



RAPID EYE MOVEMENT–PREDOMINANT SLEEP DISORDERED BREATHING IN CHUNG–JANSEN SYNDROME

Vlami Katerina 1, Kosma Konstantina 2, Athanasopoulou Lamprini 1, Kokiou Eirini 1, Loukides Stylianos 1, Peppa Melpomeni 3,4.

1. 2nd Pulmonary Medicine Department, Medical School, General University Hospital Attikon & National and Kapodistrian University of Athens, Greece, Rimini 1 Str., Haidari 12462, Greece.

2. Laboratory of Medical Genetics, St. Sophia's Children's Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece.

3. Endocrine Unit and Diabetes Center, Second Department of Internal Medicine, Attikon University Hospital, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens,Greece,Rimini 1 Str., Haidari 12462, Greece.

4. 3rd Department of Internal Medicine, Sotiria Chest Disease Hospital, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, 11527 Athens, Greece.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

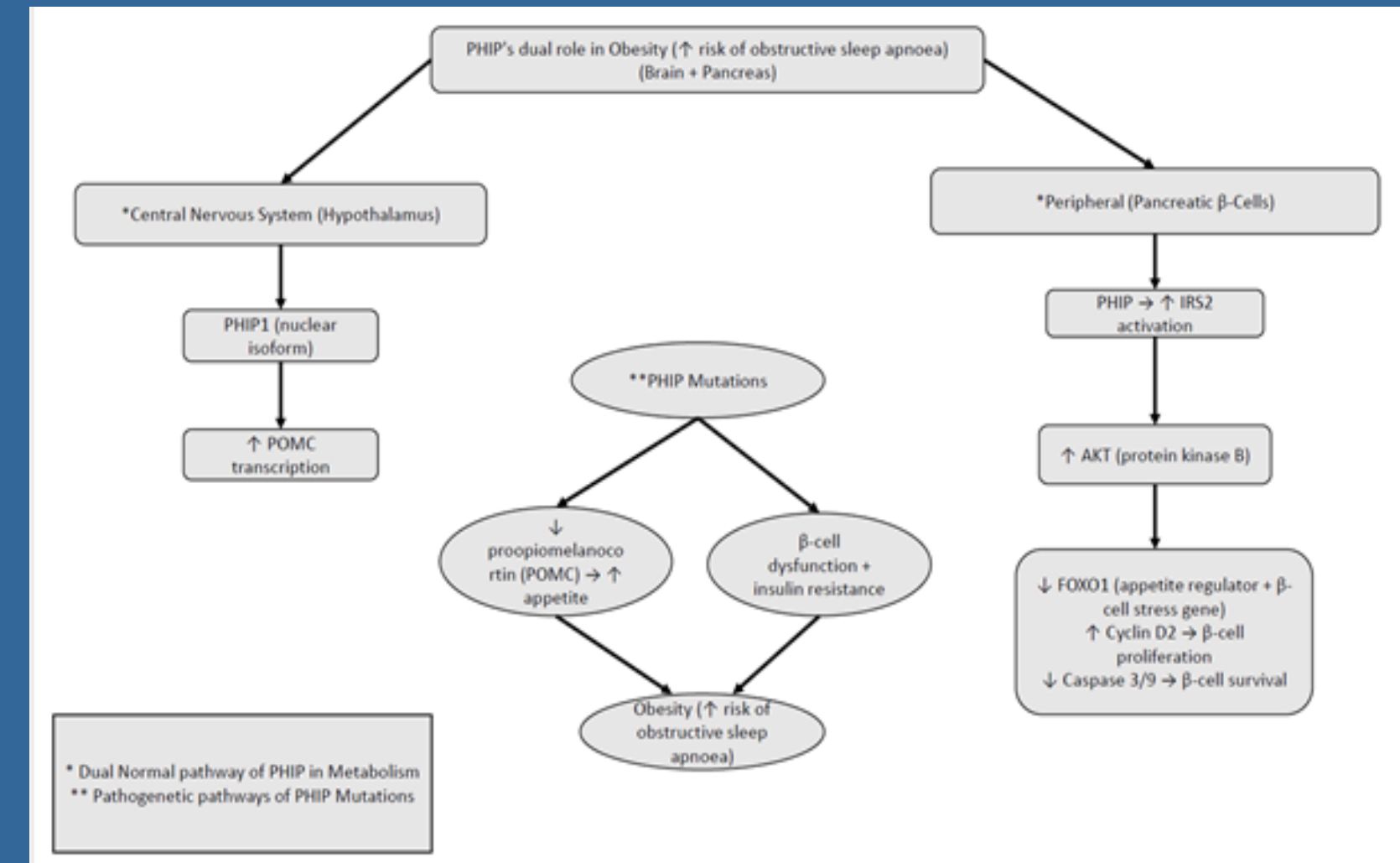
Αναφέρουμε μια 36χρονη γυναίκα με νοητική υστέρηση, η οποία παραπέμφθηκε για αξιολόγηση λόγω υποψίας αποφρακτικής άπνοιας ύπνου (AYA). Το σύνδρομο Chung-Jansen (CHUJANS) είναι μια σπάνια νευροαναπτυξιακή διαταραχή που προκαλείται από παθογόνες ετερόζυγες παραλλαγές στο γονίδιο RHIP. Χαρακτηρίζεται από αναπτυξιακή καθυστέρηση, νοητική υστέρηση, διαταραχές συμπεριφοράς, δυσμορφικά χαρακτηριστικά και προοδευτική παχυσαρκία. Η Ολική Αλληλουχία Εξώματος (Whole Exome Sequencing) επιβεβαίωσε τη μοριακή διάγνωση του CHUJANS, εντοπίζοντας μια de novo παραλλαγή σημείου μάτισης (splice site variant) στο γονίδιο RHIP (c.41-1G>A). Η Πολυπνογραφία (PSG) αποκάλυψε σοβαρή AYA με επικράτηση στο στάδιο REM. Η θεραπεία με συνεχή θετική πίεση αεραγωγών (CPAP) βελτίωσε τους αναπνευστικούς δείκτες και έγινε καλώς ανεκτή. Αυτή η περίπτωση παρέχει την πρώτη PSG-επιβεβαιωμένη επιβεβαίωση AYA σε ενήλικα με αυτό το σύνδρομο, υποστηρίζοντας τον προληπτικό έλεγχο.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

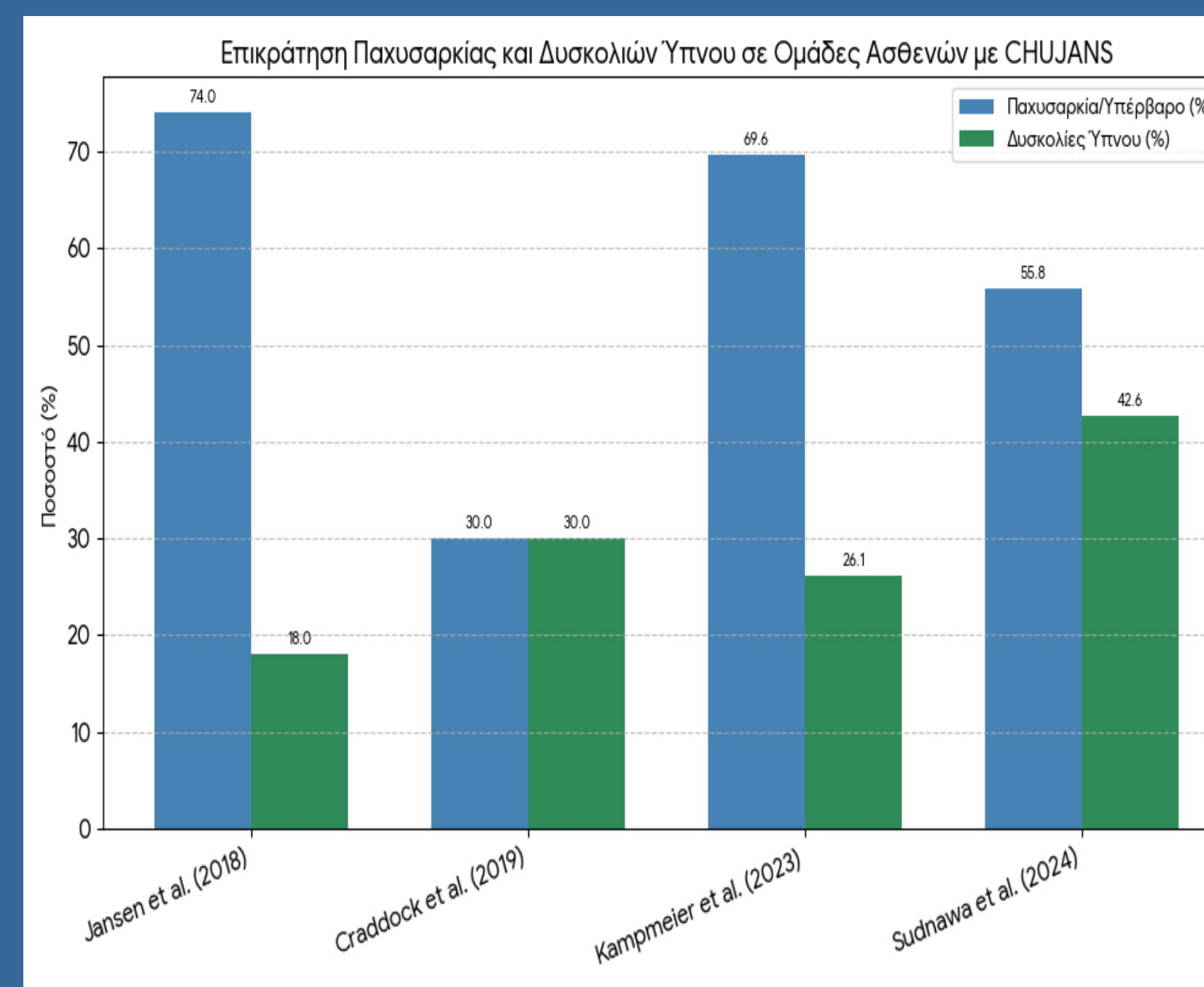
- Το Σύνδρομο Chung-Jansen (CHUJANS) είναι μια γενετική διαταραχή που περιγράφηκε πρώτη φορά το 2018 με συχνότητα <1/1000000 παγκοσμίως και οφείλεται σε παθογόνες παραλλαγές στο γονίδιο RHIP (pleckstrin homology domain-interacting protein).
- Ο βασικός φαινότυπος περιλαμβάνει νοητική υστέρηση, διαταραχές συμπεριφοράς, υποτονία, αναγνωρίσιμα κρανιοπροσωπικά χαρακτηριστικά (π.χ. μεγάλα αυτιά, προέχοντα φρύδια) και προοδευτική παχυσαρκία.
- Το γονίδιο RHIP ρυθμίζει κεντρικές και περιφερικές μεταβολικές οδούς, συμπεριλαμβανομένης της σηματοδότησης ινσουλίνης και της προώθησης της μεταγραφής της προ-οπιομελανοκορτίνης (POMC), ενός βασικού νευροπεπτιδίου κορεσμού.
- Η διαταραχή του RHIP οδηγεί σε δυσρύθμιση της όρεξης και υψηλή συχνότητα παχυσαρκίας, παράγοντες που αυξάνουν την πιθανότητα υποκείμενης αποφρακτικής υπνικής άπνοιας (AYA).
- Παρόλο που σε κλινικές σειρές αναφέρονται διαταραχές στον ύπνο (42.6%) και χειρουργικές επεμβάσεις στον ανώτερο αεραγωγό (~31.9%), δεν υπάρχει συστηματική αξιολόγηση της AYA με Πολυπνογραφία (PSG).
- Σκοπός: Η παρουσίαση της πρώτης PSG-επιβεβαιωμένης περίπτωσης σοβαρής AYA σε ενήλικα με CHUJANS.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

- Ασθενής:** Γυναίκα 36 ετών με νοητική υστέρηση, νοσογόνο παχυσαρκία (BMI 48 kg/m²), υποτονία, αυτοάνοσο υποθυρεοειδισμό και υπερλιπιδαιμία.
- Κλινική Εξέταση:** Παρατηρήθηκαν μεγάλοι λοβοί αυτιών και προέχοντα φρύδια. Ο αεραγωγός (Mallampati) ήταν κατηγορίας IV, η περίμετρος τραχήλου 45 cm και η περιφέρεια μέσης 140 cm.
- Εργαστηριακός Έλεγχος:** Γενετική: Ανευρέθηκε μια de novo μετάλλαξη (splice-site variant) στο γονίδιο RHIP (c.41-1G>A), η οποία ταξινομήθηκε ως παθογόνος.
- Μεταβολισμός:** Δοκιμάστηκε αγωνιστής υποδοχέα GLP-1 για τη διαχείριση του βάρους, αλλά διακόπηκε λόγω ανεπιθύμητων νευροψυχιατρικών ενεργειών.



ΕΙΚΟΝΑ 1: Το RHIP είναι κεντρικό στη ρύθμιση του μεταβολισμού και της όρεξης. Η πυρηνική ισομορφή (RHIP1) προωθεί τη σηματοδότηση του IGF-1, ενισχύοντας την ενεργοποίηση της AKT. Αυτή η οδός, στον υποθάλαμο, καταστέλλει τον FOXO1, ενισχύοντας τη μεταγραφή της POMC (κορεσμός). Οι παθογόνες παραλλαγές του RHIP διαταράσσουν αυτόν τον άξονα, συμβάλλοντας σε υπερφαγία, αντίσταση στην ινσουλίνη και παχυσαρκία – παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο AYA.



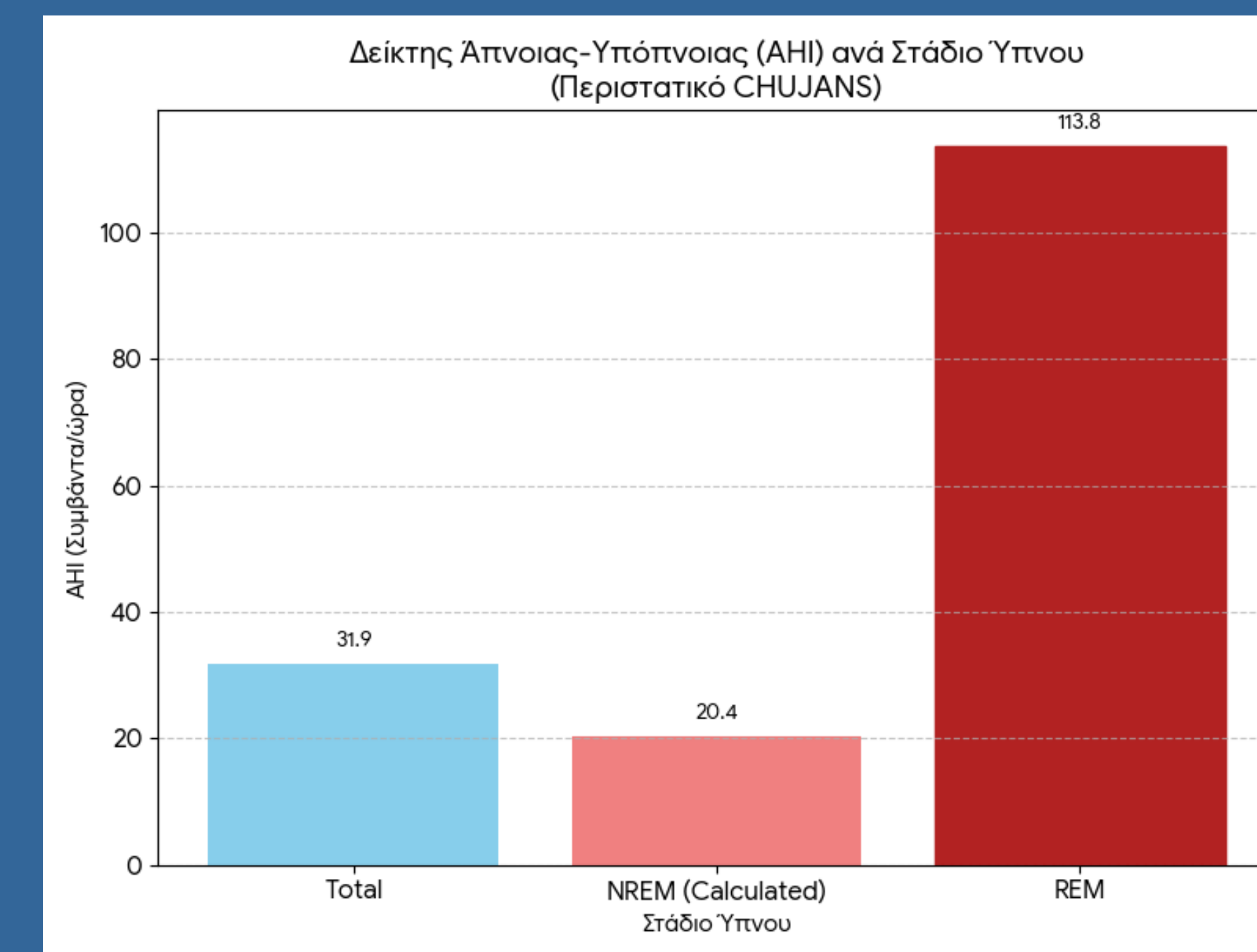
Εικόνα 2: Η συγκριτική ανάλυση από διεθνείς μελέτες δείχνει ότι ενώ το ποσοστό Παχυσαρκίας/Υπέρβαρο (30%-74%) παραμένει υψηλό, η αναφερόμενη συχνότητα των Δυσκολιών Ύπνου αυξάνεται σταδιακά (από 18% έως 42.6%) στις πιο πρόσφατες και συστηματικές μελέτες: Αυτό υποστηρίζει την υπόθεσή μας ότι η AYA είναι υποαναγνωρισμένη και απαιτεί προληπτικό έλεγχο.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Parameter	Pre-CPAP	Post-CPAP
Total Sleep Time (min)	310	350
Sleep Efficiency (%)	67.7	81.5
N1 (%)	15.2	9.1
N2 (%)	42.2	42.3
N3 (%)	30.3	21.8
REM (%)	12.3	26.7
AHI (events/hour)	31.9	0.0
REM AHI	113.8	0.0
Minimum SpO ₂ (%)	66	89
Average SpO ₂ (%)	89.2	95.4

ΕΙΚΟΝΑ 3: ΠΟΛΥΣΟΜΝΟΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΠΡΙΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ CPAP

- Διάγνωση:** Σοβαρή AYA με σαφή επικράτηση στο στάδιο REM.
- Θεραπεία:** Συνεχής Θετική Πίεση Αεραγωγών (CPAP) (εύρος πίεσης 5–9 cm H₂O)
- Έκβαση:** Βελτίωση αναπνευστικών δεικτών και οξυγόνωσης, με καλή ανοχή και συνεχή χρήση CPAP για πάνω από δέκα μήνες.



ΕΙΚΟΝΑ 4: Το ραβδόγραμμα δείχνει την καθυπεραχρήν επικράτηση της σοβαρής AYA στο στάδιο Rapid Eye Movement (REM). Ο Συνολικός Δείκτης άπνοιών/υποπνοιών (AHI) ήταν 31,9, ενώ ο δείκτης AHI κατά το REM υπερδιπλασιάστηκε στο 113,8, τονίζοντας την ευπάθεια του αεραγωγού λόγω της υποτονίας στο στάδιο REM σε συνδυασμό με την κεντρική παχυσαρκία.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

- Αρχικό Εύρημα:** Αυτή είναι η πρώτη τεκμηριωμένη περίπτωση AYA με PSG σε ενήλικα με CHUJANS.
- Παθοφυσιολογική Ερμηνεία (REM-AYA):** Η σοβαρή, REM-AYA αντικατοπτρίζει τη συνδυασμένη επίδραση της κεντρικής παχυσαρκίας, της υποτονίας και της κρανιοπροσωπικής μορφολογίας του συνδρόμου. Η μυϊκή υποτονία των διασταλτικών μυών του φάρυγγα είναι εντονότερη στο REM, εκδηλώνοντας τη σοβαρή απόφραξη.
- Διαφορική Διάγνωση: Το CHUJANS διαφοροδιαγιγνώσκεται με το Σύνδρομο Prader-Willi (PWS).** Η συμμόρφωση του περιστατικού με την αναπνευστική συσκευή θετικής πίεσης αεραγωγών (PAP) έδειξε καλή ανοχή, υποστηρίζοντας ότι η θεραπεία με PAP μπορεί να είναι πιο αποτελεσματική στο CHUJANS.
- Αναγνώριση Γενετικών Αιτιών:** Η περίπτωση αναδεικνύει την ανάγκη για υψηλό δείκτη υποψίας γενετικών συνδρόμων (όπως το CHUJANS) σε νέους ενήλικες με AYA, ανεξήγητη παχυσαρκία και γνωστικές/συμπεριφορικές δυσκολίες.
- Φαρμακολογική Προσοχή:** Η σοβαρή ανεπιθύμητη αντίδραση στον αγωνιστή GLP-1 υποδηλώνει ότι η πολυπλοκότητα των μεταβολικών οδών που επηρεάζει το RHIP απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή σε φαρμακολογικές παρεμβάσεις για την παχυσαρκία σε συνδρομικές περιπτώσεις.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Προληπτικός Έλεγχος:** Το CHUJANS πρέπει να παρακολουθείται προληπτικά για διαταραχές ύπνου, ιδιαίτερα για AYA, με screening και PSG όταν ενδείκνυται.
- Θεραπεία PAP:** Η έγκαιρη θεραπεία με PAP μπορεί να μειώσει το καρδιομεταβολικό και νευρογνωστικό φορτίο που συνδέεται με την αθεράπευτη AYA.
- Γενετική Εξέταση:** Σε ασθενείς με AYA, ανεξήγητη παχυσαρκία, αναπτυξιακή καθυστέρηση, νοητική υστέρηση ή δυσμορφικά χαρακτηριστικά, συνιστάται στοχευμένη γενετική αξιολόγηση. Όταν ο έλεγχος για PWS είναι αρνητικός, το RHIP-related CHUJANS πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη.

REFERENCES

- Jansen S, Hoischen A, Coe BP, et al. A genotype-first approach identifies an intellectual disability-overweight syndrome caused by PHIP haploinsufficiency. *Eur J Hum Genet.* 2018;26(1):54-63. doi:10.1038/s41431-017-0039-5.
- Craddock KE, Okur V, Wilson A, et al. Clinical and genetic characterization of individuals with predicted deleterious PHIP variants. *Cold Spring Harb Mol Case Stud.* 2019;5(4):a004200. doi:10.1101/mcs.a004200.
- Marenne G, Hendricks AE, Perdikari A, et al. Exome Sequencing Identifies Genes and Gene Sets Contributing to Severe Childhood Obesity, Linking PHIP Variants to Repressed POMC Transcription. *Cell Metab.* 2020;31(6):1107-1119.e12. doi:10.1016/j.cmet.2020.05.007.
- Kampmeier A, Leitão E, Parenti I, et al. PHIP-associated Chung-Jansen syndrome: Report of 23 new individuals. *Front Cell Dev Biol.* 2023;10:1020609. doi:10.3389/fcell.2022.1020609.
- Sudnawa KK, Calamia S, Geltzeller A, Chung WK. Clinical Phenotypes of Individuals with Chung-Jansen Syndrome Across Age Groups. *Am J Med Genet A.* 2024;194(3):e63471. doi:10.1002/ajmg.a.63471.
- Kaur H, Panigrahi I. Chung-Jansen Syndrome with obesity. *Obes Res Clin Pract.* 2021;15(3):303-305. doi:10.1016/j.orcp.2021.03.015.

ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ

Λαμπρινή Αθανασπούλου
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο
Αθηνών
Email: athanasopouloulamp@gmail.com
Phone: 6985671735