

Laboratorinė medicina.  
2018, t. 20, Nr. 1(77), p. 54–57.

# Prader–Willi sindromas ir kvėpavimo funkcijos sutrikimas: Vaikų ligoninės patirtis ir atvejo aprašymas

Paulius Kalibatas<sup>1,2</sup>  
Rimvydas Ivaškevičius<sup>1,2</sup>  
Sigita Petraitienė<sup>1,2</sup>

## Santrauka

**Įvadas.** Prader–Willi sindromas (PWS) yra genetinis sindromas, sukeliantis endokrininius, neurologinius, metabolinius pažeidimus bei elgesio problemas. Dėl šių pakitimų dažnai ryškėja kvėpavimo funkcijos sutrikimai. Dažniausiai pasitaikantis miego sutrikimas yra obstrukcinė miego apnėja, kuri vyrauja net ir nesant didelio nutukimo. Tačiau ir būdraujant plaučiai nėra pakankamai ventiliuojami dėl įgimtos raumenų hipotonijos, kvėpavimo raumenų silpnumo, skoliozės ar kifoskoliozės bei dažnai pasitaikančio nutukimo. Taip pat pacientų, sergančių PWS, viršutinių kvėpavimo takų spindis miegant yra mažesnis. Žinoma, kad jis mažėja dėl kvėpavimo raumenų hipotonijos, specifinių veido bruožų ir kartais dėl adenoidų ir tonzilių hipertrofijos. Siekiant sumažinti kvėpavimo sutrikimų miegant dažnį, rekomenduojama atlikti adenotomiją, spręsti dėl pastovaus teigiamo slėgio neinvazinės ventiliacijos terapijos (CPAP) tikslingumo.

**Metodai** – atvejo aprašymas ir trumpa literatūros apžvalga.

**Atvejo aprašymas.** Mūsų aprašomam Prader–Willi sindromu sergančiam pacientui obstrukcinė miego apnėja diagnozuota 12 metų amžiuje. Atlikus polisomnografiją nustatytas apnėjos ir hipopnėjos indeksas – 159, vyrauja obstrukcinė miego apnėja, REM miegas neregistruotas. Pritaikius gydymą pastovaus teigiamo slėgio neinvazine ventiliacija, pacientui išnyko dienis mieguistumas, jis pradėjo laikytis dietos ir per mėnesį nuo gydymo pradžios nepriaugo svorio. Šiame straipsnyje aprašome problemas, su kuriomis susidūrėme pradėję gydyti berniuką.

**Išvados.** Pacientams, turintiems obstrukcinę miego apnėją, reikia pasiruošti įveikti tiek medicininės, tiek nemedicininės CPAP terapijos kliūtis. Žinome, kad tik įveikę visus sunkumus galime padėti pacientams pagerinti savo gyvenimo kokybę.

**Reikšminiai žodžiai:** Prader–Willi sindromas, kvėpavimo sutrikimai miegant, reta liga, obstrukcinė miego apnėja.

<sup>1</sup>Vaikų ligoninė, VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų filialas  
Children's Hospital, Affiliate of Vilnius University Hospital Santaros Klinikos

<sup>2</sup>Vilniaus universitetas Medicinos fakultetas, Klinikinės medicinos instituto Vaikų ligų klinika  
Vilnius University, Faculty of Medicine, Institute of Clinical Medicine, Clinic of Children's Diseases  
El. paštas: kalibataspaulius@gmail.com

**P**rader–Willi sindromas (PWS) yra daugiasistemė liga, kurios dažnis siekia nuo 1:10 000 iki 1:30 000 naujagimių. PWS būdingas skirtingų organų sistemų (endokrininių, nervų, metabolinių, kvėpavimo ir kt.) pažeidimas. Jį sukelia 15q11.2–q13 esančių genų ekspresijos

nebuvimas, dažniausiai dėl šių genų delecijos, ir kyla endokrininių, neurologinių, metabolinių, kvėpavimo bei elgesio sutrikimų [1, 2].

Vaikai, turintys PWS sindromą, yra žemo ūgio, kresni, trumpomis galūnėmis, specifinių veido bruožų (žema kakta, plona viršutinė lūpa ir kt.),

turi mokymosi sunkumų, elgesio sutrikimų. Jau naujagimystėje išryškėja hipotonusas, valgymo sutrikimai. Hipotonija yra centrinės kilmės, todėl jei dėl jos yra atliekama raumens biopsija – galima matyti tik nespecifinius pakitimus arba tiesiog normalų raumeninį audinį. Vaikui augant raumenų tonusas šiek tiek didėja, tačiau dažniausiai visą gyvenimą išlieka sumažėjęs. Atsiliekanti raida yra būdinga absoliučiai daugumai PWS pacientų. Sutrinka fizinė, pažintinė bei kalbos raida. Suaugusieji dažniausiai turi ribinį ar lengvą protinį atsilikimą, kartais – vidutinį. Elgesio sutrikimus sukelia ne vien protinis atsilikimas. PWS dar yra būdingi neigiamų emocijų protrūkiai, kompulsyvumas, užsispyrimas, didelis pasipriešinimas rutinos keitimui, kuris taip pat yra būdingas ir autizmo spektro sutrikimams [2].

Hipogonadizmas pasireiškia lytinių organų hipoplazija (vyrams maža varpa ir (ar) kapšelis, kriptorchizmas, moterims – klitorio ir lytinių lūpų sumažėjimas, oligo- ar amenorėja) bei atsiliekančiu ar nesibaigusiu brendimu paauglystėje. Dažniausiai šie pacientai būna nevaisingi. Atsiliekanti raida, hiperfagija, sumažėjęs kalorijų poreikis ir vėmimo refleksas nesukeliamas persivalgius sukelia didelio laipsnio nutukimą. Kalorijų poreikis yra sumažėjęs dėl sumažėjusios pagrindinės energijos apykaitos. PWS pacientų pagrindinė energijos apykaita yra iki 20 % mažesnė už tokio paties svorio sveikų individų ir, manoma, atsiranda dėl santykinai mažos liesosios raumenų masės. Hiperfagiją sukelia pogumburio veiklos sutrikimas, kuris pasireiškia sotumo jausmo stoka [3]. Suvalgomų kalorijų ribojimas yra svarbiausias nutukimo prevencijos veiksnys, nes tokie asmenys patys negali reguliuoti suvalgomo maisto kiekio ir visada nori dar daugiau.

Žemas ūgis kartais gali būti pastebimas jau ankstyvoje vaikystėje, tačiau beveik visada pasireiškia iki paauglystės. Kadangi PWS pacientų kraujyje randama sumažėjusi augimo hormono koncentracija, rekomenduojamas gydymas augimo hormonu. Pastebėta, kad daug pacientų, gydomų augimo hormonu, turi mažesnę riebalinio audinio masę, didesnę liesąją raumenų masę, aukštesnį ūgį, mažesnę kūno masės indeksą ir net yra ramesnio elgesio paauglystės metu [2, 4]. Mažas ūgis, kūdikių hipotonija, hiperfagija, nutukimas pastebimi jau ankstyvoje vaikystėje, o lytinio brendimo ir pažintinių funkcijų sutrikimai išryškėja vėliau. Taip pat su amžiumi ryškėja mieguistumas dieną. Tai skiria-

masis PWS ir kitų sindromų, kuriems būdingas sutrikęs intelektas, požymis. Mieguistumas dieną trikdė vaikų kasdienę veiklą, sunkina jų priežiūrą. Patologijos mechanizmas nėra iki galo aiškus, tačiau tam turi įtakos obstrukcinė miego apnėja bei sutrikusi pogumburio funkcija [5, 6]. Taip pat žinoma, kad gydymas augimo hormonu neturi įtakos miego apnėjų dažniui ir sunkumui [7]. Gydymą augimo hormonu rekomenduojama pradėti dar nesant nutukimo dėl padidėjusios galimos staigios mirties rizikos. Pirmasis staigios mirties atvejis gydant augimo hormonu užfiksuotas dar 2002 m., tačiau vėliau pastebėta, kad jų buvo ir daugiau. Nepaisant padidėjusios staigios mirties rizikos, nenutukusių PWS sergančių pacientų, gydomų augimo hormonu, bendra mirties rizika per metus vis tiek yra mažesnė nei negydomų [8, 9]. Pradėjus gydymą augimo hormonu, didžiausia mirties rizika yra per pirmuosius tris mėnesius [10].

Taigi, nepriklausomai nuo amžiaus, daugumai PWS pacientų dažniau nei bendrai populiacijai būdingi kvėpavimo sutrikimai miegant: obstrukcinė ir centrinė miego apnėja, hipoventiliacijos sindromas miegant, pakitusi miego fazių struktūra, sutrikusi REM miego stadija [2, 11]. PWS pacientams dažniausiai pasitaikantis kvėpavimo sutrikimas miegant yra obstrukcinė miego apnėja [12]. Tačiau net ir būdraujant jų plaučiai nėra pakankamai ventiliuojami dėl įgimtos raumenų hipotonijos, kvėpavimo raumenų silpnumo, skoliozės ar kifoskoliozės bei dažnai pasitaikančio nutukimo [13]. Nutukimas šiems vaikams išprovokuoja nutukimo hipoventiliacijos sindromą [6]. Tyrimas, kurio metu stebėti 88 PWS pacientai, parodė, kad apie pusę tirtų vaikų turėjo obstrukcinę miego apnėją, tačiau svarbu paminėti, kad obstrukcijos sunkumas nekoreliavo nei su amžiumi, nei su kūno masės indeksu. Tai rodo, kad įgimti veido bruožai ar sindromui būdinga hipotonija gali turėti didesnės įtakos obstrukcinės miego apnėjos išsivystymui nei vien nutukimas [14].

Vaikai, sergantys PWS, neadekvačiai reaguoja į hipoksiją. Tyrimo duomenimis, vaikams, kvėpavusiems oru, kuriame yra 14 % deguonies, tachipnėja, kuri būtų būdinga sveikiems vaikams, nepasireiškė, tačiau padidėjo minutinis kvėpavimo tūris, kai kvėpavo 100 % koncentracijos deguonimi. Taip pat pastebėta, kad adekvataus atsako į hiperkapniją neturi tik nutukę PWS sergantys vaikai. Padidėjus anglies dvideginio koncentracijai veniniame kraujyje, sveiki ir nenutukę PWS sergantys vaikai pradėdavo tan-

kiau kvėpuoti. Ši normali reakcija į hiperkapniją būdavo prislopinta nutukusiems PWS sergantiems vaikams [15–17].

Geriausias metodas kvėpavimo sutrikimams identifikuoti miegant yra polisomnografija. Tačiau, nesant galimybių atlikti šio tyrimo, viena iš galimų alternatyvų yra naktinė pulsoksimetrija. Matuojami pulso ir oksihemoglobino saturacijos pokyčiai naktį, kad būtų galima identifikuoti desaturacijos epizodus miego metu. Vieno tyrimo duomenimis, toks metodas gali turėti iki 97 % teigiamos prognozės vertės [18, 19].

Pacientų, sergančių PWS, viršutinių kvėpavimo takų spindis miegant mažėja dėl kvėpavimo raumenų hipotonijos, specifinių veido bruožų ir kartais dėl adenoidų ir tonzilių hipertrofijos [10]. Adenotonzilektomija yra efektyvus obstrukcinės miego apnėjos gydymo metodas PWS sergantiems vaikams, kurie turi adenoidų ir tonzilių hipertrofiją. Tyrimai rodo, kad adenotonzilektomija gali sumažinti apnėjos ir hipopnėjos indeksą (AHI) ir naktinės desaturacijos dažnį. Po operacijos reikėtų atlikti pakartotinę polisomnografiją, nes dėl kitų PWS turimų rizikos veiksnių, pavyzdžiui, raumenų hipotonijos ir kitų, kai kuriems PWS pacientams obstrukcinė miego apnėja išlieka net ir po sėkmingai atliktos adenotonzilektomijos. Tuomet rekomenduojama spręsti dėl pastovaus teigiamo slėgio neinvazinės ventiliacijos (angl. *continuous-positive-airway pressure*, CPAP) terapijos tikslingumo. Viršutinių kvėpavimo takų raumenų hipotonija taip pat padidina velofaringinės disfunkcijos riziką, todėl po adenotonzilektomijos gali būti reikalinga pakartotinė chirurginė intervencija [11].

## ATVEJO APRAŠYMAS

Į vaikų pulmonologijos ir alergologijos skyrių atvykęs 12 metų berniukas skundėsi nevisaverčiu miegu, mieguistumu dieną.

Paciento mama nėštumo metu persirgo ūmine viršutinių kvėpavimo takų infekcija, diagnozuotas polihidramnionas, vaisiaus judesiai buvo silpni. Nuo gimimo vaikui išlieka ryški hipotonija, padidėjęs sąnarių judrumas, atsiliekanti raida, vėliau diagnozuotas lengvas protinis atsilikimas.

Prieš atvykstant į ligoninę, mama buvo pastebėjusi miegančio vaiko trumpalaikius kvėpavimo sustojimus. Per paskutinius metus vaikas priaugdavo po 10–15 kg per metus. Atvykęs į ligoninę svėrė 105 kg.

Atlikus polisomnografiją pastebėta, kad miego efektyvumas siekia 16 %, apnėjos ir hipopnėjos indeksas – 159, vyrauja obstrukcinė apnėja ir hipopnėja, nustatytos pavienės mišrios apnėjos. Atliekant pulsoksimetriją deguonies saturacijos kritimas siekė iki 59 %. REM (*rapid eye movement*) miegas neregistruotas.

Vaikas konsultuotas otorinolaringologų. Jam rekomenduota adenotomizacija, tačiau gydytojų konsiliumas nusprendė, kad dėl galimų komplikacijų po narkozės pirma reikėtų mažinti vaiko svorį ir tik vėliau atlikti chirurginę intervenciją.

CPAP režimu slėgis kvėpavimo takuose titruotas, padidintas iki 12 cm H<sub>2</sub>O. Pacientas tokį slėgį toleravo gerai, nakties metu registruoti SpO<sub>2</sub> kritimai iki 86 % be ilgalaikės apnėjos epizodų. Išnyko diurninis mieguistumas. Berniukas išrašytas į namus su CPAP aparatu. Per mėnesį, taikant CPAP terapiją, paciento svoris nedidėjo.

## DISKUSIJA

Tinkamos medicininės įrangos parinkimas ir tinkamų parametrų nustatymas yra tik pusė viso darbo nusprendus pradėti taikyti CPAP terapiją obstrukcinei miego apnėjai gydyti. Šiuo atveju, nutarus pradėti CPAP terapiją, atsirado nenumatytų kliūčių. Iš pradžių pacientas labai sunkiai toleravo kvėpavimą per kaukę, todėl dvi dienas užtruko vien paciento prisitaikymas prie kvėpavimo su kauke. Palaipsniui buvo didinamas ekspozicijos laikas, kol pacientas įprato prie kaukės ir galėjo atsigulti prijungtas prie CPAP įrangos. Kaukės, kurios buvo patogios ventiliuojant nedideliu slėgiu, tapo nepatogios padidinus slėgį. Pradėjus ventiliaciją namuose ir nepakankamai sandariai sujungus visas jungtis, padidėjo įrangos vibracija. Ji sukėlė didžiulį diskomfortą pacientui ir sumažino jo norą toliau gydytis šiuo būdu dėl prisimenamo diskomforto net ir išnykus vibracijai.

Tinkamo CPAP slėgio titravimas iškart po polisomnografijos yra tik

darbo pradžia, o ne pabaiga. Pastebėta, kad jau po 2–3 mėnesių nuo gydymo CPAP pradžios reikia dar kartą titruoti slėgį, nes beveik pusei pacientų ji reikia padidinti, o kas dešimtam – sumažinti [20]. Nesant normalių reakcijų į hipoksiją ir hiperkapniją, kyla didelių sunkumų palaikyti normalią deguonies ir anglies dvideginio koncentraciją kraujyje [15, 16].

Suprantama, kad norint pasiekti didžiausio patogumo pacientui lygi reikia palaikyti kuo mažesnį slėgį kvėpavimo takuose, kuris dar būtų veiksmingas išvengiant obstrukcinių miego apnėjų.

Mūsų pacientas gerai toleravo padidintą slėgį kvėpavimo takuose, tačiau toks slėgis tinka ne visiems. Kai kurie pacientai jį labai blogai toleruoja. Ištyrus 66 pacientus pastebėta, kad dauguma pacientų, kuriems nepavyko pasiekti patenkinamų rezultatų arba kurie negali toleruoti didelio CPAP slėgio, gerai pakelia gydymą neinvazinės ventiliacijos įranga „Bilevel-auto“ [21]. CPAP terapija yra naudinga ne tik pacientų mieguistumui mažinti, bet ir gyvenimo kokybei, apsitarnavimui bei fizinėms galimybėms gerinti [22].

Kvėpavimo funkciją miegant padeda pagerinti ne tik CPAP terapija, bet ir adenotomizacija [10, 11]. Tačiau bendroji neįtraukti labai nutukusiems pacientams lemia didelę perioperacinių bei pooperacinių komplikacijų bei mirtingumo riziką [23]. Todėl rekomenduojama numesti svorio, kad nutukimas būtų bent vidutinis, šitaip sumažinant operacijos riziką ir padidinant galimą naudą pačiam pacientui.

## IŠVADOS

Pacientams, turintiems obstrukcinę miego apnėją, reikia pasirengti įveikti tiek medicininės, tiek nemedicininės CPAP terapijos taikymo kliūtis. Tik įveikę visus sunkumus galime padėti savo pacientams pagerinti gyvenimo kokybę. ♦

Gauta: 2018 02 10  
Priimta spaudai: 2018 03 12

## LITERATŪRA

1. Heksch R, Kamboj M, Anglin K, Obrynba K. Review of Prader-Willi syndrome: the endocrine approach. *Transl Pediatr* 2017; 6(4): 274–85.
2. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genetics in Medicine* 2011; 14: 10.
3. Butler MG, Theodoro MF, Bittel DC, Donnelly JE. Energy expenditure and physical activity in Prader-Willi syndrome: comparison with obese subjects. *Am J Med Genet A* 2007; 143a(5): 449–59.
4. Eiholzer U, Nordmann Y, L'Allemand D. Fatal outcome of sleep apnoea in PWS during the initial phase of growth hormone treatment. A case report. *Horm Res* 2002; 58 (Suppl 3): 24–6.
5. Camfferman D, McEvoy RD, O'Donoghue F, Lushington K. Prader-Willi syndrome and excessive daytime sleepiness. *Sleep Med Rev* 2008; 12(1): 65–75.
6. Cataletto M, Angulo M, Hertz G, Whithman B. Prader-Willi syndrome: A primer for clinicians. *Int J Pediatr Endocr* 2011; 2011(1): 12.
7. Tauber M, Diene G, Molinas C, Hebert M. Review of 64 cases of death in children with Prader-Willi syn-

## Summary

### PRADER-WILLI SYNDROME AND SLEEP DISORDERED BREATHING: EXPERIENCE IN CHILDREN'S HOSPITAL AND A CASE REPORT

Paulius Kalibatas, Rimvydas Ivaškevičius, Sigita Petraitienė

**Introduction.** Prader-Willi syndrome (PWS) is a complex multisystem genetic disorder with neurologic, metabolic, endocrine and behavioral disturbances. The usual consequence of this is numerous respiratory disorders, most of the times it is obstructive sleep apnoea even without severe obesity. Even during the day lungs are not sufficiently ventilated. This occurs because of congenital muscular hypotonia, failing respiratory muscles, scoliosis, kyphoscoliosis or frequently – obesity. Also, those patients have smaller upper respiratory tract diameter, which turns into even smaller because of muscular hypotonia, specific facial features and sometimes adenoid or tonsillar hypertrophy. To reduce the incidence of sleep disordered breathing adenotonsillectomy is the first choice treatment, although it sometimes requires continuous positive airway pressure (CPAP) therapy.

**Methods:** case report and a short literature review.

**Case report.** We report a case of a patient with PWS. Obstructive sleep apnoea was diagnosed at the age of 12 years. Polisomnography revealed that apnoea-hypopnoea index was 159, obstructive sleep apnoea predominated all sleep disturbances. Rapid eye movement (REM) sleep was not observed. After starting non-invasive continuous positive airway pressure therapy patient started feeling better, daytime sleepiness disappeared, patient started a diet. A month after starting a therapy he has not gained any weight. We discuss any problems that we experienced starting treatment.

**Conclusion.** Only after overcoming all challenges we can help our patients raise their quality of life.

**Keywords:** Prader-Willi syndrome, sleep disordered breathing, rare disease, obstructive sleep apnoea.

- drome (PWS). *Am J Med Genet A* 2008; 146a(7): 881–7.
8. Wolfgram PM, Carrel AL, Allen DB. Long-term effects of recombinant human growth hormone therapy in children with Prader–Willi syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2013; 25(4): 509–14.
  9. Nordmann Y, Eiholzer U, l'Allemand D, Mirjanic S, Markwalder C. Sudden death of an infant with Prader–Willi syndrome – not a unique case? *Biol Neonate* 2002; 82(2): 139–41.
  10. Eiholzer U. Deaths in children with Prader–Willi syndrome. *Hormone Res Paediatr* 2005; 63(1): 33–9.
  11. Tan HL, Urquhart DS. Respiratory complications in children with Prader–Willi syndrome. *Paediatr Respir Rev* 2017; 22: 52–9.
  12. Canora A, Franzese A, Mozzillo E, Fattorusso V, Bocchino M, Sanduzzi A. Severe obstructive sleep disorders in Prader–Willi syndrome patients in southern Italy. *Eur J Pediatr* 2018. doi: 10.1007/s00431-017-3083-9.
  13. Gillett ES, Perez IA. Disorders of sleep and ventilatory control in Prader–Willi syndrome. *Diseases* 2016; 4(3): 23. doi: 10.3390/diseases4030023.
  14. Pavone M, Caldarelli V, Khirani S, Colella M, Ramirez A, Aubertin G, et al. Sleep disordered breathing in patients with Prader–Willi syndrome: A multicenter study. *Pediatr Pulmonol* 2015; 50(12): 1354–9.
  15. Gozal D, Arens R, Omlin KJ, Ward SL, Keens TG. Absent peripheral chemosensitivity in Prader–Willi syndrome. *J Appl Physiol* (1985) 1994; 77(5): 2231–6.
  16. Arens R, Gozal D, Omlin KJ, Livingston FR, Liu J, Keens TG, et al. Hypoxic and hypercapnic ventilatory responses in Prader–Willi syndrome. *J Appl Physiol* (1985) 1994; 77(5): 2224–30.
  17. Schluter B, Buschatz D, Trowitzsch E, Aksu F, Andler W. Respiratory control in children with Prader–Willi syndrome. *Eur J Pediatr* 1997; 156(1): 65–8.
  18. Kaditis A, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Pediatric OSAS: oximetry can provide answers when polysomnography is not available. *Sleep Med Rev* 2016; 27: 96–105.
  19. Brouillette RT, Morielli A, Leimanis A, Waters KA, Luciano R, Ducharme FM. Nocturnal pulse oximetry as an abbreviated testing modality for pediatric obstructive sleep apnea. *Pediatrics* 2000; 105(2): 405–12.
  20. Netzer NC, Juhász J, Hofmann M, Hohl K, Strohl KP, Kupper TE. The need for pressure changes in CPAP therapy 2–3 months after initial treatment: a prospective trial in 905 patients with sleep-disordered breathing. *Sleep Breath* 2011; 15(1): 107–12.
  21. Carlucci A, Ceriana P, Mancini M, Cirio S, Pierucci P, D'Artavilla Lupo N, et al. Efficacy of bilevel-auto treatment in patients with obstructive sleep apnea not responsive to or intolerant of continuous positive airway pressure ventilation. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2015; 11(9): 981–5.
  22. Zhao YY, Wang R, Gleason KJ, Lewis EF, Quan SF, Toth CM, et al. Effect of continuous positive airway pressure treatment on health-related quality of life and sleepiness in high cardiovascular risk individuals with sleep apnea: Best Apnea Interventions for Research (BestAIR) Trial. *Sleep* 2017; 40(4). doi: 10.1093/sleep/zsx040.
  23. Huschak G, Busch T, Kaisers UX. Obesity in anesthesia and intensive care. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013; 27(2): 247–60.