

5 år gammel jente med PHOX 2B

Overlege Yosef Abdulamir

ABUM -LTMV Telemark

NKH April 2019

Ondines forbannelse: Hvem var hun?



Navnet Undine, eller også Ondine, kommer av det latinske ordet "Unda", som betyr **bølge**, eller **vann**.

Ondine er en mytisk skikkelse i europeisk tradisjon, en vannnymfe.

Dette springer ut av gammel gresk mytologi.

Ondine ble først nevnt av den sveitsiske forfatteren Paracelsus – som la frem teorien om at det finnes ånder, eller nyfmer, som ble kalt undinene; og som bodde i vann.

Versjoner at denne myten ble grepet fatt i av både forfattere, innen teater, musikk og ballett.

Flere kunstnere har malt bilder som viser skjønne kvinner i eller nær vann.

I et fransk folkeeventyr (av Friedrich de la Motte Fouquè) var Ondine et strålende vakker vann-nymfe.

Så forelsket hun seg i Palemon. Palemon falt for hennes utrolige skjønnhet.

Han avbrøt sitt forhold til adelskvinnen Berta, og giftet seg med Ondine.

Ved vielsen sa Palemon: " My every waking breath shall be my pledge of love and faithfulness to you".

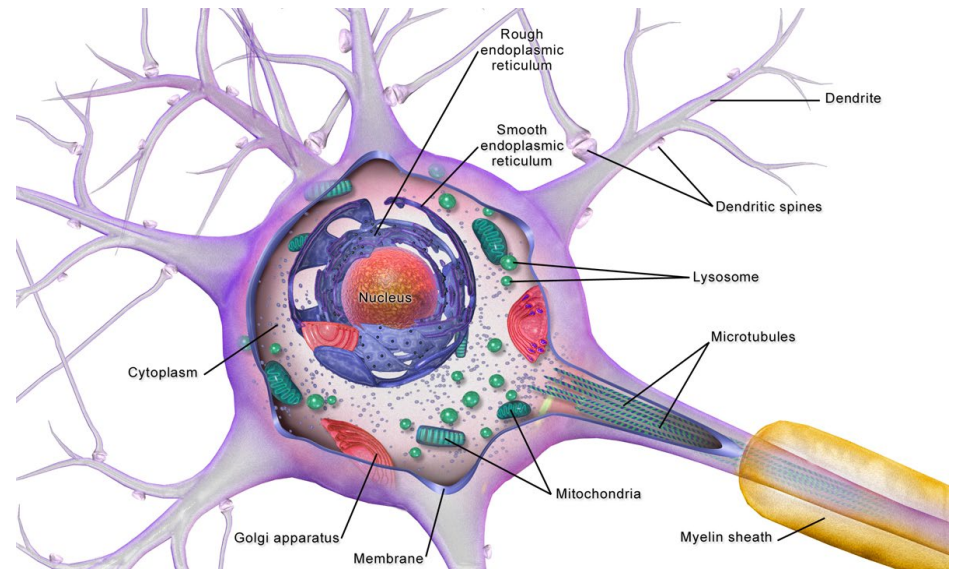
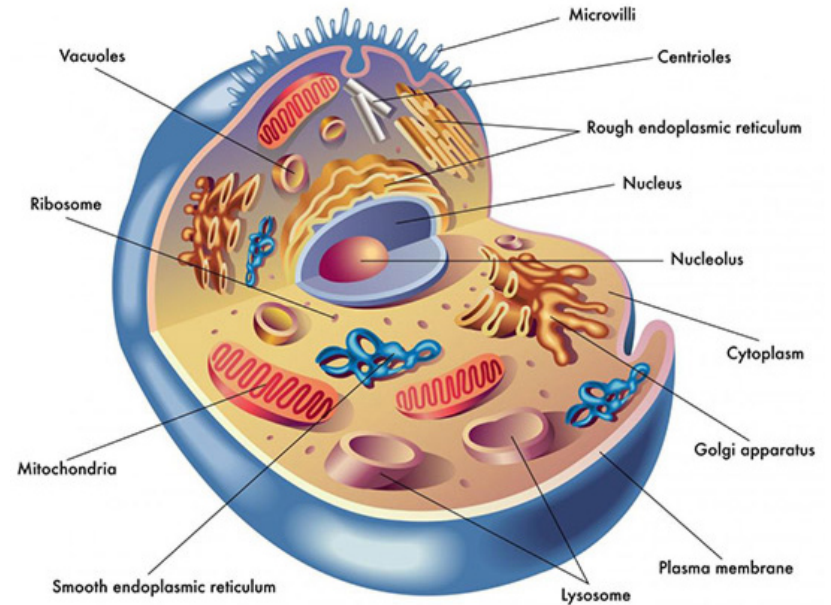
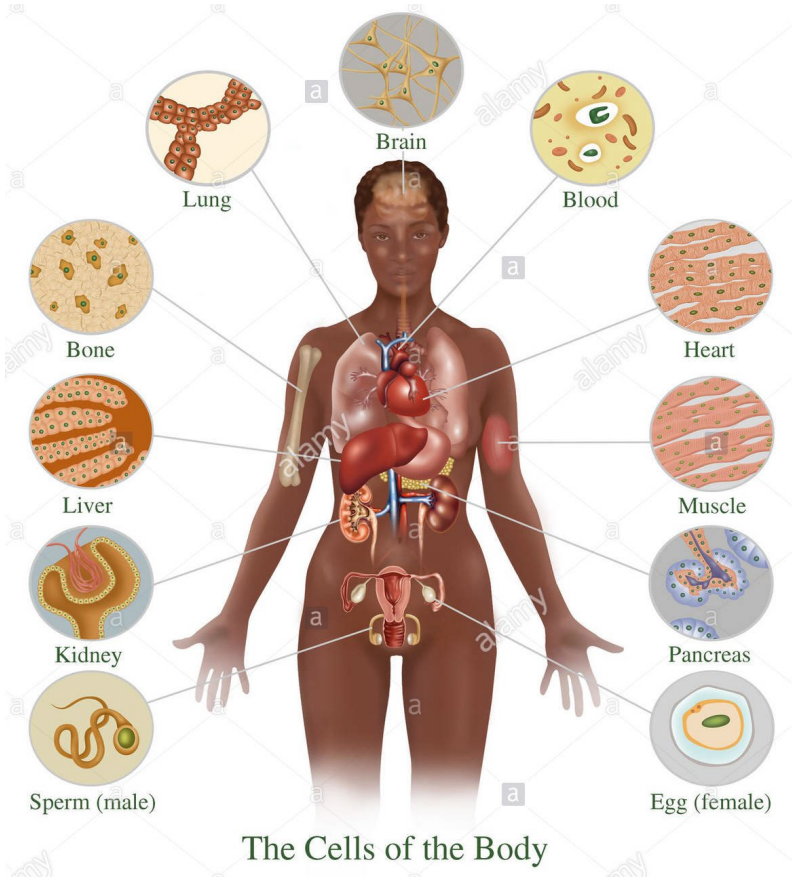
En dag Ondine fant ut at Palemon var utro.

Ondine ble grepet av anger og raseri. Hun vekket Palemon, og kastet en forbannelse over ham: " You pledged faithfulness to me by your every waking breath, and I accepted that pledge. So be it.

For as long as you are awake, you shall berathe. But should you ever fall asleep, that breath will desert you".

Palemon kunne aldri mer falle i søvn.

Om celler (og gener..)



Om gener ...

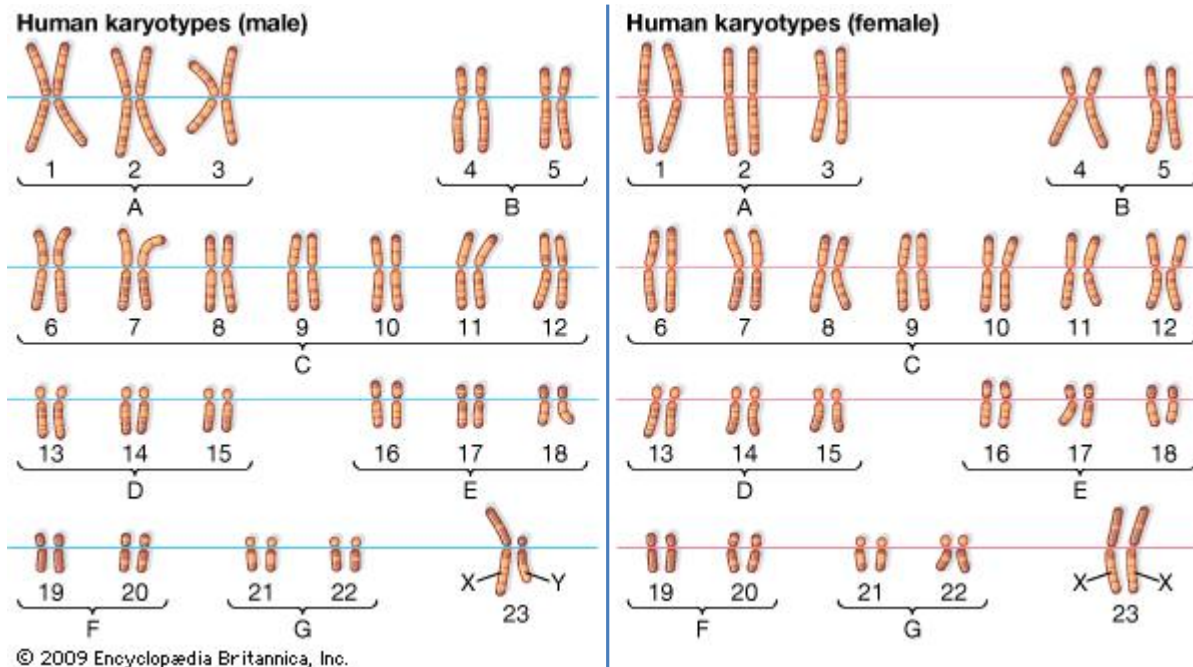
Et gen kan sies å være en del av arvestoffet (DNA) som koder for (inneholder informasjon) til å danne et protein

Genene våre ligger pakket i kromosomene, som befinner seg i cellekjernen.

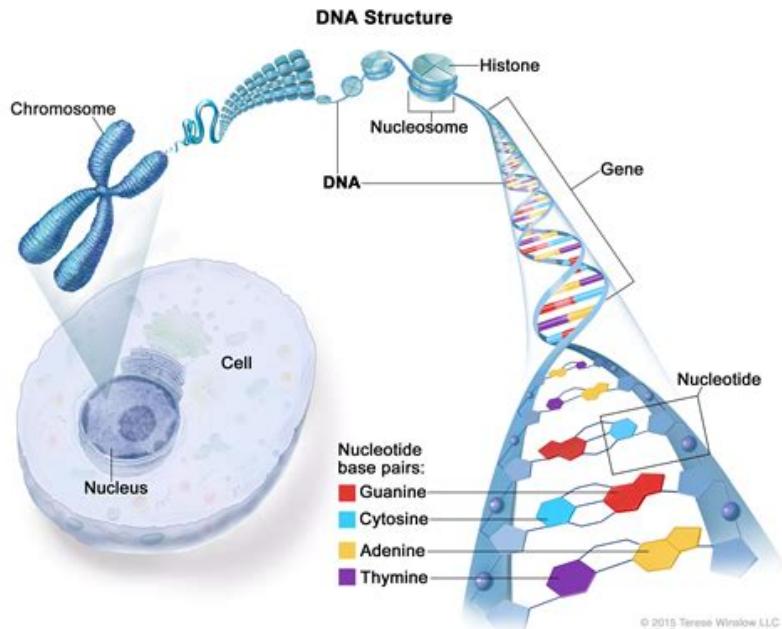
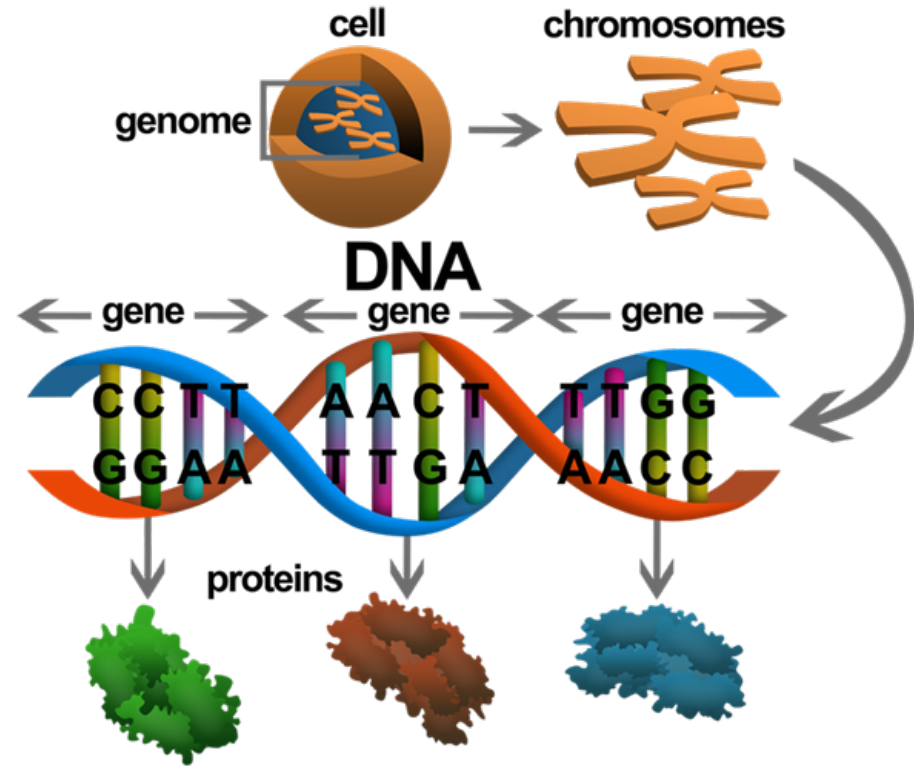
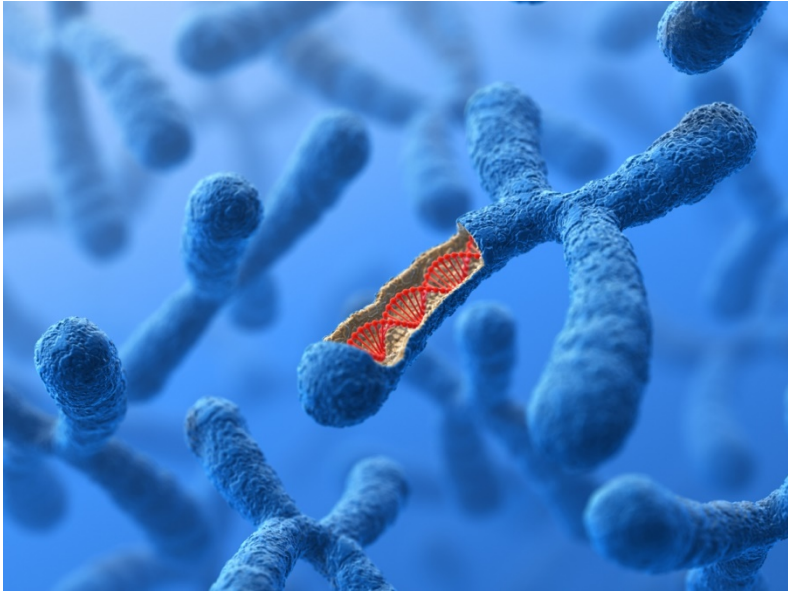
Vi har 46 kromosomer, som er ordnet i 23 par.

Et av parene er kjønnskromosomene (XX hos kvinne, og XY hos mannen)

De andre 22 parene kalle autosomer.



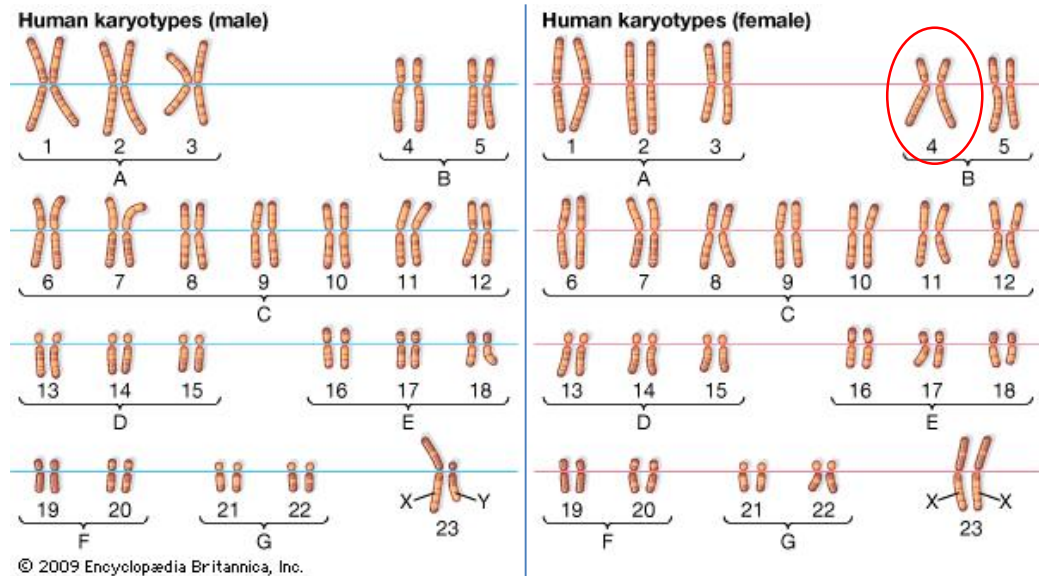
Om gener ...



Om gener og proteiner!

PHOX2B er et gen
Det ligger på kromosom nr. 4

PHOX2B inneholder kode
for et protein, som kalles
"paired mesoderm
homeobox protein 2B"

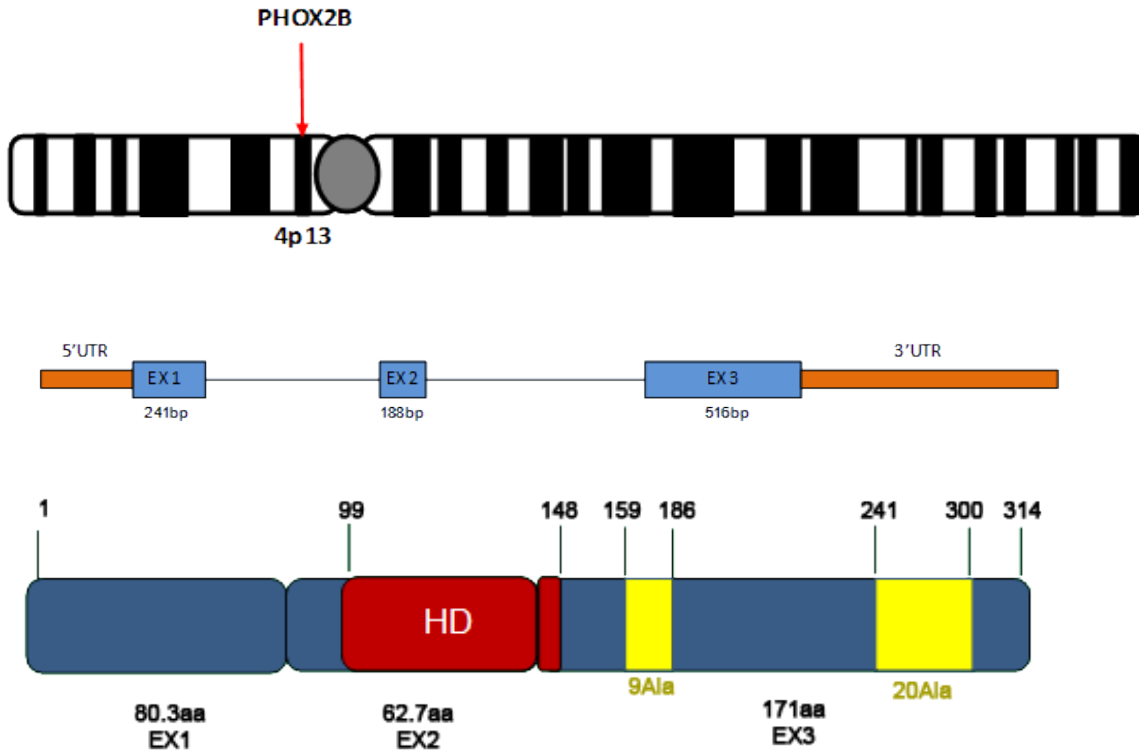


PHOX2B- proteinet har en viktig funksjon i fosterlivet når det gjelder utvikling av flere strukturer i hjernen og det perifere nervesystemet.
Dette gjelder bl.a. de cellene som utvikler seg til hjernestammen, der også respirasjons- senteret ligger.

Om PHOX2B genet

Genanalysen hos vår pas. viste en forandring = en mutasjon i PHOX2B

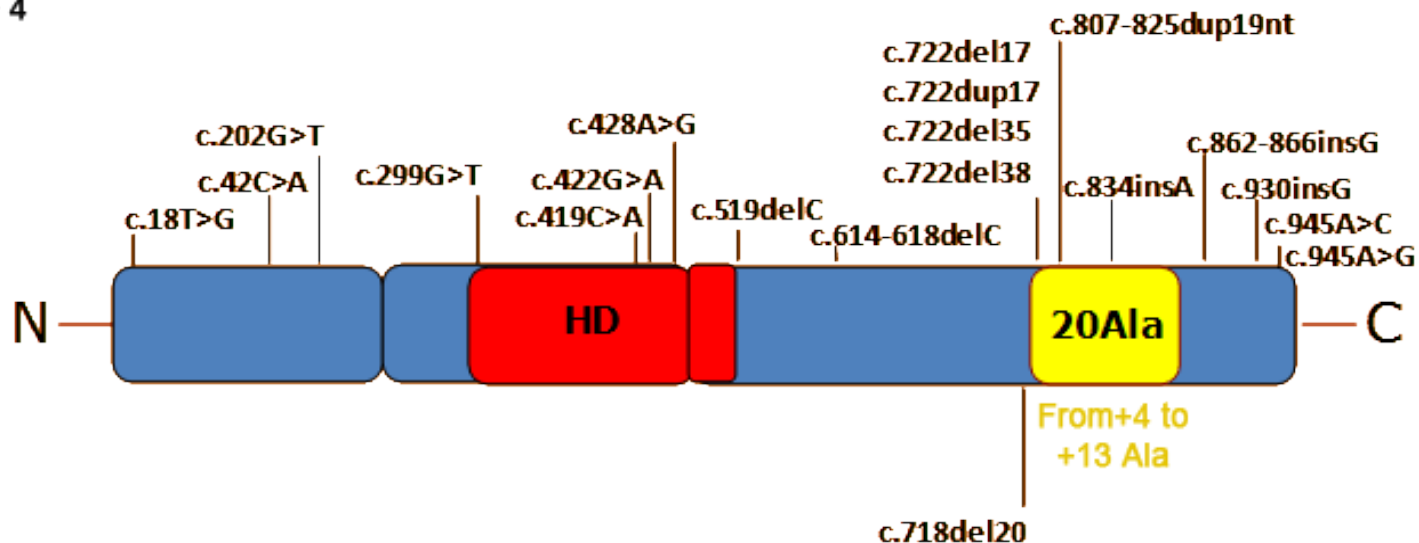
I en del av dette genet (exon 3) har friske personer en sekvens med 20 alanin- molekyler



Alanin er en aminosyre. Alle proteiner er bygget opp av aminosyrer. Rekkefølgen av aminosyrer bestemmer om proteinet har en normal funksjon i cellen.

Ved mutasjoner kan det skje at en aminosyre endres.

Figure 4



20 Ala = betyr at det er 20 Alanin- molekylar som henger saman; og dette er det normale. Det skrives slik: PHOX2B 20/20

Vår pas. fikk påvist genvarianten PHOX2B 20/25

Det betyr at hun har en sekvens med 25 Alanin-molekylar som er bundet saman

Om CCHS

Forskningen har vist at:

- Mer enn 20 repetisjoner av Alanin gir en endring i proteinets funksjon
- Ved 24- 25 Alanin- repetisjoner vil barnet ha CCHS; men i en mildere form
- Ved 27 – 33 Alanin- repetisjoner får barnet an alvorligere form for CCHS, vi sier ad et barnet har en mer alvorlig phenotype

Ca 1: 100000 har slike mutasjon. Hvor er de?

Genotype: kan sies å være arvestoffet i en organisme, altså informasjonen som ligger i genene

Phenotype: Det man observere direkte; f.eks. øyenfarge hos en person, hårfarge, høyde, hudfarge, m.m.

- altså utfallet av den informasjonen som ligger i genene

Hva er observert ved de forskjellige mutasjonene i PHOX2B

	PHOX2B 20/24-25	PHOX2B 20/27- 33
Hjerte, sirkulasjon	Problem med langsom hjerterytme, men mindre alvorlige symptomer enn ved 20/27: ikke behov for pacemaker Ortostatisk hypotensjon kan ses	Problem med langsom hjerterytme, Pacemaker kan behøves. Ortostatisk hypotensjon kan ses
Mage-tarm	Problem med forstoppelse, noen kan ha Hirschsprung Kan også ha svelgproblemer	Problem med forstoppelse, noen kan ha Hirschsprung Kan også ha svelgproblemer
Respirasjon	Mildere, men trenger oftest støtte om natten Reagerer ikke normalt på høy pCO ₂	Alvorlig; oftest behov for respirator fra fødselen; mange med tracheostomi Reagerer ikke normalt på høy pCO ₂
Øyne	Forandringer i regnbuehinnen Endret pupillefunksjon Brytningsfeil; ofte briller	Forandringer i regnbuehinnen Endret pupillefunksjon Brytningsfeil; ofte briller
Hud, temperatur	Påvirket svettefunksjon, lav temperatur ved infeksjoner, lålig hud (cyanose)	Påvirket svettefunksjon, lav temperatur ved infeksjoner, lålig hud (cyanose)

	PHOX2B 20/24-25	PHOX2B 20/27- 33
Psykologisk	Mange rapportert å ha skoleproblemer	Mange rapportert å ha skoleproblemer
Kreft, neuroblastomer	Ikke rapportert i denne gruppen	Ved økende Ala-repeats øker risikoen, med sjelden ved 20/27
Karakteristiske ansiktstrekk	Beskrevet litt kortere, flatere; blir hos noen mer synlig i seinere barneår	Beskrevet litt kortere, flatere; blir hos noen mer synlig i seinere barneår

www.ichsnetwork.eu



Central Hypoventilation Syndrome

Patient and Carer Information Booklet

Mulige behandlinger

- Mask ventilation – NIV via nasal-prongs, nasal- eller face-mask.
- Trakiostomi.
- Diaphragm pacing (DP)
- Negative pressure ventilation (NPV)

Who is involved in the care of people with CHS?

- A CHS specialist, and/or a respiratory, anaesthetic or intensive care consultant
- A paediatrician, to manage development, and any neurological issues
- Sleep study technicians
- A nurse specialist to coordinate care
- Physio-, and speech and language therapists
- Social care/services.
- Psychologist or counsellors

Some do's and dont's

- a) Individuals with CHS should avoid sedative medication, including pre-medication before surgery, unless ventilation is planned for. Særlig Propofol og Nitros oxide.
- b) Adults and young people should minimise alcohol intake, as its use has been associated with sudden death.
- c) Individuals may not perceive breathlessness and asphyxia and should be closely supervised when swimming. They are advised not to undertake underwater swimming.



Et kort utdrag av:

Vår andre pasient sykehistorie

- **Navlesnor rundt halsen ved fødselen; 3 dager observert på nyfødtafdelingen; men kom seg – og barselperioden egentlig ukomplisert**
- **Litt sein til å begynne å gå (21 mnd); litt sein å slutte med bleie; har også en forsinket språkutvikling**
- **Er i barnehage; har hatt oppfølging av PPT; det er søkt om ekstra støtte til henne ved skolestarten i august 2019**
- **Det ble ikke registrert eller observert noe uvanlig ved hennes respirasjon fra fødselen.**
- **Hun trenger 10 – 12 timers søvn om natten. Hun er treg å "få i gang " om morgenen; er litt morgengretten**
- **Hun kan være både svett og klam mange netter; observert dette helt fra spedbarnsalderen**

Jenta hadde de vanlige forkjølelser i småbarns-alderen, og tålte disse tilsynelatende greit

I 2015 fikk hun en alvorlig lungebetennelse (med humant metapneumovirus), og ble først innlagt i Kristiansand, og så overflyttet til Rikshospitalet. Hun hadde behov for respiratorbehandling for pustestøtte; for å komme seg gjennom dette.

I tiden etter dette gikk det tilsynelatende greit; hun hadde enkelte luftveisinfeksjoner, men tålte de uten store problemer

Hun går i barnehagen, og etter hvert begynner PP-tjenesten en utredning av noen av hennes problemer

I månedsskiftet januar/februar i år får hun en ny luftveisinfeksjon; blir dårligere med etter hvert betydelig pustebesvær – og innlegges i barneavdelingen i Kristiansand, og kobles til respirator igjen. På ny blir hun akutt overflyttet til Rikshospitalet pga. respiratorbehandlingen.

Denne gangen blir det funnet RS- virus som årsak.

Blir respiratorbehandlet frem til 15.02.19

Litt vanskelig å koble henne fra respiratoren, fordi hun ikke klarte å mobilisere tilstrekkelig egen-respirasjon.

Hun hadde åpenbart behov for pustestøtte om natten, og måtte ha pustestøtte via BIPAP.

Det ble gjort flere vurderinger mtp hennes sviktende egenpust om natten, og at hun var blitt så dårlig ved disse virusinfeksjonene.

Utredningen (genanalysen) viste da at hun hadde en mutasjon i genet PHOX2B; som betyr at hun har diagnosen:

Congenital Central Hypoventilation Syndrome = CCHS

Overflyttet til barneavdelingen ved STHF den 21.02.19; hva har skjedd her i observasjonstiden?

Vår pasient har helt fra 15.02.19 hatt pustestøtte om natten med BIPAP

Ser tydelig at hun er lettere å få igang om morgen!

Er ikke lenger klam og svett om natten

Virker mer vital og mer opplagt fra morgenen!

Vi har forsøkt å finne ut hva slags søvnmønster hun har uten BIPAP-støtten om natta,

og har latt henne ligge uten BIPAP noen timer over 3 dagers tid

Uten BIPAP- støtte når hun sover:

Oksygen-metningen faller betydelig; dvs. ned til 70- tallet – og har vært registrert ned til 62- 65 % (SaO₂)

Hun har urolig nattesøvn; blir svett og klam i perioder

Transcutane målinger av pO₂ og pCO₂ viser at pCO₂ øker under søvn til > 9 kPa (som er høye verdier)

Vi ser et betydelig påvirket søvnmønster, med så markerte fall i SaO₂, og med alarmerende høye verdier for pCO₂; at det er grunn til bekymring for hennes livskvalitet;
og med klart behov for å gi pustestøtte om natten med BIPAP

Hva ble gjort

- Fikk diagnose ved RH og ble satt på nattlig Bipap med fastvakt.
- Det ble utført observasjoner med Tosca både med pustestøtte og uten.
- Fikk gjennomført Poligrafi med pustestøtte som viste AHI på 6,5
- Meldt i nasjonal registeret for LTMV.
- Foreldre og kommunen fikk opplæring og info om tilstanden. HLR kurs og opplæring i Bipap maskin.

Videre

- Det ble tatt Ekko-cor , MR caput og kolomna , UL av abdomen og nyrer for mulige tumor.
- Fikk backup maskin med 2 program , tillegg batterier siden de bor langt unna med mye strømbrudd.
- Fikk åpen retur til STHF med info til AMK.
- Info om anestesimedikamenter og alkohol.
- Info om svømming.

Status nå

- Reiste hjem 25.03.19 og ble tatt imot av team i kommunen.
- Fine tilbakemeldinger.
- Bedre homør og mere opplagt nå.
- Fortsatt noe diskusjoner med lille kommune om antal timer med fastvakt.

Kilder

- PPT fra PAL Dr Bjørn Henrichsen.
- Uptodate.
- Pediatriveileder.
- European network for CCHS
- Sosialstyrelsen.se

Takk for meg!

