



Artigo tipo “Case Report”

Mestrado Integrado em Medicina

SÍNDROME DE HIPOVENTILAÇÃO CENTRAL (SHC)

Rita Adriana Araújo Leite Medeiros

Orientador

Dra. Fernanda Manuela Pereira de Costa

Co-orientador

Dra. Maria Guilhermina Ferreira de Sá Reis Veloso

Porto 2011

ÍNDICE

	Página
RESUMO/ ABSTRACT	1
Introdução	3
Case Report	9
Discussão	12
Conclusão	15
Abreviaturas	15
Agradecimentos	16
Bibliografia	17

RESUMO

A Síndrome de Hipoventilação Central é uma entidade clínica rara do sistema nervoso central, autossômica dominante, caracterizada por uma resposta ventilatória autonômica anormal à hipercapnia progressiva e hipoxemia sustentada. Tipicamente, a maioria dos pacientes apresenta-se no período neonatal com hipoventilação alveolar e/ou apneia, mais acentuadas durante o sono e na ausência de uma doença cardiopulmonar ou neuromuscular. À medida que os exames complementares de diagnóstico e tratamento têm evoluído, são relatados casos clínicos com início dos sintomas no final da infância e mesmo na idade adulta. O gene responsável é um “pairedlike homeobox gene” (PHOX2B) localizado no cromossoma 4p12 e que codifica um factor de transcrição responsável pela regulação da expressão de genes envolvidos no desenvolvimento do sistema nervoso autónomo. Aproximadamente 90% dos indivíduos com esta síndrome são heterozigotos para uma mutação na expansão da polialanina (PARM) e os restantes 10% têm uma mutação não-PARM, tal como missense, nonsense ou frameshift.

Apresenta-se o caso de uma menina de 23 meses de idade, sem intercorrências até aos 9 meses e meio, e que após 3 internamentos por infecções respiratórias se verificou uma oscilação dos parâmetros gasimétricos, evidenciando níveis de hipercapnia durante o sono, que melhoravam quando estava acordada, considerando-se a hipótese de síndrome de hipoventilação central. Esta foi confirmada pelo estudo genético que identificou uma mutação PHOX2B – heterozigotia no exão 1, até aqui ainda não descrita. Apresenta uma evolução clínica favorável, sem complicações respiratórias ou outras e desenvolvimento psicomotor adequado sob ventilação não invasiva com BiPAP no sono.

Uma combinação de reconhecimento precoce e intervenção multidisciplinar são fundamentais para o sucesso do desenvolvimento e uma boa qualidade de vida destes pacientes, permitindo uma redução na morbilidade e mortalidade.

PALAVRAS CHAVE

Síndrome de hipoventilação central; gene PHOX2B; hipercapnia; desregulação autonômica; sono; ventilação mecânica.

ABSTRACT

Central Hypoventilation Syndrome is a rare disorder of the central nervous system, autosomal dominant, characterized by an abnormal autonomic ventilatory response to progressive hypercapnia and sustained hypoxemia. Typically, most patients present in the neonatal period with alveolar hypoventilation and/or apnea, more pronounced during sleep and in the absence of cardiopulmonary or neuromuscular disease. As the complementary diagnostic exams and treatment have evolved, are reported cases with onset of symptoms in late childhood and even into adulthood. The gene responsible is a pairedlike homeobox gene (PHOX2B) located on chromosome 4p12, which encodes a transcription factor responsible for regulating the expression of genes involved in development of the autonomic nervous system. Approximately 90% of individuals with this syndrome are heterozygous for polyalanine repeat expansion mutation (PARM) and the remaining 10% have a non-PARM mutation, such as missense, nonsense or frameshift.

We report the case of a 23 months girl without complications up to 9 and half months old, and that after three hospitalizations due to respiratory infections has presented a fluctuation of blood gas parameters, showing levels of hypercapnia during sleep, which improved when was awake, considering the hypothesis of central hypoventilation syndrome. This was confirmed by genetic study which identified PHOX2B mutation - heterozygosity in exon 1, not described until now. She presents a favorable outcome, without respiratory or other complications and appropriate psychomotor development under noninvasive ventilation with BiPAP during sleep.

A combination of early detection and multidisciplinary intervention are crucial to the successful development and a good quality of life of these patients, allowing a reduction in morbidity and mortality.

KEYWORDS

Central hypoventilation syndrome; PHOX2B gene; hypercapnia; autonomic dysregulation; sleep; mechanical ventilation.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Hipoventilação Central (SHC) foi descrita pela primeira vez em 1970 por Mellins *et al*, sendo uma entidade rara com uma prevalência de 1 caso por 200.000 nados vivos.^(6, 14, 23) Esta patologia é caracterizada pela presença de uma resposta ventilatória autonómica anormal à hipercapnia progressiva e hipoxemia sustentada, sobretudo durante o sono.^(11, 13, 15, 18, 21, 25) A partir deste primeiro caso, tornou-se aparente que apesar da disfunção respiratória ser a marca da SHC, esta é mais do que uma doença órfã do controlo respiratório, estando associada a um fenómeno mais global de desregulação do sistema nervoso autónomo (SNA)^(6, 21, 25). Os primeiros relatos desta síndrome referiam-se exclusivamente a recém-nascidos; no entanto, após o gene responsável pela SHC ser identificado, têm sido descritos alguns casos em crianças maiores e adultos, sendo estes denominados SHC de início tardio (“late onset” – LO). Este diagnóstico implica a exclusão de uma doença neuromuscular ou cardiopulmonar, ou de uma lesão identificável no tronco cerebral.^(6, 7, 9, 23)

A introdução do teste de genética molecular para as mutações PHOX2B revelou que o número de novos casos nos últimos anos representa quase o dobro dos registados no início de 1980.^(6, 18) Apesar de não poder ser excluído um aumento do SHC, a razão mais provável será uma maior identificação da doença, pelo que a sua incidência pode ainda estar subestimada. Ambos os sexos são afectados igualmente e não se verifica predilecção racial.^(6, 14) Encontra-se descrita sobrevida para além dos 20 anos de idade em aproximadamente 6% dos indivíduos com SHC que foram ventilados com sucesso.^(11, 24)

O mecanismo fisiopatológico exacto que desencadeia a SHC permanece desconhecido. Estudos em gémeos monozigóticos, irmãos, meio-irmãos e de transmissão materno-fetal suportam uma etiologia genética, com uma transmissão autossómica dominante com penetrância incompleta.⁽¹⁸⁾

Em 2003 foi identificado o gene responsável pela SHC, mudando drasticamente a sua abordagem diagnóstica. Trata-se de um “pairedlike homeobox gene” (PHOX2B) localizado no cromossoma 4p12 e que codifica um factor de transcrição responsável pela regulação da expressão de genes envolvidos no desenvolvimento do sistema nervoso autónomo.⁽²⁵⁾ Estudos clínicos demonstram que 90% dos indivíduos com SHC são heterozigotos para uma mutação na expansão da polialanina (“polyalanine repeat

expansion mutation” - PARM), envolvendo a segunda sequência de repetições de polialanina no exão 3; o alelo normal tem 20 alaninas e o alelo afectado tem entre 24 a 33 alaninas. Os restantes 10% têm uma mutação não-PARM tal como, missense, nonsense ou frameshift. ^(4, 6, 22, 25) Em 92 a 95% dos casos as mutações ocorrem *de novo* em probandos com SHC; nos restantes 5 a 8%, os progenitores não afectados apresentam a mutação existente nos seus filhos, defendendo assim a hipótese de mosaïcismo somático e penetrância incompleta. ^(10, 15, 22, 25)

A apresentação clínica da SHC é variável e a gravidade da hipoventilação depende do tipo de mutação presente. Encontra-se documentada em vários estudos uma relação entre o tamanho da região expandida e a necessidade de suporte ventilatório contínuo e gravidade das disfunções do SNA; sendo que expansões maiores estão associadas a um fenótipo mais grave. ^(2, 6, 9, 10, 17, 23, 25) Tem sido igualmente referido que a doença de Hirschprung não tem sido encontrada em associação com as expansões mais curtas e que virtualmente todos os indivíduos com mutações não-PARM a têm; e que as mutações não-PARM, com especial relevo para as frameshift e missense, aumentam o risco de desenvolvimento tumoral. ^(6, 9, 21, 25) Muitos dos casos de SHC de início tardio têm um perfil fenotípico mais subtil e, genotipicamente, contêm as mutações PARM mais curtas (24 e 25 repetições) ou a variante não-PARM, que alteram apenas minimamente o produto da proteína. ^(6, 9, 15) Embora estes indivíduos sejam frequentemente identificados durante a infância, podem permanecer não diagnosticados até à idade adulta. Nestes casos, a descoberta da hipoventilação pode, por vezes, requerer um co-factor ambiental como sedação, anestesia, anti-convulsivantes, doença respiratória grave ou tratamento da apneia obstrutiva do sono.

Esta síndrome está presente ao nascimento, contudo o diagnóstico pode ser atrasado quer pela variação das manifestações clínicas, quer pela falta de sensibilização dos médicos, particularmente nos casos mais leves. ⁽⁶⁾

Tipicamente, a maioria dos pacientes apresenta-se no período neonatal com hipoventilação alveolar e/ou apneia, durante o sono, sendo que nos casos graves a hipoventilação está também presente em vigília. Alguns recém-nascidos necessitam de ventilação assistida imediata. Outras crianças podem apresentar-se numa idade mais avançada, com cianose, edemas e sinais de insuficiência cardíaca como primeiras manifestações desta patologia. Os casos mais leves podem apresentar-se com taquicardia, diaforese e/ou cianose durante o sono. Outros ainda podem apresentar-se

com apneia inexplicável ou ALTE (apparent life-threatening event), sendo que alguns podem morrer sendo categorizada como morte súbita do lactente. ⁽⁶⁾

Estes doentes apresentam paralelamente disfunções do controlo do sistema nervoso autónomo, com anomalias na frequência cardíaca, pressão arterial e diâmetro pupilar. Outras alterações comuns são dismotilidade, refluxo gastro-esofágico, obstipação mesmo na ausência de doença de Hirschsprung, hipotonia, hipersudorese, diminuição da percepção da dor e da ansiedade e ausência de febre mesmo na presença de infecção. Os pacientes não tratados podem apresentar complicações de hipercapnia e hipoxemia crónicas, com cianose, cor pulmonale, edema pulmonar, atraso do crescimento, atraso no desenvolvimento, défices cognitivos e convulsões. ^(1, 4, 5, 6, 13, 23)

Uma associação entre a SHC e doença de Hirschsprung foi primeiramente referida por Haddad e al em 1978, e calcula-se que esteja presente em 15 a 20% dos doentes. Tumores derivados da crista neural, como neuroblastoma, ganglioneuroblastoma e ganglioneuroma estão presentes em cerca de 5 a 10% dos casos. ^(4, 6, 13, 22)

A mortalidade é devida principalmente a complicações associadas com a mecânica ventilatória, nomeadamente relacionadas com uma subotimização da ventilação, ⁽²⁴⁾ ou ao grau de envolvimento intestinal na presença da doença de Hirschsprung. ^(5, 6)

O diagnóstico da SHC depende da exclusão de outras causas de hipoventilação, como sejam malformações do tronco cerebral e anomalias estruturais do SNC, erros inatos do metabolismo, doenças neuromusculares e cardiovasculares, paralisia do diafragma e anormalidades do pulmão e da bomba respiratória. ⁽²⁾

A investigação dos pacientes em que se suspeita de SHC será dirigida para os sinais presentes, podendo ser usadas ressonância magnética (RM) do cérebro e tronco cerebral para avaliar anomalias anatómicas; polissonografia para confirmação do padrão respiratório; provas funcionais respiratórias, broncoscopia, raio-X de tórax, e ultrassonografia ou fluoroscopia diafragmática para avaliar a função do diafragma; electrocardiograma (ECG), ecocardiografia, e monitorização Holter para rastrear patologia cardíaca associada; avaliação da função metabólica/enzimática; electromiografia e biópsia muscular na presença de hipotonia extensiva; e biópsia rectal na suspeita de doença de Hirschsprung. ^(6, 11, 14)

O estudo polissonográfico destes doentes demonstra um predomínio da hipoventilação no sono profundo não-REM, durante o qual o controlo autonómico da respiração geralmente predomina. ⁽⁵⁾ A ventilação é menos afectada no sono REM, porque ainda existe algum grau de estimulação cortical, mas geralmente é ainda assim anormal. O referido estudo deve ser repetido a cada 3-4 meses durante os 2 primeiros anos de vida e semestralmente até a criança atingir os 5-6 anos; se o paciente estiver estável, uma avaliação anual a partir dos 6 anos é geralmente adequada. ⁽⁶⁾

Como referido anteriormente, actualmente perante uma suspeita diagnóstica faz-se o teste genético para mutações no gene PHOX2B. A evidência de uma destas mutações permite confirmar o diagnóstico; contudo a sua ausência não permite excluir esta síndrome.

A SHC, como condição crónica, exige uma abordagem multidisciplinar de apoio e tratamento para a criança e a família, sendo dirigida principalmente à manutenção de uma ventilação mecânica adequada.

As tentativas para aumentar a estabilidade e promover a eucapnia respiratória nestes pacientes revelaram-se infrutíferas quando abordagens farmacológicas foram utilizadas. Ensaios com o doxapram (estimulante respiratório e do sistema nervoso central) e com o bismesilato de almitrina (estimulante do corpo carotídeo) não mostraram melhorias consistentes da ventilação espontânea ou parâmetros de troca gasosa. ^(4, 6) Assim sendo, actualmente os estimulantes respiratórios não têm nenhum papel no tratamento desta patologia.

As famílias necessitam de um período de formação e/ou reforço para lidar com estes pacientes antes de serem enviados para o domicílio. É fundamental garantir condições domiciliárias para a manutenção da ventilação, o que para além do treino de pelo menos dois familiares, deve incluir o contacto com as autoridades de saúde locais e de emergência médica, bem como a notificação de situação de dependência ventilatória às empresas fornecedoras de energia na área de residência. As crianças com SHC devem ser rigorosamente monitorizadas com um oxímetro de pulso uma vez que estão em risco de hipoventilação ou apneia no início do sono. Estas podem apresentar também um maior risco durante as infecções respiratórias devido ao deficiente controlo da temperatura, falta de percepção de dispneia, e ao não aparecimento de sinais clínicos de

dificuldade respiratória. A necessidade, em termos de horas por dia, e a modalidade do suporte ventilatório depende do grau de envolvimento do paciente e, portanto, deve ser individualizada conforme o caso. O tratamento será para toda a vida durante o sono e alguns doentes poderão também necessitar em vigília.

A ventilação invasiva é proposta como o tratamento de escolha durante os primeiros 3 a 5 anos de vida. Os tipos de ventiladores de pressão positiva utilizados no domicílio variam entre os centros e têm evoluído gradualmente, reflectindo as necessidades dinâmicas da população de pacientes com síndrome de hipoventilação central e a evolução técnica no campo. É preferível o uso de ventiladores ciclados por volume e limitados por pressão, sendo a modalidade mais utilizada a ventilação mandatória intermitente sincronizada (SIMV). Há vantagem em manter uma hiperventilação moderada (PaCO_2 : 30-35 mmHg) em pacientes com ventilação mecânica nocturna, uma vez que nestes pacientes tem sido demonstrado, por meio da polissonografia, uma melhoria no padrão de respiração durante o dia. ^(6, 14) A necessidade do uso de ventilação mecânica invasiva prolongada exigirá a realização de uma traqueostomia. Nestes pacientes pode ser ponderada a necessidade de colocação de uma válvula de Passy-Muir para melhorar a capacidade de comunicação.

Embora tenham sido utilizadas técnicas de ventilação não invasiva com pressão negativa, actualmente têm sido substituídas por técnicas de ventilação não invasiva com pressão positiva (BiPAP). Apesar de haver relatos de crianças que foram tratadas com êxito por meio do BiPAP, esta técnica tem apresentado alguns fracassos em pacientes com menos de cinco anos e pode representar um maior risco de acidentes. Em contrapartida, em pacientes com mais de 5 anos de idade é uma excelente opção, com uma alta taxa de sucesso, principalmente para aqueles que apenas necessitam de suporte ventilatório durante a noite, podendo nesta altura retirar-se a traqueostomia. Segundo outros autores a ventilação com máscara pode ser seguramente começada em idade mais precoce em crianças afectadas com esta síndrome. ⁽¹⁶⁾ Não é apenas eficaz, mas é a modalidade de suporte ventilatório preferida por pais e pacientes. Utiliza-se uma modalidade assistida/controlada ajustando os valores de IPAP/EPAP com as necessidades do paciente. ⁽¹⁴⁾ No entanto, nas situações mais graves com necessidade de suporte ventilatório diurno, o uso de BiPAP com máscara durante 24 horas por dia

interfere nas actividades de vida diárias e de interacção social e pode causar hipoplasia da face. ⁽⁶⁾

O marcapasso diafragmático permite uma ventilação alveolar adequada com uma maior mobilidade contrapondo com os pacientes dependentes de um ventilador mecânico. O candidato ideal para receber esta técnica será um paciente com mais de 1-2 anos de idade que necessita de ventilação mecânica por 24 horas por dia e sem doença pulmonar. ^(4, 14) As principais desvantagens desta técnica incluem o custo, o desconforto associado ao marcapasso e a necessidade de reoperação para revisão/substituição do mesmo.

No que concerne às medidas gerais, nos doentes com hipotonia grave e dificuldades de alimentação pode haver necessidade de considerar a alimentação por sonda nasogástrica para manter um estado nutricional adequado. Se a situação se perpetuar deverá ser ponderada a realização de uma gastrostomia. Em pacientes com sintomas proeminentes de refluxo gastro-esofágico ou paralisia do aparelho digestivo podem ser usadas medidas anti-refluxo (alterações posturais, leites anti-refluxo postural, etc) ou procinéticos (metoclopramida, cisaprida). Pode, em último caso, ser necessário o uso de técnicas cirúrgicas anti-refluxo. ⁽⁶⁾ Na presença de doença de Hirschsprung, a intervenção cirúrgica e, às vezes, a colostomia para aliviar a obstrução intestinal distal, pode ser necessária.

CASE REPORT

Criança do sexo feminino, nascida de parto eutócico, às 39 semanas de gestação, no Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa. É a única filha de pais jovens, saudáveis e não consanguíneos; a gestação foi vigiada e sem intercorrências (1 gesta, 1 para). Apresentou um índice de Apgar de 9 e 10 aos 1 e 5 minutos, respectivamente, e uma somatometria adequada para a idade gestacional (3280g de peso; 48,6cm de comprimento e 34,5cm de perímetro cefálico). O seu crescimento foi normal, com peso a evoluir no percentil 25-50, comprimento a evoluir no percentil 90 e perímetro cefálico a evoluir no percentil 50-75. Foi alimentada com leite adaptado para lactentes desde o nascimento até ao 3º mês de idade, altura em que iniciou diversificação alimentar. Cumpriu os marcos do desenvolvimento psicomotor até aos 9 meses.

Não apresentou episódios patológicos de relevo até aos 9 meses e meio de idade, altura em que foi internada pela primeira vez no Serviço de Cuidados Intensivos Neonatais e Pediátricos do Hospital de Santo António por insuficiência respiratória hipercápnica no contexto de bronquiolite aguda por vírus sincicial respiratório, com infecção nosocomial bacteriana, tendo necessitado de ventilação mecânica durante 5 dias devido a acidose respiratória revelada na gasimetria (pH de 7,22 com hipercapnia de 109 mmHg e oxigenação deficiente com uma PaO₂ de 71% e um valor de HCO₃ de 44,6 mEq/L). A evolução foi favorável tendo alta 14 dias após internamento.

Aos 11 meses de idade foi admitida pela segunda vez no mesmo serviço em consequência de pneumonia a metapneumovírus e acidose respiratória grave (pH de 7,23, PaCO₂ de 108 mmHg e HCO₃ de 45 mEq/L) e necessidade de ventilação assistida durante 15 dias. A radiografia pulmonar apresentava uma área de hipotransparência no lobo superior direito, sugestiva de atelectasia, que foi confirmada por TAC pulmonar. O estudo da imunidade celular e humoral não apresentava alterações de relevo. Teve alta 19 dias após internamento, clinicamente bem, medicada com budenosido inalado e esomeprazol e orientada para a consulta externa de Pneumologia. À data da alta o equilíbrio ácido-base encontrava-se normalizado (pH de 7,43, PaCO₂ de 36,1 mmHg e HCO₃ de 24,5 mEq/L). Realizou broncoscopia em ambulatório que foi normal.

Aos 13 meses de idade, foi novamente internada, apresentando uma retenção de CO₂ no contexto de uma infecção respiratória de agravamento progressivo (pH de 7,19,

Síndrome de Hipoventilação Central (SHC)

PaCO₂ de 94 mmHg e PaO₂ de 95 mmHg). Constatou-se um padrão respiratório superficial com apneias durante o sono, assim como uma oscilação dos padrões gasimétricos que evidenciava uma hipercapnia após o período de sono, que melhorava durante o dia, após vigília. Por este motivo foi ventilada com BiPAP evoluindo favoravelmente. (Tabela I)

Tabela I – Registo das gasimetrias arteriais

Data	10/05 (admissão)	12/05	13/05		15/05	16/05	21/05
Hora		20:00	10:30	21:30	16:00 (após sono com BiPAP)	13:30 (após sono com BiPAP)	(após sono com BiPAP)
pH	7,19	7,35	7,29	7,51	7,45	7,48	7,45
pCO ₂ (mmHg)	94	64	104	45	50,3	45,6	37,6
HCO ₃ ⁻ (mEq/L)	27,9	36,5	50,6	40,7	35,9	34,8	26,8

Para estudo de provável síndrome de hipoventilação central efectuou vários exames (exame oftalmológico e avaliação neuropediátrica; RM cerebral, catecolaminas urinárias, ecografia abdominal, CK e aldolase e ECG) que se revelaram todos normais. Teve alta para o domicílio 17 dias após o internamento, com programa de BiPAP nocturno, com registo contínuo e verificação regular do índice de alterações respiratórias registados pelo ventilador e manteve medicação com budenosido inalado e esomeprazol.

O estudo genético efectuado no *Hôpital Necker-Enfants Malades* em Paris identificou a mutação PHOX2B – heterozigotia no exão 1 (c.23dupA, p.Y8Y) na criança, sendo a análise molecular de ambos os pais normal.

O estudo poligráfico do sono foi efectuado aos 15 meses e meio de idade no Hospital Pediátrico de Coimbra, tendo-se verificado que o padrão de hipoventilação constante com ocorrência frequente de suspiros seguidos de recuperação ligeira da saturação, com predomínio das alterações em sono REM, não é o típico de síndrome de hipoventilação central. A avaliação cardiológica com ecocardiograma e Holter foram normais. A avaliação do desenvolvimento com teste de rastreio SG Skills II correspondia aos 15 meses, mas notada alguma lentidão na execução bem como

hipotonia das cinturas. Iniciou intervenção precoce com uma educadora em casa aos 17 meses.

Actualmente, aos 23 meses de idade, mantém a ventilação nocturna com BiPAP, não havendo referência a dessaturações e não sendo evidente qualquer deformidade facial ou torácica. O seu crescimento estato-ponderal mantém-se normal, com peso a evoluir no percentil 75 e altura no percentil 90. Apresenta um desenvolvimento normal para a idade, sem défices cognitivos ou alterações da motricidade e coordenação motora. Sem necessidade de qualquer outro internamento e sem evidência de qualquer comorbilidade associada à síndrome. Foi realizado novo estudo polissonográfico no Hospital de Coimbra, com ajuste de parâmetros, verificando-se no período de sono sem ventilação uma hipercapnia progressiva; a avaliação cardiológica mantém-se sem alterações.

DISCUSSÃO

A síndrome de hipoventilação central é uma patologia rara, mas deve ser sempre considerada como uma hipótese de diagnóstico, nos primeiros meses de vida, em crianças com hipoventilação e hipoxemia episódicas ou sustentadas, sem uma doença cardiopulmonar ou neuromuscular. ⁽⁶⁾ Situações clínicas que nos devem alertar para esta patologia incluem episódios de ALTE; cianose durante o sono; convulsões ou equivalentes convulsivos inexplicáveis; depressão respiratória após medicação anti-epiléptica, sedação ou anestesia; atrasos cognitivos inexplicáveis com história de cianose prévia; hipercapnia e hipoxemia nocturnas inexplicadas; não resposta a condições de hipercapnia ou hipoxemia (natação subaquática prolongada, pneumonia); e na síndrome de morte súbita do lactente. ^(17, 24)

Uma diferença significativa da gasimetria arterial e saturação de oxigénio entre o sono e a vigília durante uma doença respiratória aguda pode ser um indício precoce, merecendo particular atenção por parte do clínico, tal como aconteceu no presente caso clínico.

Em crianças saudáveis, uma infecção respiratória, como uma bronquiolite ou pneumonia, raramente resulta em insuficiência respiratória e necessidade de ventilação assistida. O mecanismo pelo qual um factor ambiental, como por exemplo uma infecção respiratória, faz despoletar uma doença genética dormente durante um determinado período de tempo, que foi de 9 meses e meio no caso clínico descrito, permanece ainda desconhecido. Assim, é possível que a hipoventilação central tenha contribuído para as alterações a nível das trocas gasosas e a insuficiência respiratória verificadas antes de se instituir o suporte ventilatório, bem como para o insucesso verificado aquando da suspensão do BiPAP. É possível que a paciente possa ter sofrido de sintomas ligeiros que não foram reconhecidos, e que perante o aumento das necessidades respiratórias no contexto de bronquiolite, se tenham acentuado as alterações gasimétricas, nomeadamente com hipercapnia, à qual a desregulação com hipoventilação central não foi capaz de responder. De qualquer modo, não podemos concluir que a infecção respiratória tenha mudado o *drive* respiratório da paciente e iniciado a expressão do SHC.

A confirmação pelo teste genético para a mutação no gene PHOX2B é um exame diagnóstico simples que pode ter implicações importantes na vida dos pacientes e com particular relevância no aconselhamento genético. O estudo genético do caso clínico descrito identificou uma mutação *de novo* no gene PHOX2B – heterozigotia no exão 1 (c.23dupA, p.Y8Y), a qual até ao momento não se encontra descrita na literatura. O estudo feito por Weese-Mayer et al (2009) demonstra que a maioria das mutações encontradas associadas à SHC se localiza na terminação 3' do gene PHOX2B, desde os últimos 6 pares de base do exão 2 até ao final do exão 3. ⁽²⁵⁾ (Figura 1)

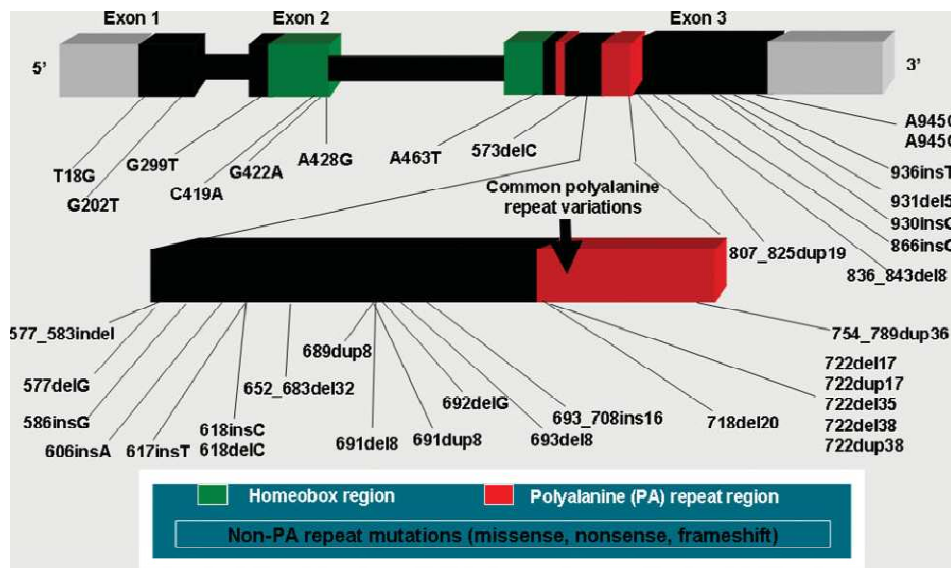


Figura 1 – Esquema do gene PHOX2B com localização de todas as mutações associadas à SHC descritas até à data. (Weese-Mayer et al (2009))

O facto de estar descrita na literatura uma correlação genótipo-fenótipo e esta criança ter uma mutação não encontrada previamente, poderá justificar a apresentação de um quadro clínico mais leve, que só com a evolução da doente bem como a descrição de outros casos com a mesma mutação poderemos caracterizar. Saliente-se que há estudos que demonstram que muitos dos casos de SHC encontrados após o período neonatal têm um perfil fenotípico mais subtil e, genotipicamente, contêm as mutações PARM mais curtas (24 e 25 repetições) ou a variante não-PARM, que alteram apenas minimamente o produto da proteína. ^(6, 9, 15) Por outro lado, idealmente todas as crianças com mutações não-PARM devem ser rastreadas para a doença de Hirschsprung, tendo em conta que virtualmente todos os indivíduos com estas mutações a desenvolvem, e

para os tumores derivados da crista neural, uma vez que apresentam um maior risco de os desenvolver quando comparados com aqueles que apresentam mutações PARM. ^(9, 22, 24) Neste caso clínico a criança não apresenta nenhum sinal e/ou sintoma de dismotilidade digestiva ou disautonomia pelo que mantém vigilância clínica.

O estudo polissonográfico constitui um exame fundamental na caracterização do padrão respiratório e anomalias nas trocas gasosas nos diversos estádios do sono, sendo que na SHC demonstra caracteristicamente um predomínio da hipoventilação no sono profundo não-REM. O presente caso clínico, é também particular na medida em que se verificou que, o padrão de hipoventilação constante com ocorrência frequente de suspiros seguidos de recuperação ligeira da saturação com predomínio das alterações em sono REM não é o típico da SHC. Contudo, é colocada a hipótese deste resultado poder ter sido mascarado pelo ligeiro componente obstrutivo (respiração paradoxal). Neste sentido, e uma vez que durante os primeiros anos de vida ocorrem frequentemente mudanças no padrão de sono, com eventual necessidade de ajuste dos parâmetros respiratórios, foi repetido o referido estudo. ⁽⁴⁾

A modalidade da ventilação assistida, invasiva *versus* não invasiva, mais adequada para estes pacientes, permanece um assunto de grande controvérsia, e deve ser tomada uma decisão individual, considerando as necessidades e comorbilidades de cada doente. Orvay e Ódena (2005) defendem que a utilização de BiPAP em crianças com menos de 5 anos, está associado a um maior risco de acidentes e fracassos, ⁽¹⁴⁾ por outro lado Ramesh et al (2008) referem que a ventilação por máscara pode ser iniciada em idade mais precoce e além de eficaz é a modalidade de suporte ventilatório preferida pelos pais e pelos doentes. ⁽¹⁶⁾ Neste caso particular optou-se pelo uso de BiPAP nos períodos de sono, com resultado francamente positivo e aparente controle total das manifestações respiratórias.

Embora as anomalias do sistema nervoso central associadas possam predispor estes pacientes a atrasos no desenvolvimento e neurocognitivos, resultados bem sucedidos como o aqui relatado parecem estar relacionados a um reconhecimento e intervenção precoces e prevenção de períodos de hipóxia frequentes ou graves.

CONCLUSÃO

O presente caso clínico ilustra uma síndrome de hipoventilação central, de início tardio, cujo diagnóstico foi confirmado pelo estudo genético que identificou uma mutação *de novo* no gene PHOX2B e em que a ventilação não invasiva se tem mostrado eficaz e suficiente, para o seu controle. A criança actualmente com 23 meses apresenta um crescimento e desenvolvimento psicomotor adequados e não apresenta complicações da doença ou associadas à ventilação.

Apesar do maior número de casos descritos na literatura a partir da introdução dos testes de genética molecular, acredita-se que a incidência desta condição esteja ainda subestimada, sendo por isso fundamental uma maior consciencialização por parte dos clínicos em relação às várias formas de apresentação clínica, o que provavelmente permitirá a identificação de mais casos no futuro, bem como uma melhor qualidade de vida e sobrevida aos portadores desta alteração genética.

ABREVIATURAS

ALTE – evento de aparente ameaça à vida (*apparent life-threatening event*); BiPAP – pressão positiva na via aérea binivelada (*bilevel positive airway pressure*); CO₂ – dióxido de carbono; CK – creatina quinase (*creatine kinase*); ECG – electrocardiograma; EPAP – pressão positiva expiratória (*expiratory positive airway pressure*); HCO₃ - bicarbonato; IPAP – pressão positiva inspiratória (*inspiratory positive airway pressure*); LO – início tardio (*late onset*); PaCO₂ – pressão arterial de dióxido de carbono; PaO₂ – pressão arterial de oxigénio; PARM - mutação na expansão da repetição da polialanina (*polyalanine repeat expansion mutation*); PHOX - *pairedlike homeobox gene*; REM – movimento rápido dos olhos (*rapid eye movement*); RM – Ressonância Magnética; Sat. O₂ – saturação de oxigénio; SG Skills II - *Schedule of growing skills II*; SHC – Síndrome de Hipoventilação Central; SIMV - ventilação mandatória intermitente sincronizada (*synchronized intermittent mandatory ventilation*); SNA – Sistema Nervoso Autónomo; TAC – Tomografia Axial Computorizada; VA – ventilação assistida; VCRP – Volume controlado com regulação da pressão; VE – Ventilação espontânea.

AGRADECIMENTOS

A todos aqueles que contribuíram para a realização do presente artigo deixo aqui os meus sinceros agradecimentos.

Agradeço à Dra. Fernanda Manuela toda a paciência e disponibilidade que teve para comigo na orientação deste trabalho e pela maneira como pela sua dedicação e profissionalismo me cativou na área da Pediatria.

Agradeço igualmente à Dra. Guilhermina pela atenção e disponibilidade com que sempre me recebeu, bem como por me ter proporcionado uma actualização constante da evolução desta criança.

Agradeço aos meus pais e irmão que me incentivaram nesta realização pessoal e sem os quais todo o meu percurso académico não teria sido possível.

BIBLIOGRAFIA

1. Antic, Nick A.; Malow, Beth A.; Lange, Neale; McEvoy, R. Doug; Olson, Amy L.; Turkington, Peter; Windisch, Wolfram; Samuels, Martin; Stevens, Cathy A.; Berry-Kravis, Elizabeth M. and Weese-Mayer, Debra E. (2006) PHOX2B Mutation–confirmed Congenital Central Hypoventilation Syndrome: Presentation in Adulthood. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 174: 923-927.
2. Bachetti, Tiziana; Matera, Ivana; Borghini, Silvia; Di Duca, Marco; Ravazzolo, Roberto and Ceccherini, Isabella (2005) Distinct pathogenetic mechanisms for PHOX2B associated polyalanine expansions and frameshift mutations in congenital central hypoventilation syndrome. *Human Molecular Genetics* 14(13): 1815-1824.
3. Bajaj, Ramesh; Smith, Janine; Trochet, Delphine; Pitkin, John; Ouvrier, Robert; Graf, Nicole; Sillence, David and Kluckow, Martin (2005) Congenital Central Hypoventilation Syndrome and Hirschsprung’s Disease in an Extremely Preterm Infant. *Pediatrics* 115: 737-738.
4. Berry-Kravis, Elizabeth M.; Zhou, Lili; Rand, Casey M. and Weese-Mayer, Debra E. (2006) Congenital Central Hypoventilation Syndrome: PHOX2B Mutations and Phenotype. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 174: 1139-1144.
5. Casey, Kenneth R.; Cantillo, Kathia Ortiz; and Brown, Lee K. MD (2007) Sleep-Related Hypoventilation/Hypoxemic Syndromes. *Chest* 131:1936-1948.
6. Chin, Terry W.; Gozal, David (2010) Congenital Central Hypoventilation Syndrome. *eMedicine*.
7. Cohen-Cyberknoh, Malena; Shoseyov, David; Goldberg, Shmuel; Gross, Eva; Amiel, Jeanne and Kerem, Eitan (2010) Late-Onset Central Hypoventilation Presenting as Extubation Failure. *IMAJ* 12: 249–250.

8. Doherty, L.S.; Kiely, J.L.; Deegan, P.C.; Nolan, G.; McCabe, S.; Green, A.J.; Ennis, S. and McNicholas, W.T. (2007) Late-onset central hypoventilation syndrome: a family genetic study. *European Respiratory Journal* 29(2): 312-316.
9. Goridis, Christo; Dubreuil, Véronique ; Thoby-Brissonc, Muriel; Fortinc, Gilles; Brunet, Jean-François (2010) Phox2b, congenital central hypoventilation syndrome and the control of respiration. *Seminars in Cell & Developmental Biology* 21: 814–822.
10. Lee, Peilin; Su, Yi-Ning; Yu, Chong-Jen; Yang, Pan-Chyr and Wu, Huey-Dong (2009) PHOX2B Mutation-Confirmed Congenital Central Hypoventilation Syndrome in a Chinese Family: Presentation From Newborn to Adulthood. *Chest* 135: 537-544.
11. Liess, Benjamin D.; Dost, Jamie S.; Templer, Jerry W. and Tobias, Joseph D. (2008) Congenital Central Alveolar Hypoventilation Syndrome (Ondine’s Curse) With Survival Into Adulthood. *Clinical Pediatrics* 47(9): 941-946.
12. Matera, I.; Bachetti, T.; Puppo, F.; Di Duca, M.; Morandi, F.; Casiraghi, G. M.; Cilio, M. R.; Hennekam, R.; Hofstra, R.; Schöber, J. G.; Ravazzolo, R.; Ottonello, G.; Ceccherini, I. (2004) PHOX2B mutations and polyalanine expansions correlate with the severity of the respiratory phenotype and associated symptoms in both congenital and late onset Central Hypoventilation syndrome. *J. Med. Genet.* 41: 373–380.
13. Or, Siu-Fong June; Tong, Ming-for Tony; Lo, Fai-Man Ivan; Law, Chi-Wai; Miu, Ting-Yat; Trochet, Delphine and Lam, Tak-Sum Stephen (2006) PHOX2B mutations in three Chinese patients with congenital central hypoventilation syndrome. *Chinese Medical Journal* 119(20):1749-1752.
14. Orvay, J.A. Costa y Ódena, M. Pons (2005) Síndrome de Ondine: diagnóstico y seguimiento. *An Pediatr (Barc)* 63(5): 426-32.
15. Patwari, Pallavi P.; Carroll, Michael S.; Randb, Casey M.; Kumarc, Rajesh; Harperc, Ronald; Weese-Mayera, Debra E. (2010) Congenital central hypoventilation

syndrome and the PHOX2B gene: A model of respiratory and autonomic dysregulation. Elsevier/ Respiratory Physiology & Neurobiology doi:10.1016/j.resp.2010.06.013

16. Ramesh, P; Boit, P; Samuels, M. (2008) Mask ventilation in the early management of congenital central hypoventilation syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 93(6):F400-3.

17. Sivan, Yakov (2010) Ondine's Curse – Never Too Late. *IMAJ* 12: 234–236.

18. Trang, Ha; Dehan, Michel; Beaufils, François; Zaccaria, Isabelle; Amiel, Jeanne; and Gaultier, Claude and the French CCHS Working Group (2005) The French Congenital Central Hypoventilation Syndrome Registry: General Data, Phenotype, and Genotype. *Chest* 127: 72-79.

19. Trivedi, Amit; Waters, Karen; Suresh, Sadasivam; Nair, Rashmi (2010) Congenital central hypoventilation syndrome: four families. Springer, *Sleep Breath* DOI 10.1007/s11325-010-0439-z

20. Trochet, Delphine; O'Brien, Louise M.; Gozal, David; Trang, Ha; Nordenskjöld, Agneta; Laudier, Béatrice; Svensson, Pär-Johan; Uhrig, Sabine; Cole, Trevor; Munnich, Arnold; Gaultier, Claude; Lyonnet, Stanislas and Amiel, Jeanne (2005) PHOX2B Genotype Allows for Prediction of Tumor Risk in Congenital Central Hypoventilation Syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 76:421–426.

21. Trochet, Delphine; Pontual, Loïc de; Estevão, Maria Helena; Mathieu, Yves; Munnich, Arnold; Feingold, J.; Goridis, Christo; Lyonnet, Stanislas and Amiel, Jeanne (2008) Homozygous Mutation of PHOX2B Gene in Congenital Central Hypoventilation Syndrome (Ondine's Curse). *Human Mutation* 29(5) 770

22. Trochet, Delphine; Pontual, Loïc de; Straus, Christian; Gozal, David; Trang, Ha; Landrieu, Pierre; Munnich, Arnold; Lyonnet, Stanislas; Gaultier, Claude and Amiel, Jeanne (2008) PHOX2B Germline and Somatic Mutations in Late-Onset Central Hypoventilation Syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 177: 906-911.

23. Wagner, Mary H. M.D. and Berry, Richard B. M.D. (2007) A Full Term Infant with Cyanotic Episodes. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 3(4):425-426.

24. Weese-Mayer, Debra E.; Marazita, Mary L.; Berry-Kravis, Elizabeth M (2008) Congenital Central Hypoventilation Syndrome. *Gene Reviews*

25. Weese-Mayer, Debra E.; Rand, Casey M.; Berry-Kravis, Elizabeth M.; Jennings, Larry J.; Loghmanee, Darius A.; Patwari, Pallavi P. and Caccherini, Isabella (2009) Congenital Central Hypoventilation Syndrome From Past to Future: Model for Translational and Transitional Autonomic Medicine. *Pediatric Pulmonology* 44: 521-535.