer, øjenabnormiteter og nedsat følsomhed for smerte. Diagnosen stilles hyppigst i neonatalperioden pga. det respiratoriske svigt [1].

Tilstanden skyldes en mutation, hyppigst på kromosom 4 i *PHOX2B*-genet (Figur 1) [2]. Der er oftest tale om en ekspansionsmutation med varierende antal polyalanin-*repeats*. Den nedarves autosomt dominant, men er oftest en nymutation. I nogle tilfælde sker nedarving ved mosaicisme [3].

Her berettes om et atypisk tilfælde.

SYGEHISTORIE

Efter to dages sygdom med hoste og feber blev en to år gammel pige fundet livløs, cyanotisk og uden respiration i sin seng. Hun blev ventileret og ved lægebilens ankomst intuberet. Under indlæggelsen på en intensivafdeling fik hun efter ekstubation flere gange svært respirationssvigt og måtte reintuberes fire gange. I et tilfælde med hurtig og voldsom stigning i pCO₂ fik hun generaliseret hypertoni. Efterfølgende krævedes længere tids monitorering og behandling på en børneafdeling.

Man udredte for flere tilstande, bl.a. CCHS.

Inden svaret på genanalysen forelå, udførte man en række undersøgelser bl.a. for calciumkanalsygdom,

epilepsi, myasthenia gravis, muskelsygdom, neuroblastom og mitokondriesygdom. Antistof- og urinanalyser, UL-skanning af abdomen, lumbalpunktur, muskelbiopsi, MR-skanning af cerebrum, øjenundersøgelse, elektroencefalografi og ekkokardiografi var alle uden abnorme fund.

Ved en polymerasekædereaktion over exon 3 af *PHOX2B*-genet på kromosom 4 fandt man, at pigen var heterozygot for en ekspansion på 4 ± 1 alanincondon, og diagnosen CCHS blev bekræftet.

Herefter blev der foretaget kardiopulmonal monitorering. Man fandt cykliske desaturationer på ned omkring 90% med samtidige cykliske ændringer i transkutan pCO₂ på op til 7,9, respirationsfrekvens på 18-30 åndedrag/min og agonal vejrtrækning i rygleje. Dette var foreneligt med primær central søvnapnø/hypopnø. Man iværksatte *bi-level positive airway pressure* (BiPAP)-behandling under søvn og fandt efterfølgende stabil iltmætning på 99% og en transkutan pCO₂ med en middelværdi på 4,7 kPa uden større udsving, hvilket svarede til værdier målt i dagtid. En ambulant tredages-Holtermonitorering viste normale forhold.

I sine første to leveår var pigen asymptomatisk fraset som spæd, hvor hun havde respiratorisk svigt. Man havde mistanke om cerebralt infarkt og kramper, hvilket dog ikke kunne bekræftes. Man overvejede også diagnosen CCHS pga. hendes tendens til overfladisk og utilstrækkelig respiration. Mistanken blev frafaldet, da hendes tilstand bedredes, og assisteret ventilation ikke var nødvendig efter første leveuge.

DISKUSSION

Diagnosen hos patienten i sygehistorien blev først stillet, da hun var to år og da først efter et længere udredningsforløb. Sygdommens sværhedsgrad er korreleret til antallet af polyalanin-*repeats*, således at > 25 resulterer i fuld penetrans og det klassiske sygdomsbillede. Ved 24-25 *repeats* findes der sygdom med lav penetrans, og dette kan forklare både den sene debut, vanskelighederne ved at stille diagnosen og pigens monosymptomatiske præsentation i forbindelse med akut infektionssygdom [4].

I tilfælde med lav penetrans kan der muligvis være natlig hypoventilation gennem længere tid,

FIGUR 1

Kromosom 4 med *PHOX2B*-genet lokaliseret til locus 13, 4p13 [2].





Natlig *bi-level positive airway pressure* med nasalmaske.

uden at det bliver bemærket. Dette kan resultere i problemer pga. lav pO_2 med hypoksisk hjerneskade og dårligere neurokognitiv funktion [5]. Pigen i sygehistorien var normalt psykomotorisk udviklet uden tegn på skade. Man kan dog have mistanke om, at tilstanden har været til stede i hele hendes liv, da hun som spæd havde respiratoriske vanskeligheder.

For at forebygge livstruende hypoventilation, arytmier, pulmonal hypertension og polycytæmi er det vigtigt at få stillet diagnosen i tide. Denne sygehistorie viser, at diagnosen må have in mente, når der ses uforklarlig hypoventilation, også selvom tilstanden bedres, og også ved ikkeklassiske symptomer. Man må ligeledes huske på diagnosen hos ældre børn, hvor sygdommen kan demaskeres i forbindelse med pneumoni eller anden infektionssygdom eller komme til udtryk som ekstubationsvanskeligheder [5].

SUMMARY

Mette Hoffmann Träger & Tomasz Stanislaw Mieszczanek:

Congenital central hypoventilation syndrome diagnosed in a two-year-old girl

Ugeskr Læger 2015;177:V04150352

Congenital central hypoventilation syndrome (CCHS) is a rare genetic disorder characterized by inadequate response to hypoxia and hypercapnia and life-threatening alveolar hypoventilation most pronounced during sleep. It is associated with other disorders of neural crest origin and of autonomic

dysfunction. Usually the diagnosis is made in the neonatal period. We describe a case where a two-year-old girl had respiratory failure during the first week of her life and CCHS was suspected but followed by spontaneous recovery and a two year period without symptoms.

KORRESPONDANCE: Mette Hoffmann Träger.

E-mail: m.traeger@gmail.com

ANTAGET: 2. juni 2015

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 14. september 2015

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Socialstyrelsen. Sjældne handicap, kongenit central hypoventilationssyndrom. http://beskrivelser.videnshus.dk/index.php?id=811&beskrivelsesnummer=99&p_mode=beskrivelse&cHash=eaea54584c327ff56bfd03510fc9ed69 (12. apr 2015).
2. Atlas of genetics and cytogenetics in oncology and haematology – "Cytogenetic location of PHOX2B on chromosome 4". <http://atlasgeneticsoncology.org/Genes/PHOX2BID126ch4p13.html> (17. apr 2015).
3. Online mendelian inheritance in man – central hypoventilation syndrome, congenital; CCHS. <http://omim.org/entry/209880> (17. apr 2015).
4. NCBI bookshelf – GeneReviews. Congenital central hypoventilation syndrome. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1427/?report=reader (12. apr 2015).
5. Rand CM, Carroll MS, Weese-Mayer DE. Congenital central hypoventilation syndrome – a neurocristopathy with disordered respiratory control and autonomic regulation. *Clin Chest Med* 2014;35:535-45.