

### Il sonno di Ondina

**C. TUONI, F. DINI, M. GIAMPIETRI, P. GHIRRI, I. CECCHERINI\*, A. BOLDRINI**

*U.O. Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, AOUP, Pisa*

*\*Laboratorio di Genetica Molecolare, Istituto G. Gaslini, Genova*

#### Caso clinico

C.A. nata a termine con taglio cesareo elettivo per ritardo di crescita intrauterino (peso alla nascita 2350 g); primi atti fisiologici nella norma (Apgar 5':9). Per la comparsa di segni di distress respiratorio, dopo qualche ora veniva posta in incubatrice con applicazione di supporto respiratorio (nCPAP). La persistenza di ripetute crisi di apnea rendeva necessari l'intubazione endotracheale e l'inizio di ventilazione meccanica.

La presenza di episodi di desaturazione e di ipercapnia prevalentemente durante il sonno facevano avanzare l'ipotesi diagnostica di sindrome di Ondine confermata poi dalla ricerca genetica molecolare che evidenziava una duplicazione di 18 nucleotidi (c.724-741 dup18) in un tratto dell'esone 3 del gene PHOX2B codificante per 20 alanine che risultava quindi espanso a 26 alanine.

Venivano eseguiti esami strumentali per valutare la presenza delle patologie più frequentemente associate (cardiaca e gastrointestinale).

L'Holter-ECG evidenziava alterazioni del ritmo e l'ecografia gastrica la presenza di reflusso gastroesofageo e stenosi ipertrofica del piloro.

Completato quindi l'inquadramento diagnostico, la neonata veniva inviata presso il centro di riferimento della sindrome per il follow-up.

#### Discussione

La sindrome da ipoventilazione centrale congenita classica (CCHS) o Sindrome di Ondine (MIM 209880) è un raro disordine del sistema nervoso autonomo (circa 200 casi nel mondo) caratterizzato da una ridotta risposta ventilatoria alla progressiva ipercapnia e da un'ipossiemia marcata. Il sospetto si pone in presenza di episodi di ipoventilazione durante il sonno che si risolvono durante la veglia con esordio, nella maggior parte dei casi e in assenza di patologie neuromuscolari, polmonari, cardiache o lesioni evidenti del tronco encefalico<sup>1</sup>. L'esordio dei sintomi è nella maggior parte dei casi in epoca neonatale; ci sono però forme più lievi in cui la malattia viene scoperta in età adulta o rimane misconosciuta. La conferma diagnostica si ottiene mediante indagine molecolare ricercando la mutazione del gene PHOX2B (4p12), codificante per una proteina contenente sequenze di 2 polialanine ripetute dalle 9 alle 20 volte. Nel 90% dei casi la mutazione si sviluppa de-novo mentre nel restante 10% viene ereditata da genitori portatori asintomatici (eredità autosomica dominante a penetranza incompleta)<sup>2</sup>. La sindrome, in relazione all'entità dell'espansione allelica, può manifestarsi con gradi variabili di severità: dalla completa apnea alla lieve ipoventilazione durante il sonno fino alla severa ipoventilazione durante la veglia<sup>1</sup>.

Possono associarsi a questa sindrome altre anomalie tra cui più comunemente il morbo di Hirshsprung, il reflusso gastro-esofageo<sup>3</sup> e tumori della cresta neurale.

L'approccio terapeutico è multidisciplinare e mirato principalmente al mantenimento di un'adeguata ventilazione; il monitoraggio risulta necessario per la possibile assenza di manifestazioni cliniche che precedono l'ipossia e viene effettuato mediante pulsiossimetro e misurazione dell'End-Tidal CO<sub>2</sub> (ETCO<sub>2</sub>). Questi pazienti necessitano di un supporto ventilatorio e nei casi più gravi anche di un impianto di pacing diaframmatico<sup>4</sup>.

"Finché sarai sveglio potrai avere il tuo respiro, ma dovessi mai cadere addormentato, allora esso ti sarà tolto e tu morirai" (cit. dalla favola popolare tedesca "La maledizione dell'Ondina").



### **Bibliografia**

1. Kyoung-Ah Kwon, Su-Eun Park, Shin-Yun Byun, Shine-Young Kim, Sang-Hyoun Hwang. A Case of Congenital Central Hypoventilation Syndrome with PHOX2B Gene Mutation in a Korean Neonate. *J Korean Med Sci* 2009;25:1237-40.
2. Yakov Sivan. Ondine's Curse – Never Too Late. *IMAJ* 2010; 12: 234-236
3. Shin-ichi Takeda, Yoshitaka Fujii, Hisayoshi Kawahara, Kazuya Nakahara, Hikaru Matsuda. Central Alveolar Hypoventilation Syndrome (Ondine's Curse) With Gastroesophageal Reflux. *CHEST* 1996; 110:850-52.
4. J.H. de Gea-Garcia, I.Villegas-Martinez, M.Fernandez-Vivas, J.L.Sanmartin-Monzo, R. Jara-Rubio, M. Martinez-Fresneda. Fracaso en el destete de la ventilacion mecanica. La maldicion de Ondine: caso clinico y revision. *Med Intensiva* 2010;34(4):282-85.

Vuoi citare questo contributo?

*C. Tuoni, F. Dini, M. Giampietri, P. Ghirri, I. Ceccherini\*, A. Boldrini. IL SONNO DI ONDINA. Medico e Bambino pagine elettroniche* 2012; 15(1) [http://www.medicoebambino.com/?id=IND1201\\_20.html](http://www.medicoebambino.com/?id=IND1201_20.html)