

Zespół Haddada

Haddad syndrome

Marzena Ławicka^{1,2}, Joanna Sawicka^{1,3}, Grażyna Bąkowska¹

¹Zespół Długoterminowej Opieki Domowej dla Dzieci Wentylowanych Mechanicznie
Szpitala Dziecięcego Polanki w Gdańsku

²Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala Specjalistycznego w Wejherowie

³Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala Dziecięcego Polanki w Gdańsku

Abstract

Haddad syndrome is a rare genetically conditioned disease. We present a female newborn with congenital central hypoventilation syndrome associated with Hirschsprung's disease. The infant is mechanically ventilated and parentally fed in a home setting. The diagnosis has been confirmed by the presence of 20/26 PHOX2B genetic mutation.

Key words: congenital central hypoventilation syndrome, Ondine's curse, Haddad syndrome, Hirschsprung's disease, long-term home ventilation, long-term home parenteral nutrition

Słowa kluczowe: zespół wrodzonej ośrodkowej hipowentylacji, przekleństwo Ondyny, zespół Haddada, choroba Hirschrunga, mechaniczna wentylacja w domu, domowe żywienie pozajelitowe

Anestezjologia Intensywna Terapia 2013, tom XLV, nr 1, 32–34

Zespół wrodzonej ośrodkowej hipowentylacji (CCHS, *congenital central hypoventilation syndrome*) jest rzadką chorobą uwarunkowaną genetycznie, której częstość występowania szacuje się na 1:50 000–200 000 żywych urodzeń; 16–20% tych przypadków towarzyszy choroba Hirschrunga. Współistnienie CCHS z chorobą Hirschrunga określa się jako zespół Haddada [1]. Można go rozpoznać po potwierdzeniu mutacji w genie *PHOX2B* i wykluczeniu chorób: ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, mięśni, chorób metabolicznych i innych zespołów genetycznych [2]. Wrodzony zespół ośrodkowej hipowentylacji objawia się najczęściej zaraz po urodzeniu, do ukończenia pierwszego miesiąca życia. Rozpoznawany u starszych dzieci określany jest jako postać łagodna (późna) i występuje rzadziej [3].

OPIS PRZYPADKU

Noworodek płci żeńskiej, z ciąży pierwszej, donoszony, młodych, zdrowych rodziców, został urodzony drogami i siłami natury w dobrym stanie ogólnym. Jego stan w skali

Apgar oceniono początkowo na 10 pkt. W 10 minucie życia nastąpiło spłylenie oddechu, skóra zmieniła zabarwienie na szare, obniżyło się napięcie mięśniowe, obserwowano bezdechy. Początkowo dziecko wymagało tlenoterapii, ale z powodu hiperkapni (pCO₂ 99,1 mm Hg) dokonano intubacji tchawicy i rozpoczęto wentylację mechaniczną płuc. Z podejrzeniem wrodzonej cytomegalii noworodek został przeniesiony na kliniczny oddział neonatologii. Po 12 godzinach leczenia w klinice dziecko zostało rozintubowane i podłączono n-CPAP (*nasal continuous positive airway pressure*). Podczas obserwacji noworodek był spokojny, bez klinicznych cech duszności. Tor oddychania był brzuszny, nie obserwowano wzmożonego wysiłku oddechowego, ale w kontrolnym badaniu równowagi kwasowo-zasadowej ponownie stwierdzono retencję CO₂ (91,2 mm Hg). Powtórnie zaintubowano tchawicę i przez kolejne dni płuca wentylowano mechanicznie. W badaniu przedmiotowym przed intubacją zwracało uwagę uogólnione zmniejszenie napięcia mięśniowego, najbardziej wyrażone w obrębie kończyn górnych i mięśni karku, oraz płytki oddech.

Podejmowano próby odłączenia respiratora, ale były one nieudane z powodu występowania bezdechu lub narastania prężności CO₂, z towarzyszącymi spadkami prężności O₂. Noworodek był okresowo aktywny, na tyle, że dochodziło do samoekstubacji, ale w różnym czasie — od kilku minut do 48 godzin, dochodziło do narastania cech niewydolności oddechowej. Z powodu przewlekłej niewydolności oddechowej, w 2. miesiącu życia została wykonana tracheotomia metodą klasyczną. W diagnostyce różnicowej wykluczono: choroby płuc, wadę serca, wady i guzy ośrodkowego układu nerwowego, choroby nerwowo-mięśniowe, choroby metaboliczne, zakażenia wrodzone i nabyte. U dziecka nie stwierdzono cech dysmorfii, potwierdzono prawidłowy karyotyp żeński.

Obserwowano częste ulewania, od początku życia występowała zła tolerancja karmienia drogą przewodu pokarmowego. W badaniach obrazowych potwierdzono odpływ żołądkowo-przełykowy. Dodatkowo, w badaniu angio-CT zdiagnozowano lewostronny łuk aorty z obecnością ringu naczyniowego krzyżującego od tyłu przełyk prawej tętnicy podobojczykowej, niewymagający leczenia operacyjnego. Noworodek wymagał żywienia pozajelitowego do 27. doby życia.

W 9. tygodniu życia nagle pojawiły się objawy niedrożności przewodu pokarmowego z uogólnionym zakażeniem. Wykonano laparotomię i wyłoniono ileostomię. Na podstawie obrazu śródoperacyjnego i pobranych śródoperacyjnie wycinków histopatologicznych rozpoznano całkowitą bezwojowość jelita grubego.

Ze względu na niejasną przyczynę niewydolności oddechowej, nasilającą się podczas snu, wysunięto podejrzenie CCHS i wykonano badania genetyczne w kierunku mutacji *PHOX2B*. W otrzymanych wynikach potwierdzono mutację 20/26 *PHOX2B*, potwierdzającą rozpoznanie zespołu wrodzonej ośrodkowej hipowentylacji. Ze względu na towarzyszącą chorobę Hirschsprunga rozpoznano u niemowlęcia zespół Haddada.

Dziecko zostało zakwalifikowane do domowej wentylacji mechanicznej oraz, po założeniu cewnika Broviaca, do programu domowego żywienia pozajelitowego. W terminie planowym u dziewczynki została wykonana operacja wycięcia bezzwojowego odcinka jelita grubego, a następnie odtworzono ciągłość przewodu pokarmowego.

Obecnie dziecko oddycha samodzielnie przez rurkę tracheostomijną podczas czuwania, wymaga wentylacji mechanicznej płuc w czasie snu, infekcji i transportu samochodowego. Chora oddaje około 8–10 obfitych stolców na dobę, silnie drażniących skórę, przez co istotnym problemem staje się pielęgnacja okolic odbytu. W chwili obecnej odżywiana jest tylko drogą przewodu pokarmowego i ma zadowalający przyrost masy ciała.

W wykonanym 72-godzinnym zapisie EKG metodą Holtera zdiagnozowano 2 pauzy RR w mechanizmie zahamowania zatokowego do 2,15 s.

Rozwój psychomotoryczny dziecka jest nieco opóźniony. Dziewczynka wydaje dźwięki oraz zaczyna mówić pojedyncze słowa przez założoną rurkę tracheostomijną foniatryczną z zastawką foniatryczną. Dzięki wczesnej rehabilitacji ruchowej od 20. miesiąca życia chodzi samodzielnie.

DYSKUSJA

Zespół Haddada jest rzadką chorobą uwarunkowaną genetycznie. Postawienie prawidłowego rozpoznania wymaga wykonania badania genetycznego, a znajomość mutacji ułatwia ukierunkowanie leczenia. W opisywanym przypadku u dziewczynki stwierdzono mutację 20/26 *PHOX2B*, przy której obraz kliniczny choroby jest mniej nasilony, ma ona łagodniejszy przebieg, a zależność od wentylacji mechanicznej występuje głównie w czasie snu i podczas chorób infekcyjnych [2]. Dodatkowo u dziecka występuje nie do końca jasna przyczyna pojawiania się cech niewydolności oddechowej podczas transportu samochodem, która wymaga mechanicznego wspomaganie oddechu.

Zgodnie z obecnym stanem wiedzy choroba jest nieuleczalna. Wszyscy chorzy na CCHS wymagają wspomaganie oddechu do końca życia, gdyż nie występuje u nich fizjologiczna reakcja na wzrost prężności dwutlenku węgla we krwi [3]. U dziewczynki stosowana jest inwazyjna wentylacja mechaniczna przez rurkę tracheostomijną foniatryczną, co ma przyspieszyć naukę mówienia. Charakterystyczną cechą CCHS jest dysfunkcja autonomicznego układu nerwowego, przez co zaburzona jest również funkcja wielu układów i narządów podlegających regulacji przez ten układ, między innymi czynność układu sercowo-naczyniowego. Ponieważ zaburzenia wegetatywne są istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia nagłej śmierci sercowej, konieczne jest okresowe, długotrwałe monitorowanie ciągłego zapisu EKG sposobem Holtera i ewentualne wszczęcie urządzenia do elektroterapii serca [2, 4]. W wykonanym u opisywanego dziecka 72-godzinnym zapisie holterowskim stwierdzono 2 pauzy RR w mechanizmie zahamowania zatokowego trwające do 2,15 s. Dziecko pozostaje pod opieką poradni zaburzeń rytmu serca i z dużym prawdopodobieństwem będzie w przyszłości wymagało wszczęcia rozrusznika serca.

Chorzy z zespołem Haddada mogą rozwijać zaburzenia odżywiania wynikające ze współistnienia choroby Hirschsprunga oraz wspomnianych już zaburzeń autonomicznej regulacji czynności układu pokarmowego [5]. U dziewczynki, pomimo wycięcia bezzwojowego fragmentu jelita, nie obserwuje się zaburzeń odżywiania, natomiast istotnym problemem jest duża ilość silnie drażniących obfitych stolców (8–12/d.) oraz wypadanie odbytnicy, która powoduje u cho-

rej duży dyskomfort. Dzieci z tracheostomią bardzo często mają problem z nauką prawidłowego gryzienia i połykania, ale w opisywanym przypadku dziewczynka wczesnie zaczęła połykać i je samodzielnie z bardzo dobrym apetytem.

Zaburzenia regulacji autonomicznej skóry powodują upośledzenie naturalnych mechanizmów termoregulacji, w wyniku czego nawet podczas ciężkiego zakażenia może nie występować gorączka. W opisywanym przypadku ciepota ciała jest stale obniżona, ale podczas epizodów zakażeń dziecko gorączkuje. Od czasu wypisania do domu zakażenia występują rzadko. Pomimo stosowania żywienia pozajelitowego przez cewnik Broviaca w czasie pobytu w domu nie wystąpiło żadne zakażenie odcewnikowe.

Kolejnym wykładnikiem zaburzeń układu autonomicznego jest częste współwystępowanie nowotworów wywodzących się z tkanki nerwowej, przede wszystkim nerwiaka zarodkowego współczulnego (*neuroblastoma*) [6], wobec czego u dziewczynki są wykonywane regularne badania USG.

Rozwój psychomotoryczny dziecka jest uzależniony od wczesnego postawienia diagnozy, prowadzenia wentylacji mechanicznej w sposób zapobiegający incydentom niedotlenienia i hiperkapnii oraz od wieloprofilowej rehabilitacji [7]. U dziewczynki zrezygnowano ze zmiany wentylacji inwazyjnej na nieinwazyjną, pomimo usilnych próśb rodziców. Najlepszym do zmiany formy wentylacji jest okres wczesnoszkolny, ze względu na możliwość świadomej współpracy ze strony dziecka, i w tym czasie jest planowana zmiana formy wentylacji na nieinwazyjną.

Inną opisywaną metodą leczenia CCHS jest wszczepienie rozrusznika przepony [8]. Metoda ta jest zalecana u osób uzależnionych od wentylacji przez całą dobę, a w prezentowanym przypadku konieczne jest tylko okresowe wspomaganie wentylacji, zatem wydaje się nieuzasadnione narażanie dziecka na kolejny zabieg operacyjny. Obiecującą są doniesienia o przywróceniu wrażliwości ośrodkowego oddechowego u osób przyjmujących desogestrel, ale na-

dal trwają badania na ten temat [9]. Tej metody leczenia nie podejmowano w opisywanym przypadku. Być może udowodnienie skuteczności tej metody leczenia w tych badaniach pozwoli na włączenie desogestrelu u dziecka, co spowoduje zmniejszenie zapotrzebowania na wspomaganie oddechu i umożliwi całkowite wyeliminowanie wentylacji mechanicznej.

Piśmiennictwo:

1. *Shuman L, Youmans D*: Haddad syndrome: a case study. *Neonatal Netw* 2005; 24: 41–44.
2. *Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Ceccherini I, Keens TG, Loghmanee DA, Trang H*: 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; 181: 626–644.
3. *Healy F, Marcus CL*: Congenital central hypoventilation syndrome in children. *Paediatr Respir Rev* 2011; 12: 253–263.
4. *Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Ceccherini I, Rand CM*: Congenital central hypoventilation syndrome (CCHS) and sudden infant death syndrome (SIDS): kindred disorders of autonomic regulation. *Respir Physiol Neurobiol* 2008; 164: 38–48.
5. *Chen ML, Keens TG*: Congenital central hypoventilation syndrome: not just another rare disorder. *Paediatr Respir Rev* 2004; 5: 182–189.
6. *Croaker GD, Shi E, Simpson E, Cartmill T, Cass DT*: Congenital central hypoventilation syndrome and Hirschsprung's disease. *Arch Dis Child* 1998; 78: 316–322.
7. *Zelko FA, Nelson MN, Leurgans SE, Berry-Kravis EM, Weese-Mayer DE*: Congenital central hypoventilation syndrome: neurocognitive functioning in school age children. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45: 92–98.
8. *Chen ML, Tablizo MA, Kun S, Keens TG*: Diaphragm pacers as a treatment for congenital central hypoventilation syndrome. *Expert Rev Med Devices* 2005; 2: 577–585.
9. *Straus C, Trang H, Becquemin MH, Touraine P, Similowski T*: Chemosensitivity recovery in Ondine's curse syndrome under treatment with desogestrel. *Respir Physiol Neurobiol* 2010; 171: 171–174.

Adres do korespondencji:

lek. Marzena Ławicka
Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii
Szpitala Specjalistycznego w Wejherowie
ul. Jagalskiego 10, 84–200 Wejherowo
e-mail: m.lawicka@wp.pl

Otrzymano: 21.06.2012 r.

Zaakceptowano: 11.12.2012 r.