

Σύνδρομο Haddad σε νεογνό: Παρουσίαση περιστατικού

Χατζηκωνσταντίνου Κ.¹, Πετροπούλου Χ.¹, Φωτόπουλος Σ.¹, Γυφτοδήμου Γ.², Χατζής Α.³, Αναγνωστάκου Μ.¹

¹ Β' Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών Ν. Παιδων «Η Αγία Σοφία»

² Εργαστήριο Γενετικής, Ινστιτούτο Υγείας του Παιδιού

³ Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Παιδιών Ν. Παιδων «Η Αγία Σοφία»

Αλληλογραφία: Κ. Χατζηκωνσταντίνου, Επιμελήτρια Α',
Β' Εντατικής Μονάδας Νεογνών Ν. Παιδων «Η Αγία Σοφία»
Θηβών και Λεβαδείας Γουδί, 11527
Τηλ 210-7467501 e-mail: bnicu@paidon-agiasofia.gr

Περίληψη

Το Σύνδρομο Συγγενούς Κεντρικού Υποαερισμού συνδυαζόμενο με Συγγενές Αγαγγλιονικό κόλο (ν. Hirschprung) αποτελεί σπάνια νοσολογική οντότητα, γνωστή σαν Σύνδρομο HADDAD, οφειλόμενη σε μεταλλάξεις στο γονίδιο RHOX2B, που κληρονομούνται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα και εκδηλώνονται με ποικιλία έκφρασης. Το γονίδιο RHOX2B, είναι απαραίτητο για την εμβρυογένεση του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Κλινικά οι μεταλλάξεις εκφράζονται με δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος που έγκειται σε αδυναμία κεντρικού ελέγχου της αναπνοής, τόσο στον ύπνο όσο και στην εγρήγορση (Κεντρικός Υποαερισμός), νόσο Hirschprung και όγκους από το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, όπως για παράδειγμα το νευροβλάστωμα, ή σε συνδυασμό των παραπάνω. Παρουσιάζουμε ένα νεογέννητο με επεισόδια άπνοιας από τη γέννηση και νόσο Hirschprung, (σύνδρομο Haddad), ο γονιδιακός έλεγχος του οποίου επιβεβαίωσε ετερόζυγο de novo μετάλλαξη RHOX2B

Λέξεις κλειδιά: Συγγενής Κεντρικός Υποαερισμός, νόσος Hirschprung, σύνδρομο Haddad, μετάλλαξη RHOX2B

Εισαγωγή

Το Σύνδρομο Συγγενούς Κεντρικού Υποαερισμού (ΣΣΚΥ) αποτελεί μια σπάνια αλλά ολοένα αναγνωριζόμενη νοσολογική οντότητα με πολυποικίλες κλινικές εκδηλώσεις. Το σύνδρομο αυτό χαρακτηρίζεται από μειωμένη λειτουργικότητα του αυτόνομου νευρικού συστήματος το οποίο παρά την απουσία καρδιακής, πνευμονικής, νευρολογικής ή μεταβολικής νόσου αδυνατεί να ρυθμίσει την αυτόματη

αναπνοή, με συνέπεια ο ασθενής να παρουσιάζει ανεπαρκή αερισμό οδηγούμενος σε προοδευτική υποξαιμία και υπερκαπνία, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια του ύπνου.^{1,2,17} Η νόσος του Hirschprung χαρακτηρίζεται από απουσία γαγγλιακών κυττάρων στο εντερικό πλέγμα, με συνέπεια την λειτουργική απόφραξη του εντέρου. Το Σύνδρομο Συγγενούς Κεντρικού Υποαερισμού συνδυαζόμενο με αγαγγ-

γλιονικό κόλο περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Haddad et al το 1978.^{1,3,4} Από τότε έχουν περιγραφεί πολλές περιπτώσεις συνδρόμου Haddad συνδυαζόμενες με όγκους προερχόμενους από την εμβρυϊκή νευρική ακρολοφία, όπως το νευροβλάστωμα, το γαγγλιονεύρωμα, ή το γαγγλιονευροβλάστωμα.^{9,10} Το γενετικό υπόβαθρο της νόσου αποτελεί μετάλλαξη στο γονίδιο της ομοιοπαθητικής σειράς PHOX2B, το οποίο ευρίσκεται στο χρωμόσωμα 4p12 και στην εμβρυϊκή ζωή λειτουργεί σαν ειδικός μεταγραφικός παράγοντας για τη δημιουργία νευρικών κυκλωμάτων του αυτόνομου νευρικού συστήματος στο εγκεφαλικό στέλεχος, ιδιαίτερα αυτών που «αισθάνονται» και ρυθμίζουν κεντρικά τις μεταβολές του PO₂, PCO₂ και PH στο αίμα, καθώς και συγκεκριμένων αισθητικών και αυτόνομων νευρώνων στην περιφέρεια, ιδιαίτερα στα σπλάχνα (νευρικό πλέγμα εντέρου, οισοφάγου, νευρικό σύστημα καρδιάς και άλλων οργάνων).^{5,6,7,8,9,10,11,12,13} Μετάλλαξη σε ένα μόνο αλληλόμορφο γονίδιο¹⁴ είναι ικανή να προκαλέσει διαταραχή στη κατασκευή και λειτουργία φυσιολογικών νευρώνων και, ως εκ τούτου η νόσος κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα.^{8,12} Παρουσιάζουμε ένα νεογέννητο με επεισόδια άπνοιας από τη γέννηση και νόσο Hirschprung, ο γονιδιακός έλεγχος του οποίου επιβεβαίωσε ετερόζυγο μετάλλαξη PHOX2B (σύνδρομο Haddad).

Παρουσίαση περιστατικού

Πρόκειται για τελειόμηνο νεογνό (ηλικία κύησης: 41 εβδομάδων και 2 ημερών), που γεννήθηκε σε νησί της Ελλάδας, από φαινοτυπικά υγιείς γονείς και πρωτοτόκο μητέρα ηλικίας 29 ετών, μετά από ομαλή κύηση και ανεπίπλεκτο τοκετό. Το βάρος γέννησης ήταν 3.280 γραμ. (25η εκατοστιαία θέση), περίμετρος κεφαλής 35,8cm (50η εκατοστιαία θέση). Apgar score 1'/8 και 5'/8. Τριάντα πρώτα λεπτά μετά τον τοκετό, το νεογνό παρουσίασε επεισόδιο άπνοιας και επανήλθε με εξωτερικά απτικά ερεθίσματα. Ακολούθησαν δύο ακόμα επεισόδια άπνοιας 30' μετά το πρώτο και 20' μετά το δεύτερο από τα οποία επανήλθε επίσης με εξωτερικά απτικά ερεθίσματα. Την 6η ώρα ζωής παρουσίασε εκ νέου άπνοια με κυάνωση και το νεογνό επανήλθε με διασωλήνωση και ενδοτραχειακή ανάνηψη. Μεταφέρθηκε στη μονάδα μας την 12η ώρα ζωής διασωληνωμένο και παρέμεινε σε μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, χωρίς ανάγκες σε οξυγόνο. Όλες οι προσπάθειες αποσωλήνωσης οδήγησαν σε

απνοϊκά επεισόδια και το νεογνό παρέμεινε εξαρτημένο από μηχανική υποστήριξη της αναπνοής.

Ο ακτινολογικός έλεγχος των πνευμόνων ήταν φυσιολογικός, ενώ οι τιμές ενδοτικότητας και αντιστάσεων ήταν φυσιολογικές για την ηλικία του. Κατά την αμεσοσκοπήση δεν διαπιστώθηκαν παθολογικά ευρήματα στην τραχεία και στους βρόγχους, ενώ ο ακτινοσκοπικός έλεγχος του διαφράγματος ήταν φυσιολογικός.

Επίσης φυσιολογική ήταν η ανατομία της καρδιάς των μεγάλων αγγείων με ECHO και 2D-DOPPLER, ενώ το νεογνό δεν παρουσίαζε προβλήματα ρυθμού ή συσταλτικότητας του μυοκαρδίου. Εκτενής έλεγχος για μεταβολικά νοσήματα ήταν αρνητικός.

Η αρχική νευρολογική εξέταση, το εγκεφαλογράφημα καθώς και οι απεικονιστικές εξετάσεις εγκεφάλου (υπερηχογράφημα και μαγνητική τομογραφία) ήταν φυσιολογικές.

Επαναληπτική MRI εγκεφάλου την 63η ημέρα ζωής, έδειξε παρουσία μικρής υποσκληρίδιας συλλογής αριστερά και μεγαλύτερης, μεγίστου βάθους 1 cm δεξιά. Λόγω μη υποχώρησης, έγινε την 75η ημέρα ζωής παροχέτευση των υποσκληριδίων υγρωμάτων. Η γενική και καλλιέργεια υγρού από αυτά ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα.

Λόγω σιτιστικών προβλημάτων, μετεωρισμού και εντερικής δυσπραγίας, την 19η ημέρα ζωής πραγματοποιήθηκε ερευνητική λαπαροτομία και τελικά οι βιοψίες εντέρου τεκμηρίωσαν ολικό αγαγγλιονικό megacolon σε ολόκληρο το μήκος του παχέως εντέρου, καθώς και τμήματος του λεπτού (30 cm του ειλεού). Ακολούθως αφαιρέθηκαν σχεδόν όλο το παχύ έντερο, η ειλεοτυφλική βαλβίδα και περίπου 30cm ειλεού και διενεργήθηκε ειλεοστομία. Η μετεγχειρητική πορεία του ασθενούς ήταν ομαλή.

Με την πιθανή διάγνωση του συνδρόμου κεντρικού υποαερισμού σε συνδυασμό με συγγενές megacolon (σύνδρομο Haddad) εστάλη DNA νεογνού και γονέων σε κέντρο του εξωτερικού που έδειξε ετερόζυγο διπλασιασμό στο 30bp locus του PHOX 2B που οδηγούσε σε + 10 επεκτάσεις αλανίνης, εύρημα συμβατό με Σύνδρομο Συγγενούς Κεντρικού Υποαερισμού, ενώ και οι δύο γονείς ήταν φυσιολογικοί.

Συζήτηση

Το Σύνδρομο Συγγενούς Κεντρικού Υποαερισμού (ΣΣΚΥ) αποτελεί μια σπάνια οντότητα με περίπου 200 μέχρι στιγμής καταγεγραμμένες 14 περιπτώ-

σεις παγκόσμια, με υπολογιζόμενη συχνότητα 1: 2.000 γεννήσεις ζωντανών νεογνών.¹⁴ Η συμπτωματολογία πολλές φορές ξεκινά από τη γέννηση^{14,15} με πολυποίκιλες κλινικές καταγραφές. Η πιο κλασική περιγραφή αφορά το νεογνό που κατά τη διάρκεια του ύπνου ιδιαίτερα στο στάδιο REM¹⁶ να «μελανιάζει» και να κυανούται, με τα επίπεδα κορεσμού της οξυαιμοσφαιρίνης στο αίμα να μειώνονται, τα επίπεδα διοξειδίου του άνθρακα αυξάνονται, ενώ το βρέφος δεν αφυπνίζεται, ούτε μεταβάλλει αντισταθμιστικά την συχνότητα των αναπνοών του. Άλλα πάλι βρέφη εκδηλώνουν μειωμένο εύρος αναπνευστικών κινήσεων, ρηχές αναπνοές, με αποτέλεσμα την ελάττωση του αναπνεόμενου όγκου αέρα κάθε αναπνοής και του κατά λεπτό αναπνεόμενου όγκου, ενώ η συχνότητα των αναπνοών παραμένει εντός φυσιολογικών ορίων για την ηλικία του.¹⁵ Πολλά βρέφη αδυνατούν να αντισταθμίσουν το εύρος και την συχνότητα της αναπνευστικής τους λειτουργίας σε ερεθίσματα υπερκαπνίας και υποξαιμίας ακόμη και κατά την εγρήγορη παραμένοντας εξαρτημένα από μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Σχεδόν όλα τα νεογνά παρουσιάζουν αδυναμία αυτόνομης έναρξης της αναπνοής μετά την αποσωλήνωσή τους, που οδηγεί σε άπνοια με κυάνωση.¹⁵

Άλλα συνοδά συμπτώματα και σημεία της νόσου αποτελούν βλάβες στο νευρικό σύστημα του πεπτικού σωλήνα, που προβάλλουν σαν σιτιστικές διαταραχές,¹⁵ λόγω μειωμένης κινητικότητας του οισοφάγου,¹⁸ ενώ το έντερο ενδέχεται να πάσχει από αγγλιονικό κόλο προσβάλλοντας τόσο το παχύ, όσο και το λεπτό έντερο. Η συχνότητα εμφάνισης αγγλιονικού κόλου σε βρέφη που έχουν τη μετάλλαξη PHOX 2B αγγίζει το 20%²³ και οφείλεται σε βλάβη στη διαφοροποίηση και μετανάστευση κυττάρων της νευρικής ακρολοφίας,^{11,12,13} με συχνότητα αρρένων προς θήλεα 1:114.

Έχουν περιγραφεί επίσης δυσλειτουργίες που αφορούν το αυτόνομο νευρικό σύστημα, όπως η ελαττωμένη αντίδραση της κόρης των οφθαλμών στο φως^{19,20} διαταραχές της θερμορύθμισης, μειωμένη περιφερική απάντηση ύστερα από ερεθισμό του αυτόνομου νευρικού συστήματος, ιδιαίτερα του συμπαθητικού²², επεισόδια γενικευμένης εφίδρωσης με χαμηλή θερμοκρασία σώματος και ιδιαίτερα ψυχρά άκρα, καθώς και η έλλειψη ποικιλομορφίας του καρδιακού ρυθμού²¹. Μεγαλώνοντας σε ηλικία τα βρέφη ή παιδιά αυτά παρουσιάζουν τις λεγόμενες «αυτόνομες κρίσεις» με φυσιολογικά επίπεδα κατεχολαμινών στο αίμα, ενώ ενδέχεται να προστεθεί στη νοσολογία τους η κακοήθεια, εκδηλώνο-

ντας όγκους που προέρχονται από τη νευρική ακρολοφία όπως νευροβλάστωμα, γαγγλιονεύρωμα, ή το γαγγλιονευροβλάστωμα.^{9,10,14}

Πολύ συχνά οι νεογνολόγοι έρχονται αντιμέτωποι με νεογνά που εκδηλώνουν κυάνωση και άπνοιες. Λόγω των πολυποίκιλων εκδηλώσεών του αλλά και της ιδιότητάς του ΣΣΚΥ να μιμείται κλινικά πολλά νοσήματα με διαφορετική θεραπευτική αντιμετώπιση, η έγκαιρη διάγνωσή του βασίζεται στον αποκλεισμό καταστάσεων που προκαλούν υποαερισμό, κυρίως νευρολογικά και νευρομυϊκά νοσήματα, όπως οι συγγενείς μυοπάθειες, η συγγενής μυασθένεια Gravis, δομικές ανωμαλίες του εγκεφάλου και του εγκεφαλικού στελέχους, το συνδρόμο Möbius (απουσία εγκεφαλικών συζυγίων VI και VII). Επίσης, πρέπει να διαχωρισθεί από νοσήματα του καρδιοαναπνευστικού συστήματος, όπως συγγενείς ανωμαλίες των αεραγωγών, του διαφράγματος και τις συγγενείς καρδιοπάθειες. Μια ομάδα σχετικά εύκολα αναγνωρίσιμων μεταβολικών νοσημάτων, όπως η ανεπάρκεια της πυροσταφυλικής δεϋδρογενάσης, μιτοχονδριακά νοσήματα, όπως η νόσος Leigh, η πρωτοπαθής έλλειψη καρνιτίνης, πρέπει να αποκλεισθούν. Σύγχυση ακόμα στον κλινικό μπορεί να δημιουργηθεί είτε από την συνύπαρξη, είτε από το μη διαχωρισμό κλασικών νεογνικών προβλημάτων, όπως η περιγεννητική ασφυξία, η περιγεννητική λοίμωξη, το τραύμα και το εγκεφαλικό έμφρακτο.¹⁵

Η κλινική διάγνωση πρέπει να επιβεβαιώνεται από την μελέτη της αλληλουχίας μεταλλάξεων μη-πολυαλανίνης στο γονίδιο PHOX 2 B, η οποία μπορεί να γίνει σε αίμα, ιστούς και τροφοβλάστη.¹² Παρά το γεγονός ότι η συντριπτική πλειονότητα των πασχόντων (περίπου 92%) εμφανίζουν ετερόζυγο de novo μετάλλαξη, λόγω της αυτοσωματικά επικρατούσης εκδήλωσης του φαινοτύπου, προτιμάται ο γονιδιακός έλεγχος και των δύο γονέων.^{8,12}

Case report of Haddad Syndrome in a newborn

Chatzikonstantinou K.¹, Petropoulou Ch.¹, Fotopoulos S.¹, Gyphtodimou G.², Chatzis A.³, Anagnostakou M.¹

¹B' Neonatal Intensive Care Unit "Agia Sofia" Childrens' Hospital

²Pediatric Intensive Care Unit "Agia Sofia" Childrens' Hospital

³Pediatric Intensive Care Unit "Agia Sofia" Childrens' Hospital

Correspondance: K. Chatzikonstantinou
 B' Neonatal Intensive Care Unit "Agia Sofia"
 Childrens' Hospital Thivon & Lebadias,
 Goudi 11527 Tel 210-7467501
 E-mail: bnicu@paidon-agiasofia.gr

Summary

Congenital Central Hypoventilation Syndrome (CCHS) in association to aganglionic colon (Hirschsprung disease) is a rare disease known as HADDAD Syndrome, caused by mutations in the PHOX 2B homeobox inherited in autosomal dominant pattern and shows a broad spectrum of phenotypic expressions. The PHOX 2 B homeobox gene plays a key role in the development of the autonomic neural system during embryonic life. Clinically, the disease is characterized by autonomic nervous system dysregulation, expressed as depressed or absent ventilatory sensitivity on hypoxemia on arousal or sleep (Central Hypoventilation), Hirschsprung disease and, or tumors of neural crest origin, such as neuroblastoma. We Report a newborn admitted with apneic spells, and Hirschsprung disease diagnosed as Haddad syndrome. Genetic analysis revealed heterogenous de novo mutation in the PHOX 2 B homeobox gene.

Key words: Congenital Central Hypoventilation Syndrome, Hirschsprung, Disease, Haddad Syndrome, PHOX 2 B Mutation

Βιβλιογραφία

- Haddad, GG, Mazza NM, Defendini, R et al Congenital failure of automatic control of ventilation, gastrointestinal motility and heart rate. *Medicine (Baltimore)* 1978;57, 517-526.
- Gozal, D (1998) Congenital central hypoventilation syndrome: an update. *Pediatr Pulmonol* 26,273-282.
- Minutillo, C., P. J. Pemberton, and J. Goldblatt. 1989. Hirschsprung's disease and Ondine's curse: further evidence for a distinct syndrome. *Clin. Genet.* 36: 200-203.
- Croaker GDH, Shi E, Simpson E, et al. Congenital central hypoventilation syndrome and Hirschsprung's disease. *Arch Dis Child.* 1998;78 :316 -322.
- Weese-Meyer DE, Berry-Kravis EM, Zhou I, et al. 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* 2003;123:267-78.
- Amiel J, Laudier B, Attie-Bitach T, et al. Polyalanine expansion and frameshift mutations of the paired-like homeobox gene PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome. *Nat Genet.* 2003a;33 :459-461.
- Dauger S,, Pattyn A, Lofaso F, Gaultier C, Goridis C, Gallego J and Brune J F Phox2b controls the development of peripheral chemoreceptors and afferent visceral pathways, *Development* 130, 6635-6642.
- Berry-Kravis EM, Zhou L, Rand CM, Weese-Mayer DE. Congenital central hypoventilation syndrome: PHOX2B mutations and phenotype. (2006). *Am J Respir Crit Care Med (In revision)* 174: 1139-1144.
- Trochet D, O'Brien, LM, Gozal D, Trang H, Nordenskjöld, A, Laudier P, Svensson PJ, Uhrig S, Cole T, Munnich A, Gaultier C, Lyonnet S, and Amiel J, PHOX2B Genotype Allows for Prediction of Tumor Risk in congenital central hypoventilation syndrome. *Am J Hum Genet* 2005;76:421-426.
- Swaminathan, S., V. Gilsanz, J. Atkinson, and T. G. Keens. 1989. Congenital central hypoventilation syndrome associated with multiple ganglioneuromas. *Chest* 96: 423-424.
- Dubreuil V, Ramanantsoa N Trochet D, Vaubourg V, Jamiel J, Gallego J, Je Brunet JF, and Goridis C, A human mutation in Phox2b causes lack of CO2 chemosensitivity, fatal central apnea, and specific loss of parafacial neurons PNAS 2008 105:1067-1072.
- Matera I, Bacheti T, Puppo F, Di Duca M, Morandi F, Casiraghi G M, Cilio M R, Hennekam R, Hofstra R, Schöber J G, Ravazzolo R, Ottonello G, Geccherini I, PHOX 2 B 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. Genetics.* 2004: 41; 373-383.
- Dubreuil V, Hirsch M R, Jouve C, Brunet J F , and Goridis C, The role of Phox2b in synchronizing pan-neuronal and type-specific aspects of neurogenesis, *Development* 129, 5241-5253.
- French Congenital Central Hypoventilation Syndrome Registry, Trang H, Dehan M, Beaufils F, Zaccaria I, Amiel J, and Gaultier C, French CCHS Working Group, *Chest* (2005.);127:72-79.
- Weese-Mayer DE, Shannon DC, Keens TG, Silvestri JM. (1999). American Thoracic Society Statement: idiopathic congenital central hypoventilation syndrome: diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 160:368-373.
- Fleming, P. J., D. Cade, M. H. Bryan, and A. C. Bryan. 1980. Congenital central hypoventilation and sleep state. *Pediatrics* 66: 425-4.
- Gaultier C, Trank H, Dauger S, and Galleno J, *Pediatric Disorders with autonomic Dysfunction: What the role*

- for PHOX2B? *Pediatric Research* 2005; 58, 1-5.
18. Faure C, Viarme, F, Cargill, G, et al Abnormal esophageal motility in children with congenital central hypoventilation syndrome. *Gastroenterology* 2002; 122,1258-1263.
 19. Goldberg D S, Ludwing I H, Congenital central hypoventilation syndrome: ocular findings in 37 children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1996;33, 176-181.
 20. Lambert, SR, Yang, LL, Stone, C Tonic pupil associated with congenital neuroblastoma, Hirschsprung disease, and central hypoventilation syndrome. *Am J Ophthalmol* 2000;130,238-240.
 21. Woo, MS, Woo, MA, Gozal, D, et al Heart rate variability in congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatr Res* 1992;31,291-296.
 22. O'Brien Luise M, Holdbrook CR, Vanderlaan M, Amiel M and Gozal D. Autonomic function in children with congenital central hypoventilation syndrome and their families: *Chest* 2005; 128: 2478-2484.
 23. Vachharajani A, Kuhlman S, and Hackett B. (2007), Index of Suspicion in the Nursery NeoReviews, October 1, 2007; 8(10): e445 - e447.
 24. Dejhalla M, Parton P and SG Golombek (2006), Case report of Haddad Syndrome in a newborn: congenital central hypoventilation and Hirschprung's disease *J Perinatol* 26, 259-260.