

Et nyfødt barn med apneer

Hos nyfødte er apneer hyppig forekommende. Vanlige symptomer kan imidlertid ha en uvanlig forklaring dersom problemene vedvarer, og dersom konvensjonell behandling ikke fører frem.

Etter indusert forløsning grunnet pre-eklampsi hos en ellers frisk mor ble en gutt født i svangerskapsuke 36. Fødselsvekten var 2 580 g, og apgarskår var 8 og 9 etter henholdsvis ett og fem minutter. Han var hypoton, hadde overfladisk respirasjon og oksygenmetning på 85–87 % uten oksygentilskudd de første minuttene. Han ble behandlet med Neopuff (ventilasjonsstøttende maskebehandling) med ca. 35 % oksygentilskudd og hadde da perifer oksygenmetning > 94 %. Han ble overflyttet til nyfødtavdelingen hvor kontinuerlig overtrykk (CPAP, continuous positive airway pressure) ble videreført via nasal prong-maske.

Blodgassanalyser med tre timers mellomrom viste vedvarende respiratorisk acidose (pH 7,10 [7,35–7,45], pCO₂ 11,8 kPa [4,5–6,0] og pH 7,08 og pCO₂ 12,7 kPa). Blodprøver viste normal hematologisk status med differensialtelling, negativt CRP-resultat og normalt blodsukkernivå og normale elektrolytter. Barnet ble intubert, og det ble startet med respiratorbehandling. Han fikk intravenøs antibiotika for å behandle en eventuell infeksjon, til tross for normale infeksjonsprøver.

Ved fødsel skjer det store kardiorespiratoriske endringer. Barnets lunger ekspanderer ved oppstart av respirasjon, navlesnoren klemmes av, og gassutveksling overføres fra placenta til barnets lunger. Respiratoriske problemer er vanlige hos nyfødte, og insidensen er omvendt proporsjonal med gestasjonsalder (1). Sen prematur fødsel er definert fra og med svangerskapsuke 34 til og med uke 36 og gir økt risiko for komplikasjoner i nyfødtperioden sammenlignet med fødsel til termin (2). Særlig gjelder dette akutt respirasjonssvikt (3–7).

Barnet hadde behov for lave respiratorinnstillinger (PIP 15 cm H₂O, positivt endeeks-piratorisk trykk (PEEP) 4,5 cm H₂O, frekvens 33/min, T_i 0,35 sek). Røntgen thorax viste forandringer som ved neonatal adaptasjonsforstyrrelse (respiratorisk og sirkulatorisk omstilling til ekstrauterint liv) første døgn, men var deretter normalt. I våken tilstand hadde barnet tilstrekkelig egenrespirasjon. Det ble imidlertid observert svært sparsomt med respirasjonsbevegelser under søvn, og

behandling med koffeinsitrat for respirasjonsstimulering ga ikke økning i respirasjonsfrekvensen. Forsøk på iatrogen hyperkapni under respiratorbehandling var heller ikke respirasjonsstimulerende under søvn. Bevegelsesmønsteret var normalt for gestasjonsalder. Cerebral ultralyd viste normalt ventrikkelsystem og upåfallende hjerneparenkym med en liten væskebrem over begge hemisfærer.

Det ble startet med respirasjonsstimulerende behandling i form av doksapram før ekstubasjon. Etter få timer uten respirasjonsstøtte utviklet barnet igjen pustepauser etterfulgt av overfladisk respirasjon. Kontroll av blodgass viste økning i pCO₂ til 11 kPa. Barnet ble derfor reintubert for videre respirasjonsstøtte, fortsatt med lave respiratorinnstillinger, og pCO₂ viste rask normalisering. Barnet utviklet lette muskulære rykninger som ble tolket som bivirkning av doksapram, og medikamentet ble derfor seponert. Det ble observert tydelig redusert spontanrespirasjon og apné under søvn, både før og etter seponering av doksapram.

Allerede hos fostre kan man se uregelmessige pustebevegelser fra svangerskapsuke ti, og disse øker med fosterets modning (8). Dersom fosteret utsettes for hypoksi, vil det respondere med mindre pustebevegelser, og ved hyperkapni ser man dypere pust, men ingen endring i respirasjonsfrekvensen (9). Etter fødselen endres disse refleksene, og barnet gjennomgår en modningsfase hvor det er økt risiko for apneer (8). Apneer hos nyfødte defineres som pustepauser med varighet ≥ 20 sekunder, eller over en kortere periode når dette ledsages av bradykardi, cyanose, blekhet og/eller hypotoni. Forekomsten av apné hos sent premature nyfødte er 4–7 %, som er klart hyppigere enn hos barn født til termin hvor insidensen er 1–2 % (10, 11).

Årsaker til apné kan deles inn i tre hovedgrupper; sentrale, obstruktive og blandede apneer. Sentral apné skyldes umodent respirasjonssenter som gir redusert respons ved høy pCO₂ og apné ved hypoksiske episoder (12). Slike apneer ser man oftest under søvn, og de fleste responderer på lett stimulering. De sentrale mekanismene modnes med alderen, og man ser tilstanden sjeldnere etter svangerskapsuke 36.

Wiebke Sivertsen

wiesiv@ous-hf.no

Barne- og ungdomsklinikken
Oslo universitetssykehus

Beate Horsberg Eriksen

Barne- og ungdomsavdelingen
Ålesund sykehus

Ved obstruktive apneer er det ingen luftstrøm til lungene, til tross for abdominale og torakale bevegelser. Dette kan forårsakes av obstruksjon eller kollaps i de øvre luftveiene (8).

Blandede apneer begynner ofte med en sentral apné som etterfølges av obstruksjon i øvre luftveier (8).

Flere tilstander kan gi økt apnéendens hos nyfødte, for eksempel infeksjon, hypoglykemi, hjerneblødning, anemi, guling og medfødte lungesykdommer (12). Utredning omfatter anamnesticke opplysninger om svangerskapet, tegn til infeksjon hos moren, tidspunkt for vannavgang og grundig klinisk undersøkelse av barnet. Biokjemiske og molekylærgenetiske analyser og radiologiske undersøkelser kan være nødvendig. Behov for observasjon og overvåking av perifer oksygenmetning kan gjøre innleggelse i nyfødtavdeling nødvendig.

Barnet hadde residiverende sentrale apneer og var avhengig av pustehjelp. Han hadde normal fordøyelse uten gulpetendens. Det ble ikke funnet bakterier eller virus i spinalvæsken. Utredningen ble supplert med ekkokardiografisk undersøkelse som viste strukturelt normalt hjerte med persisterende ductus arteriosus, bedømt som fysiologisk for alderen. MR caput viste ingen patologiske funn. Amplitudeintegret EEG-registrering over 19 timer viste to korte episoder med redusert spenningsnivå, men ingen krampeaktivitet. Standard EEG viste heller ikke epileptiform aktivitet, men noe diskontinuerlig bakgrunnsaktivitet passende med umodent sentralnervesystem. Det ble tatt metabolsk screening i serum og urin, i tillegg til genetiske prøver med tanke på medfødte hypotonitilstander (Prader-Willis syndrom, dystrophia myotonica, spinal muskelatrofi), alle prøver med normale funn.

Barnet ble ekstubert på nytt ved seks dagers alder og behandlet med ikke-invasiv respirasjonsstøtte (DuoPap, dvs. kombinasjon av kontinuerlig overtrykk (CPAP-behandling) og ikke-invasiv overtrykksventilasjon) med positivt endeekspiratorisk trykk (PEEP) 5 cm H₂O, trykkstøtte 12 cm H₂O og frekvens 15/min. Blodgass etter tre og en halv time viste pCO₂ 4,8. Ved forsøk på nedtrapping av trykkstøtten så man periodevis stigende pCO₂. Det ble forsøkt korte perioder uten respirasjonsstøtte, men barnet fikk da apné med behov for stimulering, passende med sentral apné. Ved enkelte anledninger hadde han også inspiratorisk stridor og abdominale respirasjonsbevegelser med subkostale inndragninger uten effektive inspirasjoner. Dette ble tolket som obstruktive apneer. Undersøkelse med fleksibelt laryngoskop viste laryngomalasi uten at dette kunne forklare hans sentrale apnéendens med manglende respons ved

stigende pCO₂. Man mistenkte derfor Undines syndrom/Ondines forbannelse, også kjent som kongenitt sentralt hypoventilasjonssyndrom (KSHS).

Syndromet ble første gang beskrevet i 1970 av Mellins og medarbeidere som en mystisk sykdom hvor spedbarn sluttet å puste under søvn og utviklet hyperkapni og hypoksi (13). Sykdommen kalles i litteraturen også Undines syndrom/Ondines forbannelse etter vannymfen Undine/Ondine som forhekset sin utro elsker slik at han glemte å puste under søvn og døde. Flere pasienthistorier hvor man beskrev apné hos nyfødte og/eller spedbarn med manglende respons på økning i pCO₂ ble publisert i årene etter. I en studie fra 1992 beskriver man slike pasienter med hypoventilasjon både under våkenhet og søvn, men mest uttalt under non-REM-søvn (14).

Det er nå enighet om at tilstanden kan oppfattes som en sammensatt feil i det autonome nervesystemet, og pasientene har økt risiko for flere assosierte sykdommer (15). I 2003 ble mutasjoner i PHOX2B-genet knyttet til sykdommen (16, 17), og publiserte tall for insidens og prevalens har økt etter dette. Insidensen er estimert å være 1 per 200 000 nyfødte, og median alder ved diagnostidspunkt er nå to uker mot 3,5 måneder i 1995 (18). De første retningslinjene for diagnostikk og behandling av sykdommen kom i 1999 (19) og ble oppdatert i 2010 (20).

Gentest er nødvendig for å stille sikker diagnose, men funn ved polysomnografi og hyperkapnitest kan gi mistanke om sykdommen. Det har vært ulike tradisjoner for oppfølging av pasientene, og i nyere retningslinjer anbefaler man årlige kontroller med søvnregistrering og undersøkelser med tanke på assosierte sykdommer (21).

Det ble utført hyperkapnitest hvor pasienten ble eksponert for gradvis stigende CO₂-konsentrasjon i inspirasjonsluften under overvåking med polysomnografi. Transkutan CO₂ steg til maksimalt 9,3 kPa, og endeekspiratorisk CO₂ til 10,0 kPa uten at man kunne påvise respirasjonsrespons hos barnet. Molekylærgenetisk undersøkelse påviste heterozygot mutasjon i PHOX2B-genet. Normale funn hos begge foreldrene bekreftet at det forelå en nyoppstått mutasjon hos barnet.

Diskusjon

Kongenitt sentralt hypoventilasjonssyndrom oppstår på grunn av mutasjoner i PHOX2B-genet (16, 17). 90 % av pasientene har en heterozygot mutasjon med økt antall polyalanin-repetisjoner, hos resterende er rammeskiftmutasjon, missense-mutasjon eller nonsensemutasjon, de vanligste funnene (22, 23).

Arvegangen er autosomal dominant. De aller fleste har imidlertid nyoppståtte muta-

sjoner. Tilfeller med mosaisme hos en av foreldrene er også beskrevet (17). De ulike mutasjonene er forbundet med ulik alvorlighetsgrad av sykdommen og ulik risiko for assosierte tilstander. Genetiske prøver av begge foreldrene og eventuelt søsken må undersøkes for å avklare gjentakelsesrisiko, og pasient og familie må tilbys genetisk veiledning.

Tilstanden er assosiert med flere andre sykdommer. I en fransk kohortstudie som inkluderte alle pasienter i landet med kongenitt sentralt hypoventilasjonssyndrom hadde 16 % Hirschsprungs sykdom, og syndromet var assosiert med nevralrørstumor og veksthormonmangel (18). Mortalitetsraten totalt var 38 %, og median alder ved død var tre måneder. Dette indikerer at pasienter med alvorlig sykdom dør tidlig, mens andre lever opp til voksen alder. Dødsårsakene var blant annet infeksjoner, ineffektiv ventilasjon og dårlig behandlingssøkerelse. En studie fra 1992 viste en mortalitetsrate på 32 % (14). Foruten disse to studiene har vi ikke funnet nyere data med hensyn til mortalitetsrisiko, men det er sannsynlig at denne har gått ned etter hvert som diagnostikk og støttebehandling er blitt mer tilgjengelig.

De fleste med tilstanden har behov for livslang respirasjonsstøtte, spesielt under søvn. Teknologisk utvikling har gitt bedre muligheter for hjemmebehandling med respirator, DuoPap- eller CPAP-behandling. Dette er blitt et alternativ til lange sykehusopphold, men nødvendiggjør kontinuerlig tilsyn og overvåking (24).

Trakeostomi øker risikoen for komplikasjoner, og både mortaliteten og morbiditeten er høy hos barn med trakeostomi (25). Nyere studier tyder på at ikke-invasiv respirasjonsstøtte kan være like effektivt og gi færre komplikasjoner, men dette krever tett oppfølging, med blant annet polysomnografi, for å sikre at behandlingen er adekvat (26). Diafragmapacing for respirasjonskontroll er forsøkt både med og uten annen respirasjonsstøtte, men erfaringene er svært begrensede (27, 28).

I en kanadisk studie omtaler man langtidsoppfølging av seks pasienter med kongenitt sentralt hypoventilasjonssyndrom som ble behandlet med diafragmapacing. Disse hadde behov for pacing under søvn, men var uten ventilasjonsstøtte på dagtid (29).

Det er gjort få studier av langtidsprognose hos pasienter med syndromet. Mange av barna synes å ha god livskvalitet og normal sosial funksjon (30). En del pasienter har imidlertid konsentrasjonsvansker og lærevansker (31). Dette kan skyldes påvirket hjerneutvikling som følge av kronisk hypoksi og/eller hyperkapni og illustrerer viktigheten av regelmessig oppfølging og individuell optimalisering av behandlingen.

Vår pasient ble skrevet ut ved tre måneders alder med hjemmerespirator med maske til bruk under søvn og kontinuerlig tilsyn av hjemmesykepleie om natten. Han har ikke tegn til andre sykdommer og har vist normal psykomotorisk utvikling.

Pasientens foreldre har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Wiebke Sivertsen (f. 1985)

er lege i spesialisering i pediatri.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgitt ingen interessekonflikter.

Beate Horsberg Eriksen (f. 1969)

er spesialist i barnesykdommer og overlege.

Hun har neonatologi og kardiologi som hovedarbeidsområder og en ph.d.-grad i ekkokardiografisk metode fra 2014.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgitt ingen interessekonflikter.

Litteratur

1. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010; 126: 443–56.
2. Hibbard JU, Wilkins I, Sun L et al. Respiratory morbidity in late preterm births. *JAMA* 2010; 304: 419–25.
3. Teune MJ, Bakhuizen S, Gyamfi Bannerman C et al. A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205: 374 e1–9.
4. Melamed N, Klinger G, Tenenbaum-Gavish K et al. Short-term neonatal outcome in low-risk, spontaneous, singleton, late preterm deliveries. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 253–60.
5. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* 2012; 379: 2162–72.
6. Escobar GJ, McCormick MC, Zupancic JA et al. Unstudied infants: outcomes of moderately premature infants in the neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91: F238–44.
7. Gouyon JB, Iacobelli S, Ferdynus C et al. Neonatal problems of late and moderate preterm infants. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012; 17: 146–52.
8. Sale SM. Neonatal apnoea. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2010; 24: 323–36.
9. Eichenwald EC, Ungarelli RA, Stark AR. Hypercapnia increases expiratory braking in preterm infants. *J Appl Physiol* (1985) 1993; 75: 2665–70.
10. Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP et al. Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics* 2004; 114: 372–6.
11. Committee on Fetus and Newborn. American Academy of Pediatrics. Apnea, sudden infant death syndrome, and home monitoring. *Pediatrics* 2003; 111: 914–7.
12. Henderson-Smart DJ, Pettigrew AG, Campbell DJ. Clinical apnea and brain-stem neural function in preterm infants. *N Engl J Med* 1983; 308: 353–7.
13. Mellins RB, Balfour HH Jr, Turino GM et al. Failure of automatic control of ventilation (Ondine's curse). Report of an infant born with this syndrome and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1970; 49: 487–504.
14. Weese-Mayer DE, Silvestri JM, Menzies LJ et al. Congenital central hypoventilation syndrome: diagnosis, management, and long-term outcome in thirty-two children. *J Pediatr* 1992; 120: 381–7.
15. Grigg-Damberger M, Wells A. Central congenital hypoventilation syndrome: changing face of a less mysterious but more complex genetic disorder. *Semin Respir Crit Care Med* 2009; 30: 262–74.
16. Amiel J, Laudier B, Attié-Bitach T et al. Polyalanine expansion and frameshift mutations of the paired-like homeobox gene PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome. *Nat Genet* 2003; 33: 459–61.
17. Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Zhou L 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; 123A: 267–78.
18. Trang H, Dehan M, Beaufrils F et al. The French Congenital Central Hypoventilation Syndrome Registry: general data, phenotype, and genotype. *Chest* 2005; 127: 72–9.
19. American Thoracic Society. Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome: diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 368–73.
20. Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Ceccherini I et al. An official ATS clinical policy statement: Congenital central hypoventilation syndrome: genetic basis, diagnosis, and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 626–44.
21. Amin R, Moraes TJ, Skitch A et al. Diagnostic practices and disease surveillance in Canadian children with congenital central hypoventilation syndrome. *Can Respir J* 2013; 20: 165–70.
22. Berry-Kravis EM, Zhou L, Rand CM et al. Congenital central hypoventilation syndrome: PHOX2B mutations and phenotype. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1139–44.
23. Matera I, Bachetti T, Puppo F et al. PHOX2B 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 Genet* 2004; 41: 373–80.
24. Ottonello G, Ferrari I, Pirroddi IM et al. Home mechanical ventilation in children: retrospective survey of a pediatric population. *Pediatr Int* 2007; 49: 801–5.
25. Zhu H, Das P, Roberson DW et al. Hospitalizations in children with preexisting tracheostomy: a national perspective. *Laryngoscope* 2015; 125: 462–8.
26. Schäfer T, Schäfer C, Schläpke ME. From tracheostomy to non-invasive mask ventilation: a study in children with congenital central hypoventilation syndrome. *Med Klin (Munich)* 1999; 94: 66–9.
27. Chen ML, Tablizo MA, Kun S et al. Diaphragm pacers as a treatment for congenital central hypoventilation syndrome. *Expert Rev Med Devices* 2005; 2: 577–85.
28. Diep B, Wang A, Kun S et al. Diaphragm pacing without tracheostomy in congenital central hypoventilation syndrome patients. *Respiration* 2015; 89: 534–8.
29. Ali A, Flageole H. Diaphragmatic pacing for the treatment of congenital central alveolar hypoventilation syndrome. *J Pediatr Surg* 2008; 43: 792–6.
30. Verkaeren E, Brion A, Hurbault A et al. Health-related quality of life in young adults with congenital central hypoventilation syndrome due to PHOX2B mutations: a cross-sectional study. *Respir Res* 2015; 16: 80.
31. Ruof H, Hammer J, Tillmann B et al. Neuropsychological, behavioral, and adaptive functioning of Swiss children with congenital central hypoventilation syndrome. *J Child Neurol* 2008; 23: 1254–9.

Mottatt 10.2. 2016, første revisjon innsendt 26.6. 2016, godkjent 8.8. 2016. Redaktør: Liv-Ellen Vangsnes.