



**Scheda percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:**

**Sindrome Congenita da Ipoventilazione Centrale-CCHS (Ondine) RHG011**

*(Denominazione/codice di esenzione come da DGR 962 del 2017 (DPCM 12/01/2017)  
vedi [www.malattierare.toscana.it](http://www.malattierare.toscana.it))*

*Professionista Responsabile del PDTA Raffaele Piumelli AOU Meyer*

## **1. Definizione**

*La Sindrome da Ipoventilazione Centrale Congenita (Congenital Central Hypoventilation Syndrome-CCHS), conosciuta anche come Sindrome di Ondine, è una rara e grave condizione morbosa caratterizzata dalla compromissione del sistema nevoso autonomo e in particolare dei meccanismi di controllo automatico del respiro durante il sonno. La prevalenza stimata si aggira intorno ad 1 caso ogni 200.000 nati vivi. E' una malattia su base genetica ed il difetto, nel 90% dei casi, è rappresentato dalla mutazione eterozigote del gene PHOX-2B.*

## **2. Popolazione a cui rivolgersi (criteri di ingresso)**

*Sono i criteri clinici, strumentali o laboratoristici per applicare le procedure diagnostico-terapeutiche previste per arrivare a confermare o escludere la diagnosi. Nella pratica dovrebbero essere le condizioni cliniche in cui applicare il codice di esenzione R99.*

*Neonati o adulti (forme "late onset") che presentano una depressione respiratoria nel sonno con ipercapnia dovuta ad una ipoventilazione alveolare primitiva di natura centrale.*

## **3. Criteri diagnostici**

*Criteri di diagnosi che si ritiene debbano essere soddisfatti per effettuare un'esenzione per malattia rara*

### **ELEMENTI CLINICI**

*Ipoventilazione centrale solo durante il sonno o, meno frequentemente, ipoventilazione globale (sia in sonno che in veglia)*

### **DATI LABORATORISTICI**

*Ipercapnia all'esame emogasanalitico*

### **ELEMENTI STRUMENTALI**

*Polisonnografia caratterizzata da apnee, ipopnee, ipossiemie e ipercapnia*

### **ELEMENTI GENETICI/BIOLOGIA MOLECOLARE**

*Il gene PHOX-2B è costituito da tre esoni. A livello dell'esone 3 sono contenute due aree di replicazione dell'alanina costituite da 9 e 20 residui rispettivamente. La mutazione più frequente del gene comporta l'inserzione di un numero variabile di residui di alanina a livello della seconda area di replicazione dell'alanina: Polyalanine repeat expansion mutations (PARMs), in numero compreso tra 24 e 33. Le mutazioni che non coinvolgono espansioni di alanina (delezioni) vengono definite "Non Polyalanine Repeat Expansion Mutations" (NPARMs). L'alterazione genetica nella maggior parte dei casi si manifesta come mutazione "de novo", mentre negli altri è trasmessa, da genitori asintomatici, come carattere autosomico a dominanza incompleta, come mosaicismo somatico o mosaicismo della linea germinale.*



ULTERIORI ELEMENTI (NON ESSENZIALI PER LA DIAGNOSI)

*Ritardata emissione di meconio ed elevata sudorazione durante il sonno*

CONDIZIONI CLINICHE CORRELATE CON LA PATOLOGIA IN OGGETTO (DA NON CERTIFICARE) *Megacolon agangiare, alterazioni oculari, tumori della cresta neurale*

#### 4. Criteri terapeutici

##### TERAPIE MEDICHE

*Non esistono attualmente farmaci utilizzabili per il trattamento di questa patologia*

##### INTERVENTI CHIRURGICI

*Impianto chirurgico di pacemaker diaframmatici.*

*L'impiego dei pacemaker diaframmatici è attualmente riservato ai pazienti con ipoventilazione globale cioè con dipendenza di 24 ore/die dalla ventilazione meccanica. Il fine è quello di garantire a questi pazienti una maggiore autonomia durante il giorno ventilandoli con il pacemaker. Nel sonno invece viene consigliato l'utilizzo della ventilazione meccanica per offrire al nervo frenico un periodo di riposo elettrico. Ci sono pazienti che pur presentando la forma classica, con dipendenza solo notturna dal ventilatore, preferiscono il pacing diaframmatico. Il pacemaker diaframmatico è costituito da una parte impiantata chirurgicamente (receivers e cavi di connessione ai nervi frenici) ed una esterna (transmitter e antenne). L'impulso generato dal transmitter viene condotto lungo le antenne che vengono posizionate intorno ai receiver durante il pacing. Dai receiver parte l'impulso che, condotto lungo i cavi, stimola i nervi frenici, provocando la contrazione del diaframma.*

##### TERAPIA VENTILATORIA

*Ventilazione non invasiva a pressione positiva (NIPPV):*

*Fornisce il supporto respiratorio su due livelli tramite una pressione di picco inspiratorio ed una di fine espirazione.*

*La ventilazione viene erogata tramite maschere (nasali, oro-nasali o facciali).*

*Ventilazione Meccanica Invasiva (VMI):*

*In questa modalità il paziente viene ventilato per via tracheostomica.*

#### 5. Aspetti assistenziali

*Prevista invalidità civile (età adulta) SI*

*Prevista indennità integrativa (età pediatrica) SI*

*Su richiesta del paziente e/o dei caregiver è previsto supporto psicologico.*

*Transizione pediatrico/adulto: nel percorso assistenziale è previsto l'intervento di medici dell'adulto per effettuare la transizione. Il nostro sistema assistenziale attualmente prevede che anche i pazienti maggiorenni vengano ricoverati presso la nostra struttura ed effettuino i controlli cardiologici, pneumologici e odontostomatologici presso l'AOU Careggi.*



## 6. Controlli/monitoraggio

### ELENCO DEGLI ESAMI/VISITE DA PROPORRE AL PAZIENTE DURANTE IL FOLLOW-UP CLINICO

*Nella gestione del paziente affetto da CCHS si rende necessario un attento e rigoroso follow-up condiviso e coordinato dagli specialisti del centro di riferimento, con il pediatra di famiglia e la famiglia stessa.*

*Il pediatra di famiglia dovrebbe valutare questi bambini mensilmente durante i primi 4 anni di vita, prestando particolare attenzione agli aspetti auxologici, all'acquisizione del linguaggio ed allo sviluppo psicomotorio.*

*I controlli periodici da effettuare al follow-up in un setting assistenziale ospedaliero specialistico in regime di ricovero ordinario, suddivisi per genotipo, sono riportati in tabella.*

### ASPETTI ESSENZIALI NELLA VALUTAZIONE INIZIALE E NEL MONITORAGGIO DEL PAZIENTE

- *Profilo genetico*
- *Familiarità*
- *Tipo di supporto ventilatorio*
- *Presenza di aritmie cardiache*
- *Presenza di tumori della cresta neurale*
- *Presenza di megacolon agangliare (Morbo di Hirschsprung)*
- *Presenza di compromissione neuro-psicologica*

<b>Esami da effettuare in base al genotipo PHOX2B per la sindrome CCHS e condizioni associate</b>			
<i>Genotipo</i>	<i>Esami da effettuare annualmente nei bambini di età &gt;3aa e ogni 6 mesi nei bambini di età &lt; 3aa</i>	<i>Valutazione per morbo di Hirschsprung: comprendente la biopsia rettale da effettuare solo alla nascita</i>	<i>Esami per tumori della cresta neurale</i>
20/24-20/25	Vedi elenco esami		
20/26	Vedi elenco esami	Vedi elenco esami	
20/27	Vedi elenco esami	Vedi elenco esami	
20/28-20/33	Vedi elenco esami	Vedi elenco esami	Rx torace ed ecografia addominale
NPARMS	Vedi elenco esami	Vedi elenco esami	Rx torace ed ecografia addominale. Dosaggio delle catecolamine urinarie ogni tre mesi per i primi due anni, successivamente ogni sei mesi fino all'età di sette anni.



<b>ELENCO DEGLI ESAMI</b>	<b>Note</b>
1. Polisonnografia	
2. Controllo setting ventilatorio	
3. Endoscopia respiratoria	<i>L'endoscopia respiratoria di routine non è indicata.</i>
	<i>Si raccomanda di eseguirla nei seguenti casi:</i>
	- <i>Prima della eventuale rimozione della cannula</i>
	- <i>In presenza di sintomatologia (sanguinamento, breath holding spells, cianosi o desaturazioni all'atto della sostituzione, dolore, asma, infezioni ricorrenti, intolleranza alla valvola fonatoria o alla chiusura della cannula, cambiamento del timbro vocale)</i>
	- <i>Nei primi due anni dopo la tracheostomia</i>
	- <i>In pazienti con anomalie delle vie aeree</i>
4. Valutazione neurocomportamentale da effettuare al primo ricovero e successivamente se indicata	
5. Valutazione pneumologica da effettuare al primo ricovero e successivamente se indicata	
6. Valutazione fisioterapica respiratoria e logopedica se indicata	
7. Valutazione cardiologica	<i>Esame Holter cardiaco di 48/72h ed ecocardiografia</i>
8. Valutazione gastroenterologica se indicata	
9. Valutazione oculistica	
10. Valutazione endocrinologica se indicata	
11. Valutazione odontoiatrica	<i>Da effettuarsi nei pazienti sottoposti a ventilazione non invasiva (NIPPV) che presentano dismorfismi del volto. I controlli ortodontici e maxillo-facciali andranno personalizzati secondo le esigenze del caso</i>
12. Valutazione maxillo-facciale	
13. Esami ematochimici	
14. Valutazione radiologica ed	



<i>ecografica se indicata</i>	
<i>15. Valutazione audiologica</i>	<i>Mediante screening uditivo di II livello emissioni otoacustiche da stimoli transienti (TEOAE) e potenziali evocati uditivi di tipo automatico (AABR) entro i 3 mesi di vita, o potenziali evocati uditivi (ABR) con ricerca di soglia entro i 6 mesi di vita, o con esame audiometrico comportamentale infantile ed impedenzometria.</i>

#### ELENCO INDICATORI DI PROCESSO E DI ESITO

Numero di controlli previsti in base all'età /numero di controlli effettuati

Numero di esami previsti in base al genotipo /numero di esami eseguiti

Numero di ricoveri ordinari/numero di ricoveri in terapia intensiva/anno

#### **7. Associazioni coinvolte**

*Associazione Italiana per la Sindrome da Ipoventilazione Centrale Congenita o Sindrome di Ondine (A.I.S.I.C.C.)*

*www.sindromediondine.it*

#### **8. Ulteriori informazioni**

CRR/Ambulatori dedicati

*Il Centro per i Disturbi Respiratori nel Sonno (AOU Meyer) dal 04 Ottobre 2013 è stato individuato come struttura specialistica per la gestione clinica della CCHS.*

#### **9. Estensori del documento (componenti del gruppo di lavoro)**

*Professionista Raffaele Piumelli AOU Meyer*

*Professionista Niccolò Nassi AOU Meyer*

*Professionista Marta Peruzzi AOU Meyer*

*Professionista Carola- Maria Ernst AOU Meyer*

*Professionista Cinzia Arzilli AOU Meyer*

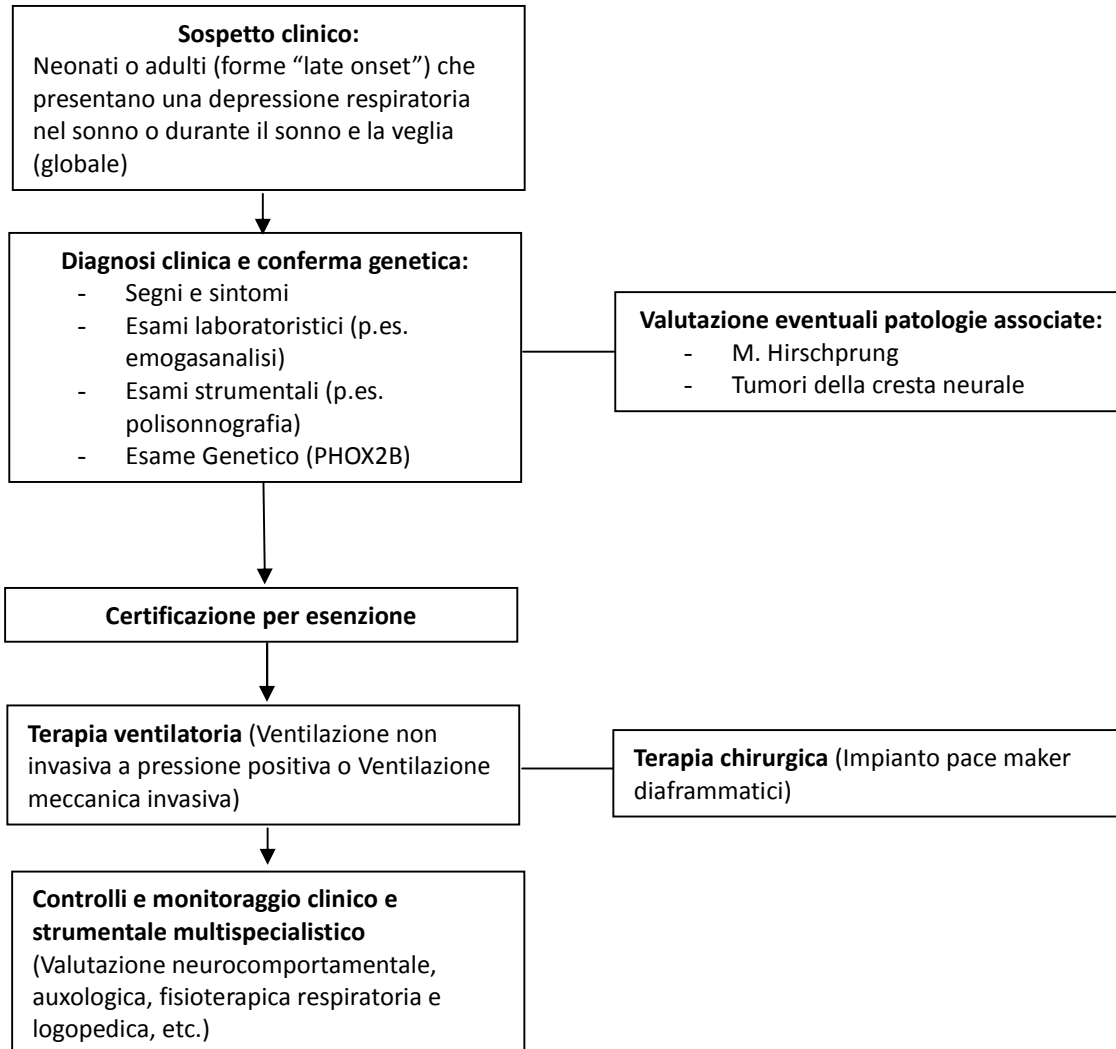
*Professionista Federico Lavorini AOU Careggi*

*Professionista Giuseppe Barletta AOU Careggi*

*Professionista Franco Amunni AOU Careggi*



## 10. Algoritmo



## 11. Elenco strutture coinvolte e ruoli

### **Premessa**

*Gli specialisti da coinvolgere nel percorso multidisciplinare sono i seguenti: pediatra, neonatologo, broncopneumologo, neurochirurgo, neurologo, neuropsichiatra infantile, psicologo, radiologo, cardiologo, chirurgo maxillo-facciale, ortodontista, endoscopista respiratorio, gastroenterologo, oncoematologo, oculista, chirurgo pediatra, fisioterapista respiratorio, logopedista, audiologo.*

*Nel gruppo multidisciplinare è necessaria la presenza di uno o più professionisti esperti in ventilazione meccanica e polisonnografia, nonché di medici dell'adulto per effettuare la necessaria transizione.*



## **1. Diagnosi**

- *SOSA Disturbi Respiratori nel Sonno e SIDS, AOU Meyer. Raffaele Piumelli.: Responsabile di struttura.*
- *Struttura Complessa di Genetica Molecolare e Citogenetica Laboratorio di Genetica Molecolare, IRCCS Istituto G. Gaslini. Isabella Ceccherini. Responsabile di struttura.*

## **2. Certificazione per esenzione/Completamento Diagnostico**

- *SOSA Disturbi Respiratori nel Sonno e SIDS, AOU Meyer. Raffaele Piumelli.: Responsabile di struttura.*

## **3. Controllo/monitoraggio**

- *SOSA Disturbi Respiratori nel Sonno e SIDS, AOU Meyer. Raffaele Piumelli: Responsabile di struttura.*
- *SOD Cardiologia Diagnostica, AOU Careggi. Giuseppe Antonio Barletta: Direttore di struttura.*
- *SODc di Pneumologia e Fisiopatologia Toracopolmonare, AOU Careggi. Federico Lavorini.: Direttore di struttura.*
- *SODc di Odontoiatria Speciale, AOU Careggi. Franco Amunni: Direttore di struttura.*
- *SOSA Broncopneumologia, AOU Meyer. Enrico Lombardi: Responsabile di struttura.*
- *Neurologia, AOU Meyer. Francesco Mari.: Dirigente Medico.*
- *Radiologia, AOU Meyer. Marzia Mortilla: Responsabile di struttura.*
- *Cardiologia, AOU Meyer. Luciano De Simone: Dirigente Medico.*
- *Maxillo-facciale, AOU Meyer. Giuseppe Spinelli: Responsabile di struttura.*
- *Ortodonzia, AOU Meyer. Pamela Armi: Odontoiatra.*
- *SOSA Tracheal team Endoscopia Respiratoria, AOU Meyer. Roberto Baggi: Responsabile di struttura.*
- *Gastroenterologia, AOU Meyer. Sara Naldini: Dirigente Medico.*
- *Oncoematologia, AOU Meyer. Annalisa Tondo: Dirigente Medico.*
- *Terapia Intensiva Neonatale/ SOSA Disturbi Respiratori nel Sonno e SIDS, AOU Meyer Carola Maria Ernst: Dirigente Medico.*
- *Oculistica, AOU Meyer. Barbara Zamma: Dirigente Medico.*
- *Chirurgia Pediatrica, AOU Meyer. Marco Ghionzoli: Dirigente Medico.*
- *Audiologia, AOU Meyer. Benedetta Bianchi: Responsabile di struttura.*
- *Fisioterapia, AOU Meyer. Laura Baroni: Responsabile di struttura.*

## **4. Terapia**

- *SOSA Disturbi Respiratori nel Sonno e SIDS, AOU Meyer. Raffaele Piumelli: Responsabile di struttura.*
- *SOSA Psicologia Ospedaliera Pediatrica, AOU Meyer. Rosanna Martin: Responsabile di struttura.*
- *SOD Cardiologia Diagnostica, AOU Careggi. Giuseppe Antonio Barletta: Direttore di struttura.*
- *SODc Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica Malattie dell'apparato respiratorio AOU Careggi. Federico Lavorini: Direttore di struttura.*
- *SODc di Odontoiatria Speciale, AOU Careggi. Franco Amunni: Direttore di struttura.*
- *SOSA neurochirurgia funzionale ed epilessia, centro spina bifida, AOU Meyer. Flavio Giordano: Responsabile di struttura.*
- *Neurologia, AOU Meyer. Francesco Mari: Dirigente Medico.*
- *Cardiologia, AOU Meyer. Luciano De Simone: Dirigente Medico.*
- *Maxillo-facciale, AOU Meyer. Giuseppe Spinelli: Responsabile di struttura.*
- *Ortodonzia, AOU Meyer. Pamela Armi: Odontoiatra.*



- *SOSA Tracheal team Endoscopia Respiratoria, AOU Meyer. Roberto Baggi: Responsabile di struttura.*
- *Oncoematologia, AOU Meyer. Annalisa Tondo: Dirigente Medico.*
- *Oculistica, AOU Meyer. Barbara Zamma: Dirigente Medico.*
- *Chirurgia Pediatrica, AOU Meyer. Marco Ghionzoli: Dirigente Medico.*
- *Audiologia, AOU Meyer. Benedetta Bianchi: Responsabile di struttura.*
- *Fisioterapia, AOU Meyer. Laura Baroni: Responsabile di struttura.*

## 12. Bibliografia essenziale

- Amiel, J., Laudier, B., Attié-Bitach, T., Trang, H., de Pontual, L., Gener, B., ... & Vekemans, M. (2003). Polyalanine expansion and frameshift mutations of the paired-like homeobox gene PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome. *Nature genetics*, 33(4), 459.
- Di Lascio, S., Benfante, R., Di Zanni, E., Cardani, S., Adamo, A., Fornasari, D., ... & Bachetti, T. (2018). Structural and functional differences in PHOX2B frameshift mutations underlie isolated or syndromic congenital central hypoventilation syndrome. *Human mutation*, 39(2), 219-236.
- Haddad, G. G., Mazza, N. M., Defendini, R., Blanc, W. A., Driscoll, J. M., Epstein, M. A., ... & Mellins, R. B. (1978). Congenital failure of automatic control of ventilation, gastrointestinal motility and heart rate. *Medicine*, 57(6), 517-526.
- Harper, R. M., Kumar, R., Macey, P. M., Harper, R. K., & Ogren, J. A. (2015). Impaired neural structure and function contributing to autonomic symptoms in congenital central hypoventilation syndrome. *Frontiers in neuroscience*, 9, 415.
- Ize-Ludlow, D., Gray, J. A., Sperling, M. A., Berry-Kravis, E. M., Milunsky, J. M., Farooqi, I. S., ... & Weese-Mayer, D. E. (2007). Rapid-onset obesity with hypothalamic dysfunction, hypoventilation, and autonomic dysregulation presenting in childhood. *Pediatrics*, 120(1), e179-e188.
- Katz, E. S., McGrath, S., & Marcus, C. L. (2000). Late-onset central hypoventilation with hypothalamic dysfunction: A distinct clinical syndrome. *Pediatric pulmonology*, 29(1), 62-68.
- Mellins, R. B., Balfour, H. H., Turino, G. M., & Winters, R. W. (1970). Failure of automatic control of ventilation (Ondine's curse): report of an infant born with this syndrome and review of the literature. *Medicine*, 49(6), 487-504.
- Patwari, P. P., & Wolfe, L. F. (2014). Rapid-onset obesity with hypothalamic dysfunction, hypoventilation, and autonomic dysregulation: review and update. *Current opinion in pediatrics*, 26(4), 487-492.
- Trang, H., Brunet, J. F., Rohrer, H., Gallego, J., Amiel, J., Bachetti, T., ... & Weese-Mayer, D. E. (2014). Proceedings of the fourth international conference on central hypoventilation. *Orphanet journal of rare diseases*, 9(1), 194.
- Trang, H., Laudier, B., Trochet, D., Munnich, A., Lyonnet, S., Gaultier, C., & Amiel, J. (2004). PHOX2B gene mutation in a patient with late-onset central hypoventilation. *Pediatric pulmonology*, 38(4), 349-351.
- 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.
- Weese-Mayer, D. E., Rand, C. M., Zhou, A., Carroll, M. S., & Hunt, C. E. (2016). Congenital central hypoventilation syndrome: a bedside-to-bench success story for advancing early diagnosis and treatment and improved survival and quality of life. *Pediatric research*, 81(1-2), 192.