

1222•2022
800
ANNI



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Medicina e Chirurgia
Corso di Laurea in Infermieristica

Tesi di Laurea

ASSISTENZA INFERMIERISTICA AL PAZIENTE PEDIATRICO AFFETTO DA SINDROME DA IPOVENTILAZIONE CENTRALE CONGENITA (CCHS)

Relatore: Prof.ssa Anna Raffaello
Correlatore: Prof. Nazareno Paolocci

Laureanda: Marika Gomiero
Matricola: 1232322

Anno Accademico 2021/2022

ABSTRACT

Introduzione: la Sindrome da Ipoventilazione Centrale Congenita (CCHS, Congenital Central Hypoventilation Syndrome) è una condizione genetica molto rara a carico del sistema nervoso autonomo e influenza il controllo della respirazione. In particolare, i bambini affetti, solitamente durante il sonno, non reagiscono alle variazioni dei livelli di ossigeno e anidride carbonica nel sangue, presentando così una respirazione inadeguata, ragion per cui, nella stragrande maggioranza dei casi, necessitano di un supporto ventilatorio per le ore notturne e quindi di assistenza da parte di personale sanitario adeguatamente preparato.

Obiettivi: L'elaborato propone una riflessione su questa patologia, la cui patogenesi è ad oggi poco conosciuta, e sul ruolo dell'infermiere/a nel trattamento della stessa. Quest'ultimo/a, infatti, in prima persona offre assistenza, ma allo stesso tempo educa i caregivers del paziente. La composizione presente si concentra, inoltre, sull'impatto che la CCHS impone al bambino nel corso delle varie fasi della sua vita, a partire dal contesto sociale, per poi passare a quello della famiglia, responsabile della tutela della respirazione del figlio durante il riposo.

Materiali e Metodi: Il presente lavoro è stato svolto attraverso un'analisi della letteratura già esistente, selezionando articoli scientifici, la maggior parte dei quali in lingua inglese, e siti internet autorevoli, citati appositamente nella sezione bibliografica.

Risultati: Partendo dalla definizione della patologia, sono state descritte le varie modalità di ventilazione di supporto e il loro specifico follow-up. Successivamente viene descritta la vita del bambino in crescita, verso un livello di autonomia in crescendo nel tempo, a partire da dopo la diagnosi fino alla dimissione. In particolare, nel periodo scolastico, molto spesso questi bambini sono affiancati in aula da personale infermieristico preparato ad intervenire nelle situazioni d'emergenza. A domicilio, invece, sono monitorati durante il sonno dai genitori o, se necessario, da personale sanitario.

Conclusione: Una volta diventati adulti i pazienti hanno tendenzialmente un livello di indipendenza adeguato con una qualità di vita moderatamente compromessa; sebbene alcuni di loro rimangono con i genitori e la propria famiglia anche nell'età adulta, altri si affidano ad un partner che impara a prendersene cura oppure vivono in comunità per giovani adulti con disabilità diverse. Alcuni però, riescono a vivere anche da soli con un accompagnatore in visita durante le notti. Le donne possono portare avanti gravidanze dopo un'approfondita consulenza genetica, informandosi sui metodi disponibili di diagnosi prenatale e vivere una vita normale prestando sempre attenzione al loro sonno.

Key Words: CCHS, Sindrome di Ondine, Ventilazione Insufficiente, Supporto Ventilatorio, Assistenza Infermieristica

INDICE:

Introduzione	2
--------------------	---

CAPITOLO PRIMO

1.1 La sindrome da ipoventilazione centrale congenita (CCHS)	5
1.2 La maledizione di Ondina	6
1.3 Il significato di centrale e congenito	6
1.4 CCHS e genetica	7
1.5 La diagnosi di CCHS	8
1.6 CCHS e conseguenze	9

CAPITOLO SECONDO

2.1 Il supporto ventilatorio	11
2.2 Ventilazione a pressione positiva tramite tracheostomia	12
2.3 Ventilazione a pressione positiva tramite maschera	14
2.4 Stimolazione respiratoria del nervo frenico	15
2.5 Ventilazione a pressione negativa	17
2.6 Follow-up	19
2.6.1 Disturbi cardiovascolari	19
2.6.2 Disturbi digestivi	20
2.6.3 Disturbi oculari	22
2.6.4 Disturbi neurologici	23
2.6.5 Disturbi metabolici	24

CAPITOLO TERZO

3.1 Dopo la diagnosi	25
3.2 Dopo la dimissione	26
3.3 Vivere da Bambino Ondine	27
3.4 Raggiungere l'indipendenza	29
3.5 Situazioni cliniche che meritano particolare attenzione nei pazienti CCHS.....	29
3.6 Il ruolo dell'infermiere.....	30
3.7 Studi in prospettiva: problematiche che attendono una risposta	32

CONCLUSIONI	33
-------------------	----

BIBLIOGRAFIA	34
--------------------	----

INTRODUZIONE

La tesi ha come oggetto l'assistenza infermieristica al paziente pediatrico affetto dalla Sindrome da Ipoventilazione Centrale Congenita (CCHS, dall'acronimo inglese *Congenital Central Hypoventilation Syndrome*), anche conosciuta come Sindrome di Ondine, mito con il quale condivide la stessa sfortuna, la difficoltà respiratoria, principalmente durante il sonno. Le letture effettuate e l'esperienza maturata durante il periodo di tirocinio condotto al distretto sanitario di assistenza domiciliare al terzo anno di corso hanno accresciuto progressivamente il mio interesse e le mie motivazioni per l'argomento sopra citato. Approfondendo le mie conoscenze mi sono resa conto della moltitudine di problemi che questa sindrome porta con sé e dell'assistenza costante che necessita un bambino affetto da questa patologia.

Il mio elaborato è frutto di un'attenta e dettagliata ricerca bibliografica, che mi ha permesso di selezionare numerosi articoli scientifici, la maggior parte dei quali in lingua inglese.

Il lavoro di tesi prevede inizialmente la definizione di CCHS, facendo riferimento a siti web, dispense e articoli vari, parti integranti della bibliografia, definendo anche a grandi linee la storia della malattia, come è stata conosciuta in Italia, come è stata inizialmente trattata e le varie tipologie con cui si manifesta la Sindrome di Ondine, che attualmente sono riconosciute.

In secondo luogo, mi soffermerò sul test diagnostico di recente introduzione: infatti a partire dal 2003 è stato riconosciuto il gene responsabile della malattia.

Proseguendo, un breve excursus sulle comorbidità e i vari disturbi che la CCHS comporta a livello di altri apparati e sistemi. In particolare, al sistema cardiovascolare, digestivo, oculare, neurologico e metabolico, per poi approfondire le modalità ad oggi utilizzate per il supporto ventilatorio e il follow up che ne necessitano. Attualmente sono disponibili 4 alternative ventilatorie, tra cui la ventilazione a pressione positiva tramite tracheostomia, quella tramite maschera, la stimolazione respiratoria del nervo frenico e la ventilazione a pressione negativa (Figura 3). La ventilazione di supporto è permanente per questo tipo di patologia, senza possibilità di svezzamento ma in base alla gravità della patologia e alle sue evoluzioni nel tempo, tramite uno stretto e personale follow-up completo, il paziente potrà passare da un tipo di supporto ventilatorio all'altro, per raggiungere possibilmente un livello di autonomia maggiore.

L'ultimo capitolo invece approfondirà il tema dell'assistenza domiciliare ad un soggetto affetto. In particolare, si presterà attenzione al definire quale ruolo occupi l'infermiere a domicilio in questo contesto, quali siano i rischi principali da non sottovalutare e come il bambino e i genitori nel tempo possano acquisire maggiore autonomia fino a raggiungere un discreto livello di indipendenza. Non appena ricevuta la diagnosi infatti, i pazienti vengono indirizzati verso uno dei maggiori centri specialistici, esperti nella gestione della CCHS. In Italia sono attualmente riconosciuti l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di

Roma, l'Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer di Firenze e l'Azienda Ospedaliera dell'Università di Padova (Hospice Pediatrico - Casa del Bambino). In questi contesti i pazienti, totalmente dipendenti dalla tecnologia, insieme ai loro genitori imparano a gestire i macchinari, tra cui ventilatori, aspiratori, materiale di consumo, e ricevono una formazione approfondita in merito alle conseguenze e alle possibili emergenze che derivano dalla patologia stessa. Crescendo il bambino sarà incoraggiato a svolgere attività sportiva (evitando sport troppo faticosi, da contatto o in acqua), a muoversi e a spostarsi liberamente, con ventilatori portatili e un'attenta supervisione da parte di un caregiver. Infatti, durante l'anno scolastico i pazienti tendenzialmente sono affiancati da una figura specializzata, di norma un infermiere, in grado di riconoscere le emergenze e agire tempestivamente in tali situazioni (come ad esempio perdita dei sensi, decannulazione accidentale o sonnellino non previsto).

Di seguito, verrà analizzata la vita di un bambino Ondine, quali sono le attività di vita quotidiana che potrà svolgere e quali invece non sono consigliate, o almeno consigliate in misura ridotta o con un'attenta supervisione da parte di un caregiver, quale un genitore o un assistente sanitario.

CAPITOLO PRIMO

1.1 La sindrome da ipoventilazione centrale congenita (CCHS)

La sindrome da ipoventilazione centrale congenita (dall'inglese CCHS, *Congenital Central Hypoventilation Syndrome*) è una malattia cronica del sistema nervoso autonomo (SNA) e del controllo della respirazione. È una condizione genetica molto rara, riconosciuta agli inizi degli anni '70, che colpisce una persona su 200.000 (in Italia ogni anno si hanno dai 2 ai 3 nuovi casi). Il numero esatto di pazienti affetti da CHS non è noto, ma è stato stimato che le persone affette variano tra le 50 e le 100 in ognuno dei paesi europei più grandi.

I pazienti affetti da CCHS non reagiscono alle variazioni dei livelli di ossigeno e anidride carbonica nel sangue, di conseguenza la disfunzione più evidente è la ventilazione insufficiente, che si manifesta maggiormente, o esclusivamente, durante il sonno. Motivo per cui chi ne è affetto deve essere normalmente ventilato meccanicamente durante il riposo [14].

Tale disturbo è causato da un problema nell'elaborazione e nell'invio dei messaggi del cervello al diaframma e ai muscoli della parete toracica, perché i recettori nei vasi sanguigni del collo e del cervello non trasmettono correttamente le informazioni al tronco encefalico. Quest'ultimo non può rispondere quando necessario con un aumento della respirazione. I soggetti affetti non riconoscono dunque, consciamente o inconsciamente, che la propria respirazione è inadeguata. Presentano infatti una respirazione superficiale con bassa frequenza respiratoria e non immettono una quantità sufficiente di ossigeno o non espellono una quantità sufficiente di anidride carbonica [1].

Viene diagnosticata per la prima volta in Italia solo nel 1980, in un bambino nato nel 1971 in Lombardia. Per sette anni, tutte le sere, la madre percorreva in macchina 60km per accompagnarlo presso l'ospedale di Pavia dove, prima di dormire il piccolo veniva inserito in un polmone d'acciaio. Il calvario termina purtroppo nel 1987 in seguito ad un'infezione che aggrava il quadro clinico del ragazzo ormai sedicenne e il suo cuore, già severamente compromesso, smette di battere. Bisogna attendere il 1990 per il primo caso di impianto di un pacemaker diaframmatico su un bimbo di Firenze che gli consentirà di vivere a casa dopo 17 mesi di ospedalizzazione. Ed è proprio a Firenze che nel 2003 nasce per volere di alcuni genitori la AISICC, l'Associazione Italiana Sindrome da Ipoventilazione Centrale Congenita, attiva tuttora con lo scopo di creare e sviluppare una rete di solidarietà e sostegno per le famiglie colpite, diffondere informazioni, raccogliere fondi e collaborare con medici esperti in Italia e all'estero [14,16].

1.2 La Maledizione di Ondina

La CCHS è conosciuta anche come Maledizione di Ondina o Sindrome di Ondine, nome che nasce nel 1962 ispirato ad una leggenda tedesca: la bellissima ed immortale ninfa acquatica Ondina perse la sua immortalità nel momento in cui decise di sposare un uomo mortale, il cavaliere Sir Lawrence, il quale le giurò amore eterno fino al suo ultimo respiro; perduta la propria immortalità, la ninfa iniziò col tempo a perdere anche la propria bellezza invecchiando come un mortale e dopo un anno dal concepimento del loro primogenito, il marito la tradì.

Non appena scoprì il tradimento infatti, la Ninfa furiosa scagliò una maledizione contro il suo infedele marito mortale: “Tu mi hai giurato fedeltà con ogni tuo respiro, ed io ti ho creduto ed ho accettato il tuo voto. Così sia. Finché sarai sveglio, potrai avere il tuo respiro, ma dovessi mai cadere addormentato, allora esso ti sarà tolto e tu morirai!”.

Da qui, il collegamento con la sindrome da ipoventilazione centrale congenita, che prevalentemente nel sonno non permette ai soggetti di respirare costringendoli al supporto ventilatorio meccanico.

1.3 Il significato di centrale e congenito

La parola “centrale” indica un’ipoventilazione causata da un disturbo dell’encefalo, il quale non è in grado di inviare i messaggi che azionano la contrazione del diaframma e quindi la respirazione.

“Congenito” invece fa riferimento al fatto che con tale malattia si nasca. I sintomi solitamente sono presenti immediatamente o poco dopo la nascita. Può accadere tuttavia che la sindrome non si manifesti clinicamente per molti mesi o anni, nonostante l’anomalia genetica sia presente. Se i sintomi si presentano dopo il primo mese di vita o in seguito durante l’infanzia o l’età adulta, la patologia viene definita CCHS a insorgenza tardiva (LO-CCHS, acronimo inglese per *Low-onset Congenital Central Hypoventilation Syndrome*). [19]

Esiste poi anche un’altra forma di ipoventilazione associata a problemi ormonali che si presenta durante l’infanzia chiamata “Obesità ad esordio rapido con disfunzione ipotalamico, ipoventilazione e disregolazione autonoma” (ROHHAD, acronimo inglese per *Rapid-onset Obesity with Hypothalamic dysfunction, Hypoventilation and Autonomic Dysregulation*) [15].

1.4 CCHS e genetica

L'ipoventilazione viene definita congenita dunque poiché è causata da una mutazione genetica spontanea nel gene *PHOX2B* (dall'inglese *Paired-like Homeobox 2B*) situato nel cromosoma 4 e dal 2003 è disponibile un test genetico per la diagnosi della CCHS.

Questo gene è responsabile dello sviluppo del tessuto cerebrale durante la gestazione, in particolare durante la formazione dell'embrione, vale a dire prima dell'ottava settimana di gravidanza. Il gene normalmente presenta una serie ripetuta di 20 alanine (genotipo 20/20), mentre il gene mutato arriva a presentare dalle 24 alle 33 alanine. La mutazione viene dunque definita come *espansione ripetuta di polialanina* o *mutazione di ripetizione del tratto di polialanina (PARM)* (Figura 1).

Di conseguenza la coppia cromosomica può manifestarsi con un genotipo 20/24 fino a raggiungere un genotipo 20/33. [1,2,16]

Circa il 10% dei pazienti presenta una mutazione ripetuta di nonpolialanina (*NPARM*, *NonPolyalanine Repeat Mutations*) che include mutazioni frameshift, nonsense e missense. La maggior parte dei pazienti NPARM presenta fenotipi gravi, che necessitano di ventilazione assistita continua. [20]

La CCHS è una malattia autosomica dominante, ragion per cui i soggetti che presentano la mutazione del gene *PHOX2B* hanno il 50% di probabilità di trasmettere il gene alterato ai propri figli. I soggetti portatori del gene potranno subire qualche influenza della mutazione e a seconda del tipo di mutazione essi sono definiti portatori sani, ossia non manifestano la malattia a livello clinico [15].

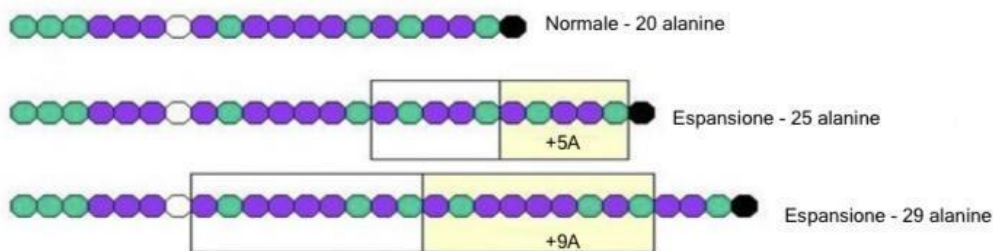


Figura 1 Differenze nel gene in soggetti normali e affetti da CCHS. [15]

Il test genetico dunque risulta essere molto utile non solo a scopo diagnostico ma anche perché ci permette di capire “quanto” è modificato il gene. Infatti risulta esserci una relazione tra alcuni aspetti delle manifestazioni cliniche e il tipo di mutazione, tra cui:

- 1) rischio di tumori delle cellule nervose, come neuroblastoma o ganglioneuroma;
- 2) rischio di malattia di Hirschsprung - megacolon congenito agangliare - una malattia congenita del colon che si manifesta con una forte difficoltà nell'evacuazione delle feci;

- 3) gravità dell'ipoventilazione e la probabilità di necessità della ventilazione meccanica 24 ore su 24;
 - 4) presenza di un disturbo del ritmo cardiaco, possibile causa di morte improvvisa [15].
- Per esempio, è poco probabile che un soggetto con genotipo 20/25 necessiti di ventilazione meccanica costante anche nelle ore diurne, mentre la probabilità aumenta nel caso di un soggetto con mutazioni superiori.

Il test del gene PHOX2B permette inoltre di identificare anche la presenza di genitori asintomatici ma portatori della mutazione, i quali presentano un più alto rischio di ricorrenza nelle gravidanze successive.

In realtà, studi recenti hanno dimostrato che esistono altri geni oltre al PHOX2B responsabili in rari casi di CCHS e ci sono altri geni sconosciuti che potrebbero spiegare la malattia. Le mutazioni interesserebbero altri due nuovi geni, ovvero MYO1H e LBX1, in due famiglie consanguinee di CCHS.

Esiste inoltre un sottoinsieme di pazienti con un fenotipo tipico della CCHS ma senza alcuna mutazione genetica identificata [1].

1.5 La diagnosi di CCHS

Per la diagnosi di CCHS è necessario l'esecuzione di una polisonnografia, la quale deve mostrare ipoventilazione (ipercapnia e ipossiemia) che è tipicamente più grave durante il sonno NREM (acronimo inglese per *Non Rapid Eye Movement Sleep*, sonno con movimenti oculari non rapidi), rispetto al sonno REM (acronimo inglese per *Rapid Eye Movement Sleep*), ma non necessariamente assente durante la veglia. Il modello classico che ci si aspetta di riscontrare è una riduzione della frequenza respiratoria e dell'ampiezza del flusso d'aria e del volume corrente, fino a raggiungere nella maggior parte dei casi apnee centrali [1,2].

In figura 2 viene rappresentato l'iter da seguire per la diagnosi di CCHS e le alternative da percorrere in caso di diagnosi errata. [2]

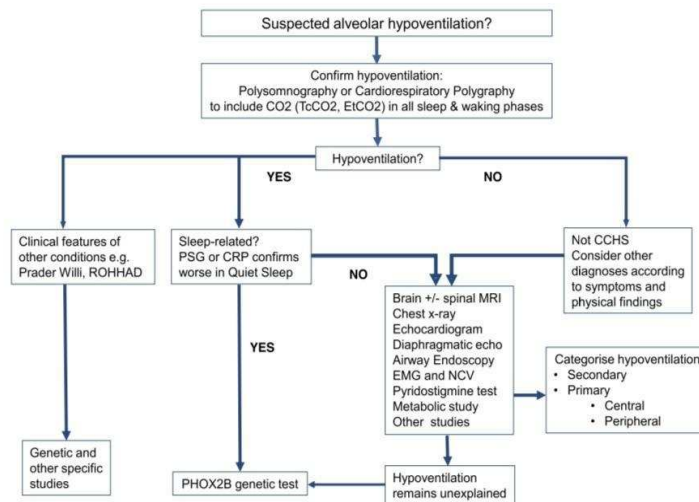


Figura 2 Algoritmo diagnostico per l'ipoventilazione alveolare [1]

1.6 CCHS e conseguenze

Il problema principale per un paziente che soffre di CCHS è sicuramente a carico polmonare, in quanto la respirazione insufficiente è la conseguenza principale della sindrome. Ma non percependo le variazioni di ossigeno e anidride carbonico nel sangue e non reagendo in maniera automatica, i soggetti potrebbero riportare conseguenze anche ad altri apparati ed organi:

- Cuore; soggetti affetti da CCHS possono presentare pause nel ritmo cardiaco (arresto sinusale), che possono manifestarsi con episodi di vertigini, collasso o convulsioni: in alcuni casi, è necessario l'impianto di un pacemaker cardiaco.
- Apparato digerente; la sindrome può influenzare il controllo nervoso di esofago, stomaco ed intestino. Se è interessato l'intestino crasso, possono presentarsi stipsi grave o distensione addominale (nota come malattia di Hirschsprung), tali da richiedere un intervento chirurgico intestinale. Al contrario, se sono interessati esofago e stomaco, possono presentarsi disturbi digestivi, difficoltà di deglutizione e scarso appetito.
- Sistema nervoso; alcuni pazienti possono presentare problemi che interessano il cervello e lo sviluppo, ad esempio difficoltà di apprendimento, epilessia o problemi visivi ed uditivi. Inoltre, nei primi anni di vita, sono più comuni episodi di spasmi affettivi con colorito blu, innescati da rabbia, dolore o paura, rispetto ai bambini non affetti. I soggetti interessati da forme più gravi di CCHS sono a rischio di sviluppare crescita anomala di cellule nervose che fanno parte del sistema nervoso autonomo. Tali anomalie possono presentarsi in forme tumorali benigne o maligne. [1,16]

Inoltre viene descritto un fenotipo facciale caratteristico negli individui con CCHS, che include un volto più corto e piatto, con un'altezza della parte superiore del viso significativamente ridotta, un'eccessiva protrusione del naso e un angolo naso-labiale ridotto. [2]

CAPITOLO SECONDO

2.1 Il supporto ventilatorio

Attualmente nessun farmaco ha dimostrato incrementi della ventilazione sufficientemente adeguati da permettere ai pazienti affetti da CCHS di evitare la ventilazione assistita. Di conseguenza il supporto ventilatorio risulta essere, ad oggi, l'unico strumento di sopravvivenza per i soggetti interessati.

Pertanto la ventilazione meccanica è fondamentale per prevenire le conseguenze pericolose di anche solo una leggera ipoventilazione, specialmente a livello di sviluppo neurocognitivo. Per ogni singolo paziente infatti, tramite il supporto respiratorio, è garantita una ventilazione adeguata in qualunque momento, durante il sonno e anche la veglia, qualora necessario [1].

Esistono 4 tipi di supporti ventilatori (Figura 3):

1. Ventilazione a pressione positiva tramite tracheostomia;
2. Ventilazione a pressione positiva tramite maschera;
3. Stimolazione respiratoria del nervo frenico;
4. Ventilazione a pressione negativa.

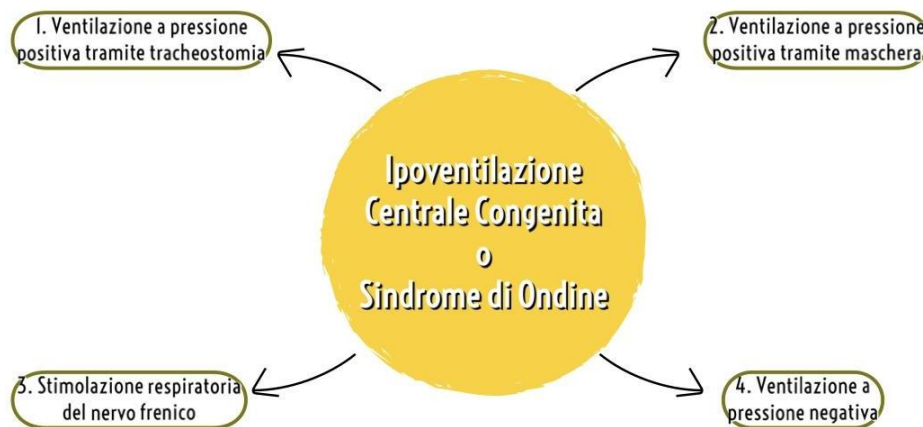


Figura 3 Schema riassuntivo delle opzioni ventilatorie.

La scelta della modalità di ventilazione e il passaggio da una all'altra dipende da un numero svariato di fattori, come ad esempio:

- età del paziente
- età d'insorgenza della patologia
- durata della dipendenza dal ventilatore
- esperienza medica
- volontà del paziente e della famiglia.

In ogni modo, la decisione dovrebbe essere individuata per ogni singolo paziente tenendo in considerazione il rapporto rischi/benefici di ogni modalità ventilatoria. Alcuni pazienti inoltre hanno la possibilità di alternare diversi tipi di modalità ventilatorie nel corso delle 24 ore (ad esempio durante il giorno sono supportati da una stimolazione del nervo frenico, mentre durante la notte da una stimolazione ventilatoria positiva tramite tracheostomia) o possono modificare la tipologia nel corso del tempo in base all'età [1,16].

La ventilazione di supporto in ogni caso è permanente per questo tipo di patologia, senza possibilità di svezzamento.

Durante la ventilazione assistita, è importante raggiungere range di ossigenazione normali ($SpO_2 \geq 95\%$, pCO_2 35-45 mmHg). Tuttavia, dal momento che le richieste ventilatorie variano durante le varie fasi del sonno, livelli di pCO_2 stabili non sono sempre raggiungibili [1].

2.2 Ventilazione a pressione positiva tramite tracheostomia

Questa modalità di ventilazione può essere utilizzata come soluzione della CCHS a qualsiasi età. È infatti la tipologia più frequentemente usata, raccomandata specialmente nei neonati e nei bambini più giovani affetti da CCHS soprattutto perché, comunemente, si ritiene che sia la scelta più opportuna per raggiungere scambi respiratori e uno sviluppo neurocognitivo migliori durante il primo anno di vita, soprattutto quando le vie aeree al di sopra dello stomaco tendono a collassare o a restringersi.

Di conseguenza la tracheostomia viene eseguita molto spesso, non appena è tecnicamente possibile, in seguito alla diagnosi nei neonati e nei bambini più giovani. Per ridurre il rischio di tracheomalacia e per facilitare la parola tramite l'utilizzo di valvole fonatorie sono consigliate in queste giovani età le cannule non cuffiate o il tappo tracheale. Al contrario, le cannule cuffiate possono essere utilizzate nei bambini per periodi limitati durante i quali risultano essere strettamente necessarie, ad esempio durante un'infezione respiratoria grave a causa della riduzione della compliance polmonare. Mentre è più probabile che i pazienti

più adulti utilizzino le cannule cuffiate per prevenire perdite durante la ventilazione assistita [1,15].

La misura della cannula tracheostomia va controllata e modificata in base alla crescita del bambino per fornire una adeguata ventilazione meccanica quotidiana e anche durante le infezioni polmonari più sporadiche. Generalmente si preferisce utilizzare misure di cannule più piccole, purché venga assicurata una ventilazione adeguata.

Non è stata ancora stabilita una periodicità, ma si ritiene necessario per questo tipo di supporto ventilatorio un follow-up broncoscopico di sorveglianza per consentire la diagnosi precoce di eventuali granulomi e per valutare le dimensioni e la posizione della cannula. In particolare, la broncoscopia è consigliata nei pazienti con CCHS per le seguenti indicazioni:

- Controllo di routine prima della decannulazione;
- Presenza di sintomi quali sanguinamento dalle vie aeree, dolore, cianosi o desaturazione durante la sostituzione della cannula, wheezing, infezioni ricorrenti, intolleranza alla valvola fonatoria o al tappo tracheale, cambiamenti nella qualità della voce;
- Nei primi due anni dal posizionamento della tracheostomia nei bambini e nei neonati;
- In seguito alla sostituzione della misura o del tipo di cannula per controllare la posizione tramite una semplice tracheoscopia a fibre ottiche. [1]

Il passaggio dalla ventilazione tramite tracheostomia ad un altro supporto ventilatorio è generalmente effettuato non prima dei 6 anni di età, nei bambini che sono ventilati solo durante il sonno. In caso di pazienti che dipendono da un ventilatore 24 ore su 24, tale passaggio può essere considerato in seguito (10-12 anni d'età), ricorrendo alla stimolazione del nervo frenico durante la veglia e alla ventilazione in maschera durante il sonno. [16]

2.3 Ventilazione a pressione positiva tramite maschera

Questa modalità di ventilazione può essere somministrata tramite varie interfacce come maschera nasale, forcina nasale, casco o maschera facciale [16]. Essa richiede necessariamente la collaborazione del paziente, il quale necessita di un supporto respiratorio esclusivamente nelle ore notturne (oppure ha una stimolazione del nervo frenico durante le ore diurne).

La maschera quindi risulta essere la soluzione migliore per i pazienti che presentano una CCHS a insorgenza tardiva (LO-CCHS, acronimo inglese per *Low-onset Congenital Central Hypoventilation Syndrome*) e/o che richiedono dunque un supporto soltanto mentre dormono.

Nel caso in cui i pazienti richiedano invece un supporto non solo mentre riposano, ma anche la veglia, la ventilazione tramite maschera non può essere l'unica alternativa, ma va necessariamente associata ad una stimolazione respiratoria durante le ore diurne [1].

Questo tipo di supporto ventilatorio presenta numerosi vantaggi come ad esempio il fatto che non necessita di una procedura chirurgica invasiva, come nel caso della tracheotomia; inoltre non influenza la parola e lo sviluppo del linguaggio; e per di più le infezioni respiratorie sono abbondantemente ridotte. [16]

Uno dei maggiori rischi della ventilazione tramite maschera è la dislocazione della stessa durante il riposo, ragion per cui i soggetti supportati da questa modalità richiedono una supervisione molto attenta da parte del caregiver.

Il passaggio dalla ventilazione tramite tracheostomia a quella tramite maschera può avvenire a qualsiasi età, soprattutto nel caso di quei bambini che durante la veglia presentano una ventilazione piuttosto adeguata. Alcuni ritengono opportuno attendere almeno i 10 anni d'età del bambino, altri invece preferiscono effettuare il passaggio alla maschera prima dell'ingresso alla scuola elementare (5 anni d'età).

Prima della decannulazione, può essere utile ridurre il diametro della cannula tracheostomica. Successivamente, per valutare la fattibilità del passaggio alla ventilazione con maschera, vanno eseguiti, in primo luogo, l'ispezione della trachea mediante un fibroscopio da parte di un otorinolaringoiatra [12] e, in secondo luogo, lo studio del sonno durante la ventilazione con maschera con tracheostomia con cappuccio.

In seguito alla decannulazione va eseguito uno stretto monitoraggio respiratorio.

Va ricordato che la maschera full face è causa molto spesso di discomfort del paziente e rischio di vomito e aspirazione di materiale gastrico nelle vie respiratorie. Per di più è stata correlata alla deformazione della parte centrale del viso (*ipoplasia medio-facciale*), specialmente se introdotta nei primi anni di vita o con un'applicazione prolungata o troppo stretta della maschera. La gravità di questa complicanza può essere ridotta con maschere

facciali più recenti o alternando forme diverse di maschere ed evitando una vestibilità troppo aderente.

In realtà recenti miglioramenti permettono di distribuire la pressione sulla struttura del viso prevenendo anche perdite d'aria orali. A tal proposito, può essere utile utilizzare maschere in silicone personalizzate. [1,16]

Tra le complicanze minori, ricordiamo:

- congiuntivite;
- xerostomia;
- distensione gastrica;
- piaghe sul viso.[16]

2.4 Stimolazione respiratoria del nervo frenico

Il nervo frenico è un nervo bilaterale che origina dai nervi spinali C3, C4 e C5, discende nel collo, attraversa l'arteria e la vena succlavia e penetra nel torace, dove si dirama dividendosi in nervo frenico di destra e nervo frenico di sinistra, fino a raggiungere il diaframma.

Il sistema di stimolazione è composto da tre componenti esterni, un trasmettitore a batteria connesso a due antenne a spirale, (figura 4) e da quattro impianti: due elettrodi bilaterali suturati chirurgicamente al di sotto dei nervi frenici e due ricevitori radio sottocutanei su entrambi i lati del torace collegati agli elettrodi tramite fili di derivazione [3,16]. Il trasmettitore esterno invia onde radio agli impianti riceventi, i quali convertono le onde radio in impulsi stimolanti che arrivano direttamente ai nervi frenici attraverso gli elettrodi.

L'inspirazione è dunque indotta da stimolazioni ripetute del nervo che causano la conseguente contrazione del diaframma. Quando la stimolazione si interrompe, ne consegue una espirazione passiva. Questo tipo di supporto respiratorio è la modalità che più si avvicina alla ventilazione fisiologica dell'individuo, dal momento che l'inspirazione è dovuta esclusivamente alla contrazione del diaframma che comporta pressione negativa all'interno del torace. Mentre nella popolazione adulta viene utilizzata più frequentemente la stimolazione unilaterale, nei bambini si preferisce quella bilaterale in quanto garantisce una ventilazione più efficace nel paziente pediatrico. [1,3]

La stimolazione del nervo frenico richiede necessariamente nervi frenici e diaframma funzionali. Questo può essere valutato prima dell'impianto durante i controlli preoperatori che prevedono una radiografia del torace, una tracheobroncoscopia, l'osservazione dei movimenti del diaframma durante la respirazione profonda volontaria mediante ecografia o fluoroscopia o stimolazione transcutanea del nervo frenico al collo contemporaneamente

all'ecografia del diaframma. Infine, viene eseguita un'attenta valutazione per escludere malattie neuromuscolari. [1,16]

La stimolazione del nervo frenico è considerata una modalità di supporto ventilatorio giornaliero in pazienti con CCHS che necessitano >16 ore al giorno di ventilazione meccanica e che abbiano raggiunto almeno il primo anno di vita [1,11,16]. Infatti, per questi pazienti gravemente affetti, lo stimolatore libera dal ventilatore meccanico durante il giorno, e consente loro di potersi spostare e partecipare a tutte le attività quotidiane, in quanto piccolo e facilmente trasportabile. [11,16]

Le controindicazioni relative alla stimolazione frenica includono malattie croniche dei polmoni o delle vie aeree, comprese apnea ostruttiva del sonno, gravi disturbi comportamentali ed obesità. [1,3]

Nei pazienti di età inferiore ai 6 anni, la stimolazione con una tracheostomia permette di garantire una migliore stabilità del volume di fine espirazione, dei livelli della saturazione di O₂ e della pCO₂ rispetto alla stimolazione senza tracheostomia.

Durante la notte invece i pazienti dovrebbero utilizzare generalmente un supporto ventilatorio a pressione positiva, dal momento che non è consigliato superare le 12-16 ore al giorno di stimolazione del nervo frenico.

Il rischio di infezione post-chirurgica è del 6% circa e richiede la rimozione e il riposizionamento degli elettrodi. L'incidenza di lesioni meccaniche al nervo dipende dal centro medico che se ne occupa; in ogni caso è stimata attorno al 2%. In ogni caso la paralisi del nervo frenico è transitoria. [1,3,11,16]

Uno dei rischi più comuni è il malfunzionamento di uno dei pacemaker, che molto spesso è causato da un difetto dell'antenna, motivo per cui a domicilio dovrebbero essere sempre disponibili delle nuove antenne di riserva. Un difetto del trasmettitore è più raro, ma in ogni caso dovrebbe essere disponibile anche un trasmettitore di riserva.

Dopo anni di stimolazione, può verificarsi un difetto negli impianti il più delle volte dovuto ad una rottura o a un difetto di isolamento del filo tra ricevitore ed elettrodo. Il ricevitore può anche essere danneggiato da un trauma meccanico esterno. Una rara causa di guasto del pacemaker include la rottura del filo dovuta alla manipolazione ripetitiva dei ricevitori da parte dei bambini. I difetti del ricevitore richiedono la sostituzione sottocutanea di un nuovo ricevitore che è relativamente semplice e prevede di norma la ripresa della stimolazione in 1-2 giorni. I difetti degli elettrodi e dei loro fili richiedono un intervento chirurgico toracico, che può significare invece un ritardo di 2-6 settimane prima di riprendere la stimolazione. [1,3,4]

La stimolazione del nervo frenico richiede un attento addestramento sia dei caregiver sia del paziente, e almeno un follow-up annuale in un centro di esperti di stimolazione frenica. Lo

scopo è quello di minimizzare la stimolazione elettrica ai nervi frenici e di ottenere una ventilazione ed un'ossigenazione adeguate. [1,3,11,16]

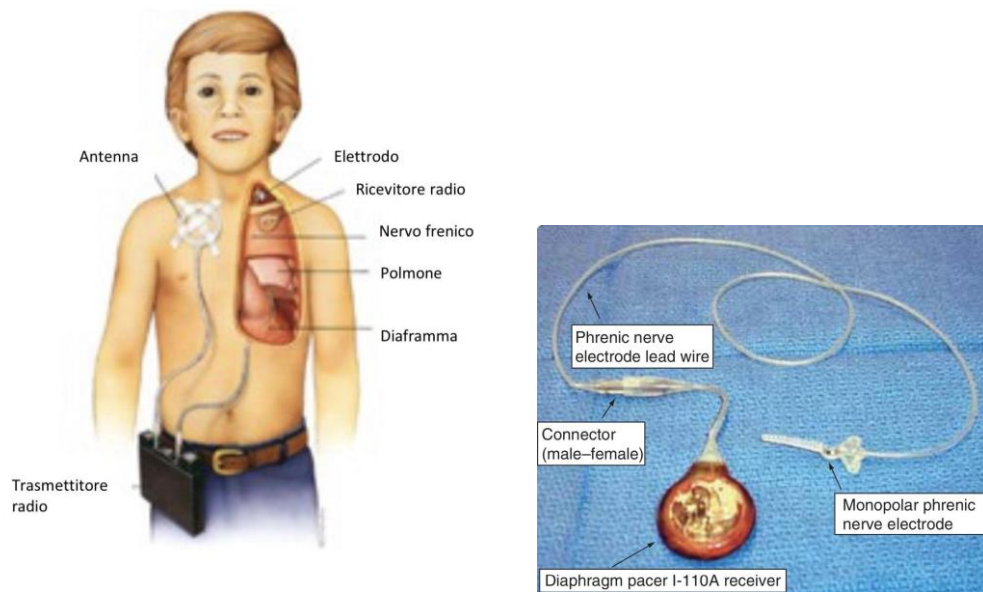


Figura 4 Dispositivo di stimolazione respiratoria frenica [15]

2.5 Ventilazione a pressione negativa

La ventilazione a pressione negativa è una modalità di ventilazione costituita da una corazza rigida, da un involucro (ad esempio, una tuta) o da un ventilatore a serbatoio che racchiude parte del corpo del paziente sotto il collo. Una pompa collegata produce una pressione negativa nel dispositivo che provoca l'espansione della gabbia toracica e quindi promuove l'inspirazione. L'uso della ventilazione a pressione negativa è attualmente limitato a causa della sua mancanza di efficacia dal momento che è fonte di frequenti perdite d'aria intorno alla corazza e di ostruzione delle vie aeree superiori, oltre al fatto che possiede una ridotta portabilità, non è possibile un funzionamento a batteria, presenta difficoltà al paziente nel dormire in posizione supina e provoca talvolta irritazione della pelle. Ci sono rari casi di pazienti con CCHS che attualmente utilizzano questa modalità ventilatoria, la maggior parte in Inghilterra e in Germania. [1]

In Tabella I vengono riportati in maniera riassuntiva i principali rischi e benefici di ogni singola modalità di supporto ventilatorio.

	Ventilazione tramite tracheostomia	Ventilazione tramite maschera	Stimolazione del nervo frenico	Ventilazione a pressione negativa
Benefici	Fornisce una ventilazione efficace costante, anche durante le infezioni; le vie aeree sono protette; facile connessione e disconnessione; consente una continuità prolungata di ventilazione meccanica; riduce lo spazio morto e la resistenza delle vie aeree; previene apnee ostruttive; utilizza ventilatori portatili a batteria.	Ventilazione non invasiva; di facile gestione; addestramento breve; facilita la dimissione a casa; evita la tracheostomia; può essere trasportabile, tramite ventilatori a batteria; riduce lo stigma, permette lo sviluppo del linguaggio.	Consente la mobilità durante la ventilazione; aumenta il benessere psicologico in quanto il paziente è autonomo e la respirazione è una respirazione più fisiologica; evita la deformazione facciale legata alla maschera; Possibilità di decannulazione.	Ventilazione non invasiva; evita la tracheostomia; di facile gestione; addestramento breve; facilita la dimissione; se usato soltanto durante la notte, il paziente è libero da device durante il giorno; costi ridotti; la faccia del bambino è libera da device; evita deformazioni facciali da maschera.
Rischi	Ventilazione invasiva; richiede assistenza specializzata e un lungo addestramento; assistenza quotidiana della tracheotomia; costi elevati; può interferire con l'alimentazione; rischio di sviluppo di ritardi della fonazione; stigma potenziale; complicanze quali infezioni, decannulazione accidentale, ostruzione, granuloma, tracheomalacia, fistola tracheo-cutanea dopo la decannulazione.	Le vie aeree non sono protette; potenziale ventilazione inefficace a causa di perdite, ostruzione delle vie aeree superiori o asincronia; interfacce più limitate nei neonati e nei bambini più piccoli; difficile da usare per più di 18 ore al giorno; rischio di deformazione facciale per uso prolungato; potenziale disagio, piaghe da decubito, dolore e mancata collaborazione che aumenta il rischio di auto disconnessione; necessita di un alto grado di sorveglianza durante il sonno.	Procedura chirurgica per l'impianto di elettrodi e ricevitore; richiede centri medici di grande esperienza; può causare apnee notturne ostruttive che richiedono ventilazione con maschera quando decannulazione; può richiedere una forma alternativa o aggiunta di supporto ventilatorio; rischio di malfunzionamento del pacemaker; necessita di chirurgia per la sostituzione dell'elettrodo o del ricevitore; le vie aeree non sono protette; non c'è nessun allarme per allertare i caregiver del disaccoppiamento antenna-ricevitore in alcuni dispositivi; non indicato sotto l'anno di età; non consigliato per più di 12-16 h al giorno.	La ventilazione è meno efficace; non può essere trasportato; può causare apnee notturne ostruttive che richiedono ventilazione con maschera; le vie aeree non sono protette; può provocare aspirazione in pazienti con disturbo della deglutizione; può causare dolore alla schiena/spalle e difficoltà a dormire in posizione supino può causare irritazione della pelle e sensazione di freddo; può richiedere forme aggiuntive o alternative di ventilazione.

Tabella I Rischi e benefici dei diversi tipi di supporti ventilatori per CCHS [1]

2.6 Follow up

I pazienti affetti da CCHS tipicamente non hanno alcun segno clinico evidente di ipoventilazione, non percepiscono la sensazione di dispnea, di ipossia e/o di ipercapnia, e non aumentano la frequenza respiratoria o lo sforzo in risposta all'ipossia.

Di conseguenza tali pazienti devono essere sottoposti ad una valutazione respiratoria periodica per il resto della vita con lo scopo di controllare la ventilazione e lo stato dei gas nel sangue durante il respiro spontaneo e successivamente in ventilazione assistita, quest'ultima sia durante la veglia sia durante il sonno.

I controlli dovrebbero essere eseguiti almeno annualmente, o più frequentemente nei bambini più giovani a causa dei cambiamenti fisiologici età dipendenti.

Esiste un programma standardizzato di follow-up per ogni singolo paziente ma generalmente è organizzato come riportato in Tabella II.

2.6.1 Disturbi Cardiovascolari

I disturbi cardiovascolari includono: aritmie cardiache dovute a disfunzioni autonome (disfunzioni del nodo del seno, pause del seno e bradicardia del seno, ridotta variabilità della frequenza cardiaca, ridotta risposta della frequenza cardiaca all'esercizio fisico e sincope vasovagale); il verificarsi di intervalli R-R prolungati nei pazienti con CCHS è stato proposto come rischio di morte improvvisa; disregolazione della pressione sanguigna che ne comporta livelli elevati di notte e durante il giorno; ipotensione posturale. I pazienti inoltre potrebbero manifestare ricorrenti episodi di vertigini o sincopi, e di conseguenza si dovrebbero indagare eventuali cause per escludere convulsioni, episodi di mancanza di respiro, ipoglicemia, ipotensione posturale o altre malattie.

In tutti i pazienti affetti da CCHS, infatti, è consigliabile eseguire un esame Holter ECG di routine di 48-72 ore almeno una volta l'anno. Se non viene trovata alcuna causa, la registrazione ECG Holter dovrebbe avere una durata maggiore o andrebbe ripetuta, ad esempio ogni 3-6 mesi. In alternativa, valutare anche la possibilità di impiantare un registratore ECG.

Nel caso in cui venga diagnosticata una bradicardia o delle lunghe pause sinusali, i pazienti talvolta sono sottoposti all'impianto di un pacemaker cardiaco. [1,2,16]

2.6.2 Disturbi digestivi

La malattia di Hirschsprung (HD, acronimo inglese per *Hirschsprung Disease*) si presenta nel 13-20% dei pazienti con CCHS. Questo disturbo è causato dall'assenza di cellule gangliari dal sistema nervoso enterico (mioenterico e sottomucoso) derivato dalle creste neurali, prevalentemente nel colon distale. Il segmento intestinale interessato varia da paziente a paziente, può essere corto, limitato al retto e al colon sigmoideo, oppure lungo, che si estende al colon più prossimale.

Molti pazienti ricevono la diagnosi di malattia di Hirschsprung nel primo mese di vita: alcuni neonati infatti non riescono ad espellere nelle prime 24 ore il meconio (sostanza densa, viscosa, di colore bruno verdastro, che si forma nell'intestino e che viene espulsa nei primi due o tre giorni dopo la nascita) che, accumulandosi, forma il tappo meconiale, ossia un'ostruzione intestinale a livello del colon distale; mentre i bambini più grandi possono sviluppare distensione addominale, vomito, diarrea e costipazione.

Il gold standard per la diagnosi di malattia di Hirschsprung è la biopsia rettale. Se si riesce ad ottenere un campione adeguato, le cellule gangliari sottomucosa non vengono identificate e l'attività dell'acetilcolinesterasi è elevata.

Un altro test altamente sensibile per la diagnosi di HD è la manometria anorettale che valuta il riflesso di inibizione retto- anale, che è assente nel caso di malattia di Hirschsprung. Al contrario il clistere di contrasto è il meno sensibile e specifico di tutti e tre i metodi soprattutto nelle prime settimane di vita. Il trattamento definitivo per l'HD è la rimozione chirurgica dell'intestino colpito e gli aggiustamenti dietetici.

Il tratto gastrointestinale superiore interessato provoca principalmente problemi di motilità esofagea con difficoltà di deglutizione, in particolare con solidi, vomito, reflusso gastroesofageo (GER) (che favorisce vomito ricorrente), tosse notturna cronica e dolore retrosternale.

I problemi di motilità esofagea possono essere identificati tramite studi di contrasto dell'alto tratto gastrointestinale e tramite una manometria esofagea anche nei pazienti asintomatici. Nei neonati e nei bambini con GERD (acronimo inglese per reflusso gastro esofageo), l'irritazione della mucosa e la sua infiammazione sono prove sufficienti per la diagnosi, oltre al monitoraggio del pH che mostra l'esposizione all'acido dell'esofago.

Funzioni	Soggetti	Frequenza	Test	Obiettivi
Ventilazione spontanea ed assistita	Tutti i pazienti	< 2 anni: ogni 2-6 mesi > 2 anni: annualmente	Di giorno: SpO ₂ , CO ₂ transcutanea o di fine espirazione. PSG o CRP con SpO ₂ , CO ₂ transcutanea o di fine espirazione	Valutare il respiro spontaneo durante la veglia; verificare le impostazioni del ventilatore durante il sonno.
Tracheostomia	Pazienti tracheostomizzati	se sintomatici (desaturazione, dolore, sanguinamento, infezioni ricorrenti, intolleranza alla valvola fonatoria o al tappo tracheostomico, cambiamenti nella voce), in seguito al cambio del diametro o del tipo di tubo, prima della decannulazione, ogni 3-6 mesi nei bambini nei primi 2 anni dopo la tracheostomia	Tracheo-broncoscopia Tracheoscopia a fibra ottica	Identificare complicanze relative alla tracheostomia, verificare la posizione del tubo
Crescita maxillo-facciale	Pazienti in ventilazione con maschera	Ogni 4-6 mesi Annualmente per i pazienti più adulti	Esame da parte un esperto maxillofacciale Imaging se necessario	Identificare deformazioni facciali.
Sistema cardiovascolare	Tutti i pazienti	Annualmente, in base ai sintomi	48-72 ore ECG Holter 24h di monitoraggio PA Ecocardiogramma	Identificare aritmie, complicanze da ventilazione inefficace
Risposta allo sforzo fisico	> 6 anni	Da annualmente a ogni 2-3 anni (nei pazienti che respirano spontaneamente da svegli)	Exercise test con bici o tapis roulant	Verificare SpO ₂ /CO ₂ rispetto allo sforzo fisico
Sistema digestivo	Tutti i pazienti	Ad ogni visita	Esame obiettivo antropometrico	Identificare Hirschsprung, motilità insufficiente esofagea e dell'intestino crasso
Occhi	Tutti i pazienti	< 6 anni: annualmente > 6 anni: secondo il parere oculistico	Test oculari completi	Individuare disturbi oculari, effettuare correzioni di lenti o occhiali.
Sviluppo neurologico	Tutti i pazienti	< 2-3 anni: ogni 4-6 mesi > 6 anni: ogni 2 anni	Test neurologici completi	Individuare disturbi neurologici
Metabolismo ed endocrinologia	Tutti i pazienti	Al bisogno	Glicemia 24 h Test della tolleranza al glucosio	Individuare rischio di ipo o iperglicemia
Tumori della cresta neurale	-20/28-20/33 PARMs- NPARMs	< 2 anni: ogni 6 mesi 2-7 anni: annualmente o ogni due anni > 7 anni: secondo il protocollo dell'oncologo	Imaging del torace e dell'addome, RX fegato, uretere e vescica, RM total-body se necessario	Identificare tumori della cresta neurale
Disregolazione autonoma	> 6 anni	Se sintomatici	Tilt test, respiro profondo, manovra di Valsalva, fattori di stress termico	Identificare disregolazioni autonome

Tabella II Programma generale di Follow-up [1]

2.6.3 Disturbi oculari

I disturbi oculari sono stati ritrovati nel 46-92% dei pazienti con CCHS. I più comuni sono anomalie pupillari, insufficienza di convergenza, strabismo e ptosi palpebrale.

Possono essere classificati in tre tipi di disturbi:

1. Le anomalie oculari intrinseche: includono vari difetti pupillari e risposte pupillari anormali alla luce con scarsa dilatazione. La miosi bilaterale grave si osserva molto più comunemente della midriasi, mentre quest'ultima può verificarsi con la paralisi del terzo nervo cranico. L'anisocoria è un difetto comune, ma più in associazione con pupille miotiche, rispetto a pupille midriatiche.
2. Le anomalie oculo-motore estrinseche comprendono varie forme di insufficienza di convergenza (esoforia, exoforia) con angoli variabili. Si possono anche trovare diverse caratteristiche dello strabismo, tra cui esotropia o exotropia. Sono stati descritti tipi specifici di strabismo come la sindrome di Brown. Possono essere osservati casi di paralisi del terzo nervo cranico completo o parziale, ma la ptosi isolata può essere parte di una paralisi del terzo nervo cranico o una forma congenita che coinvolge anomalie dell'innervazione.
3. I disturbi del globo oculare possono essere correlati a CCHS o essere associazioni accidentali. Sono state rilevate iridi morfologicamente anormali con iride liscia e assenza di cripte o difetti di transilluminazione. Sono state osservate manifestazioni più gravi, come la microftalmia. L'ostruzione lacrimale è più probabile per associazione casuale, essendo una patologia comune nei bambini. È stata riscontrata una produzione insufficiente di lacrime e spesso associata a sudorazione emi-facciale.

Un esame oculare completo dovrebbe essere seguito alla diagnosi di CCHS, quindi una revisione programmata annualmente o più frequentemente se vengono riconosciuti disturbi oculari. I sintomi come mal di testa, difficoltà visive o strabismo dovrebbero richiedere un esame oculare. Il sistema visivo non è maturo alla nascita quindi i segni oculari dovrebbero essere valutati tenendo conto dell'età del neonato o del bambino.

2.6.4 Disturbi neurologici

Le complicazioni a livello neurologico pericolose per la vita includono:

- episodi di arresto del respiro, spesso innescati da rabbia, paura o dolore, alcuni dei quali possono provocare una profonda desaturazione e/o bradicardia, seguiti da perdita di coscienza. La tracheomalacia o la broncomalacia dovrebbero essere indagate in caso di episodi ricorrenti.
- convulsioni, solitamente secondarie a grave ipossiemia, ipoglicemia o aritmia.
- sincopi o episodi di svenimento, che si presentano nel 25% dei pazienti affetti da CCHS. Possono essere causati da bradicardia sinusale o asistolia transitoria o ipotensione posturale.

Lo sviluppo neurologico è una delle maggiori preoccupazioni nei pazienti con CCHS; complessivamente le compromissioni intellettive riguardano le capacità visuo-percettive, dell'attenzione, del linguaggio, della memoria, dell'apprendimento e delle prestazioni scolastiche. I pazienti con CCHS inoltre hanno mostrato difficoltà nelle interazioni sociali, i genitori infatti hanno segnalato problemi di funzione adattativa che incidono sulla comunicazione e sulle abilità della vita quotidiana.

Lo sviluppo psicomotorio dovrebbe essere valutato nel primo anno di vita. Il follow-up neurocognitivo completo dovrebbe essere ripetuto almeno una volta all'anno nei primi anni, al fine di pianificare bisogni educativi speciali e/o supporto psicologico. Un intervento educativo intensivo associato ad un'attenta gestione respiratoria è molto importante per massimizzare il pieno potenziale neurocognitivo del bambino.

Esiste anche una larga prevalenza di tumori derivati dalla cresta neurale (3-5% dei pazienti con CCHS). Neuroblastomi, ganglioblastomi e ganglioneuromi sono tra i più frequenti nei soggetti PARM con espansioni più lunghe e nei non PARM. Spesso sono localizzati nel collo, nel torace o nell'addome. I sintomi possono dipendere dal tipo e dalla localizzazione del tumore: la ricerca specifica può comprendere l'esame clinico, la radiografia del torace, l'ecografia addominale e la risonanza magnetica. In questi casi, può essere adottato un approccio più intensivo al trattamento. Il tipo e la frequenza della valutazione sono guidati dai protocolli oncologici locali.

2.6.5 Disturbi metabolici

La regolazione della glicemia è affidata al controllo autonomo. Molto spesso, pazienti con CCHS, presentano valori di ipoglicemia importanti, comunemente associati ad iperinsulinemia, che possono manifestarsi con crisi convulsive. L'ipoglicemia può anche essere asintomatica, ma quando presenta convulsioni, richiede degli aggiustamenti dietetici con o senza diazossido. È stata anche documentata l'iperglicemia, l'ipertiroidismo e la deficienza dell'ormone della crescita, ma in maniera ridotta.

CAPITOLO TERZO

3.1 Dopo la diagnosi

Non appena fatta diagnosi di Sindrome di Ondine, il paziente e la sua famiglia, dovrebbero essere indirizzati in un centro specializzato nella gestione della CCHS. Come per tutte le malattie rare, anche nel caso della Sindrome di Ondine si sono creati nel tempo alcuni centri dove si è concentrata la maggior parte dei pazienti e dove di conseguenza si accumula l'esperienza, la conoscenza e quindi la specializzazione nel trattamento della Sindrome da parte del personale sanitario.

Ad oggi in Italia la stragrande maggioranza dei pazienti Ondine viene seguita da uno dei seguenti centri specializzati:

- Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - Roma;
- Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer (Centro CCHS) - Firenze;
- Azienda Ospedaliera - Università di Padova - Centro Residenziale per le cure Palliative Pediatriche Hospice Pediatrico - Casa del Bambino. [14]

I pazienti sono seguiti dunque da un centro di riferimento che gestisce regolarmente la patologia, la ventilazione domiciliare e che ha accesso regolare alla terapia intensiva in ospedale ed esegue registrazioni cardiorespiratorie (con pCO₂). Inoltre, il centro è in grado di diagnosticare la CCHS, fornire regolari revisioni multidisciplinari e partecipare alle attività di registro e di ricerca.

I test genetici e l'implementazione della stimolazione respiratoria possono essere contrattati con unità specifiche.

L'assistenza ai pazienti pediatrici deve essere coordinata da pediatri, intensivisti e pneumologi. Il team comprende medici esperti, infermieri specializzati, tecnici respiratori, fisioterapisti, assistenti sociali e psicologi. Il personale degli ospedali e dei fornitori di assistenza domiciliare dovrebbe essere competente per adeguare il trattamento alle esigenze di ciascun paziente.

I pazienti con CCHS dipendono quasi totalmente dalla tecnologia ma mirano a vivere in maniera ordinaria a casa, impegnandosi in attività il più normalmente possibile.

I genitori dovrebbero ricevere una formazione approfondita in RCP (rianimazione cardio polmonare), gestione delle vie aeree e gestione delle apparecchiature. Le abilità pratiche dovrebbero raggiungere gli standard degli infermiere/assistenti che si prendono cura di tali pazienti. [1]

3.2 Dopo la dimissione

Dopo la prima dimissione dall'ospedale, ci dovrebbe essere un attento follow-up da parte di un pneumologo o pediatra locale per garantire un passaggio agevole e sicuro dall'ospedale all'assistenza domiciliare. I neonati e i bambini piccoli dovrebbero essere rivisti ogni 1-2 mesi nel primo anno e ogni 3-4 mesi nel secondo anno. Da allora in poi dovrebbe essere effettuato un esame presso il centro di riferimento almeno una volta all'anno.

I bambini di età inferiore ai 2 anni necessitano di una revisione respiratoria più frequente (ogni 4-6 mesi), inclusa la revisione della tracheostomia o un follow-up maxillo-facciale specifico per quelli in ventilazione con maschera. Si raccomanda regolarmente uno studio del sonno (polisonnografia notturna o registrazione cardiorespiratoria), con ossimetria e pCO_2 per rilevare l'ipo o l'iperventilazione, l'asincronia paziente-ventilatore e la qualità del sonno. Dovrebbe essere effettuata regolarmente una valutazione completa della funzionalità cardiaca, digestiva e oculare. La valutazione del neurosviluppo mediante test adattati all'età è necessaria almeno una volta all'anno fino all'età scolare e durante l'infanzia e l'adolescenza per la valutazione dei bisogni educativi. I pazienti PARM o NPARM più lunghi necessitano di uno screening regolare per i tumori della cresta neurale, specialmente durante l'infanzia (Tabella 2).

Le problematiche relative al paziente e le situazioni di emergenza dovrebbero essere ampiamente studiate dai genitori e dagli assistenti. Di particolare importanza è l'identificazione di possibili episodi di ipoventilazione durante la veglia e la gestione dei guasti alle apparecchiature.

È consigliabile che l'attrezzatura domestica venga riposta in una stanza dedicata in cui il paziente dorme. L'equipaggiamento di base è costituito sostanzialmente da un ventilatore domestico portatile, da un aspiratore, da un pulsossimetro e da un ambu. Inoltre, per l'uso quotidiano sono necessarie cannule tracheali di ricambio, cateteri di aspirazione, siringhe, soluzione salina, ecc. Devono poi essere sempre disponibili un ventilatore di riserva e un monitor per la pCO_2 , che può aiutare a rilevare l'ipercapnia ed evitare un'iperventilazione involontaria.

I familiari e gli operatori sanitari devono essere obbligatoriamente addestrati per la cura della CCHS al di fuori dell'ospedale. Ci dovrebbe essere la disponibilità di almeno due operatori sanitari efficientemente preparati, attrezzature e materiali di consumo sottoposti a manutenzione, un programma per il follow-up, l'assistenza di un medico di base e la supervisione di un infermiere specializzato. Programmi educativi specifici per i caregiver sono obbligatori per una cura ottimale dei pazienti con CCHS. Particolare attenzione dovrebbe essere dedicata ai bambini più piccoli con ventilazione tracheostomica, ancor più in famiglie monoparentali.

Solitamente la scelta più utile è quella di un supporto da parte di infermieri e/o caregiver competenti a soddisfare i bisogni sanitari del bambino almeno durante la notte o per diverse ore al giorno, per permettere ai genitori di dormire o per assistere altri bambini.

Sebbene ciò non sia consentito in alcuni paesi, alcuni sistemi sanitari forniscono delle “scale di ventilazione”, che aiutano i genitori ad impostare il ventilatore prima di richiedere assistenza medica (ad esempio quando la SpO₂ scende al di sotto dei limiti prescritti). [1]

Le famiglie devono avere un contratto di servizio per le apparecchiature in atto e idealmente un accesso telefonico 24h ore su 24 con un centro di riferimento specializzato in CCHS. Infine, il medico di base deve essere coinvolto nella cura di routine del paziente.

Il ricovero urgente è necessario in caso di deterioramento respiratorio acuto (come arresto cardiorespiratorio, ipossiemia grave, incapacità di gestire la decannulazione accidentale, sanguinamento della stomia, ecc), o di qualsiasi alterazione della coscienza o sincope. Gli assistenti e i caregivers dovrebbero essere in grado di identificare rapidamente le situazioni critiche in modo che possano intraprendere azioni correttive prima del ricovero in ospedale. I servizi medici di emergenza dovrebbero essere informati delle condizioni del paziente e della necessità di supporto ventilatorio. [1]

3.3 Vivere da Bambino Ondine

La mobilità e gli spostamenti vanno incoraggiati. Genitori e tutori devono avere familiarità con le procedure per l'assistenza domiciliare e anche durante le attività all'aperto. I ventilatori portatili a batteria consentono la ventilazione durante i sonnellini nei neonati con CCHS. Il passaggio dalla tracheostomia alla ventilazione con maschera consente di ridurre le cure quotidiane. La stimolazione del nervo frenico deve essere presa in considerazione nei pazienti dipendenti dalla ventilazione durante il giorno.

La normale scolarizzazione è possibile per i bambini con CCHS, sebbene alcuni di loro possano avere difficoltà di apprendimento e richiedere insegnanti o terapisti di sostegno. Molto spesso richiedono di una figura specializzata (solitamente un infermiere) inserita nel contesto scolastico in grado di agire tempestivamente nelle situazioni di emergenza (anche nel caso in cui il bambino si addormenti inavvertitamente o nel caso in cui perda i sensi, entrambe situazioni molto pericolose), o nella cura routinaria della tracheostomia. Gli educatori dovrebbero essere informati delle condizioni del bambino ed essere preparati ad agire in ogni situazione.

I bisogni educativi dovrebbero essere rivisti annualmente.

Sono incoraggiati gli sport che comportano un esercizio fisico moderato, consentendo frequenti pause a causa della potenziale incapacità di aumentare la ventilazione in risposta all'aumento della domanda metabolica. L'attività troppo faticosa può essere un rischio, soprattutto dopo la fine dell'esercizio, poiché la compensazione respiratoria dell'acidosi tissutale può essere meno efficace e portare a disfunzione autonoma. Il nuoto dovrebbe essere consentito solo sotto stretta sorveglianza, controllando e limitando il tempo di immersione perché i pazienti con CCHS non hanno la percezione della dispnea correlata all'ipossia e possono diventare profondamente ipossici, perdere conoscenza e affogare. L'apnea e le attività subacquee sono fortemente sconsigliate.

Per i bimbi Ondine è possibile viaggiare in aereo assumendo certi accorgimenti. Da notare infatti che il volo degli aerei di linea è associato a una significativa esposizione all'altitudine; quindi, la frazione inspirata di ossigeno nella cabina è equivalente a quella rilevata a circa 2700 m. I pazienti con CCHS non riescono ad aumentare la ventilazione in risposta all'ipossia e non possono ricevere ossigeno aggiuntivo in assenza della ventilazione assistita. Si consiglia dunque di disporre di un ventilatore da utilizzare in cabina se l' SpO_2 scende in volo al di sotto del 90%. Anche se ciò potrebbe non ripristinare i normali livelli di SpO_2 , l'ossigeno deve comunque essere somministrato con cautela. Risulta dunque necessario richiedere il supporto del medico prima di qualsiasi volo. È anche possibile proporre un test di sfida ipossica, noto anche come test di idoneità al volo. Tale test, dall'inglese "*Fitness-to-Fly Test*", tiene conto della durata del volo, della malattia e delle comorbidità del paziente, della presenza di fattori di rischio per il tromboembolismo venoso e riproduce un ambiente il più simile possibile a quello riscontrato durante il viaggio aereo effettivo. [5]

Le borse per il trasporto appropriate per le apparecchiature e gli adattatori elettrici corretti per i paesi di destinazione sono questioni pratiche importanti da non dimenticare.

Per quanto riguarda i caregivers, la sfida quotidiana nel prendersi cura di questi bambini tecnologia-dipendenti può mettere i genitori sotto un livello di stress abbastanza significativo, specialmente durante la notte. Mentre il sonno del bambino è salvaguardato, i loro genitori presentano spesso molti problemi a dormire, spesso accompagnati da disturbi psicologici quali ansia e depressione, e possono necessitare di un supporto professionale, ad esempio da parte di infermieri qualificati, sebbene questo non sia universalmente disponibile. [13]

3.4 Raggiungere l'indipendenza

L'indipendenza è incoraggiata per i giovani adulti affetti da CCHS, sebbene possano avere una percezione ridotta o assente degli allarmi acustici dei ventilatori durante il sonno. Alla fine, alcuni rimangono con i genitori/la famiglia, mentre altri trovano partner che imparano a prendersi cura di loro, o vivono in comunità per giovani adulti con disabilità diverse, o vivono da soli con un accompagnatore in visita di notte, o hanno cani addestrati a rispondere per monitorare gli allarmi. Sebbene varie, le misurazioni della qualità della vita dei giovani adulti sembrano essere solo moderatamente compromesse. [6]

La gravidanza di pazienti con CCHS positivi alla mutazione PHOX2B deve essere pianificata solo dopo la consulenza genetica, grazie alla quale sono informati sul rischio di recidiva e sui metodi disponibili di diagnosi prenatale o di diagnosi genetica preimpianto (PGD).

Si consiglia la diagnosi prenatale e, sebbene questa non possa essere eseguita allo scopo di determinare se continuare o meno con la gravidanza, può aiutare la pianificazione e l'intervento postnatale precoci. Durante la gravidanza, il travaglio e il parto, le donne affette da CCHS spesso richiedono un maggiore supporto ventilatorio secondario a una pressione addominale elevata. Dopo il taglio cesareo, la stimolazione del nervo frenico può essere dolorosa e dovrebbe essere sostituita da una maschera di ventilazione per alcuni giorni. I feti affetti dovrebbero nascere in un centro in grado di avviare la ventilazione e la cura in collaborazione con un centro di riferimento per CCHS. [1]

3.5 Situazioni cliniche che meritano particolare attenzione nei pazienti CCHS

L'anestesia è una situazione difficile per i pazienti con CCHS poiché la maggior parte degli agenti anestetici deprime ulteriormente la ventilazione e migliora la disfunzione autonoma. Prima, durante e dopo l'intervento chirurgico e l'anestesia, sono necessari la supervisione diretta da parte del personale anestetico, il supporto ventilatorio, nonché il controllo dei gas ematici, della pressione sanguigna e il monitoraggio glicemico durante tutto il processo. Le principali sfide anestetiche nei pazienti con sindrome da ipoventilazione centrale congenita e obesità ad insorgenza rapida con disfunzione ipotalamica, ipoventilazione e disregolazione autonoma includono l'instabilità emodinamica, la propensione a sviluppare ipotermia, l'ipercapnia e l'ipossia [9]. La maggior parte degli agenti anestetici può essere utilizzata in modo sicuro in questi pazienti; tuttavia, è necessaria una conoscenza adeguata della suscettibilità alle complicanze, insieme a un'adeguata preparazione e comprensione delle caratteristiche innate della malattia, per trattare le complicanze previste. Sono preferiti agenti a breve durata d'azione, agenti volatili come il sevoflurano o l'anestesia regionale, se possibile. [7] Gli anestesisti devono essere consapevoli della CCHS a insorgenza tardiva non diagnosticata e includere questa condizione nella diagnosi differenziale dei pazienti con depressione respiratoria postoperatoria inspiegabile. Le tecniche anestetiche dovrebbero

ridurre al minimo l'uso di agenti che deprimono ulteriormente la respirazione dopo la procedura e garantire un monitoraggio adeguato a rilevare le apnee postoperatorie. [10]

Da notare, il propofol è ora ampiamente utilizzato e sicuro durante le procedure brevi e l'induzione dell'anestetico in pazienti con CCHS. Si raccomanda la ventilazione preoperatoria e postoperatoria e il monitoraggio non invasivo dei gas ematici, anche quando il paziente è sveglio. Ciò vale in particolare per i pazienti che necessitano di una gestione del dolore a base di oppioidi [7].

Alcuni farmaci di uso quotidiano (antitosse, antidolorifici, sonniferi) possono contenere agenti con azione sedativa e oppioide che possono deprimere ulteriormente la ventilazione nei pazienti con CCHS anche da svegli. L'alcol e molte sostanze illecite sono noti come depressivi delle vie respiratorie. Genitori e pazienti, in particolare gli adolescenti, dovrebbero essere informati degli effetti avversi associati al consumo di alcol, inclusi i rischi di coma e morte [1].

3.6 Il ruolo dell'infermiere

Mantenere e garantire una pervietà delle vie aeree mediante aspirazione è una componente vitale della gestione di un bambino con tracheostomia. Solitamente si preferisce avere la stessa frequenza di aspirazione, seguendo ad esempio uno schema, di solito ogni 2 ore, oltre all'ispirazione al bisogno. La frequenza in ogni caso varia da paziente a paziente in base a molti fattori, come l'età, lo stato muscolare e neurologico, il livello di attività, la capacità di tossire volontariamente, la viscosità e la quantità di muco, ecc.

La medicazione della tracheostomia è fondamentale per prevenire infiammazioni e infezioni locali che possono ritardare la guarigione del paziente. Lo stoma tracheale nelle prime 24 ore è una ferita chirurgica e come tale va trattata. Trascorse le 48 ore dall'intervento, l'assistente sanitario che si occupa del paziente dovrà controllare la medicazione ogni 24 ore. Verificare se è necessario cambiare il filtro in base sia al livello di sporcizia, sia alle indicazioni della casa madre. Nella pulizia quotidiana della medicazione va prestata particolare attenzione a non muovere eccessivamente la cannula. La ferita va disinfettata con garze imbevute di betadine con movimenti rotatori intorno alla cannula per medicare bene la ferita.

In presenza di cannula cuffiata, prima di chiudere totalmente la medicazione e inserire il filtro umidificatore, è utile controllare la pressione della cuffia tramite un manometro. Il range di pressione ideale è tra 18 e 22 mmHg (oppure tra i 20 e i 30 cmH₂O).

L'assistente sanitario può verificare se il paziente ha bisogno di una pulizia della cannula per eccesso di secrezioni. È probabile sentire il paziente tossire più volte per questa ragione; per un controllo migliore, il metodo più efficace rimane l'auscultazione del respiro tramite stetoscopio.

Per non affaticare eccessivamente il paziente, si può procedere con la medicazione della ferita e con la pulizia della cannula in due momenti diversi. Quest'ultimo passaggio, infatti, prevede nuovamente la rimozione del filtro e l'inserimento di un sondino, connesso ad un aspiratore, all'interno della cannula; nel rimuoverlo si procede con movimenti circolari, così da recuperare quante più secrezioni possibili. [18]

Tutti i bambini dovrebbero ricevere assistenza infermieristica domiciliare qualificata durante un periodo di adattamento transitorio dopo la dimissione. La durata e la portata giornaliera di queste cure devono essere prescritte dal medico su base individuale, con periodica rivalutazione da parte dei membri dell'équipe del centro di cure terziarie. Molti bambini avranno un continuo bisogno di assistenza infermieristica qualificata e questa rivalutazione fornirà informazioni sulla necessità di aumentare o diminuire il livello di assistenza infermieristica domiciliare qualificata. Considerazioni finanziarie rendono la durata e la portata dell'assistenza domiciliare una questione difficile e spesso controversa. Il miglior interesse del paziente è di primaria importanza, ma le prospettive possono variare su come soddisfare al meglio tali bisogni.

Poiché una complicanza in un bambino con una tracheostomia rappresenta un evento potenzialmente pericoloso per la vita, la preparazione e l'educazione degli operatori domiciliari devono essere accurati e completi. [8]

L'assistenza infermieristica notturna ha una sua specificità e rilevanza. È fondamentale tutelare il sonno di questi soggetti tramite la vigilanza e il monitoraggio dei parametri vitali, in particolare la SpO2 e la FR, oltre alle impostazioni e gli allarmi del ventilatore, che vanno stabiliti a priori.

Solitamente il supporto infermieristico è presente anche nelle aule scolastiche dei bambini Ondine, il quale si renderà necessario a scopo preventivo nelle situazioni di emergenza, offrendo assistenza nelle attività di base.

Va inoltre sottolineata la gestione della terapia, nel caso in cui il bambino necessiti di assumere farmaci durante il giorno.

3.7 Studi in prospettiva: problematiche che attendono una risposta

Ad oggi per la Sindrome di Ondine non esiste alcuna cura risolutiva, ma è auspicabile un giorno poter guarire. Da qualche anno, infatti, ad opera di un gruppo di ricerca del dipartimento di biotecnologie mediche e medicina traslazionale dell'università degli studi di Milano, con il supporto di A.I.S.I.C.C. e Telethon, è stato avviato uno studio finalizzato alla sperimentazione farmacologica. Nonostante il progresso della medicina e della tecnologia siano apprezzabili, tuttavia esistono ancora molte criticità derivanti soprattutto dalla gestione della quotidianità dei pazienti affetti da questa patologia per la quale non sono ancora stati approvati i LEA nazionali a causa di limiti finanziari. Infatti, in Italia, l'unica regione in cui la malattia è tutelata sotto tutti gli aspetti in quanto inserita nel registro malattie rare, è la Toscana. Uno degli obiettivi principali dell'A.I.S.I.C.C. è quindi quello di riuscire ad ottenere il riconoscimento dei diritti, in base alle necessità di ciascuno, ma in misura uguale per tutti. Oltre a ciò, l'associazione si impegna a creare una sempre maggiore rete di solidarietà e informazione, organizzando meeting con la presenza di medici esperti che aggiornano sull'andamento della ricerca e su eventuali nuove scoperte. Queste sono importanti occasioni per le famiglie per potersi conoscere, scambiarsi esperienze e soprattutto per capire che non sono soli e che, seppur in silenzio, c'è chi lavora seriamente per loro.

CONCLUSIONI

La Sindrome da Ipoventilazione Centrale Congenita è una patologia rara e ancora poco conosciuta, che sta lentamente progredendo in termini di conoscenze e trattamenti. Al giorno d'oggi, quest'ultimi permettono al bambino affetto di vivere una vita apparentemente stabile, in particolare tramite l'utilizzo della stimolazione nervosa.

Tale opzione ventilatoria infatti rappresenta la scelta che più si avvicina alla respirazione fisiologica, garantendo così al paziente una buona qualità di vita, anche a livello psicosociale, integrandosi adeguatamente con altri bambini della sua età.

Ciò nonostante, il livello di assistenza che tali bambini richiedono è comunque molto elevato, sia in termini di monitoraggio (diurno e notturno), sia durante la vita quotidiana nel caso in cui si debba affrontare una situazione di urgenza o d'emergenza. Di conseguenza il personale sanitario deve essere adeguatamente formato, consapevole dei rischi a cui un bambino affetto da tale patologia può incorrere e saper intervenire prontamente e tempestivamente in caso di emergenza.

Inoltre, l'infermiere ha, come da proprio profilo deontologico, il compito e il dovere di educare non solo il paziente, che inizialmente non è in grado di prendersi cura di sé stesso, ma anche e soprattutto i genitori, i quali rappresenteranno i principali caregivers del figlio. I genitori, infatti, sono costretti molto spesso a vegliare la notte sul proprio figlio, monitorandone i parametri vitali.

BIBLIOGRAFIA

1. Trang, H., Samuels, M., Ceccherini, I., Frerick, M., Garcia-Teresa, M. A., Peters, J., Schoeber, J., Migdal, M., Markstrom, A., Ottonello, G., Piumelli, R., Estevo, M. H., Senecic-Cala, I., Gnidovec-Strazisar, B., Pflieger, A., Porto-Abal, R., & Katz-Salamon, M. (2020). Guidelines for diagnosis and management of congenital central hypoventilation syndrome. *Orphanet journal of rare diseases*, 15(1), 252. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01460-2>.
2. Marion, T. L., & Bradshaw, W. T. (2011). Congenital central hypoventilation syndrome and the PHOX2B gene mutation. *Neonatal network : NN*, 30(6), 397–401. <https://doi.org/10.1891/0730-0832.30.6.397>
3. Hunt, C. E., Brouillette, R. T., Weese-Mayer, D. E., Morrow, A., & Ilbawi, M. N. (1988). Diaphragm pacing in infants and children. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*, 11(11 Pt 2), 2135–2141. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1988.tb06362.x>
4. Wang, A., Kun, S., Diep, B., Davidson Ward, S. L., Keens, T. G., & Perez, I. A. (2018). Obstructive Sleep Apnea in Patients With Congenital Central Hypoventilation Syndrome Ventilated by Diaphragm Pacing Without Tracheostomy. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 14(2), 261–264. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6948>
5. Nicholson, T. T., & Sznajder, J. I. (2014). Fitness to fly in patients with lung disease. *Annals of the American Thoracic Society*, 11(10), 1614–1622. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201406-234PS>
6. 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* 16, 80 (2015) <https://doi.org/10.1186/s12931-015-0241-3>
7. Strauser, L. M., Helikson, M. A., & Tobias, J. D. (1999). Anesthetic care for the child with congenital central alveolar hypoventilation syndrome (Ondine's curse). *Journal of clinical anesthesia*, 11(5), 431–437. [https://doi.org/10.1016/s0952-8180\(99\)00073-2](https://doi.org/10.1016/s0952-8180(99)00073-2)

8. Sherman, J. M., Davis, S., Albamonte-Petrick, S., Chatburn, R. L., Fitton, C., Green, C., Johnston, J., Lyrene, R. K., Myer, C., 3rd, Othersen, H. B., Wood, R., Zach, M., Zander, J., & Zinman, R. (2000). Care of the child with a chronic tracheostomy. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 161(1), 297–308.
<https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.1.ats1-00>

9. Ballard, H. A., Leavitt, O. S., Chin, A. C., Kabre, R., Weese-Mayer, D. E., Hajduk, J., & Jagannathan, N. (2018). Perioperative anesthetic management of children with congenital central hypoventilation syndrome and rapid-onset obesity with hypothalamic dysfunction, hypoventilation, and autonomic dysregulation undergoing thoracoscopic phrenic nerve-diaphragm pacemaker implantation. *Paediatric anaesthesia*, 28(11), 963–973. <https://doi.org/10.1111/pan.13475>

10. Basu, S. M., Chung, F. F., AbdelHakim, S. F., & Wong, J. (2017). Anesthetic Considerations for Patients With Congenital Central Hypoventilation Syndrome: A Systematic Review of the Literature. *Anesthesia and analgesia*, 124(1), 169–178.
<https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001470>

11. Chen, M. L., Tablizo, M. A., Kun, S., & Keens, T. G. (2005). Diaphragm pacers as a treatment for congenital central hypoventilation syndrome. *Expert review of medical devices*, 2(5), 577–585. <https://doi.org/10.1586/17434440.2.5.577>

12. Gergin, O., Adil, E., Kawai, K., Watters, K., Moritz, E., & Rahbar, R. (2017). Routine airway surveillance in pediatric tracheostomy patients. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 97, 1–4.
<https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2017.03.020>

13. Paddeu, E. M., Giganti, F., Piumelli, R., De Masi, S., Filippi, L., Viggiano, M. P., & Donzelli, G. (2015). Sleeping problems in mothers and fathers of patients suffering from congenital central hypoventilation syndrome.
<https://dx.doi.org/10.1007/s11325-014-1080-z>

14. <https://www.sindromedione.it/la-i-s-i-c-c/>

15. https://www.sindromedione.it/wp-content/uploads/2015/03/EUCHS_BOOKLET_v1-march-2015.pdf

16. <https://www.osservatoriomalattie.it/malattie-rare/sindrome-di-ondine/8779-sindrome-di-ondine-30-anni-fa-i-pazienti-passavano-la-notte-nel-polmone-d-acciaio-oggi-a-casa>
17. Friedrich de La Motte-Fouqué, Denise Sarrecchia, Undine. La favola di Friedrich de LA motte-Fouqué, Denise Sarrecchia, Il calamaio d'oro, Roma 2015
18. <https://www.e-medical.it/blog/tracheostomia-cura-e-medicazione/>
19. <https://www.osservatoriomalattie.it/malattie-rare/sindrome-di-ondine/1322-sindrome-ondine-dai-meccanismi-di-risveglio-forzato-alla-ricerca-farmacologica>
20. Kasi, A. S., Li, H., Jurgensen, T. J., Guglani, L., Keens, T. G., & Perez, I. A. (2021). Variable phenotypes in congenital central hypoventilation syndrome with PHOX2B nonpolyalanine repeat mutations. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 17(10), 2049–2055. <https://doi.org/10.5664/jcsm.9370>

