

Gabriela Początek¹

Studenckie Koło Naukowe Wspierania Osób z Autyzmem

Bartosz Michno²

Studenckie Koło Naukowe Wspierania Osób z Autyzmem

W cieniu *Klątwy Ondyny*. Medyczne i psychologiczne aspekty funkcjonowania osób z rzadką chorobą genetyczną

Streszczenie

Zespół Wrodzonej Centralnej Hipowentylacji (ang. *Congenital Central Hypoventilation Syndrome, CCHS*) jest chorobą zaliczaną do schorzeń rzadkich, zagrażających życiu. CCHS wpływa na centralny i autonomiczny układ nerwowy, który kontroluje wiele automatycznych funkcji organizmu. Najbardziej rozpoznawalnym objawem CCHS jest w różnym stopniu nasiloną niemożność kontrolowania procesu oddychania, co implikuje konieczność wspomagania wentylacji przez całą dobę lub jedynie w trakcie snu. Szacuje się, że na całym świecie występuje jedynie 1200 przypadków CCHS. W Polsce choroba została zdiagnozowana u zaledwie 18 dzieci, jak również istnieje stosunkowo niewiele materiałów naukowych jej poświęconych, dlatego problemy, z jakimi konfrontują się rodzice chorych dzieci stosunkowo rzadko stanowią temat analiz i dyskusji. Jednakże ze względu na złożoność problemów medycznych i psychospołecznych rodzice i pacjenci oczekują publikacji, które mogłyby stanowić dla nich źródło wiedzy i wsparcia.

Słowa kluczowe: Zespół Wrodzonej Centralnej Hipowentylacji (CCHS), choroba rzadka, choroba genetyczna, funkcjonowanie psychospołeczne

In the shadow of *Ondine's Curse* – medical and psychological aspects of functioning of people suffering from a rare genetic disease

Abstract

Congenital Central Hypoventilation Syndrome (CCHS) is a rare, life-threatening disease. CCHS affects the central and autonomic nervous system, which controls many of the body's automatic functions. The most recognizable symptom of CCHS is the inability to control breathing

1 ORCID: 0000-0001-7866-3689. Adres do korespondencji: gabrielaanielapoczatek@gmail.com

2 ORCID: 0000-0002-7655-649. Adres do korespondencji: bartoszmichno21@gmail.com

to varying degrees, which results in the need to support ventilation throughout the day or only during sleep. It is estimated that there are 1200 cases of CCHS worldwide. In Poland, only 18 children have been affected by this disease, and the disease began to be talked about only quite recently in our country. Despite this, there are only few articles in Polish that could provide parents and patients with a source of knowledge and support in coping with this disease.

Keywords: Congenital Central Hypoventilation Syndrome (CCHS), rare disease, genetic disease, psycho-social functioning

Wstęp

Zespół Wrodzonej Centralnej Hipowentylacji (ang. *Ondine's curse*, [*idiopathic*] *congenital central hypoventilation syndrome*, *CCHS*, *primary alveolar hypoventilation*) jest rzadką, uwarunkowaną genetycznie chorobą. Objawia się upośledzoną kontrolą oddychania, wynikającą z dysfunkcji autonomicznego układu nerwowego, która powoduje wystąpienie specyficznych objawów (Vanderlaan, Holbrook, Wang, Tuell, & Gozal, 2004). Potocznie CCHS nazywa się *Klątwą Ondyny*. Nazwa wywodzi się z mitologii nordyckiej, zgodnie z którą bogini Ondyna zakochała się w zwykłym śmiertelniku, lecz on ją zdradził. Za ten postępek rzucono na niego klątwę, która sprawiła, że aby żyć, musiał pamiętać o oddychaniu. Gdy jednak zapadł w sen – zmarł. CCHS jest zaliczana do chorób rzadkich, w Polsce zmaga się z nią jedynie kilkanaście rodzin. Zgodnie z danymi podawanymi przez Polską Fundację CCHS *Zdejmij Klątwę*, odnotowano jedynie 18 przypadków choroby na terenie naszego kraju³. Ponieważ schorzenie to występuje tak rzadko, wiedza na jego temat – dotycząca diagnostyki, leczenia i wspierania pacjentów – nie jest rozpowszechniona, nawet wśród specjalistów – lekarzy, pedagogów, psychologów, logopedów. Dodatkową trudnością jest fakt, że obraz kliniczny choroby jest bardzo zmienny, a poszczególne przypadki dzieci dotkniętych tą chorobą, znacząco się od siebie różnią (Samsonowicz, Geremek-Samsonowicz, 2018)⁴.

Etiologia

W efekcie licznych prób ustalenia przyczyn występowania CCHS w 2003 r. dokonano odkrycia, że kluczowym genem odpowiedzialnym za wystąpienie choroby jest PHOX2B (Amiel et al., 2003; Weese-Mayer et al., 2003). Gen ten jest zlokalizowany na chromosomie 4 i koduje 314-aminokwasowe białko będące niezwykle istotnym, konserwatywnym czynnikiem transkrypcyjnym (*homebox*), który warunkuje właściwy

3 Materiały opracowane przez Polską Fundację CCHS.

4 Niniejszy artykuł zawiera różnorodne informacje – od specjalistycznej wiedzy z zakresu genetyki po praktyczne wskazówki dotyczące szukania i stosowania holistycznej pomocy dla osób chorych na CCHS. Ze względu na tak szeroki zakres informacji artykuł może stanowić lekturę zarówno dla różnego rodzaju specjalistów, jak i rodziców chorych osób, którzy także powinni dysponować specjalistyczną wiedzą, dzięki której w sposób adekwatny będą wspomagać chorego członka rodziny.

rozwój obwodowego autonomicznego układu nerwowego (ANS), występujące w neuronach unerwiających wiele kluczowych układów ludzkiego organizmu między innymi oddechowy, pokarmowy, czy sercowo-naczyniowy. Prawidłowy gen PHOX2B charakteryzuje się obecnością dwóch oddzielonych od siebie, krótkich powtórzeń kodonów alaniny (odpowiednio 9 i 20 powtórzeń), obecnych w 3 eksonie na C-końcu genu (Amiel et al., ib. Weese-Mayer et al., 2010). U chorych najczęściej dochodzi do mutacji polegającej na zwielokrotnieniu liczby kodonów alaniny w obrębie sekwencji zawierającej pierwotnie 20 powtórzeń. Jest to tzw. ekspansja powtórzeń polialaninowych (PARM – *polyalanine repeat mutation*). Przeważnie obserwuje się wystąpienie dodatkowych powtórzeń w liczbie od 4 do 13, co rozszerza genotyp z 20 do 24-33 kodonów alaniny. Najczęściej występują przypadki z 25, 26 lub 27 powtórzeniami (Weese-Mayer et al., 2010), ale istnieją również mutacje charakteryzujące się zmniejszoną liczbą powtórzeń alaniny – do 13 (Weese-Mayer et al., ib.).

Około 10% pacjentów nie wykazuje mutacji PARM. Obserwuje się u nich zupełnie inne genotypy obejmujące mutacje nonsensowne, utraty sensu oraz przesunięcia ramki odczytu nie tylko w obrębie eksonu 3, lecz także w innych rejonach genu PHOX2B (NPARM – *non-polyalanine repeat mutation*). Występują także delecje eksonu 3 lub całego genu, co skutkuje zmiennym fenotypem, ale dotyczy to mniej niż 1% pacjentów (Jennings et al., 2012). Mutacje genu PHOX2B obecne u chorych na CCHS charakteryzują się autosomalnym wzorem dziedziczenia z widoczną zmienną penetracją (Weese-Mayer et al., ib.; Kasi et al., 2017). Wiele z nich powstaje *de novo*, jednak dzieci osób chorych mają 50% szans na otrzymanie po rodzicach wadliwego genu z mutacją, bo jest to choroba autosomalna dziedziczona w sposób recesywny (Bishara, Keens, & Perez, 2018).

Diagnostyka Zespołu Wrodzonej Centralnej Hipowentylacji (CCHS)

W przypadku podejrzenia wystąpienia CCHS należy wykonać prosty test przesiewowy, ukierunkowany na analizę mutacji w obrębie genu PHOX2B. Polega on na pobraniu niewielkiej ilości krwi, wyizolowaniu interesującego nas materiału genetycznego oraz amplifikacji metodą PCR regionu dwudziestu powtórzeń alaninowych w obrębie 3 eksonu genu (Weese-Mayer, et al., ib.; Bishara, Keens, & Perez, 2018). Skuteczność tego testu szacuje się na 95% u osób z mutacjami PARM lub z dużymi delecjami i/lub duplikacjami (Bishara, Keens, & Perez, ib.). W celu dokładniejszej analizy i wykluczenia wystąpienia niecharakterystycznych mutacji NPARM zaleca się wykonanie bardziej precyzyjnego testu sekwencjonującego (Bishara, Keens, & Perez, ib.). Obecnie można również zastosować test badający samo wystąpienie delecji i/lub duplikacji w obrębie genu, jednak wykonanie dwóch pierwszych daje nam większą pewność odkrycia aberracji (Bishara, Keens, & Perez, ib.). Poza testami genetycznymi należy wykonać szereg badań, które pozwolą wykluczyć inne możliwe podłoża wystąpienia fenotypu chorobowego.

Tabela.1. Wybrane metody diagnostyczne stosowane w przypadku wystąpienia objawów CCSH w celu przeprowadzenia diagnozy różnicowej

Możliwe choroby:	Test diagnostyczny
Układu oddechowego	RTG i/lub CT klatki piersiowej Test czynnościowy płuc Badanie poziomu surfaktantu w płucach USG przepony Bronchoskopia
Układu nerwowego	Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego USG przeciemiążczkowe mózgu Rezonans magnetyczny mózgu i rdzenia kręgowego Elektromiografia Biopsja mięśni Elektroencefalografia
Układu sercowo-naczyniowego	Elektrokardiografia Echokardiografia
Układu pokarmowego	Badanie kontrastowe przełyku

Źródło: opracowanie własne, na podstawie Bishara, Keens, & Perez, 2018

Objawy Zespołu Wrodzonej Centralnej Hipowentylacji (CCHS)

Niestety wraz z CCSH może występować wiele zaburzeń prawidłowej funkcji różnych układów i narządów. Poniżej wymieniono najczęściej opisywane w literaturze:

1. Hipowentylacja pęcherzykowa – najczęstszy, charakterystyczny postępujący objaw polegający na zmniejszeniu przepływu powietrza w drogach oddechowych na skutek zmniejszenia liczby oddechów lub ich głębokości, przez co dochodzi do zmniejszenia wentylacji pęcherzyków płucnych aż do poziomu niewystarczającego do usunięcia CO₂ produkowanego w procesach spalania tkankowego. Skutkiem wystąpienia zaburzeń procesu oddychania tj. zmniejszenie objętości oddechowej, zaburzenie wymiany gazów oddechowych są hiperkapnia – stan patologicznie podwyższonego ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla we krwi (pCO₂) i hipoksemia – stan zbyt niskiej zawartości tlenu we krwi tętniczej (caO₂) zaburzający procesy metaboliczne w tkankach organizmu, a w skrajnych przypadkach występuje całkowity bezdech. Kluczowymi elementami odpowiadającymi za utrzymaniem prawidłowej wentylacji są chemoreceptory, tj. receptory zdolne do wyczuwania zmian stężenia tlenu i dwutlenku węgla we krwi, które dalej przesyłają sygnały do ośrodków układu nerwowego zawiadujących regulacją oddechową. Gen PHO2XB jest wyrażany w licznych strukturach układu nerwowego, w których znajdują się chemoreceptory obwodowe i centralne. Chemoreceptory obwodowe zlokalizowane np. w kłębkach szyjnych – ciążkach przyzwojowych, okrągłych tworach o średnicy około 4–6 milimetrów, leżących w rozwidleniu tętnicy szyjnej (Guyenet, 2014) są wrażliwe na zwiększenie się stężenia dwutlenku węgla (hiperkapnia) i spadek ciśnienia O₂ (hipoksemia) i przekazują impuls nerwowy do ośrodka oddechowego w rdzeniu przedłużonym. Natomiast chemoreceptory centralne, zlokalizowane na brzuszno-bocznej powierzchni

rdzenia przedłużonego np. neurony jądra zatrapezoidalnego (RTN), odpowiadają za internalizację sygnałów pochodzących z chemoreceptorów obwodowych (Nattie, 2006). Nasilenie zaburzeń wentylacji często zależy od rodzaju zmian genetycznych pacjenta, i tak:

a. Pacjenci z mutacjami PARM z genotypem 24 lub 25 powtórzeń alaniny są najczęściej późno zdiagnozowani i przechodzą chorobę znacznie łagodniej, często nie wymagają leczenia i wspomaganie wentylacyjnego (Antic et al., 2006; Repetto et al., 2009). Część z nich potrzebuje wspomaganie w trakcie snu. Zdarza się, że u tych pacjentów objawy CCHS występują dopiero po przebyciu innej choroby układu oddechowego, która staje się wyzwalaczem (Bishara, Keens, & Perez, *ib.*).

b. Osoby z większą liczbą PAMP najczęściej są diagnozowane już w okresie noworodkowym. Im więcej powtórzeń PAMP, tym bardziej narastające problemy wentylacyjne. Osoby z genotypem 26 potrzebują wspomaganie oddechu w trakcie snu, a często także w trakcie wysiłku. Dzieci z ponad 27 powtórzeniami alaniny wymagają często całodobowej pomocy i to bezpośrednio po narodzinach (Bishara, Keens, Perez, 2018). Wraz z rozwojem może dojść do poprawy wentylacji i część pacjentów może w późniejszym wieku funkcjonować bez wspomaganie w czasie czuwania (Diep et al., 2015).

c. Osoby z mutacjami NPARM zazwyczaj ujawniają ciężkie zaburzenia fenotypowe wymagające całodobowej pomocy wentylacyjnej (Weese-Mayer et al., 2010). Jednak z uwagi na zmienną charakterystykę mutacji NPARM w niektórych przypadkach choroba może przebiegać bezobjawowo lub też pacjent wymagać będzie jedynie częściowej pomocy wentylacyjnej w trakcie snu (Kasi et al., 2017).

2. Choroba Hischsprung (HSCR) – jest to zaburzenie unerwienia układu pokarmowego, które skutkuje brakiem prawidłowych skurczów perystaltycznych jelit. W trakcie rozwoju prenatalnego obserwuje się nieprawidłową migrację komórek pochodzących z grzebienia nerwowego do przewodu pokarmowego lub zaburzenie ich proliferacji i różnicowania po dotarciu do jelita (Heanue & Pachnis, 2007). Skutkuje to brakiem wytworzenia jelitowego układu nerwowego. W rezultacie prowadzi do tonicznego skurczu fragmentu jelita i niedrożności. Ta niedrożność może prowadzić do niemożności oddania pierwszego stolca w ciągu 48 godzin po urodzeniu, wymiotów i masywnego rozdęcia okrężnicy. W 80% przypadków rozpoznaje się postać choroby, w której odcinek bezwojowy nie wykracza poza górną esicę (Amiel et al., 2008). Choroba Hischsprung (HSCR) występuje u około 20% pacjentów z CCHS, głównie wraz z mutacjami NPARM (Weese-Mayer et al., 2010) ale również 24 i 27 PARM (Kwon et al., 2011).

3. Zaburzenia układu sercowo-naczyniowego. W badaniach EKG metodą Holtera u pacjentów z PARM obserwowano różne objawy sercowo-naczyniowe w zależności od liczby powtórzeń alaniny:

- 25 powtórzeń – występowały asystolie (brak czynności elektrycznej serca) nie dłuższe niż 3 sekundy, chociaż u jednego pacjenta z CCHS odnotowano przerwę w skurczu wynoszącą 8 sekund, jednak badanie odbyło się na długo przed zdiagnozowaniem u niego choroby podstawowej (Antic i *wsp.* 2006). W tej grupie nie wystąpił przypadek wszczepienia rozrusznika serca.

- 26 powtórzeń – 20% pacjentów miało przerwy powyżej 3 sekund, u 25% wszczepiono rozrusznik.
- 27 powtórzeń – 80% miało przerwy powyżej 3 sekund, rozrusznik wszczepiono u 67% pacjentów.

U pacjenta z mutacją NPARM zaobserwowano również objawy bradykardii we śnie, kołatania serca i zawroty głowy (Kasi et al., 2017). Wśród innych występujących objawów u chorych na CCHS wymienia się, arytmie, niskie tętno w trakcie spoczynku i podczas ćwiczeń fizycznych, obniżone ciśnienie krwi w nocy (Zaidi, Gandhi, Vatsia, Smith, & Khan, 2018).

4. Nowotwory pochodzenia grzebieniowego. W momencie wystąpienia mutacji w obrębie genu PHOX2B dochodzi do nieprawidłowości w rozwoju autonomicznego systemu nerwowego (ANS, *autonomic nervous system*) ze względu na zaburzenie prawidłowej funkcjonalności komórek neuroblastycznych pochodzących z grzebienia nerwowego, co może skutkować występowaniem guzów. Szczególnie niebezpieczne mogą okazać się neuroblastomy rozwijające się do 2 lat po urodzeniu (Trochet et al., 2005). Większe prawdopodobieństwo nowotworzenia, bliskie 50%, występuje u osób z mutacjami NPARM, szczególnie w zakresie utraty sensu i przesunięcia ramki odczytu (Trochet et al., 2005; Weese-Mayer et al., 2010). U pacjentów z mutacjami PARM prawdopodobieństwo nowotworzenia spada <2% i dotyczy głównie przypadków z większą liczbą powtórzeń (Trochet et al., 2005; Weese-Mayer et al., 2010).

5. Zaburzenia narządu wzroku. U chorych, głównie z mutacjami PARM, opisano zez, zaburzenia funkcji źrenicy (nieprawidłowe kurczenie i rozszerzanie się w odpowiedzi na bodziec świetlny lub jego brak) i tęczówki (atrofia tęczówki, szczątkowy mięsień zwieracz źrenicy (Patwari et al., 2012; Boulanger-Scemama et al., 2014).

6. Lekkie dysmorfie twarzy. Obserwuje się charakterystyczne zmiany w wyglądzie twarzy u pacjentów z CCHS tj. krótkie płaskie twarze w kształcie pudełka (Todd et al., 2006).

7. U pacjentów ponadto dochodzi do pojawiania się również szeregu innych zaburzeń wynikających z dysfunkcji rozwojowych w obrębie autonomicznego układu nerwowego (ANS) np.: zaburzenia regulacji temperatury (Saiyed et al., 2016) lub hiperinsulinizm (Hennewig et al., 2008).

Formy leczenia i terapii osób z Zespołem Wrodzonej Centralnej Hipowentylacji (CCHS)

Niestety do tej pory żadna terapia farmakologiczna nie okazała się skuteczna (Straus & Similowski, 2011). Dlatego też w przypadku występowania zaburzonego wzorca oddechowego lub jego braku przede wszystkim należy zapewnić pacjentom prawidłową wentylację. Stopień wspomagania wentylacji zależy od objawów choroby. Może to być tylko pomoc w trakcie snu, lub też wymagane jest całodobowe podłączenie do respiratora. Jednakże należy mieć na uwadze, że sama terapia tlenem nie zabezpiecza pacjentów przed rozwojem nadciśnienia płucnego, pogłębiającego się w stanach permanentnej hiperkapnii i hipoksemii (Kasi, Perez, Kun, Keens et al., 2016). Z tego

powodu często chorzy są zależni od wspomagania oddechu przez całe życie. Jest to możliwe także w warunkach pozaszpitalnych poprzez:

1. Wentylację dodatnim ciśnieniem przez tracheostomię (PPV).
2. Nieinwazyjną wentylację dodatnim ciśnieniem (NIPPV).
3. Stymulację przepony (DP).
4. Terapię podciśnieniem.

Należy jednocześnie pamiętać, że chory często nie przejawia widocznych oznak hiperkapnii i hipoksemii, dlatego należy jak najczęściej monitorować stężenie gazów oddechowych korzystając np. z pulsoksymetru (Kasi et al., 2016).

1. Wentylacja dodatnim ciśnieniem przez tracheostomię (*Positive-pressure ventilation, PPV*). Zdaniem wielu autorów jest to najlepsze rozwiązanie zwłaszcza dla młodych pacjentów (Weese-Mayer et al., 2010), ponieważ daje lepsze natlenienie, co sprzyja prawidłowemu rozwojowi organizmu (Weese-Mayer et al., 2010). Zaleca się używanie mniejszych rurek tracheostomijnych bez mankieta, co zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia tracheomalacji (efekt uboczny długotrwałej intubacji) (Keens, Kun, & Ward, 2015). Ewentualne negatywne konsekwencje tego wyboru np. nieuszczelność można zminimalizować manipulując ciśnieniem respiratora (Keens, Kun, & Ward, 2015). Niemowlęta należy utrzymywać pod respiratorem 24h, aby zapewnić im prawidłowe warunki rozwojowe uwarunkowane od właściwego natlenienia. W trakcie rozwoju osobniczego część dzieci może wykształcić dostatecznie prawidłowy wzorzec oddechowy w trakcie czuwania. Należy wtedy stopniowo odłączać je od respiratora, początkowo na bardzo krótkie okresy, przy pełnej kontroli i wspomaganium tlenem. Z czasem można wydłużyć okres odłączenia, należy jednak cały czas stosować wspomaganie w trakcie snu (Kasi et al., 2016).

2. Nieinwazyjna wentylacja dodatnim ciśnieniem (*Positive-pressure ventilation, NIPPV*). Jest to nieinwazyjna metoda realizowana przy użyciu maski twarzowej, maski donosowej lub samej końcówki nosowej bez konieczności przeprowadzania zabiegu tracheotomii (Weese-Mayer et al., 2010). Ten wariant ma jednak kilka ograniczeń. Chorzy na CCHS nie są w stanie generować odpowiednio głębokich oddechów w odpowiedzi na hiperkapnię i hipoksemię, więc w przypadku spontanicznego trybu pracy respiratora może zaistnieć sytuacja, iż nie zostanie uruchomiony. (Weese-Mayer et al., 2010). Z tego powodu zaleca się zaprogramowanie pracy maszyny na tryb czasowy z określoną częstotliwością (Kasi et al., 2016) i używanie go tylko w okresie snu chorego. Dodatkowym problemem może okazać się długotrwałe używanie masek twarzowych u noworodków i małych dzieci, prowadzące do hiperplazji środkowej części twarzy. U dzieci starszych, stabilnych oddechowo, bez tracheostomii należy stosować NIPPV (Weese-Mayer et al., 2010).

3. Stymulacja przepony (*Diaphragm pacing, DP*). Jest to ciekawe rozwiązanie dla chorych uzależnionych od respiratora 24h na dobę, ponieważ umożliwia im parogodzinne odłączenie się (Bishara, Keens, & Perez, 2018). Stymulacja polega na chirurgicznym wszczepieniu zestawu składającego się z elektrod monopolarnych umieszczanych w nerwach przeponowych, odbiorników wszczepianych do klatki piersiowej lub brzucha oraz anten z odbiornikami. Przy pomocy zewnętrznego, przenośnego nadajnika wytwarzającego energię elektryczną o częstotliwości fal

radiowych, energia przesyłana jest do anten, które wysyłają sygnał do odbiorników wytwarzających prąd, który dzięki elektrodom wywołuje skurcz przepony (Bishara, Keens, & Perez, ib.). Przepona pełni funkcję pompy oddechowej. Po przeprowadzeniu zabiegu i zagojeniu ran należy stopniowo rozpoczynać stymulację, na początku po ok. 1h dziennie zwiększając czas stymulacji o około 30-60 min co tydzień (Kasi et al., 2016). Niestety, nie każdy chory kwalifikuje się do zaaplikowania DP. Kandydat musi spełniać określone warunki: prawidłowo wykształcone nerwy przepony, prawidłowa praca przepony, brak chorób układu oddechowego, prawidłowa masa ciała, ponieważ tłuszcz zwiększa odległość anten i odbiorników od siebie co może zaburzać proces stymulacji (Weese-Mayer et al., 2010). DP nie zaleca się stosować dłużej niż 14-16h na dobę z uwagi na zmęczenie mięśnia przepony (Weese-Mayer et al., 2010; Kasi et al., 2016). Pozostały czas należy korzystać z PPV lub, jeżeli nastąpiła dekanialacja (usunięcie rurki tracheotomijnej), należy podjąć NPPIV (Bishara, Keens, & Perez, 2018). W związku z DP istnieje ryzyko wystąpienia obturacyjnego bezdechu sennego na skutek skurczu przepony, zwłaszcza u osób bez tracheostomii (Weese-Mayer et al., 2010; Diep et al., 2015). Można temu przeciwdziałać obniżając siłę wdychu poprzez zmniejszenie amplitudy stymulacji (Bishara, Keens, & Perez, 2018).

4. Terapia podciśnieniem (*Negative extrathoracic pressure ventilation, VNEP*). Ten wariant wspomagania zakłada wytwarzanie zewnętrznego podciśnienia na klatkę piersiową oraz brzuch przy pomocy różnego rodzaju opasek lub osłon (Hartmann et al., 1994). Obecnie jednak odchodzi się od stosowania tej terapii z uwagi na trudności z mobilnością sprzętu, występowaniem licznych otarć u pacjentów, a także fakt, że duża część chorych dzieci i tak wymaga tracheostomii (Weese-Mayer et al., 2010).

Oprócz wsparcia oddechu pacjenta z CCHS, można zapewnić mu różne inne formy dodatkowego wsparcia. W przypadku dzieci z *Klątwą Ondyny* i innymi chorobami rzadkimi, nowego znaczenia nabiera regularna weryfikacja założeń i ewentualna modyfikacja działań, dostosowana do szczególnego przypadku, gdyż nie istnieją uniwersalne algorytmy, do których można by przyporządkować te przypadki (Samsonowicz, Piniąha, & Geremek-Samsonowicz, 2018). Diagnoza oraz planowanie terapii są zawsze zadaniami wymagającymi indywidualnego podejścia. Ze względu na często stosowaną tracheotomię niezwykle istotne wydaje się objęcie dziecka z CCHS opieką logopedyczną, niezależnie od wykorzystania innych narzędzi wsparcia.

Funkcjonowanie psychospołeczne osób z Zespołem Wrodzonej Centralnej Hipowentylacji (CCHS)

W najnowszych badaniach dotyczących psychospołecznych i kognitywnych aspektów funkcjonowania osób z CCHS (MacDonald et al., 2020) wykazano, że istnieje związek między zaburzeniem funkcji neuropoznawczych mierzonych odpowiednimi testami a niektórymi rodzajami ekspansji powtórzeń polialaninowych (PARMS), występującymi w zespole *Klątwy Ondyny*. W badaniu wzięło udział siedmiu pacjentów z CCHS w wieku od 1 roku do 20 lat, którzy poddani zostali badaniom testowym w warunkach

klinicznych. Zastosowano szereg testów, odpowiednio dobranych do wieku uczestników badania (skale Wechslera dla dzieci i dorosłych, WISC-V, WPPSI-IV, WAIS-IV; skale rozwojowe Bayley'a, Bayley-III, BASC-2; skale do badania funkcji zarządczych, BRIEF, BRIEF-P; System Oceny Zachowań Adaptacyjnych, ABAS-3). Stwierdzono, iż ogólna sprawność intelektualna jest zróżnicowana i zależy od głębokości objawów niedotlenienia i stosowanej w związku z tym wentylacji. Średni iloraz inteligencji (II) dla pacjentów z CCHS wypada na granicy niepełnosprawności intelektualnej, przy stosunkowo dużym odchyleniu standardowym ($M = 72,33$, $SD = 22,36$). Niepełnosprawność intelektualna występuje u osób z genotypem 20/27, których II mieści się poniżej średniej dla grupy ($M = 58,33$, $SD = 18,15$), natomiast II u osób z genotypem 20/25 mieści się powyżej średniej dla grupy ($M = 86,33$, $SD = 18,23$). U osób z genotypem 20/25 stwierdzono również związek pomiędzy II a częstotliwością sztucznej wentylacji. Brak konieczności wentylacji umożliwiał rozwój inteligencji powyżej normy, całodobowe wsparcie wentylacji było powiązane z II na poziomie niepełnosprawności intelektualnej, natomiast stosowanie wentylacji w czasie nocnego snu wiązało się z obniżonym II.

U pacjentów z CCHS stwierdzono również deficyty w zakresie pamięci roboczej. Lecz kwestia ta wymaga dalszych, precyzyjnych badań. Mimo niepełnych danych, zaleca się wspieranie pamięci u pacjentów z CCHS poczynając od wczesnych intensywnych interwencji aż do ukończenia szkoły, ponieważ pamięć robocza ma kluczowe znaczenie poznawcze w procesie uczenia się, w tym w czynnościach czytania i nauce matematyki.

Prowadzenie badań pozwalających określić prawidłowości w zakresie funkcjonowania poznawczego i psychologicznego u pacjentów z CCHS jest trudne ze względu na małą liczebność populacji. Autorzy badań rekomendują by zespoły badawcze mające dostęp do tej populacji w różnych krajach współpracowały ze sobą, wykorzystując podobny zestaw testów i umieszczając wyniki w dostępnych bazach danych. Zalecają również zastosowanie bardziej szczegółowych testów poznawczych, szczególnie badających pamięć roboczą i funkcje wykonawcze, w celu lepszego zrozumienia specyficznych deficytów, które są powszechne u tych chorych. W przyszłych badaniach warto by również rozważyć uwzględnienie testów przesiewowych w zakresie umiejętności matematycznych oraz czytania (MacDonald et al., 2020).

Umiejętności radzenia sobie ze stresem, objawy trudności emocjonalnych (na przykład lęk czy depresja) oraz trudności behawioralne (tj. zaburzenia uwagi, impulsywność) u chorych z CCHS występują w średnim zakresie normy wieku. Jest to zgodne z wynikami poprzednich badań ze średnim nasileniem w stosunku do wieku życia (Marcus et al., 1991). Warto również monitorować psychologiczny dobrostan chorych, gdyż może być czynnikiem ochronnym dla osób z CCHS (Ruof et al., 2008), co szczególnie istotne ze względu na występujące często wycofanie, prawdopodobnie spowodowane licznymi hospitalizacjami, częstymi kontaktami z lekarzami lub deficytami kontaktów towarzyskich i nieobecnościami szkolnymi. Jednakże ogólnie wyniki w zakresie dobrostanu są w populacji osób z CCHS satysfakcjonujące, co sugeruje, że osoby te są odporne i zdolne by skutecznie radzić sobie z chorobą.

Psychospołeczne problemy pacjentów z CCHS w kontekście potrzeb rodziny

Choroba rzadka stanowi duże obciążenie dla wszystkich członków rodziny, dlatego zgodnie z poglądami niektórych badaczy na chorobę rzadką choruje cała rodzina (Skweres-Kuchta, 2019). Na jakość życia i kondycję społeczno-ekonomiczną rodziny wpływa w dużym stopniu brak kompleksowych, systemowych rozwiązań, które mogłyby ją wesprzeć w sytuacji doświadczania choroby. Specjaliści, lekarze, psychologowie, bliscy, którzy otaczają rodzica w sytuacji trudnej przewlekłej i rzadkiej choroby dziecka, powinni dostrzec jego potrzeby i wspierać go (Dyckik, 2010).

Choroby przewlekłe, takie jak CCHS mogą być rozpatrywane w kontekście problematyki naznaczenia (piętna), czy też wykluczenia społecznego. Piętno można opisać jako: wyizolowanie przestrzenne, wielowymiarową deprywację potrzeb, długotrwałe doświadczanie różnych problemów, instytucjonalne wyobcowanie, występowanie silnej orientacji na teraźniejszość – zamiast planowania przyszłości – rezygnację, fatalizm, zanik więzi i solidarności społecznej łączących jednostkę ze społeczeństwem (Karwacki, 2006). Wykluczenie społeczne jest zjawiskiem wielowymiarowym, postrzeganym jako sytuacja, w której jednostka nie może normalnie uczestniczyć w działaniach grupy społecznej, a to ograniczenie partycypacji znajduje się poza jej kontrolą. Wśród skutków wykluczenia możemy wymienić deprywację potrzeb, niemożność partycypacji w życiu politycznym, gospodarczym czy kulturowym, związaną z brakiem dostępu do dóbr, zasobów i instytucji oraz ograniczenie praw społecznych.

Rodzice dzieci chorych na CCHS po otrzymaniu diagnozy, muszą nauczyć się żyć w nowych warunkach, przy znaczącym braku narzędzi, które mogłyby wpłynąć na prawidłowe funkcjonowanie rodziny. Istotne bariery i braki, utrudniające funkcjonowanie, można zidentyfikować w ramach dwu obszarów:

1. Zabezpieczania społecznego osób z niepełnosprawnością, m.in.:
 - bariery infrastrukturalne;
 - luki w świadomości społecznej;
 - ograniczone możliwości aktywności zawodowej rodziców;
 - ograniczony dostęp chorego do edukacji.
2. Działań medycznych, m.in.:
 - diagnostyka;
 - wsparcie psychologiczne;
 - farmakoterapia;
 - rehabilitacja (Skweres-Kuchta, 2019).

Diagnostyka CCHS wydaje się dużym wyzwaniem dla polskich lekarzy ze względu na brak możliwości współpracy z zagranicznymi ośrodkami i prowadzenia wspólnych konsultacji. Jedną z metod wsparcia diagnostyki CCHS mogłoby być wdrożenie systemów wspomaganie decyzji klinicznych do codziennej pracy jednostek medycznych. Umożliwiłoby to skuteczniejsze diagnozowanie i leczenie chorób oraz ułatwiłoby pracę lekarzy (Jasłowska, Jasłowski, Józwiak, 2017). Szczególnie istotne to jest w przypadku występowania zaburzeń oddychania u noworodków wymagających wspomaganie oddechu na oddziale intensywnej terapii (OIOM), gdzie rodzice dziecka chorego na *Klq-twę Ondyny* otrzymywać mogą pierwszą diagnozę medyczną, lecz często pozbawieni

są opieki psychologicznej. Pozostawienie rodziców bez wsparcia psychologicznego oraz należytej wiedzy w początkowych fazach choroby dziecka może negatywnie wpływać na dalsze funkcjonowanie rodziny.

W społeczeństwie wiedza dotycząca istnienia różnego rodzaju chorób rzadkich jest niska. Mimo akcji, takich jak obchody 29 lutego Dnia Chorób Rzadkich, wciąż niewiele osób potrafi chociażby wymienić schorzenia, jakie się do nich zaliczają. Mimo sporadycznych przypadków udziału rodzin osób z CCHS w programach popularnych typu „Dzień Dobry TVN”, które pozwalają telewidzom w różnym wieku poznać zagadnienie *Klątwy Ondyny*, wciąż wiedza na ten temat nie jest powszechna, zarówno wśród szerszego społeczeństwa, jak i specjalistów.

Dziecko z CCHS dorastając wymaga indywidualnego podejścia w procesie nauczania zarówno na poziomie przedszkola, jak i szkoły. Dziecko z CCHS przebywające w instytucji oświatowej powinno mieć zapewnione bezpieczeństwo i niezbędną opiekę pielęgniarską. Ze względu na zaburzenia wentylacji uczeń może wymagać udzielenia nagłej pomocy przedmedycznej, dlatego szkoły zachęcają odpowiednio przeszkolonych w zakresie obsługi sprzętu medycznego rodziców, aby towarzyszyli dziecku podczas pobytu w placówce, co bywa organizacyjnie trudne i kłopotliwe dla wszystkich stron.

W celu prawidłowego realizowania obowiązku szkolnego poradnie psychologiczno-pedagogiczne wydają orzeczenia o potrzebie kształcenia specjalnego, zajęć rewalidacyjno-wychowawczych, rocznego przygotowania przedszkolnego lub indywidualnego nauczania. Niezależnie od formalnej propozycji najważniejszy w procesie edukacyjno-wychowawczym jest kompetentny nauczyciel, a niestety ze względu na rzadki charakter choroby pedagodzy nie zawsze posiadają wiedzę dotyczącą *Klątwy Ondyny*. Praca z dzieckiem chorym na CCHS może wymagać, by działania nauczyciela wsparte zostały wiedzą specjalistów z innych dziedzin: medycyny, psychologii klinicznej, itp., często zatrudnionych w instytucjach pozaoświatowych.

Rodzice dzieci z CCHS dziecka doświadczają również problemów związanych z realizacją pracy zawodowej, gdyż ze względu na przewlekły i zagrażający życiu dziecka stan, zwłaszcza we wczesnym dzieciństwie, niezbędne jest zapewnienie mu stałej opieki, co niejednokrotnie z pracą zawodową koliduje. Aktywność zawodowa jest jednak możliwa i przez rodziców pożądana, ale wciąż brak kompleksowego wprowadzenia elastycznych form zatrudnienia oraz skutecznego systemu wsparcia dla pracodawców, aby chcieli zatrudniać rodziców chorych dzieci w zmniejszonym wymiarze czasu pracy, co pozwoliłoby na godzenie obowiązków zawodowych z dynamiczną sytuacją zdrowotną dziecka. Z tych powodów rodzice czasem decydują się na samozatrudnienie, które pozwala im na większą niezależność. Wydaje się, że należałoby systemowo wspierać różne inicjatywy, ułatwiające rodzicom chorych i niepełnosprawnych dzieci zachowanie równowagi pomiędzy realizacją pracy zawodowej i opieki nad dzieckiem tzw. *work-life balance*.

Zgodnie z Narodowym Planem dla Chorób Rzadkich, obecnie proponowane formy pomocy socjalnej dla chorych na choroby rzadkie, w tym na *Klątwę Ondyny* są niewystarczające, a ich przyznanie uzależnione jest od orzeczenia o niepełnosprawności oraz spełnienia kryterium dochodowego. Ulgi i uprawnienia dotyczące chorych

posiadających orzeczenia o niepełnosprawności i stopniu niepełnosprawności oraz orzeczenia ZUS oraz KRUS, MON i MSWiA wydane przed 31 grudnia 1997 r. są nadal ważne, lecz organizacje zrzeszające pacjentów alarmują, iż rodzice doświadczają trudności związanych z uzyskaniem rent socjalnych z tytułu niezdolności do pracy dorosłych chorych - często renty socjalne są uzyskiwane dopiero w drugiej instancji, a ponadto ich wysokość jest nieadekwatna do kosztów leczenia i rehabilitacji.

Wsparcie dla chorych na Zespół Wrodzonej Centralnej Hipowentylacji (CCHS)

Wsparcie społeczne w sytuacji trudnej, jaką jest doświadczenie choroby, można rozpatrywać jako szczególny sposób i rodzaj pomagania chorym i ich rodzinom, przede wszystkim w celu mobilizowania ich sił i zasobów, aby mogli sobie radzić z własnymi problemami. Strukturalna perspektywa społecznego wsparcia uznaje za jego źródło obiektywnie istniejące sieci społeczne, które wywierają pozytywny wpływ na różne aspekty zdrowia fizycznego i psychicznego, a także umożliwiają zredukować stres związany z chorobą własną lub członka rodziny.

Istnieje wiele psychologicznych koncepcji wsparcia społecznego, lecz najogólniej ujmując można wyróżnić dwa jego rodzaje: 1) formalne – wszelkiego rodzaju stowarzyszenia i instytucje pomocowe vs. nieformalne – naturalne źródła wsparcia, takie jak rodzina, przyjaciele, grupy towarzyskie, grupy rówieśnicze; 2) wsparcie otrzymywane vs. spostrzegane. Wsparcie otrzymywane, ujęte w obiektywnie mierzalnych wskaźnikach, ma konkretny wpływ na zredukowanie zagrożenia w sytuacjach stresowych (Schwarzer & Leppin, 1991, za: Łuczyńska et al., 2006; Sęk, 2003), natomiast spostrzegane, subiektywnie doświadczane ma wpływ bezpośrednio na zdrowie i dobrostan, niezależnie od czynników sytuacyjnych (Dunkel-Schetter & Bennet, 1990, za: Łuszczyńska et al., ib.) i od jego wartości, zwłaszcza w aspekcie emocjonalnym, zależy dobrostan psychiczny chorego, dzięki któremu łatwiej może on zaakceptować uciążliwość i dyskomfort wynikające z choroby (Pommersbach, 1998).

W 2013 roku powstał krótkometrażowy film dokumentalny pt. *Nasza Klątwa*⁵ autorstwa rodziców chorego na *Klątwę Ondyny*, Leonarda Śliwińskiego (2015). Tomasz Śliwiński wraz z Magdą Hueckel, stworzyli dzieło, które stanowi swoisty zapis procesu osławiania lęku związanego z tą chorobą. Film został nagrodzony na wielu międzynarodowych festiwalach filmowych i został nominowany do Oscara w kategorii Najlepszy Dokument Krótkometrażowy w 2015 roku. Film spowodował wzrost zainteresowania *Klątwą Ondyny* (CCHS) na całym świecie. W następstwie powstała amerykańska fundacja CCHS, której cele to podnoszenie świadomości międzynarodowej, tworzenie programów edukacyjnych czy wspieranie rodzin osób z CCHS. Oprócz tego Fundacja aktywnie wspiera postęp naukowy i informacyjny, który umożliwi osobom żyjącym z wrodzonym zespołem centralnej hipowentylacji i im bliskim pełne i produktywne życie. Misją Fundacji jest rozwój diagnostyki i terapii, aby diagnoza CCHS nie oznaczała zagrożenia życia. Fundusze zdobywane przez Fundację

5 Śliwiński (2005).

są przeznaczane na realizację trzech strategicznych celów: wsparcie badań nad CCHS (75%), planowanie sieci edukacyjnej CCHS (20%) oraz stypendia dla rodzin, które chcą uczestniczyć w konferencjach edukacyjnych CCHS.

Od 2015 roku działa Polska Fundacja CCHS *Zdejmij Kłqtwę* założona przez Magdę Hueckel, Tomasza Śliwińskiego i Annę Palusińską. Jej misją jest nie tylko wszechstronna pomoc osobom cierpiącym na CCHS i ich rodzinom, ale również wspieranie badań naukowych ukierunkowanych na odkrycie leku na tę chorobę. Polska Fundacja CCHS *Zdejmij Kłqtwę* współpracuje z francuskim stowarzyszeniem CCHS (AFS Ondine) i z wyżej wymienioną Fundacją amerykańską.

Polscy chorzy korzystają też ze wsparcia innych Fundacji, umożliwiających zakładanie indywidualnych rachunków bankowych do wpłat z akcji tzw. "jednego procenta". Są to na przykład fundacja Dzieciom *Zdążyć z Pomocą* czy fundacja *Słoneczko*. Z powodu bardzo wysokich kosztów zabiegów terapeutycznych i rehabilitacyjnych rodzice organizują także różnego rodzaju zbiórki internetowe, festyny charytatywne, czy licytacje, co ułatwia nieco finansowanie kosztów leczenia.

Internet jako współczesne źródło wsparcia dla rodziców osób chorych na Zespół Wrodzonej Centralnej Hipowentylacji (CCHS)

Merytorycznie przygotowane treści umieszczone w Internecie mogą pełnić wiele funkcji związanych ze wsparciem dla rodziców dzieci chorych na *Kłqtwę Ondyny*. Internet pomaga w przezwyciężeniu poczucia wykluczenia ze społeczeństwa. Daje możliwość poznania innych ludzi z tym samym schorzeniem i ich rodzin. W przypadku *Kłqtwy Ondyny*, w świecie realnym byłoby to wyjątkowo trudne z powodu sporadycznego występowania choroby. Internet może stanowić miejsce zapisu swoich zmagania z chorobą, źródło wsparcia emocjonalnego, czy też przestrzeń do organizacji zbiórek pieniężnych na leczenie. Internet stanowi medium aktywizujące rodziców, pozwala na szukanie rozwiązań, które mogą podnieść jakość życia rodziny dziecka chorego na *Kłqtwę Ondyny*. Działanie w sieci daje też możliwość zgrupowania w celu zorganizowanej pracy (na przykład zrzeszonej w fundacji), która pozwala na aktywne domaganie się praw, możliwości leczenia czy organizacji funduszy – na przykład na wynalezienie leku. Rodzice mają też szansę zdobyć wiedzę medyczną, która zwłaszcza w krótkim czasie od diagnozy jest dla nich dużą pomocą w zrozumieniu sytuacji swojego dziecka. Dzięki czemu opiekunowie chorych dzieci stają się swoistymi ekspertami od schorzeń rzadkich, takich jak CCHS. Internet przyczynia się także do stopniowej zmiany w interakcjach i stosunkach społecznych zachodzących między lekarzem i pacjentem oraz jego rodzicami (Maksymowicz, 2016). Relacja zamienia się z asymetrycznej w bardziej partnerską – dzięki ogromowi wiedzy zdobytej przez rodziców, dzięki czemu w bardziej aktywny sposób są w stanie dyskutować ze specjalistami i zaangażować się w proces leczenia. Istnieje również duże zapotrzebowanie na teksty eksperckie, które rodzice mogliby w łatwy sposób pozyskać w sieci – tego typu treści są wyjątkowo wartościowe i cenne zarówno dla opiekunów, jak i dla ekspertów.

Jedną z najbardziej rozpowszechnionych od wielu już lat i dostępnych w Internecie publikacji dla rodziców dzieci z CCHS, przybliżających zarówno etymologię terminu, jak i praktyczne aspekty leczenia, jest ulotka przygotowana przez The CHS European Network⁶. Jej polską wersję można pobrać ze strony Fundacji *Zdejmij Klątwę*, gdzie rodzice mogą także znaleźć obszerne artykuły dotyczące wentylacji, która jest jednym z najbardziej istotnych dla rodziców osób z CCHS problemów, ze względu na konieczność dożywotniego wspomagania czynności oddechowych przez większość doby, a głównie podczas snu.

Osoby zainteresowane tematyką *Klątwy Ondyny* mogą również skorzystać z portalu internetowego ORPHANET, którego działania koordynuje francuski zespół INSERM, a który stanowi cenne źródło informacji na temat rzadkich chorób i stosowanych w terapii leków. Portal ORPHANET jest codziennie odwiedzany przez ok. 20 tysięcy osób z 200 krajów. Portal powstał w roku 1997 r. i jego podstawową misją jest udzielanie wsparcia w procesach diagnozy, opieki i leczenia pacjentów z rzadkimi chorobami poprzez udostępnienie informacji jak najszerszemu gronu odbiorców. Portal zawiera wiele interesujących artykułów i dokumentów, przede wszystkim w języku angielskim i francuskim, niestety niewiele z nich jest dostępnych w języku polskim.

Rodzice korzystają także z informacji na różnego rodzaju forach. Fora zrzeszające rodziców dzieci po zabiegu tracheotomii służą przede wszystkim wymianie praktycznych porad dotyczących kwestii medycznych, ale również stanowią przestrzeń na praktyczne rady związane z życiem codziennym, czy miejsce na wspomnienie dzieci, które niestety przegrały walkę z nieuleczalnymi chorobami. Rozległość forum i różnorodność podjętych wątków sprawia, iż można znaleźć na nim wiele interesujących informacji.

Rodzice dzieci chorych na choroby rzadkie, często zwracają uwagę na swoje osamotnienie, zamknięcie w czterech ścianach ze swoimi problemami i zanik relacji z otoczeniem społecznym. Dużą pomocą dla rodziców dzieci z CCHS stanowią rodzime i zagraniczne blogi, które pełnią rolę swoistych pamiętników przebiegu choroby, ale również bazę wiedzy i wymiany doświadczeń. Blogi te zawierają zarówno praktyczne rady, informacje z najnowszych badań, czy opis codzienności dzieci i rodziców dotkniętych CCHS. Rodzice chętnie komentują strony, dopytują, szukają rady u bardziej doświadczonych opiekunów. Również portal Facebook stał się popularnym medium społecznościowym, na którym duża grupa rodziców zaczęła działać. Aktualnie polscy rodzice zrzeszają się na Polskiej Grupie Wsparcia Rodzin z CCHS, ale również i innych grupach dotyczących niepełnosprawności i tematów pokrewnych.

Wyzwania związane z adolescencją i dorosłością osób z Zespołem Wrodzonej Centralnej Hipowentylacji (CCHS)

Dzięki wczesnej diagnozie i postępach w domowej wentylacji mechanicznej i wykorzystywaniu skutecznych strategii monitorowania oddechu, wiele dzieci z CCHS

6 Broszura informacyjna dla Pacjenta i jego Opiekuna (2002).

przeżywa do dorosłości, co stwarza nowe wyzwania dla ich opiekunów (Kasi, Perez et al., 2016). W okresie adolescencji i wczesnej dorosłości, osoby z CCHS, podobnie jak ich rówieśnicy, konfrontują się z pokusami używania alkoholu i narkotyków. Alkohol i inne psychoaktywne substancje oddziałują na funkcjonowanie układu oddechowego, więc spożywanie alkoholu przez osoby z CCHS powoduje negatywne następstwa, takie jak śpiączka czy nawet śmierć (Chen, Turkel, Jacobson, & Keens, 2006). Konieczne wydaje się wprowadzenie elementów psychoedukacji, zarówno dla samych pacjentów z CCHS, jak również i ich rówieśników, którzy mogliby wspierać ich w abstynencji.

W przypadku dorosłych kobiet z CCHS ciąża wymaga szczególnej uwagi, gdyż może zmniejszyć wentylację z powodu zwiększonego obciążenia oddechowego, wynikającego z powiększającej się macicy. Dlatego zaleca się monitorowanie przebiegu ciąży w celu oceny odpowiedniego natlenienia i wentylacji zarówno podczas snu, jak i czuwania. W literaturze odnaleźć można doniesienie o postępowaniu przedporodowym i śródporodowym wobec 28-letniej pacjentki z CCHS (Keller, Hall, Sack, & Rijhsinghani, 2016), dla której interdyscyplinarny zespół opracował zaawansowaną procedurę. Pacjentce zapewnione doradztwo genetyczne oraz adekwatną edukację na temat choroby, na podstawie której pacjentka była w stanie podejmować świadome decyzje dotyczące ciąży, a podejmowane w szpitalu działania zostały skoordynowane i usprawnione. Ciężarne pacjentki z CCHS powinny być poddane diagnostyce prenatalnej w kierunku CCHS w celu odpowiedniego zaplanowania porodu. CCHS jest zespołem dziedzicznym w sposób autosomalny dominujący, więc poród należy zaplanować w ośrodku o wysokim stopniu referencyjności, w którym możliwa będzie specjalistyczna opieka nad noworodkiem, polegająca na intubacji i wentylacji mechanicznej.

Ze względu na rzadkie występowanie CCHS zasadne wydaje się integrowanie działań specjalistów, rodziców i samych pacjentów w ramach krajowych i międzynarodowych struktur, do których poprzez Internet osoby zainteresowane mogłyby mieć dostęp ze wszystkich zakątków świata. Zbieranie szczegółowych informacji o poszczególnych, nielicznych przypadkach choroby i tworzenie scentralizowanej krajowej i międzynarodowej bazy danych pacjentów z CCHS pozwoliłoby na dogłębne poznanie genotypów, fenotypów i długoterminowych wyników leczenia. Tworzenie takich baz danych służyć również może przeprowadzeniu metaanaliz i wyprowadzaniu zgeneralizowanych wniosków, na podstawie których możliwe byłoby wypracowanie nowych i bardziej skutecznych form oddziaływania, a także odkrycie nowych środków farmaceutycznych. Współpraca międzynarodowa również może przyczynić się do powstawania forum wymiany doświadczeń i nawiązywania interakcji rówieśników doświadczających podobnych trudności związanych z chorobą, a także wymiany doświadczeń w zakresie rozwiązywania problemów młodych dorosłych z CCHS.

Podsumowanie

Zespół Wrodzonej Centralnej Hipowentylacji (CCHS) to rzadka, uwarunkowana genetycznie choroba, która wiąże się z dysfunkcją autonomicznego układu nerwowego, której nadrzędnym i zagrażającym życiu objawem jest hipowentylacją, najczęściej

występująca podczas snu. Podstawową kwestią związaną z opieką nad osobami z CCHS jest zapewnienie im sztucznej wentylacji, która w zależności od ciężkości objawów może przyjąć różną formę. Pacjenci z CCHS mogą mieć wiele współtowarzyszących objawów, które znacząco wpływają na ich rozwój, dlatego też wsparcie powinno być dostosowane do indywidualnego przypadku i możliwości pacjenta. Ze względu na rzadkie występowanie tej choroby nie jest ona jeszcze dobrze zbadana i opisana, co powoduje, że osoby wspierające pacjentów, zarówno specjaliści z różnych dziedzin, jak i rodzice poszukują stosownych publikacji, przybliżających to zagadnienie. Konieczne wydaje się zatem rozpowszechnienie wyników nielicznych jak dotąd badań, co jest celem niniejszego opracowania. Autorzy mają nadzieję, że publikacja prezentująca aktualną wiedzę na temat CCHS będzie stanowić merytoryczne źródło informacji dla wszystkich osób, mających w jakimkolwiek stopniu styczność z tą rzadką chorobą.

Bibliografia

- Amiel, J., Laudier, B., Attié-Bitach, T., Trang, H., De Pontual, L., Gener, B., Trochet, D., Etchevers, H., Ray, P., Simonneau, M., Vekemans, M., Munnich, A., Gaultier, C., & Lyonnet, S. (2003). Polyalanine expansion and frameshift mutations of the paired-like homeobox gene PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome. *Nature Genetics*, 33(4), 459–461. DOI: 10.1038/ng1130.
- Amiel, J., Sproat-Emison, E., Garcia-Barcelo, M., Lantieri, F., Burzynski, G., Borrego, S., Pelet A., Arnold, S., Miao, X., Griseri, P., Brooks, A.S., Antinolo, G., de Pontual, D., Clement-Ziza, M., Munnich, A., Kashuk, C., West, K., K-Y Wong, K., Lyonnet, S., Chakravarti, A., K-H Tam, P., Ceccherini, I., Hofstra, R.M.W., Fernandez, R., Hirschsprung Disease Consortium(2008). Hirschsprung disease, associated syndromes and genetics: a review. *Journal of Medical Genetics*, 45(1), 1–14.
- Antic, N. A., Malow, B. A., Lange, N., McEvoy, R. D., Olson, A. L., Turkington, P., Windisch, W., Samuels, M., Stevens, C. A., Berry-Kravis, E. M., & Weese-Mayer, D. E. (2006). PHOX2B mutation-confirmed congenital central hypoventilation syndrome: Presentation in adulthood. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 174(8), 923–927. DOI: 10.1164/rccm.200605-607CR.
- Bishara, J., Keens, T.G., & Perez, I.A. (2018). The genetics of congenital central hypoventilation syndrome: Clinical implications. *Application of Clinical Genetics*, 15(11), 135–144. DOI:10.2147/TACG.S140629.
- Boulanger-Scemama, E., Fardeau, C., Straus, C., Simon, C., Touitou, V., Touhami, S., Amini, M., Similowski, T., & Lehoang, P. (2014). Ophthalmologic impairment during adulthood in central congenital hypoventilation syndrome: A longitudinal cohort analysis of nine patients. *Ophthalmic Genetics*, 35(4), 229–234. DOI: 10.3109/13816810.2014.946056.
- Chen, M.L., Turkel, S.B., Jacobson J.R., & Keens, T.G. (2006), Alcohol use in congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatric Pulmonology*, 41(3), 283–285.
- Diep, B., Wang, A., Kun, S., Mc Comb, J.G., Shaul, D.B., Shin, C.E., Keens, T.G., & Perez, I.A. (2015). Diaphragm Pacing without Tracheostomy in Congenital Central Hypoventilation Syndrome Patients. *Respiration*, 89(6), 534–538. DOI: 10.1159/000381401.

- Guyenet, P.G. (2014). Regulation of breathing and autonomic outflows by chemoreceptors. *Comprehensive Physiology*, 4(4), 1511–1562.
- Hartmann, H., Jawad, M.H., Noyes, J., Samuels, M.P., & Southall, D.P. (1994). Negative extrathoracic pressure ventilation in central hypoventilation syndrome. *Archives of Disease in Childhood*, 70(5), 418–423.
- Hammer R.H.J., Tillmann, B., Ghelfi, D., & Webe, P. (2008). Neuropsychological, behavioral, and adaptive functioning of Swiss children with congenital central hypoventilation syndrome. *Journal of Child Neurology*, 23(11), 1254–1259.
- Heanue, T. & Pachnis, V. (2007). Enteric nervous system development and Hirschsprung's disease: advances in genetic and stem cell studies. *Nature Reviews. Neuroscience*, 8(6), 466–479.
- Hennewig, U., Hadzik, B., Vogel, M., Meissner, T., Goecke, T., Peters, H., Selzer, G., Mayatepek, E., & Hoehn, T. (2008). Congenital central hypoventilation syndrome with hyperinsulinism in a preterm infant. *Journal of Human Genetics*, 53(6), 573–577. DOI: 10.1007/s10038-008-0275-1.
- Jennings, L.J., Yu, M., Rand, C.M., Kravis, N., Berry-Kravis, E.M., Patwari, P.P., & Weese-Mayer, D.E. (2012). Variable human phenotype associated with novel deletions of the PHOX2B gene. *Pediatric Pulmonology*, 47(2), 153–161. DOI: 10.1002/ppul.21527.
- Kasi, A.S., Jurgensen, T.J., Yen, S., Kun, S.S., Keens, T.G., & Perez, I.A. (2017). Three-generation family with congenital central hypoventilation syndrome and novel PHOX2B gene non-polyalanine repeat mutation. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 13(7), 925–927. DOI: 10.5664/jcsm.6670.
- Kasi, A., Perez, I., Kun, S., & Keens, T. (2016). Congenital central hypoventilation syndrome: Diagnostic and management challenges. *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics*, 18(7), 99–107. DOI: 10.2147/phmt.s95054
- Keller, N.A., Hall, J., Sack, V., & Rijhsinghani A. (2016). Maternal Congenital Central Hypoventilation Syndrome in Pregnancy: A Case Report. *Journal of Genital System & Disorders*, 5(3), 4–7. DOI: 10.4172/2325-9728.1000155.
- Kempka-Dobra, E., Steinborn, B. (2007). Usprawianie dziecka z uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego na skutek zaburzeń oddychania w czasie snu. *Nowiny Lekarskie*, 76(6), 500–505.
- Klajmon-Lech, U. (2018). Rodzina – źródłem wsparcia w doświadczeniu rzadkiej choroby dziecka. *Roczniki Pedagogiczne*, 10(3), 105–117. DOI: 10.18290/rped.2018.10.3-7.
- Kwon, M.J., Lee, G.H., Lee, M.K., Kim, J.Y., Yoo, H.S., Ki, C.S., Chang, Y.S., Kim, J.W., & Park, W.S. (2011). PHOX2B mutations in patients with Ondine-Hirschsprung disease and a review of the literature. *European Journal of Pediatrics*, 170(10), 1267–1271. DOI: 10.1007/s00431-011-1434-5.
- Lagercrantz, R., Bergman, K., Lagercrantz, H., Markström, A., & Böhm, B. (2020). Neurocognitive Function and Quality of Life with Congenital Central Hypoventilation Syndrome. *Journal of Sleep Medicine & Disorders*, 6(1), 3–7.
- Libura, M., Władusiuk, M., Małowicka, M., Grabowska, E., Gałązka-Sobotka, M., Gryglewicz, J., Graficzne, O., Kapcia, K., Galiński, A., & Faron, M. (2016). *Choroby rzadkie w Polsce: stan obecny i perspektywy*. Warszawa: Uczelnia Łazarskiego.

- Lovell, B.L., Bullock, R.E., & Anderson, K.N. (2010). An unusual presentation of congenital central hypoventilation syndrome (Ondine's Curse). *Emergency Medicine Journal*, 27(3), 237–238. DOI: 10.1136/emj.2009.072215.
- Łuszczczyńska, A., Kowalska, M., Schwarzer, R., Schutz, U. (2006). Berlińskie Skale Wsparcia Społecznego (BSSS): Wyniki wstępnych badań nad adaptacją skal i ich właściwościami psychometrycznymi. *Studia Psychologiczne*, 3 (44), 17–27.
- MacDonald, K.T., Mosquera, R.A., Yadav, A., Caldas-Vasquez, M.C., Emanuel, H., & Rennie, K. (2020). Neurocognitive functioning in individuals with congenital central hypoventilation syndrome. *BMC Pediatrics*, 20(1). DOI: doi.org/10.1186/s12887-020-2006-5.
- Marcus C.L., Jansen M.T., Poulsen M.K., Keens S.E., Nield T.A., Lipsker L.E., & Keens T.G. (1991). Medical and psychosocial outcome of children with congenital central hypoventilation syndrome. *The Journal of Pediatrics*, 119(6), 888–895.
- Nattie, E.E. (2006). The retrotrapezoid nucleus and the 'drive' to breathe. *Journal of Physiology*, 572(2), 311.
- Patwari, P.P., Stewart, T.M., Rand, C.M., Carroll, M.S., Kuntz, N.L., Kenny, A.S., Brogadir, C.D., & Weese-Mayer, D. E. (2012). Pupillometry in congenital central hypoventilation syndrome (CCHS): Quantitative evidence of autonomic nervous system dysregulation. *Pediatric Research*, 71(3), 280–285. DOI: 10.1038/pr.2011.38.
- Repetto, G.M., Corrales, R.J., Abara, S.G., Zhou, L., Berry-Kravis, E.M., Rand, C.M., & Weese-Mayer, D.E. (2009). Later-onset congenital central hypoventilation syndrome due to a heterozygous 24-polyalanine repeat expansion mutation in the PHOX2B gene. *Acta Paediatrica, International Journal of Pediatrics*, 98(1), 192–195. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2008.01039.x.
- Ruof, H., Hammer, J., Tillmann, B., Ghelfi, D., & Weber, P. (2008). Neuropsychological, behavioral, and adaptive functioning of Swiss children with congenital central hypoventilation syndrome. *Journal of Child Neurology*, 23(11), 1254–1259.
- Rutkowska, E. (2012). Wsparcie jako element rehabilitacji kompleksowej osób z niepełnosprawnością. *Niepełnosprawność – zagadnienia, problemy, rozwiązania*, 3(4), 39–56.
- Saiyed, R., Rand, C.M., Carroll, M.S., Koliboski, C.M., Stewart, T.M., Brogadir, C.D., Kenny, A.S., Petersen, E.K.E., Carley, D.W., & Weese-Mayer, D.E. (2016). Congenital central hypoventilation syndrome (CCHS): Circadian temperature variation. *Pediatric Pulmonology*, 51(3), 300–307. DOI: 10.1002/ppul.23236.
- Samsonowicz, K., Geremek-Samsonowicz, A. (2018). Zespół wrodzonej centralnej hipowentylacji (CCHS). Perspektywa terapii logopedycznej. *Nowa Audiofonologia*, 7(2), 42–45. DOI: 10.17431/901570.
- Samsonowicz, K., Piniąha, J., & Geremek-Samsonowicz, A. (2018). Rozwój mowy dziecka z zespołem wrodzonej centralnej hipowentylacji (CCHS): diagnoza, założenia i efekty terapii logopedycznej. Studium przypadku. *Nowa Audiofonologia*, 7(2), 59–65. DOI: 10.17431/901571.
- Sęk, H. (2003). Wsparcie społeczne jako kategoria zasobów i wieloznaczne funkcje wsparcia. W: Z. Juczynski, N. Ogińska-Bulik (red.), *Zasoby osobiste i społeczne sprzyjające zdrowiu jednostki* (s. 17–32). Łódź: Wydawnictwo Uniwersytetu Łódzkiego. DOI: 10.34616/23.19.125.

- Skweres-Kuchta, M. (2019). Choroby rzadkie wśród dzieci – zarządzanie systemem z perspektywy rodziny pacjenta W: J. Kowalski (red.), *Zdrowie i styl życia. Wyzwania ekonomiczne i społeczne* (s. 299–310). Wrocław: E-Wydawnictwo. Prawnicza i Ekonomiczna Biblioteka Cyfrowa.
- Straus, C., & Similowski, T. (2011). Congenital central hypoventilation syndrome and desogestrel: A call for caution. Addendum to “C. Straus, H. Trang, M.H. Becquemin, P. Touraine, T. Similowski, Chemosensitivity recovery in Ondine’s curse syndrome under treatment with desogestrel”. *Respiratory Physiology and Neurobiology*, 171 (2010), 171–174. *Respiratory Physiology and Neurobiology*, 178(2), 357–358. DOI: 10.1016/j.resp.2011.07.007.
- Todd, E.S., Weinberg, S.M., Berry-Kravis, E.M., Silvestri, J.M., Kenny, A.S., Rand, C.M., Zhou, L., Maher, B.S., Marazita, M.L., & Weese-Mayer, D.E. (2006). Facial phenotype in children and young adults with PHOX2B-determined congenital central hypoventilation syndrome: Quantitative pattern of dysmorphology. *Pediatric Research*, 59(1), 39–45. DOI: 10.1203/01.pdr.0000191814.73340.1d.
- Trochet, D., O’Brien, L.M., Gozal, D., Trang, H., Nordenskjöld, A., Laudier, B., Svensson, P.J., Uhrig, S., Cole, T., Munnich, A., Gaultier, C., Lyonnet, S., & Amiel, J. (2005). PHOX2B genotype allows for prediction of tumor risk in congenital central hypoventilation doi.org/10.1086/428366.
- Vanderlaan, M., Holbrook, C.R., Wang, M., Tuell, A., & Gozal, D. (2004). Epidemiologic Survey of 196 Patients with Congenital Central Hypoventilation Syndrome. *Pediatric Pulmonology*, 37(3), 217–229. DOI: 10.1002/ppul.10438.
- Weese-Mayer, D.E., Berry-Kravis, E.M., Ceccherini, I., Keens, T.G., Loghmanee, D.A., & Trang, H. (2010). An official ATS clinical policy statement: Congenital central hypoventilation syndrome. Genetic basis, diagnosis, and management. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 181(6), 626–644. DOI: 10.1164/rccm.200807-1069ST.
- Weese-Mayer, D.E., Berry-Kravis, E.M., Zhou, L., Maher, B.S., Silvestri, J.M., Curran, M.E., & Marazita, M.L. (2003). Idiopathic Congenital Central Hypoventilation Syndrome: Analysis of Genes Pertinent to Early Autonomic Nervous System Embryologic Development and Identification of Mutations in PHOX2b. *American Journal of Medical Genetics*, 123 A(3), 267–278. DOI: 10.1002/ajmg.a.20527.
- Zaidi, S., Gandhi, J., Vatsia, S., Smith, N.L., & Khan, S.A. (2018). Congenital central hypoventilation syndrome: An overview of etiopathogenesis, associated pathologies, clinical presentation, and management. *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical*, 210, 1–9.

Netografia

- Materiały opracowane przez Polską Fundację CCHs* <http://zdejmiyklatwe.org/pl/cchs/> (dostęp: 29.11.2020).
- Śliwiński, T. (2005). Our Curse. *The New York Times*, 3 Feb .<http://www.nytimes.com/2015/02/02/opinion/our-curse.html> (dostęp: 29.11.2020).

[232]

Gabriela Początek, Bartosz Michno

Zespół Ośrodkowej Hipowentylacji – Broszurka informacyjna dla Pacjenta i jego Opiekuna –
edytowana przez Konsorcjum EUCHS (2012) http://www.ichsnetwork.eu/servizi/notizie/notizie_homepage.aspx (dostęp: 29.11.2020).