



# REVISTA PAULISTA DE PEDIATRIA

[www.rpped.com.br](http://www.rpped.com.br)



## RELATO DE CASO

### Síndrome de hipoventilação central congênita associada à doença de Hirschsprung: relato de caso e revisão de literatura



Renata Lazari Sandoval<sup>a,b,\*</sup>, Carlos Moreno Zaconeta<sup>b,c</sup>, Paulo Roberto Margotto<sup>d</sup>, Maria Teresinha de Oliveira Cardoso<sup>b,e</sup>, Evelyn Mirella Santos França<sup>c,e</sup>, Cristina Touguinha Neves Medina<sup>e</sup>, Talyta Matos Canó<sup>e</sup> e Aline Saliba de Faria<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF), Brasília, DF, Brasil

<sup>b</sup> Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

<sup>c</sup> Hospital Materno Infantil de Brasília (HMIB), Brasília, DF, Brasil

<sup>d</sup> Faculdade de Medicina, Universidade Católica de Brasília (UCB), Brasília, DF, Brasil

<sup>e</sup> Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, Brasília, DF, Brasil

Recebido em 24 de junho de 2015; aceito em 4 de outubro de 2015

Disponível na Internet em 6 de janeiro de 2016

#### PALAVRAS-CHAVE

Síndrome de hipoventilação central congênita;  
Síndrome de Ondine;  
Doença de Hirschsprung;  
Síndrome de Haddad;  
Gene *PHOX2B*

#### Resumo

**Objetivo:** Relatar caso de neonato com episódios de apneias recorrentes, diagnosticado com síndrome de hipoventilação central congênita (SHCC) associada à doença de Hirschsprung (DH), o que configurou síndrome de Haddad.

**Descrição do caso:** Terceiro filho de casal não consanguíneo, nascido a termo, parto normal sem intercorrências, peso e comprimento adequados para idade gestacional. Logo após o nascimento apresentou bradipneia, bradicardia e cianose, foi submetido à intubação orotraqueal e iniciada antibioticoterapia empírica devido à suspeita de sepse neonatal precoce. Durante internação em UTI neonatal evoluiu com dificuldade de extubação devido a episódios de dessaturação durante sono e vigília. Apresentou quadros recorrentes de hipoglicemia, hiperglicemia, acidose metabólica, distensão abdominal, leucocitose, aumento de proteína C reativa, com hemoculturas negativas e suspeita de erro inato do metabolismo. Aos dois meses foi diagnosticada doença de Hirschsprung de segmento longo, foi submetido à ressecção do segmento e colostomia à Hartmann. Feita pesquisa genética por reação em cadeia da polimerase para pesquisa de SHCC, que evidenciou alelo mutado do gene *PHOX2B* e confirmou o diagnóstico.

**Comentários:** Trata-se de doença genética rara, de herança autossômica dominante, causada por mutação no gene *PHOX2B*, localizado na banda cromossômica 4p12, que resulta em

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpped.2015.10.009>

\* Autor para correspondência.

E-mail: [rsandoval.med@gmail.com](mailto:rsandoval.med@gmail.com) (R.L. Sandoval).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpped.2015.10.009>

0103-0582/© 2015 Sociedade de Pediatria de São Paulo. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença CC BY (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.pt>).

**KEYWORDS**

Congenital central hypoventilation syndrome;  
Ondine syndrome;  
Hirschsprung's disease;  
Haddad syndrome;  
PHOX2B gene

disfunção do sistema nervoso autônomo. A SHCC também pode cursar com doença de Hirschsprung e tumores derivados da crista neural. Há correlação entre fenótipo e genótipo, além de grande variabilidade fenotípica intrafamiliar. No período neonatal pode simular quadros de sepse e erros inatos do metabolismo.

© 2015 Sociedade de Pediatria de São Paulo. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença CC BY (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.pt>).

**Congenital central hypoventilation syndrome associated with Hirschsprung's Disease: case report and literature review****Abstract**

**Objective:** To report the case of a newborn with recurrent episodes of apnea, diagnosed with Congenital Central hypoventilation syndrome (CCHS) associated with Hirschsprung's disease (HD), configuring Haddad syndrome.

**Case description:** Third child born at full-term to a non-consanguineous couple through normal delivery without complications, with appropriate weight and length for gestational age. Soon after birth he started to show bradypnea, bradycardia and cyanosis, being submitted to tracheal intubation and started empiric antibiotic therapy for suspected early neonatal sepsis. During hospitalization in the NICU, he showed difficulty to undergo extubation due to episodes of desaturation during sleep and wakefulness. He had recurrent episodes of hypoglycemia, hyperglycemia, metabolic acidosis, abdominal distension, leukocytosis, increase in C-reactive protein levels, with negative blood cultures and suspected inborn error of metabolism. At 2 months of age he was diagnosed with long-segment Hirschsprung's disease and was submitted to segment resection and colostomy through Hartmann's procedure. A genetic research was performed by polymerase chain reaction for CCHS screening, which showed the mutated allele of PHOX2B gene, confirming the diagnosis.

**Comments:** This is a rare genetic, autosomal dominant disease, caused by mutation in PHOX2B gene, located in chromosome band 4p12, which results in autonomic nervous system dysfunction. CCHS can also occur with Hirschsprung's disease and tumors derived from the neural crest. There is a correlation between phenotype and genotype, as well as high intrafamilial phenotypic variability. In the neonatal period it can simulate cases of sepsis and inborn errors of metabolism.

© 2015 Sociedade de Pediatria de São Paulo. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Introdução**

A síndrome de hipoventilação central congênita (SHCC) foi primeiramente descrita por Robert Mellins et al. em 1970.<sup>1</sup> É caracterizada por crises de apneia de origem central devido à disfunção do sistema nervoso autônomo.<sup>2-5</sup> Malformações em sistema nervoso central, assim como doenças pulmonares e cardíacas, devem ser afastadas. A hipoventilação acentua-se durante o sono, em particular na fase não REM, na qual o controle autonômico da respiração predomina.<sup>6</sup> Por isso foi chamada de maldição/síndrome de Ondine, baseada na obra mitológica nórdica Ondina (1811), de Friedrich La Motte Fouqué, que conta a história de uma ninfa que abdica da imortalidade para viver um amor humano, porém, ao ser traída, amaldiçoa o amado infiel a esquecer de respirar ao dormir.<sup>7</sup>

Em 1978, Gabriel Haddad foi o primeiro autor a descrever a associação entre SHCC, doença de Hirschsprung e tumores derivados da crista neural, além de hipotetizar o caráter familiar.<sup>8</sup> Aproximadamente 15%-20% dos casos de SHCC apresentam doença de Hirschsprung, é mais frequente

o acometimento de segmento curto (retosigmoide), porém a aganglionose de segmento longo também é descrita.<sup>4,9-11</sup> Tumores derivados da crista neural (neuroblastoma, ganglioneuroma, ganglioneuroblastoma) ocorrem em 5%-10% dos casos, principalmente nos primeiros dois anos de vida.<sup>12</sup>

Inicialmente eram relatados na literatura científica apenas casos graves de recém-nascidos acometidos. No entanto, a partir de 1992 começaram a ser publicados estudos de coorte que ampliaram o escopo da síndrome por meio de novas evidências, tais como variantes clínicas de instalação mais tardia e acometimento do sistema nervoso autônomo em outros órgãos, o que amplia as possibilidades de manifestações clínicas associadas (arritmias cardíacas, hipotensão ortostática, anormalidades no reflexo pupilar, dismotilidade esofagiana, diaforese, diminuição da variabilidade da frequência cardíaca, constipação crônica, sonolência excessiva após uso de sedativos e anti-histamínicos). A confirmação de recorrência familiar enfatizou o componente genético e o amplo espectro fenotípico.<sup>3,9-11,13-17</sup>

Em 2003, mutações no gene *PHOX2B* foram identificadas como responsáveis pela SHCC. O gene *PHOX2B* (*paired-like homeobox gene*), localizado no cromossomo 4p12, codifica um fator de transcrição responsável pela regulação de genes envolvidos no desenvolvimento do sistema nervoso autônomo.<sup>15</sup> A mutação mais encontrada é uma expansão de polialanina no éxon 3. Mais de 90% dos acometidos são heterozigotos para essa mutação. O genótipo normal tem uma sequência de 20 alaninas (genótipo 20/20). A SHCC ocorre a partir do acréscimo de quatro alaninas em um dos alelos (genótipo 20/24). Há correlação entre o genótipo e o fenótipo, ou seja, quanto maior for o número de alaninas, maior será a gravidade dos achados clínicos. A presença da mutação por expansão de polialanina é evidenciada por meio de teste genético molecular pela técnica de reação em cadeia da polimerase. Outros tipos de mutações (*missense*, *frameshift*) podem ocorrer, são demonstradas por sequenciamento gênico.<sup>4,11,16</sup>

O controle central da respiração depende de quimiorreceptores expressos em neurônios especializados, localizados no núcleo retrotapezoide na região bulbar do tronco encefálico, sensíveis aos níveis de gás carbônico no líquido.<sup>2</sup> Eles estão integrados ao circuito neuronal que estimula o nervo frênico e, consequentemente, promove a movimentação diafragmática, controla a ventilação com o intuito de manter a homeostase. Neurônios do núcleo retrotapezoide (NNRT) expressam o gene *PHOX2B*. Camundongos mutados para o gene, com expansão de sete alaninas, apresentam redução de 85% dos NNRT e conseguem sobreviver apenas em ventilação artificial.<sup>18</sup>

A maioria das mutações responsáveis pela SHCC ocorre de novo. Cerca de 10%-25% dos pais são portadores assintomáticos, responsáveis pela transmissão para a prole.<sup>15,16,19,20</sup> Na condição de portador assintomático são descritas quatro possibilidades: presença de expansões menores de polialanina (até três, ou seja, genótipo 20/23), genótipo 20/24 ou 20/25 com penetrância incompleta, mosaïcismo somático ou germinativo.<sup>11,15,16,19-21</sup> Estima-se um risco de recorrência de até 50%.<sup>20</sup> Estudos publicados recentemente mostram extrema variabilidade fenotípica intrafamiliar, desde o idoso portador de apneia do sono, com constipação crônica e falta de resposta pupilar à atropine, até o neonato com SHCC dependente de suporte ventilatório contínuo.<sup>4,5,17,21,22</sup>

Desse modo, o objetivo do estudo foi relatar o caso de um neonato com episódios de apneias recorrentes, diagnosticado com síndrome de hipoventilação central congênita (SHCC) associada à doença de Hirschsprung que configurou a síndrome de Haddad.

## Descrição do caso

Neonato do sexo masculino, filho de casal não consanguíneo, nascido a termo (idade gestacional de 39 semanas e seis dias), de parto normal sem complicações, classificado como adequado para a idade gestacional (peso ao nascer 3.390 g), escore Apgar de 8 no 1º minuto e 9 no 5º minuto. Mãe multipara, com seis gestações e nenhum aborto, 34 anos, sem intercorrências na gravidez. O recém-nascido apresentou, na primeira hora de vida bradipneia, bradicardia e cianose, foi submetido à intubação orotraqueal e antibioticoterapia devido a suspeita de sepse neonatal

precoce. O ecocardiograma evidenciou forame oval patente sem repercussões hemodinâmicas. A ecografia transfontanelar não mostrou alterações sugestivas de malformações em sistema nervoso central. O paciente eliminou mecônio tardiamente, no 4º dia de vida, apenas após estimulação retal. Avaliado por equipe de cirurgia pediátrica que identificou, por meio de toque retal, estenose circular a 3,5cm do reto.

Durante internação em UTI neonatal, no primeiro mês de vida, apresentou dificuldade de extubação. Foram feitas várias tentativas de retirada da ventilação mecânica, com o uso de ventilação não invasiva com pressão positiva, porém manteve episódios de dessaturação durante o sono e a vigília. Somaram-se episódios recorrentes de acidose metabólica e três episódios de acidose respiratória durante as tentativas de manutenção em ar ambiente. Evoluiu ainda com episódios de hipoglicemia alternados com hiperglicemia, distensão abdominal recorrente, leucocitose e aumento de proteína C reativa flutuantes, hemoculturas negativas, foi feita a suspeita de erro inato do metabolismo. A melhor maneira de oferecer a dieta era por gavagem contínua, pois apresentava episódios de hipoglicemia aproximadamente uma hora após a dieta. Caso a taxa de infusão de glicose fosse aumentada, não demorava a apresentar hiperglicemia.

Havia história familiar de irmão com quadro neonatal semelhante, falecido aos 10 meses por complicações respiratórias, sem diagnóstico etiológico definido, porém manejado como portador de acidemia orgânica (deficiência de 3-OH-3-metil-glutaril-CoA-liase). Assim, foram coletados exames para pesquisa de erro inato do metabolismo (teste de triagem neonatal ampliado e pesquisa de ácidos orgânicos na urina) e iniciada, empiricamente, fórmula dietética isenta de leucina, isoleucina e valina associada ao uso de vitaminas em altas doses (biotina, riboflavina e L-carnitina). Não houve melhoria clínica após a instituição de terapia dietética e megavitaminas. O teste de triagem neonatal com espectrometria de massas e a pesquisa de ácidos orgânicos urinários mostraram-se normais.

Aos dois meses, foi feito clister opaco, que evidenciou cone de transição em flexura esplênica e dilatação a montante, e foi diagnosticada doença de Hirschsprung. Foi submetido à biópsia intestinal, ressecção do segmento acometido e colostomia à Hartmann. O exame anatomopatológico mostrou plexo nervoso presente, mas ausência de células ganglionares em reto, sigmoide, zona de transição e cólon descendente, plexo nervoso presente com células ganglionares apenas em cólon transverso e cólon ascendente.

Diante da suspeita de síndrome de hipoventilação central congênita (SHCC) associada à doença de Hirschsprung e descartada a hipótese de erro inato do metabolismo, foi feito teste genético, por meio de técnica molecular de reação em cadeia da polimerase, para pesquisa de SHCC que evidenciou alelo mutado do gene *PHOX2B*.

## Discussão

A síndrome de hipoventilação central congênita (SHCC) é rara, porém provavelmente subdiagnosticada. Em 1999 eram conhecidos cerca de 160-180 casos no mundo.<sup>5</sup> O registro francês, publicado em 2005, estimava uma incidência de 1:200.000 nascidos vivos na França.<sup>10</sup> Em 2009 já havia

1.000 casos confirmados por estudo molecular.<sup>3</sup> No Brasil foram publicados relatos de casos isolados.<sup>7,22</sup> O presente relato de caso tem como objetivo alertar os profissionais de saúde sobre a existência da síndrome, assim como possíveis fatores de confusão.

Foi possível fazer o diagnóstico de SHCC devido a uma constelação de fatores: a possibilidade de exclusão de acidemia orgânica; a experiência prévia de integrantes da equipe multidisciplinar da UTI neonatal que levantaram a hipótese de SHCC e persistiram na sua investigação; o achado de doença de Hirschsprung (DH) ao longo da evolução; e o acesso ao teste genético. O irmão do paciente, também possivelmente afetado pela síndrome, não obteve elucidação diagnóstica em vida. A dúvida entre o diagnóstico de acidemia orgânica e SHCC persistiu durante seus 10 meses de vida, principalmente porque foi evidenciada a excreção de ácidos orgânicos na urina e não havia acesso ao exame genético na ocasião. No entanto, após a revisão do caso, acredita-se que o aumento da excreção de metabólitos ácidos se relacionava com a condição de paciente crítico e à hipóxia.<sup>23</sup> Outro dado interessante na história do irmão era o relato de episódios de hipoglicemia, as quais também foram observadas no recém-nascido aqui descrito, em alternância com episódios de hiperglicemia. As oscilações da glicemia foram inicialmente atribuídas ao suposto erro inato do metabolismo ou aos efeitos adversos da dieta específica. Existem, contudo, trabalhos que evidenciam labilidade para manter a glicemia em valores normais em pacientes com SHCC. Postulam-se diferentes mecanismos para o achado, dentre eles o hiperinsulinismo.<sup>24,25</sup>

Foi evidenciado alelo mutado do gene *PHOX2B* por meio de técnica molecular de reação em cadeia da polimerase, porém a técnica usada não quantifica o número de expansões de polialanina, apenas identifica que há expansões acima do normal. No entanto, parece se tratar do fenótipo mais grave devido ao aparecimento de sintomas já no período neonatal e à associação com doença de Hirschsprung. Cerca de 87%-100% dos casos decorrentes de mutações não associadas à expansão de polialaninas (NPARM) apresentam doença de Hirschsprung.<sup>4</sup> Nos casos de mutação por expansão de polialaninas, espera-se uma ocorrência menor de associação com doença de Hirschsprung, em torno de 20%.<sup>4</sup> Tumores originados de células da crista neural são encontrados em 50% dos casos com mutações NPARM e apenas em 1% daqueles com mutações por expansão de polialaninas.<sup>3,4,11</sup>

Os genitores ainda não foram submetidos à pesquisa da mutação, mas, em vista da história de recorrência familiar, é provável que um deles seja portador. Não há relato de outros casos na família. A genitora apresenta hipotensão postural e constipação crônica, o que pode representar sintomas leves de disfunção do sistema nervoso autônomo.<sup>3,13,14</sup> Cerca de 10%-25% dos casos de SHCC são decorrentes de mutação herdada, transmitida por portadores assintomáticos.<sup>20,21</sup>

A hipoventilação central é o sinal cardinal da SHCC e a característica de maior morbimortalidade.<sup>4</sup> O genótipo associa-se com a necessidade de ventilação mecânica. Portadores do genótipo 20/25 têm apresentação clínica mais tardia e raramente são dependentes de suporte ventilatório.<sup>4</sup> Por outro lado, portadores do genótipo 20/27 a 20/33 geralmente são dependentes de suporte ventilatório contínuo.<sup>4</sup> A mortalidade decorre principalmente de morte súbita ou complicações pulmonares secundárias à ventilação

mecânica prolongada. Muitos evoluem com hipertensão pulmonar, *cor pulmonale* e lesões hipóxico-isquêmicas, ocasionadas por suporte ventilatório inadequado.<sup>4,9,10,13</sup>

O diagnóstico e o manejo desses pacientes são tarefas bastante desafiadoras. A raridade da doença, o amplo diagnóstico diferencial (malformações, sepse, erro inato do metabolismo), o acesso restrito ao exame genético específico, a necessidade de suporte ventilatório desde o nascimento e de acompanhamento com equipe multidisciplinar (pediatras, intensivistas, cirurgiões pediátricos, geneticistas, fisioterapeutas, enfermeiros, nutricionistas) são a base da assertiva anterior. A sobrevida e a qualidade de vida podem ser aprimoradas por meio do planejamento de traqueostomia e gastrostomia precoces, processo de desospitalização eficiente, acesso aos programas de internação domiciliar, até a possibilidade de implantação de marca-passo diafragmático.<sup>4,9</sup>

## Financiamento

O estudo não recebeu financiamento.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Gustavo Antônio Moreira, que gentilmente permitiu o acesso ao exame genético molecular para pesquisa da mutação do gene *PHOX2B*, feito por meio da Associação Fundo de Incentivo à Pesquisa (Afip).

## Referências

1. Mellins RB, Balfour HH Jr, Turino GM, Winters RW. Failure of automatic control of ventilation (Ondine's curse). Report of an infant born with this syndrome and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1970;49:487-504.
2. Guyenet PG, Stornetta RL, Bayliss DA. Central respiratory chemoreception. *J Comp Neurol*. 2010;518:883-906.
3. Weese-Mayer DE, Rand CM, Berry-Kravis EM, Jennings LJ, Loghmanee DA, Patwari PP, et al. Congenital central hypoventilation syndrome from past to future: model for translational and transitional autonomic medicine. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44:521-35.
4. Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Ceccherini I, Keens TG, Loghmanee DA, Trang H. Édition française de la Déclaration officielle de politique clinique de l'American Thoracic Society (ATS) sur le syndrome d'hypoventilation alvéolaire centrale congénitale: bases génétiques, diagnostic et prise en charge. *Rev Mal Respir*. 2013;30:706-33.
5. No-referred authorship. Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome: diagnosis and management. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:368-73.
6. Huang J, Colrain IM, Panitch HB, Tapia IE, Schwartz MS, Samuel J, et al. Effect of sleep stage on breathing in children with central hypoventilation. *J Appl Physiol* (1985). 2008;105:44-53.
7. Assencio-Ferreira VJ, Silveira MP, Ferri-Ferreira TM. Era uma vez Ondina...relato de caso. *Distúrb Comum*. 2009;121:385-9.
8. Haddad GG, Mazza NM, Defendini R, Blanc WA, Driscoll JM, Epstein MA, et al. Congenital failure of automatic control of

- ventilation, gastrointestinal motility and heart rate. *Medicine* (Baltimore). 1978;57:517–26.
9. Vanderlaan M, Holbrook CR, Wang M, Tuell A, Gozal D. Epidemiologic survey of 196 patients with congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatr Pulmonol.* 2004;37:217–29.
  10. Trang H, Dehan M, Beauvils F, Zaccaria I, Amiel J, Gaultier C, French CCHS Working Group. The French congenital central hypoventilation syndrome registry: general data, phenotype, and genotype. *Chest.* 2005;127:72–9.
  11. Loghmanee DA, Rand CM, Zhou L, Barry-Kravis EM, Jennings LJ, Yul MD, et al. Paired-like homeo-box gene 2b (PHOX2B) and congenital central hypoventilation syndrome (CCHS): genotype/phenotype correlation in cohort of 347 cases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:A6341.
  12. Trochet D, O'Brien LM, Gozal D, Trang H, Nordenskjöld A, Laudier B, et al. PHOX2B genotype allows for prediction of tumor risk in congenital central hypoventilation syndrome. *Am J Hum Genet.* 2005;76:421–6.
  13. Weese-Mayer DE, Silvestri JM, Menzies LJ, Morrow-Kenny AS, Hunt CE, Hauptman SA. Congenital central hypoventilation syndrome: diagnosis, management, and long-term outcome in thirty-two children. *J Pediatr.* 1992;120:381–7.
  14. O'Brien LM, Holbrook CR, Vanderlaan M, Amiel J, Gozal D. Autonomic function in children with congenital central hypoventilation syndrome and their families. *Chest.* 2005;128:2478–84.
  15. Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Zhou L, Maher BS, Silvestri JM, Curran ME, et al. Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome: analysis of genes pertinent to early autonomic nervous system embryologic development and identification of mutations in PHOX2b. *Am J Med Genet A.* 2003;123:267–78.
  16. Amiel J, Laudier B, Attié-Bitach T, Trang H, de Pontual L, Gener B, et al. Polyalanine expansion and frameshift mutations of the paired-like homeobox gene PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome. *Nat Genet.* 2003;33:459–61.
  17. Bygarski E, Paterson M, Lemire EG. Extreme intra-familial variability of congenital central hypoventilation syndrome: a case series. *J Med Case Rep.* 2013;7:117.
  18. Dubreuil V, Thoby-Brisson M, Rallu M, Persson K, Pattyn A, Birchmeier C, et al. Defective respiratory rhythmogenesis and loss of central chemosensitivity in Phox2b mutants targeting retrotrapezoid nucleus neurons. *J Neurosci.* 2009;29:14836–46.
  19. Parodi S, Bachetti T, Lantieri F, Di Duca M, Santamaria G, Ottonello G, et al. Parental origin and somatic mosaicism of PHOX2B mutations in Congenital Central Hypoventilation Syndrome. *Hum Mut.* 2008;29:206.
  20. Trochet D, de Pontual L, Straus C, Gozal D, Trang H, Landrieu P, et al. PHOX2B germline and somatic mutations in late-onset central hypoventilation syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:906–11.
  21. Bachetti T, Di Duca M, Della Monica M, Grappone L, Scarrano G, Ceccherini I. Recurrence of CCHS associated PHOX2B poly-alanine expansion mutation due to maternal mosaicism. *Pediatr Pulmonol.* 2014;49:E45–7.
  22. Bittencourt LR, Pedrazzoli M, Yagihara F, Luz GP, Garbuio S, Moreira GA, et al. Late-onset, insidious course and invasive treatment of congenital central hypoventilation syndrome in a case with the Phox2B mutation: case report. *Sleep Breath.* 2012;16:951–5.
  23. Vargas CR, Wajner M. Organic acidurias: diagnosis and treatment. *Revista AMSRIGS.* 2001;45:77–82.
  24. Gelwane G, Trang H, Carel JC, Dauger S, Léger J. Intermittent hyperglycemia due to autonomic nervous system dysfunction: a new feature in patients with congenital central hypoventilation syndrome. *J Pediatr.* 2013;162:171–600.
  25. Marics G, Amiel J, Vatai B, Lódi C, Mikos B, Tóth-Heyn P. Autonomic dysfunction of glucose homeostasis in congenital central hypoventilation syndrome. *Acta Paediatr.* 2013;102:e178–80.