

Monika Czystowska¹, Agnieszka Skoczylas¹, Anna Rudnicka¹, Barbara Kazanecka¹,
Robert Pływaczewski², Paweł Śliwiński², Dorota Górecka¹

¹II Klinika Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. D. Górecka

²Zakład Diagnostyki i Leczenia Niewydolności Oddychania Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. P. Śliwiński

Obturacyjny bezdech senny u pacjenta z zespołem Pradera-Williego

Obstructive sleep apnea in patient with Prader-Willi syndrome

Abstract

Prader-Willi syndrome (PWS) is a genetic disorder caused by loss of function of genes situated within the 15q11-q13 region of chromosome 15. The disorder is characterized by central obesity, short stature, dysfunction of several hypothalamic centers. These symptoms lead to progressive metabolic, respiratory, circulatory and orthopedic complications. Because of the etiology of the disorder there is no known causal treatment. Patients should comply with dietary restrictions and behavioral modifications as it may reduce the risk of obesity related diseases. In this paper we present a case 34-years old obese patient with PWS who was diagnosed with obstructive sleep apnea, and whom CPAP treatment was offered.

Key words: Prader-Willi syndrome, OSA, CPAP, obesity

Pneumonol. Alergol. Pol. 2010; 78, 2: 148–152

Streszczenie

Zespół Pradera-Williego (PWS) jest chorobą uwarunkowaną genetycznie. Jej objawy są spowodowane brakiem ekspresji genów znajdujących się w *loci* q11-q13 chromosomu 15 i należą do nich: patologiczna, centralna otyłość, niskorosłość i zaburzenia czynności podwzgórza. Objawy te prowadzą do rozwoju wielu powikłań (oddechowych, krążeniowych, ortopedycznych), które wymagają wielospecjalistycznej opieki. Z uwagi na etiologię choroby nie jest znane leczenie przyczynowe, stosuje się leczenie dietetyczne, które ma na celu zredukowanie masy ciała i ryzyka wystąpienia ciężkich powikłań. W pracy przedstawiono przypadek 34-letniego otyłego chorego z PWS, u którego rozpoznano obturacyjny bezdech senny i podjęto próbę leczenia CPAP.

Słowa kluczowe: zespół Pradera-Williego, OBS, CPAP, otyłość

Pneumonol. Alergol. Pol. 2010; 78, 2: 148–152

Wstęp

Zespół Pradera-Williego (PWS, *Prader-Willi syndrome*) jest rzadkim, genetycznie uwarunkowanym schorzeniem skutkującym u pacjentów niskorosłością i znaczną otyłością, która stanowi podłoże rozwijających się z wiekiem powikłań oddechowych (niewydolność oddychania prowadząca do rozwoju serca płucnego) [1–3], kardiologicznych (nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa)

[1–3], metabolicznych (cukrzyca, hipercholesterolemia) [1–3] i ortopedycznych (zmiany zwyrodnieniowe wielostawowe) [1–3].

Opis przypadku

Trzydziestoczteroletni pacjent z PWS potwierdzonym w 10. roku życia badaniami cytogenetycznymi i molekularnymi DNA (delecja fragmentu długiego ramienia chromosomu 15. pary) oraz

Adres do korespondencji: lek. Monika Czystowska, II Klinika Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc, ul. Płocka 26, 01–138 Warszawa, tel.: (22) 431 21 44, faks: (22) 431 24 54, e-mail: monika.czystowska@wp.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 09.09.2009 r.

Copyright © 2010 Via Medica

ISSN 0867–7077

z potwierdzonym badaniem poligraficznym obturacyjnym bezdechem sennym (OBS) został przyjęty do Kliniki w celu rozpoczęcia leczenia nieinwazyjnym wspomaganie wentylacji w trybie CPAP (*continuous positive airway pressure*). Pacjenta zbadano za pomocą aparatu Polymesam firmy MAP (Martinsried, Niemcy), który należy do 3. grupy diagnostycznej urządzeń do oceny zaburzeń oddychania w czasie snu (ZOCS). System ten składa się z przenośnego rejestratora, programowanego za pośrednictwem karty pamięci (PCMCi 1,8 lub 4 MB), na której są zapisywane także dane uzyskane w czasie badania. Zapisywanie i odczytywanie danych z karty pamięci następuje za pośrednictwem — podłączonego do komputera — czytnika karty pamięci. Do automatycznej analizy danych używano programu Polymesam for Windows 2.0. Uzyskane wyniki weryfikowano, oglądając całe badanie. Systemem Polymesam rejestrowano następujące sygnały: przepływ powietrza przez drogi oddechowe, za pomocą czujnika termistorowego umieszczonego nad ustami i nozdrzami przednimi, ruchy oddechowe klatki piersiowej (pletyzmografia indukcyjna), ruchy oddechowe brzucha (pletyzmografia indukcyjna), chrapanie (mikrofon umieszczony na szyi, na wysokości krtani), czynność serca (1 odprowadzenie EKG), wysycenie krwi tętniczej tlenem (pulsoksymetria — czujnik na palcu ręki), pozycja ciała (czujnik magnetyczny na podudziu).

Wynik badania poligraficznego wskazywał na umiarkowanie nasiloną postać OBS, wskaźnik RDI (*respiratory disturbance index*) wynosił 22/godz. snu, wskaźnik ODI (*option deviation index*) wynosił 105/godz., a czas w niedotlenieniu stanowił 60% czasu rejestracji (ryc. 1).

Przy przyjęciu pacjent zgłaszał niewielką senność w ciągu dnia — 9 punktów SSE (Skala Senności Epworth) oraz nykturię trzy razy w ciągu nocy. Chrapanie występowało od 20 lat, natomiast od 10 lat obserwowano bezdechy w czasie snu. Pacjent od 5 lat był leczony z powodu nadciśnienia tętniczego i hipercholesterolemii. Od momentu rozpoznania PWS był leczony dietetycznie, ale pomimo to masa ciała pacjenta wynosiła 130 kg, przy wzroście 161 cm (BMI [*body mass index*]: 50,19 kg/m²).

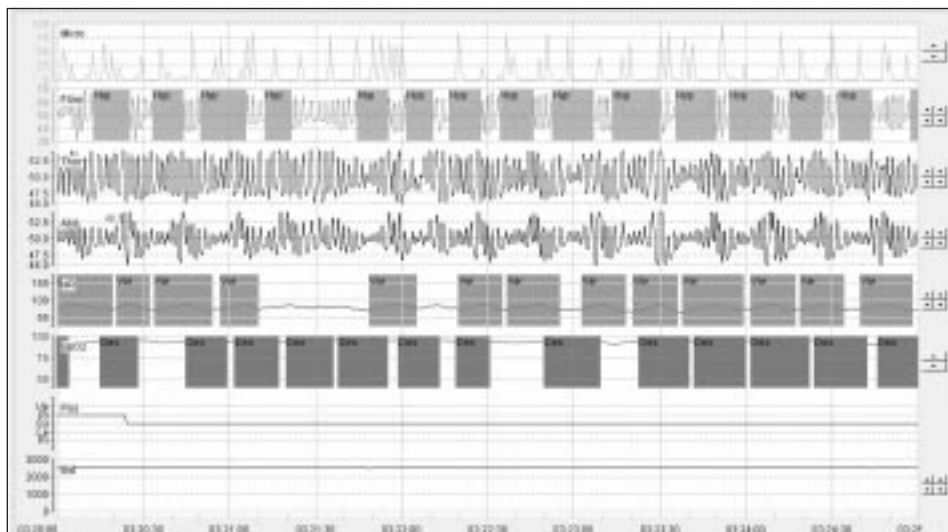
Uwagę zwracały: opóźnienie rozwoju umysłowego, patologiczna, centralna otyłość, stosunkowo niewielkie dłonie, stopy oraz oczy migdałowatego kształtu. W badaniu przedmiotowym stwierdzono ponadto liczne rozstępy skórne. W czasie hospitalizacji w badaniach laboratoryjnych stwierdzono podwyższone stężenie fibrynogenu 5,0 g/l (norma 1,8–3,5 g/l), podwyższone stężenie białka C wynoszące 16,6 mg/l (norma < 5 mg/l), morfologia krwi obwodowej była prawidłowa, a w gazometrii wy-

konanej z arterializowanej krwi włośniczkowej ciśnienie parcjalne tlenu wynosiło 77,9 mm Hg, ciśnienie parcjalne dwutlenku tlenu — 39,7 mm Hg, pH — 7,42. Wykonano test sześciominutowego chodu, podczas którego pacjent przeszedł 378 m przy normie dystansu 530–377 m; nie zanotowano spadku wysycenia krwi tętniczej tlenem, wyjściowa saturacja wynosiła 95%, po zakończeniu testu — 93%. Na podstawie wyniku badania spirometrycznego, spełniającego kryteria ATS (*American Thoracic Society*), w którym FVC wynosiło 1,20 l (30% N), FEV₁ — 1,09 l (31% N), a wskaźnik FEV₁/FVC wynosił 90 (111% N), stwierdzono podejrzenie ograniczenia rezerw wentylacyjnych płuc o typie restrykcji wynikającej z patologicznej otyłości. W badaniu RTG klatki piersiowej uwidoczniono niewielkie zmiany przyskrzelowe w dolnych polach płuc, sylwetka serca była prawidłowa; zwracało uwagę pogłębienie kifozy piersiowego odcinka kręgosłupa oraz bardzo gruba warstwa tkanki tłuszczowej (ryc. 2). Wynik badania elektrokardiograficznego był prawidłowy, stężenie testosteronu wynosiło 2,7 nmol/l, przy normie dla mężczyzn 10,2–41,2 nmol/l.

W czasie hospitalizacji podejmowano próby leczenia za pomocą nieinwazyjnego wspomaganie wentylacji w trybie CPAP przez 5 nocy. Pacjent jednak źle tolerował leczenie (nie tolerował maski oraz dodatkowego ciśnienia w drogach oddechowych). Mając na uwadze, że objawy obturacyjnego bezdechu sennego były spowodowane patologiczną otyłością, zalecono dalsze leczenie dietetyczne, prowadzone przez Instytut Żywności i Żywienia w Warszawie, mające na celu redukcję masy ciała. W celu zmniejszenia nasilenia OBS wdrożono postępowanie behawioralne (spanie na boku, unikanie alkoholu i leków wpływających na napięcie mięśni szkieletowych). Zlecono konsultację laryngologiczną pod kątem oceny drożności górnych dróg oddechowych i ewentualnej kwalifikacji do leczenia operacyjnego. Zaplanowano kolejne badanie poligraficzne po istotnej redukcji masy ciała lub nasileniu się dolegliwości związanych z OBS.

Omówienie

Zespół Pradera-Williego jest schorzeniem uwarunkowanym genetycznie. Chorych dotkniętych nim charakteryzuje wzmożony apetyt, skutkujący znaczną otyłością, niskorosłość, która wynika z niedoboru hormonu wzrostu, hipogonadyzm oraz upośledzenie zdolności poznawczych. Objawy te są spowodowane brakiem ekspresji genów znajdujących się w *loci* q11-q13 chromo-



Rycina 1. Fragment badania poligraficznego (5 minut rejestracji) z licznymi epizodami sptyceń oddychania (pola zielone), z towarzyszącym niedotlenieniem krwi (pola różowe). Średni czas trwania epizodów oddechowych wyniósł u chorego 17 sekund (maks. 35 s), SaO₂ średnie — 89%, SaO₂ minimalne — 60%, T90 — 60%

Opis poszczególnych kanałów fragmentu badania poligraficznego:

- kanał 1: mikrofon, zapis chrapania,
- kanał 2: przepływ powietrza w drogach oddechowych,
- kanał 3: ruchy klatki piersiowej,
- kanał 4: ruchy brzucha,
- kanał 5: zapis czynności serca,
- kanał 6: zapis saturacji,
- kanał 7: pozycja ciała

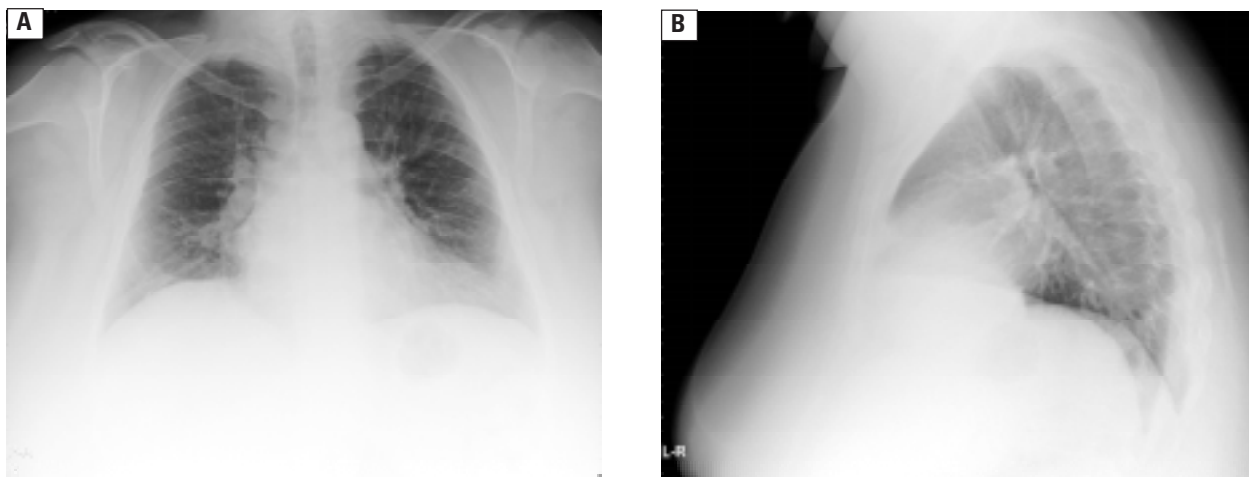
Figure 1. Fragment of the printing test (5 minutes recording) with high numerous episodes of hypopnea (green boxes) associated with hypoxia (pink box). The average duration of respiratory episodes was 17 seconds (max 35 sec), Sao₂ t — 89, Sao₂ min — 60%, T90 — 60%

Description of each channel portion of the test printing:

- 1channel: microphone, recording of snoring,
- 2 channel: air flow in the airways,
- 3 channel: thoracic movements,
- 4 channel: abdominal movements,
- 5 channel: heart action,
- 6 channel: saturation,
- 7 channel: body position

somu 15. Znane są 4 rodzaje zaburzeń chromosomalnych odpowiedzialnych za wystąpienie PWS. W około 75% przypadków dochodzi do delecji wyżej wymienionego *loci* w chromosomie otrzymanym od ojca (przypadek opisywanego pacjenta), w około 22% przypadków stwierdza się disomię 15. chromosomu otrzymanego od matki, w 3% występuje błąd imprintingu genowego, spowodowany dziedziczną mikrodelecją, i w około 1% przypadków następuje translokacja chromosomu ojcowskiego [1–3]. Choroba występuje z częstością 1 na 15000 do 25000 urodzeń, z równą częstością u dzieci obojga płci, niezależnie od rasy

[1, 4, 5]. W celu rozpoznania choroby stosuje się kryteria diagnostyczne, w których skład wchodzi: ocena rozwoju motorycznego, sylwetki ciała, rysów twarzy, ocena rozwoju cech płciowych, ocena rozwoju umysłowego oraz badania genetyczne oceniające nieprawidłowości chromosomu 15. Ponadto ocenia się współwystępowanie zaburzeń snu i zaburzeń behawioralnych [1–4]. Z uwagi na zaburzenia neuroendokrynne, wynikające z nieprawidłowej funkcji podwzgórza, oraz postępujący charakter to schorzenie prowadzi do rozwoju poważnych powikłań kardiologicznych, oddechowych, metabolicznych i ortopedycznych [6].



Rycina 2. RTG klatki piersiowej PA i bok; otyłość; niewielkie zmiany przyoskrzelowe w polach dolnych; wnęki naczyniowe nieco poszerzone; nie można wykluczyć niewielkiego zastoiny w krążeniu płucnym; wielkość serca w granicach normy; tłuszcz okołosercowy; kąty przeponowo-żebrowe wolne; pogłębienie fizjologicznej kifozy piersiowej

Figure 2. Chest X-ray Obesity. Peribronchial small changes in the lower lung fields. Slightly enlarged vascular hili of the lungs. Can not exclude a small congestion in the pulmonary circulation. Heart size within normal limits. Pericardiac fat. Angles costophrenic free. Marked thoracic kyphosis.

Wśród około 5 tysięcy pacjentów, którzy byli diagnozowani w ośrodku autorów pracy z powodu podejrzenia obturacyjnego bezdechu sennego, stwierdzono 1 przypadek współistnienia OBS i PWS (u opisywanego pacjenta).

Obraz kliniczny

Chorzy z PWS mają podobny fenotyp. W okresie noworodkowym zwraca uwagę hipotonia, upośledzenie odruchu ssania, które z upływem czasu staje się efektywne, co skutkuje początkową niską masą ciała dzieci. W wieku 1–6 lat następuje znaczna poprawa łaknienia, prowadząca do hiperfagii i rozwoju centralnej otyłości [2, 3], co obserwowwała rodzina opisywanego pacjenta. Do obrazu klinicznego PWS należy włączyć charakterystyczne rysy twarzy oraz wąski wymiar dwuskroniowy czaszki, migdałowaty kształt szpar powiekowych, czasami obecność zmarszczki nakątnej; dodatkowo chorzy mają małe dłonie, stopy i hipopigmentację skóry [2, 3]. U tego chorego — poza centralną otyłością i niskorosłością — stwierdzono charakterystyczny, migdałowaty kształt szpary powiekowej, małe dłonie i stopy. U chorych stwierdza się hipogonadyzm, opóźnienie dojrzewania płciowego oraz niepłodność [2, 3, 7]. W owym przypadku autorzy stwierdzili bardzo niskie stężenie testosteronu, które wynosiło 2,7 nmol/l, przy normie dla mężczyzn 10,2–41,2 nmol/l. Chory nie prowadził życia płciowego i nie miał dzieci. Ponadto występują: opóźnienie rozwoju umysłowego, zaburzenia artykulacji i problemy wychowawcze, które utrudniają

lub uniemożliwiają samodzielne życie i podjęcie pracy zarobkowej [2–4]. U opisywanego pacjenta współistniało opóźnienie rozwoju umysłowego, które uniemożliwiało podjęcie pracy, choć pacjent ukończył szkołę średnią i miał wykształcenie techniczno-ekonomiczne.

W czasie wieloletniej choroby dochodzi do rozwoju patologicznej otyłości, OBS oraz hipowentylacji pęcherzykowej (w czasie snu i czuwania) prowadzącej do wystąpienia niewydolności oddychania oraz serca płucnego.

Leczenie

Z uwagi na genetyczne podłoże PWS nie jest znane przyczynowe leczenie tej choroby. Terapia hormonem wzrostu w okresie dzieciństwa ma na celu zapewnienie prawidłowego wzrostu oraz prawidłowego rozwoju mięśni oddechowych i szkieletowych, a także zwiększenie gęstości mineralnej kości. Niestety może prowadzić do rozwoju nietolerancji glukozy i cukrzycy [1, 7]. Opisywany chory nie był leczony w dzieciństwie hormonem wzrostu, do osiągnięcia pełnoletniości był pod opieką poradni Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie. U chorych, między innymi również u tego pacjenta, stosuje się leczenie dietetyczne mające na celu zmniejszenie kaloryczności posiłków, co w połączeniu z zalecaną zwiększoną aktywnością fizyczną, ma powodować redukcję masy ciała (do tych zaleceń pacjenci najczęściej nie stosują się z uwagi na bardzo wzmożone łaknienie) [1, 3]. Jeżeli u chorych jest stwierdzony OBS lub wzmożona

senność dzienna, stosuje się nieinwazyjne wspomaganie wentylacji w trybie CPAP [1, 6, 8]. Niestety, w naszym przypadku leczenie to nie było możliwe, do czego przyczyniło się prawdopodobnie opóźnienie rozwoju umysłowego chorego. W razie stwierdzenia zaburzeń depresyjnych, samookaleczeń, agresywnych zachowań stosuje się inhibitory selektywnego wychwyty serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*) lub leki przeciwpsychotyczne, które mogą jednak powodować przyrost masy ciała [1, 9].

Trwają badania nad działaniem greliny u chorych z PWS, która podobnie jak polipeptyd trzustkowy, ma zmniejszać łaknienie i prowadzić do redukcji masy ciała [1, 4]. Znane są także doniesienia o korzystnych efektach chirurgicznego zmniejszenia otyłości u wyselekcjonowanych chorych na PWS [10].

Chorzy z PWS wymagają ze strony opiekunów wzmożonej uwagi i kontroli przyjmowanych posiłków, co wydaje się trudne do realizacji z uwagi na upośledzenie umysłowe i zaburzenia poznaw-

cze. W razie wystąpienia powikłań choroby wymagają wielospecjalistycznej opieki.

Piśmiennictwo

1. Golstone A.P. Prader-Willi syndrome: advances in genetics, pathophysiology and treatment. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2004; 15: 12–20.
2. Holm V.A., Cassidy S.B., Butler M.G. i wsp. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics* 1993; 91: 398–402.
3. Donaldson M.D.C., Chu C.E., Cooke A. i wsp. The Prader-Willi syndrome. *Arch. Dis. Child.* 1994; 70: 58–63.
4. Couper R.T.L., Couper J.J. Prader-Willi syndrome. *Lancet* 2000; 356: 637–635.
5. Friman C., Varela M.C., Kok F., Setian N., Koiffman C.P. Prader-Willi syndrome: genetic tests and clinical findings. *Genet. Test.* 2000; 4: 387–392.
6. Camfferman D., McEvoy R.D., O'Donoghue R., Lushington K. Prader-Willi syndrome and excessive daytime sleepiness. *Sleep Med. Rev.* 2008; 12: 65–75.
7. Höybye Ch. Endocrine and metabolic aspects of adult Prader-Willi syndrome with special emphasis on the effect of growth hormone treatment. *Growth Hormone & IGF Research* 2004; 14: 1–15.
8. Manni R., Politini L., Nobili L. i wsp. Hypersomnia in Prader-Willi syndrome: clinical-electrophysiological features and underlying factors. *Clinical Neurophysiology* 2001; 112: 800–805.
9. Esnault-Lavandier S., Mabin D. Effets de la clomipramine sur la somnolence diurne et sur les parametres respiratoires dans un cas de syndrome de Prader-Willi. *Clin. Neurophysiol.* 1998; 28: 521–525.
10. Kobayashi J., Kodama M., Yamazaki K. i wsp. Gastric bypass in a Japanese man with Prader-Willi syndrome and morbid obesity. *Obes. Surg.* 2003; 13: 803–805.