



## Trabajo Fin de Grado

### **Síndrome de hipoventilación central congénita: a propósito de un caso**

---

Congenital central hypoventilation syndrome: a case report

Departamento de Anatomía e Histología Humanas

Autor

José Sus Usero

Directoras

Julia Blasco Oquendo

María José Luesma Bartolomé

Facultad de Medicina

2022

## AGRADECIMIENTOS

*A mis dos tutoras, Julia Blasco y María José Luesma, que han sabido aconsejarme y dirigirme para poder presentar la mejor versión de este trabajo.*

*A la Dra. Carmen Puig, por transmitirme su amor por la pediatría y brindarme la oportunidad de poder trabajar con este caso.*

*A mis padres y abuelos por cuidarme y apoyarme en todas mis decisiones.*

*Al yayo Juan José, porque le hubiera encantado haber podido disfrutar de este momento junto con nosotros y desde allá donde esté, sé que está muy orgulloso.*

*A mis amigas, por acompañarnos durante estos seis años y haber conseguido estar un paso más cerca de nuestro sueño.*

# INDICE

1. RESUMEN	3
2. PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS	5
3. METODOLOGÍA	6
4. INTRODUCCIÓN	7
4.1. Introducción al sistema nervioso	7
4.2. Receptores sensitivos	9
4.2.1. Quimiorreceptores centrales	9
4.2.2. Quimiorreceptores periféricos	9
4.2.3. Barorreceptores periféricos	11
4.2.4. Receptores pulmonares	12
4.2.5. Receptores musculares	12
4.3. Centro respiratorio	12
4.3.1. Grupo respiratorio dorsal	13
4.3.2. Grupo respiratorio ventral	15
4.3.3. Grupo respiratorio pontino	16
5. PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO	18
6. SÍNDROME DE HIPOVENTILACIÓN CENTRAL CONGÉNITA	22
6.1. Concepto y epidemiología	22
6.2. Genética	23
6.3. Fisiopatología	24
6.4. Clínica	25
6.5. Diagnóstico	29
6.6. Tratamiento	30
6.7. Seguimiento	32
6.8. Pronóstico	32
7. CONCLUSIONES	34
8. BIBLIOGRAFÍA	35
ANEXOS	38

## 1. RESUMEN

El síndrome de Ondine o síndrome de hipoventilación central congénita (SHCC) es una enfermedad rara caracterizada por una alteración parcial o total del control del sistema nervioso central sobre la respiración involuntaria sin una enfermedad primaria que lo justifique. Su incidencia se estima entre 1/148.000 y 1/200.000 recién nacidos vivos dependiendo del área geográfica. Su prevalencia se calcula alrededor de 1/500.000 individuos. El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión bibliográfica narrativa de la literatura acerca del síndrome, para lo cual se ha realizado una búsqueda exhaustiva en ‘Pubmed’ utilizando las palabras clave. Se presenta un caso clínico del síndrome que facilita el estudio del mismo.

En el 90% de los pacientes se describe una mutación en el gen PHOX2B. Existen diferentes tipos de mutaciones que se correlacionan con la expresión fenotípica del paciente. El SHCC se caracteriza por una hipoventilación alveolar asociada hipercapnia o hipoxemia en distintos grados, siendo más severa durante las fases de sueño no REM. La presentación más frecuente es en el periodo neonatal como respiración superficial que conlleva hipoventilación. Se han descrito casos de presentación más tardía. Se puede asociar a la enfermedad de Hirschprung, tumores derivados de la cresta neural y arritmias cardíacas, entre otros. El diagnóstico se basa en descartar otras causas de hipoventilación y confirmar la misma mediante polisomnografía, posteriormente realizar el estudio genético del gen PHOX2B. El tratamiento debe ser multidisciplinar, con soporte ventilatorio intensivo y el de las manifestaciones asociadas. El pronóstico ha mejorado en los últimos años, con una supervivencia media de entre 30 y 40 años. Es precisa una detección de los síntomas para poder hacer un diagnóstico precoz de la entidad y comenzar el tratamiento lo antes posible, con el objetivo de prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida del paciente.

**Palabras clave:** Síndrome de Ondine, Síndrome de hipoventilación central congénita, Hipoventilación central

## ABSTRACT

Ondine's syndrome or congenital central hypoventilation syndrome (CCHS) is a rare disease characterized by the partial or total loss of control of the central nervous system on the autonomous respiration without a primary disease that could justify it. Its incidence is estimated between 1/148.000 and 1/200.000 newborns alive depending on the geographic area. Its prevalence is around 1/500.000 individuals. The objectives of the present essay is doing a bibliographical narrative review of the actual state of the literature about the syndrome, by doing an exhaustive research on 'Pubmed' using the key words. A case report of CCHS is presented to ease the study of the syndrome.

In 90% of the patients, a mutation on the PHOX2B gen is described. There are different types of mutations which correlate with the phenotypic expression of the patient. CCHS is recognised by alveolar hypoventilation associated with hypercapnia or hypoxemia in different grades, with more severe affection during non-REM sleep. The most frequent presentation is on the newborn period with shallow breathing that develops hypoventilation. There are later onset cases described. As associated manifestations we can find Hirschprung's disease, neural crest tumors and cardiac arrhythmias, among others. The diagnosis is based on discarding other causes of hypoventilation and confirming it with a polysomnographic study, afterwards doing the genetic study of PHOX2B gen. The treatment should be multidisciplinary, with an intensive ventilatory support and the one for the associated manifestations. The prognosis has improved in recent years, with a mean survival between 30 and 40 years. It is necessary to detect the symptoms in order to make an early diagnosis and starting the treatment as soon as possible, intending to prolong the survival rate and enhancing the life quality of the patients.

**Keywords:** Ondine syndrome, Congenital central hypoventilation syndrome, Central hypoventilation

## 2. PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS

El síndrome de Ondine o síndrome de hipoventilación central congénita (SHCC) es una enfermedad rara en la que existe una alteración funcional del sistema nervioso central que produce una pérdida parcial o total del control involuntario de la respiración sin una enfermedad primaria que lo justifique. Su incidencia se estima que está entre 1/148.000 y 1/200.000 recién nacidos vivos con variaciones en función del área geográfica. Su etiología es genética por una mutación en el gen PHOX2B.

Es una patología que se caracteriza por una hipoventilación alveolar asociada a hipercapnia o hipoxemia que se puede manifestar en distintos grados según las características del paciente. Suele existir una afectación más severa durante las fases de sueño no REM, mientras que en el sueño REM y durante la vigilia presentan mejoría.

El objetivo principal del presente trabajo es realizar una revisión bibliográfica narrativa sobre el estado del arte de esta enfermedad, así como una profundización en las complejas bases anatomofisiológicas de la misma. Otra de las intenciones es dar a conocer este síndrome a los profesionales sanitarios, para que se pueda plantear en el diagnóstico diferencial de otras patologías causantes de hipoventilación. Además, presentar un caso clínico que pueda ilustrar sobre las manifestaciones clínicas y el manejo de los pacientes.

### 3. METODOLOGÍA

Para poder obtener información acerca del síndrome se ha realizado una revisión narrativa de la bibliografía existente en ‘Pubmed’ y ‘SciELO’ utilizando los términos “Ondine syndrome”, “Congenital central hypoventilation syndrome” y “Central hypoventilation”. Únicamente se han incluido los artículos en inglés y castellano. No se ha establecido un criterio temporal para elegir los artículos, ya que al ser una enfermedad rara se considera importante poder revisar la evolución de la literatura.

La información sobre las bases anatomofisiológicas de la enfermedad se ha obtenido mediante la revisión bibliográfica de diferentes manuales de anatomía y fisiología.

El caso clínico se ha obtenido de un paciente del centro de salud Actur Norte de Zaragoza en el año 2021, cuyos datos han sido anonimizados.

## 4. INTRODUCCIÓN

### 4.1. Introducción al sistema nervioso periférico

El sistema nervioso es un conjunto de estructuras anatómicas formado por una red compleja de neuronas y células gliales que se encargan de establecer relaciones con el interior y el exterior del organismo. Sus funciones principales son la recepción, integración y transformación de la información que proviene de los receptores para elaborar una respuesta motora somática o autónoma.

Se puede dividir el sistema nervioso en:

- Central: situado en la cavidad craneal y dentro del conducto vertebral. Sus componentes son el encéfalo (tronco encéfalo, cerebro y cerebelo) y médula espinal. Está formado por sustancia gris, que contiene los somas neuronales, y sustancia blanca, que son las prolongaciones neuronales que funcionan como vía de conducción de los impulsos.
- Periférico: es un conjunto de nervios (pares craneales y raquídeos). Según la función del nervio puede ser sensitivo, motor o mixto.

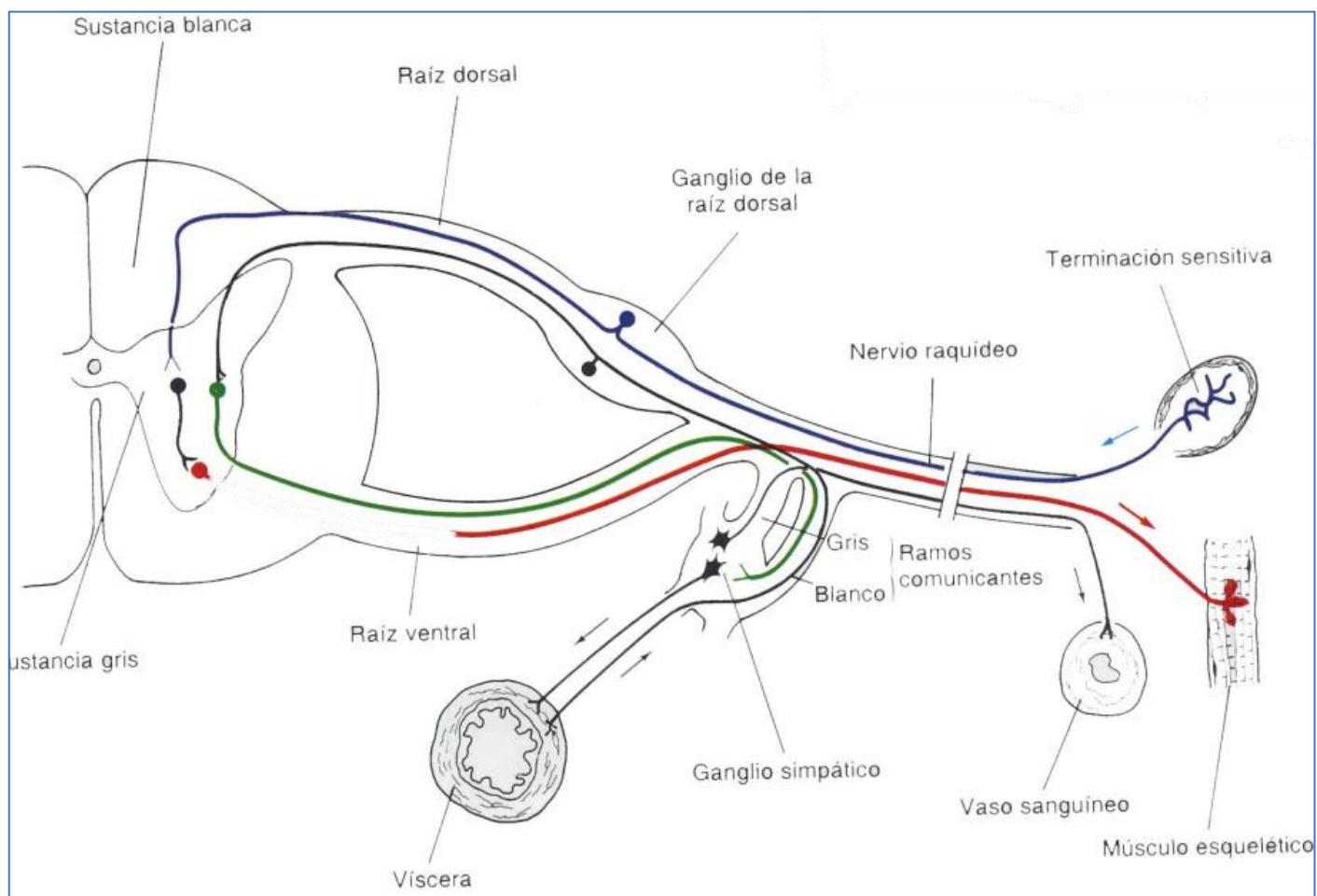
Los nervios raquídeos o espinales tienen dos raíces: una anterior que lleva fibras motoras que salen y una posterior que lleva fibras sensitivas que entran y contiene el ganglio sensitivo. Existen 31 pares de nervios raquídeos: 8 cervicales, 12 torácicos, 5 lumbares, 5 sacros y 1 coxígeo. Cada uno de estos nervios sale del conducto vertebral por los agujeros de conjunción o intervertebrales.<sup>1</sup>

Cada uno de los pares craneales lleva un tipo de información diferente<sup>1</sup>:

- Sensitivos: olfatorio (I), óptico (II) y vestibuloclear (VIII).
- Motores somáticos: oculomotor común (III), troclear (IV), oculomotor externo (VI), espinal (XI) e hipogloso (XII).
- Mixtos: trigémino (V), facial (VII), glosofaríngeo (IX) y vago (X).

Las fibras autónomas parasimpáticas caminan junto a los siguientes pares craneales: oculomotor común, facial, glosofaríngeo y vago.

Los receptores sensitivos se encuentran localizados por todo el organismo y se encargan de recoger distintos tipos de estímulos. En función de la localización de la que proviene el estímulo, podemos hablar de exterorreceptores (del medio externo), propioceptores (de la propia posición) o interorreceptores (del medio interno). Las señales que recogen son enviadas a través de neuronas sensitivas, cuyos cuerpos se encuentran en sus respectivos ganglios sensitivos, que se introducen en la médula espinal para producir las respuestas reflejas y para transmitir la información de manera ascendente. Posteriormente, la respuesta motora discurrirá de manera descendente a través de la motoneurona que tiene su cuerpo en el asta anterior de la médula hasta llegar al terminal motor ubicado en el músculo estriado o liso. Si la respuesta es autónoma se transmite a través de los sistemas simpático y parasimpático, cada una con sus características funcionales (Figura 1).<sup>1-5</sup>



**Figura 1.** Funcionamiento del sistema nervioso desde el receptor (rojo: neuronas motoras somáticas, azul: neuronas sensitivas primarias, verde: neuronas autónomas preganglionares, negro: neuronas autónomas posganglionares e interneuronas). Tomada de Haines DE. 2015<sup>1</sup>

## 4.2. Receptores sensitivos

Para que el centro cardiorrespiratorio pueda procesar la información sensitiva correctamente, esta debe ser captada por los receptores que existen a nivel central y periférico. Los diferentes tipos de receptores que intervienen en el control de la respiración pueden recibir estímulos químicos o de presión que serán interpretados en el encéfalo y responderán con actividad motora respiratoria.

### 4.2.1. Quimiorreceptores centrales

En el sistema nervioso central encontramos una serie de quimiorreceptores en la parte anterolateral del bulbo raquídeo. Su función principal es la regulación del ciclo respiratorio en función de la concentración de iones  $H^+$  presente en el líquido extracelular. De esta forma, si la concentración de  $H^+$  aumenta, la actividad respiratoria también lo hace y viceversa.<sup>6-8</sup>

Hay que tener en cuenta que los  $H^+$  no son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica fácilmente, por lo que se cuestiona si la presión parcial de  $CO_2$  ( $pCO_2$ ) puede ser un estímulo más potente que modifica de manera secundaria la concentración de  $H^+$ . El  $CO_2$  reacciona con el agua de los tejidos formando ácido carbónico, que se disocia en bicarbonato y  $H^+$ , que estimula los receptores.<sup>9</sup>

De esta manera, cuando aumente la  $pCO_2$  en sangre, aumentará la  $pCO_2$  del líquido intersticial del bulbo raquídeo y se producirá este aumento de  $H^+$ , que resulta mucho más potente que cuando aumentan los  $H^+$  en sangre.<sup>9</sup>

El efecto sobre el centro respiratorio del aumento de  $pCO_2$  es intenso durante las primeras horas, pero disminuye progresivamente en las 48 horas siguientes llegando a una quinta parte del efecto inicial. Se debe al reajuste renal de la concentración de  $H^+$  que se consigue mediante el aumento de bicarbonato sanguíneo que se une a estos iones reduciendo su cantidad en sangre. De la misma manera, el bicarbonato difunde a través de la barrera hematoencefálica, y se une a los  $H^+$  del líquido intersticial del bulbo, disminuyendo su concentración.<sup>9</sup>

### 4.2.2. Quimiorreceptores periféricos

Fuera del sistema nervioso central, tenemos dos zonas con quimiorreceptores a nivel arterial. Existe un primer grupo ubicado en la bifurcación de las arterias carótidas comunes y un segundo grupo en el cayado aórtico.

Aunque estos sean los más relevantes, existen más quimiorreceptores distribuidos en el resto de las arterias del organismo.<sup>8-12</sup>

Los cuerpos carotídeos llevan sus fibras aferentes por el nervio glosofaríngeo hacia el grupo respiratorio dorsal, mientras que los cuerpos aórticos tienen sus fibras aferentes en el nervio vago que se dirigen también al grupo respiratorio dorsal.<sup>8-12</sup>

Su estímulo principal es el descenso de la presión parcial de O<sub>2</sub> (pO<sub>2</sub>) en sangre. Cuando disminuye la pO<sub>2</sub> arterial se ha observado un aumento en la frecuencia de transmisión de los impulsos desde los quimiorreceptores. Las presiones entre 30 y 60mmHg son el intervalo donde hay un mayor aumento en las transmisiones, que coincide con los valores en los que la saturación de hemoglobina disminuye más rápidamente.<sup>9</sup>

Estos quimiorreceptores también son sensibles al aumento de la pCO<sub>2</sub> y de la concentración H<sup>+</sup>, pero con un efecto menos potente que los quimiorreceptores centrales. Sin embargo, la estimulación es mucho más rápida a través de los periféricos, lo que sugiere que estén implicados en el aumento de la rapidez de respuesta al CO<sub>2</sub> al comienzo del ejercicio.<sup>9</sup> Se ha descrito que los quimiorreceptores también pueden responder a la hiperpotasemia, a la hipertermia y a la hiperosmolaridad.<sup>8,11</sup>

En los cuerpos carotídeos y aórticos existen un tipo de células de aspecto glandular llamadas células glómicas que son las que parecen actuar como quimiorreceptores y estimulan las terminaciones nerviosas. Tienen canales de potasio sensibles al O<sub>2</sub> que se inactivan cuando la pO<sub>2</sub> ha disminuido. En consecuencia, se produce la despolarización de las células y la apertura de canales de calcio, que estimula la liberación de un neurotransmisor que activa las neuronas aferentes del nervio glosofaríngeo y vago, enviando las señales al núcleo solitario. Clásicamente, se creía que el neurotransmisor podría ser la acetilcolina o la dopamina, pero recientemente se ha descrito que podría ser el trifostato de adenosina.<sup>8-10,12,13</sup>

Una vez la señal ha sido procesada por el centro respiratorio, se produce un aumento de la actividad de los músculos respiratorios y un aumento de la ventilación para elevar la pO<sub>2</sub> en los alveolos y eliminar el CO<sub>2</sub> sobrante. Estos cambios implican un incremento de la pO<sub>2</sub> en sangre y una disminución de la pCO<sub>2</sub> y de la concentración de H<sup>+</sup>.<sup>8,10,12,13</sup>

Cabe destacar que ambos grupos de quimiorreceptores participan tanto en la función respiratoria como en la regulación del ritmo cardíaco y de la presión arterial y venosa.<sup>6</sup>

#### 4.2.3. Barorreceptores periféricos

A nivel periférico, encontramos una serie de receptores que responden a los cambios de presión arterial llamados barorreceptores. Se ubican en el seno carotídeo, en el arco aórtico, en el árbol pulmonar y en las aurículas y ventrículos del corazón. A través del nervio glosofaríngeo se envía la información sensitiva del seno carotídeo y por el vago se envían los estímulos del resto de localizaciones ya enumeradas hacia el núcleo solitario (Figura 2).<sup>10</sup>

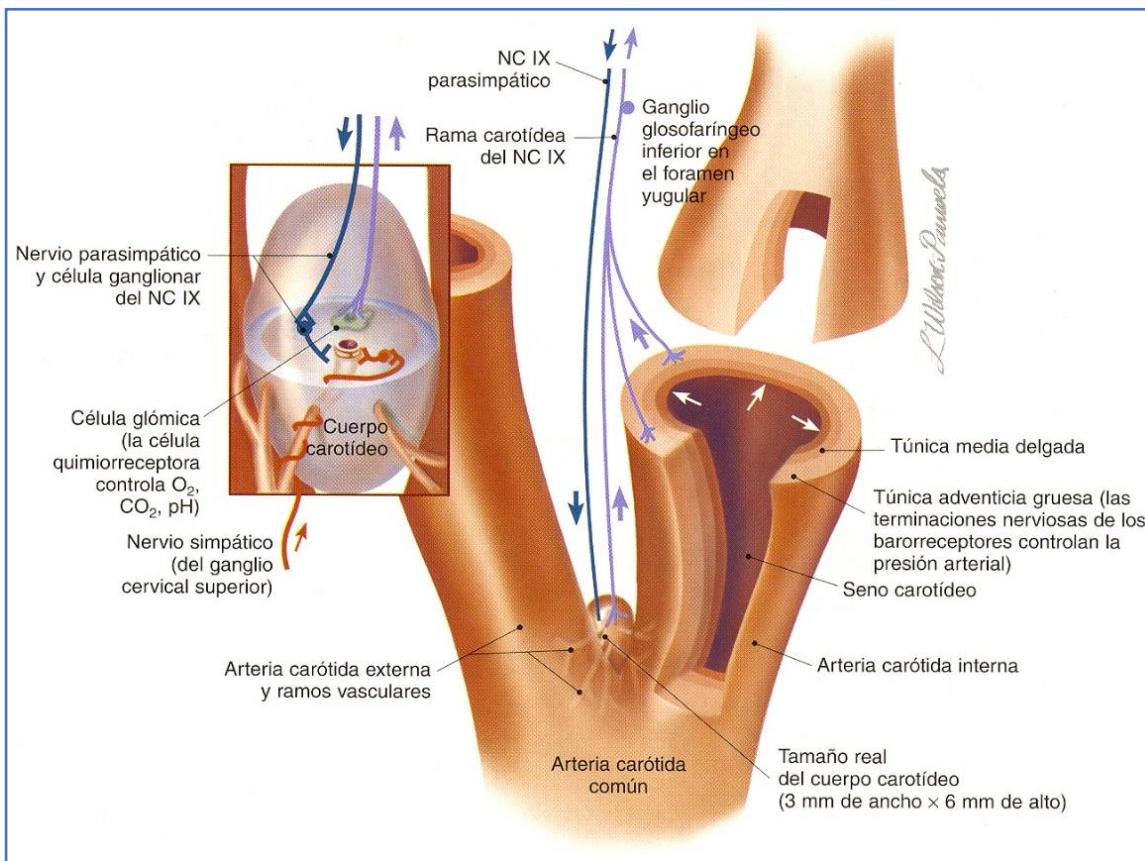


Figura 2. Bifurcación de la arteria carótida con sus receptores. Tomada de Wilson-Pauwels L. 2013<sup>14</sup>

Cuando se produce un aumento agudo de la presión arterial, se estiran los receptores y se incrementan las señales enviadas al núcleo solitario resultando en una estimulación de la actividad parasimpática del nervio vago y una inhibición de la actividad simpática. Como consecuencia, se produce un descenso de la frecuencia cardíaca, vasodilatación y disminución del inotropismo, que compensa la subida de tensión arterial. Si nos encontráramos ante una disminución de la presión arterial, ocurriría lo contrario.<sup>10,15</sup>

La respuesta de los barorreceptores es relativamente rápida, en algunos segundos. El punto en el que se activan, en circunstancias normales, es con una presión arterial media mayor de 70mmHg. En determinadas

patologías como la hipertensión crónica, el punto de activación es mayor y en cambio con la hipotensión crónica el punto es menor.<sup>15</sup>

#### **4.2.4. Receptores pulmonares**

En el pulmón, podemos encontrar tres tipos de receptores, que transmiten los estímulos vía vagal<sup>8,9</sup>:

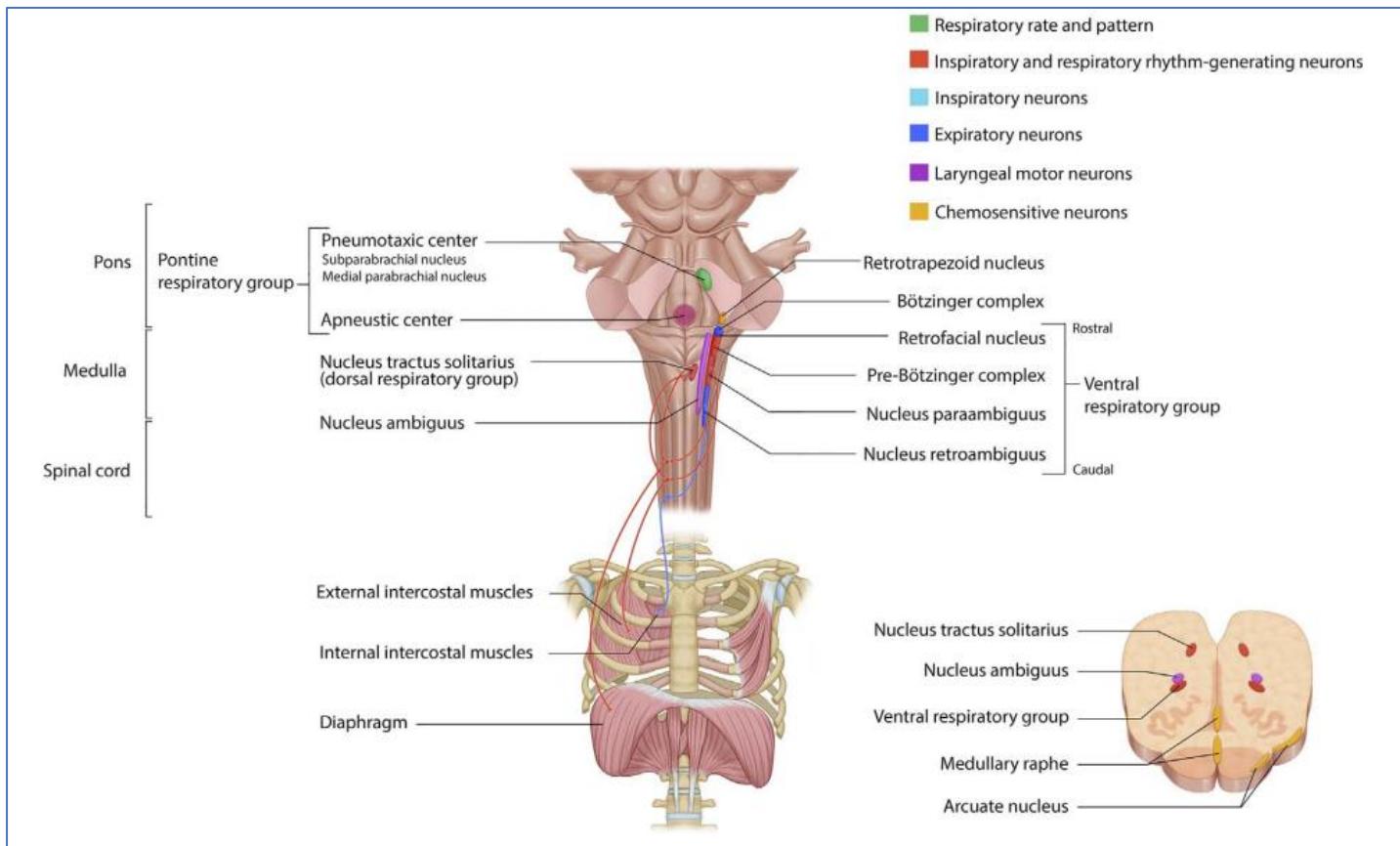
- Receptores de distensión: se localizan en el músculo liso de los bronquios y bronquiolos y se estimulan con la distensión que se produce durante la inspiración. Participan en el reflejo de Hering-Breuer, que consiste en la generación de un movimiento espiratorio cuando los alveolos pulmonares se llenan de aire y se distienden en exceso, y viceversa. En los seres humanos, el reflejo no está continuamente activo, y empieza a funcionar cuando el volumen corriente triplica el valor normal.
- Receptores de irritación: están ubicados en el epitelio de la laringe y vía aérea central. Producen una respuesta de broncoconstricción, constrictión laríngea y tos cuando están ante estímulos mecánicos, gases irritantes, reacciones alérgicas, congestión pulmonar...
- Receptores J o yuxtagapilares: los encontramos próximos a los capilares en el intersticio alveolar. Son estimulados por agentes químicos o el edema intersticial generando taquipnea y disnea.

#### **4.2.5. Receptores en los músculos respiratorios**

En los husos musculares de los músculos intercostales y el diafragma se encuentran unos receptores que son capaces de captar cuan elongado está el propio músculo. Por tanto, son útiles para el control reflejo de la contracción muscular. Existe una hipótesis que plantea que estos receptores intervienen en la sensación de disnea.<sup>8</sup>

### **4.3. Centro respiratorio**

El centro respiratorio está formado por unas agrupaciones neuronales que se encuentran a lo largo del tronco encéfalo. Aunque no está muy bien delimitado, lo podemos dividir en grupos principales de neuronas: el grupo respiratorio dorsal, el grupo respiratorio ventral y el grupo respiratorio pontino. Su función principal es el control de la función respiratoria (Figura 3).<sup>9</sup>



**Figura 3.** Núcleos del centro respiratorio. Tomada de Zaidi S. 2018<sup>22</sup>

#### 4.3.1. Grupo respiratorio dorsal

El grupo respiratorio dorsal está localizado en el bulbo raquídeo o médula oblongada. La mayoría de sus neuronas se encuentran agrupadas en el núcleo del tracto solitario, estando las restantes formando parte de la formación reticular.

El núcleo del tracto solitario se puede dividir en dos zonas principales. La porción caudal y medial se asocia con la sensibilidad visceral general de la faringe, laringe, tráquea, esófago, vísceras torácicas y abdominales, así como con la función cardiorrespiratoria. La porción rostral y lateral se relaciona mayoritariamente con la sensibilidad gustativa. En su parte más inferior, el núcleo solitario de cada lado se une formando el núcleo comisural del nervio vago.<sup>16</sup>

La zona caudomedial del núcleo solitario es la terminación sensitiva de las fibras aferentes viscerales generales que contienen los pares craneales IX y X (glosofaríngeo y vago respectivamente).<sup>16,17</sup> Recibe los impulsos sensitivos desde los receptores viscerales periféricos (quimiorreceptores y barorreceptores) a través de

neuronas cuyos cuerpos residen en el ganglio inferior del vago y que se reúnen en el fascículo solitario del bulbo raquídeo una vez han entrado al tronco del encéfalo. Este fascículo está rodeado por el propio núcleo solitario.<sup>18,19</sup>

Las neuronas de este núcleo proyectan sus axones de tres formas diferentes<sup>18</sup>:

- Proyecciones locales hacia el núcleo ambiguo, el núcleo dorsal del vago y centros de formación reticular circundante para el control de la función cardiovascular, respiratoria y gastrointestinal.
- Proyecciones descendentes con motoneuronas de la médula espinal.
- Proyecciones ascendentes a través del núcleo parabraquial de la protuberancia, hacia el hipotálamo y la amígdala para la regulación de funciones viscerales.

Las proyecciones descendentes que se originan en el núcleo solitario conectan con neuronas preganglionares simpáticas del núcleo intermediolateral de la médula espinal torácica y lumbar, con el objetivo de controlar el ritmo cardíaco y la presión arterial. De la misma manera, se proyecta a neuronas preganglionares parasimpáticas y a motoras somáticas del núcleo ambiguo, que inervan la musculatura faríngea y laríngea.<sup>4,18,20</sup>

Por último, también surgen axones motores hacia el núcleo del nervio frénico (C3, C4 y C5) y hacia los niveles torácicos que se encargan de inervar el diafragma y los músculos intercostales respectivamente.<sup>3,6,21,22</sup> Hay que tener en cuenta que la contracción de unos músculos conlleva la relajación de sus antagonistas, es decir, cuando se contraen los músculos inspiratorios, se relajan los espiratorios.<sup>9</sup>

La función del grupo respiratorio dorsal implica la generación de un ritmo básico de respiración con la emisión de descargas sucesivas y repetidas de potenciales de acción neuronales inspiratorios transmitidos directamente hacia el diafragma. Este estímulo inspiratorio funciona de manera progresiva, ya que al comienzo la respiración es más débil y aumenta de manera continua durante aproximadamente 2 segundos hasta que se interrumpe súbitamente para permitir el retroceso de los pulmones y la caja torácica y con ello la espiración. Este fenómeno recibe el nombre de señal “en rampa” inspiratoria.<sup>9</sup>

Cuando se produce una lesión en el núcleo solitario, se produce la alteración tanto de la respiración automática como de la voluntaria.<sup>16</sup>

#### 4.3.2. Grupo respiratorio ventral

El grupo respiratorio ventral se encuentra también en el bulbo raquídeo en posición anterolateral respecto del grupo respiratorio dorsal.<sup>9</sup> Está formado por neuronas que pertenecen a distintos núcleos<sup>3</sup>:

- el núcleo ambiguo
- el núcleo retroambiguo
- el complejo pre-Bötzinger.

En un estado de normalidad, las neuronas del grupo respiratorio ventral no parecen colaborar en el ritmo básico respiratorio. En cambio, cuando la ventilación pulmonar aumenta sus demandas (hiperpnea o disnea) el grupo respiratorio ventral comienza a contribuir a la función respiratoria.<sup>6</sup> Algunas de las neuronas están implicadas en la inspiración mientras que otras contribuyen en la espiración, especialmente enviando señales espiratorias potentes a los músculos abdominales.<sup>9</sup>

Las lesiones que afectan al núcleo ambiguo y a la formación reticular adyacente se manifiestan como una dificultad en la función respiratoria involuntaria. Esto es lo que sucede en el llamado Síndrome de Ondine.<sup>16</sup>

##### *4.3.2.1. Núcleo ambiguo y retroambiguo*

El núcleo ambiguo es una columna celular bilateral situada en la formación reticular, entre la oliva inferior y el núcleo del tracto espinal del nervio trigémino.<sup>17,21</sup> Desde el núcleo se emiten varios tipos de proyecciones neuronales descendentes:

- A través del nervio vago, transmite impulsos eferentes viscerales especiales a los músculos de la faringe y la laringe (constrictores de la faringe, cricotiroideo, músculos intrínsecos de la laringe, elevador del velo del paladar, palatogloso, palatofaríngeo y músculos de la úvula).<sup>1,3,16,19</sup>
- Mediante el nervio glosofaríngeo también emite información eferente visceral especial al músculo estilofaríngeo.<sup>16,19</sup>
- Hacia la médula espinal a neuronas que inervan los músculos intercostales y abdominales.<sup>16</sup>

En la porción más inferior del grupo respiratorio ventral encontramos el núcleo retroambiguo, que se prolonga desde el óbex del cuarto ventrículo hasta C1. En él, encontramos neuronas con función espiratoria que sinapton con motoneuronas intercostales y abdominales.

#### 4.3.2.2. *Complejo pre-Bötzinger*

En estudios recientes, se ha descrito en mamíferos una red neuronal bilateral ventral al núcleo ambiguo que parece tener relevancia en la generación de la inspiración: el complejo pre-Bötzinger (preBötC).<sup>23</sup> Está formado por neuronas del bulbo que se caracterizan por la presencia de receptores de neuroquinina-1 (NK-1R) para la sustancia P.<sup>7</sup> Cada preBötC tiene actividad independiente, aunque son capaces de comunicarse mediante conexiones simpáticas. Desde el preBötC se envían neuronas al grupo respiratorio ventral, al núcleo solitario, al núcleo retrotrapezoide, al núcleo parabraquial y a la sustancia gris periacueductal para la integración de la información.<sup>23</sup>

Por otra parte, también proyecta neuronas inspiratorias hacia la médula espinal.<sup>6</sup> Actualmente, se considera una parte imprescindible para la formación del patrón y del ritmo respiratorio, así como la generación de suspiros.<sup>23,24</sup>

La porción más anterior del grupo respiratorio ventral incluye el complejo de Bötzinger, que son una serie de neuronas espiratorias que tienen como función inhibir las neuronas inspiratorias, el grupo respiratorio ventral y la médula espinal.<sup>7</sup>

#### 4.3.3. Grupo respiratorio pontino

El grupo respiratorio pontino comprende dos centros diferentes: el centro neumotáxico y el centro apneústico.<sup>8</sup> A su vez, podemos diferenciar el centro neumotáxico en dos partes: el núcleo de Kölliker-Fuse y el núcleo parabraquial.<sup>7</sup>

El centro neumotáxico se ubica en la parte más rostral de la protuberancia y su función es limitar la señal inspiratoria producida por las neuronas del grupo respiratorio dorsal, para evitar que los pulmones se hinchen en exceso. Así se producirá el cambio entre la fase inspiratoria y la espiratoria.<sup>5,8</sup>

Este fenómeno conllevará, a su vez, el aumento de la frecuencia respiratoria. Se debe a que la reducción del tiempo de inspiración implica una reducción del tiempo de espiración, por lo que como consecuencia incrementará el número de respiraciones.<sup>6,9</sup>

Por otro lado, el núcleo parabraquial se va a encargar de transmitir la información relativa a los grupos respiratorios dorsal y ventral a la amígdala, hipotálamo y otras estructuras.<sup>7</sup>

El centro apneústico está localizado en la formación reticular de la protuberancia y se considera el encargado de finalizar la inspiración según la información aferente que le llegue. Fundamentalmente, la estimulación del X par craneal o del centro neumotáxico, así como el incremento del volumen pulmonar implicarían una activación de las neuronas del centro con la consiguiente aparición de apnea.<sup>8</sup>

## 5. PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Paciente varón de 20 meses diagnosticado de síndrome de Ondine o síndrome de hipoventilación central congénita.

### Antecedentes familiares

Sin interés

### Alergias

Sin alergias medicamentosas conocidas. Alergia a la proteína de la leche de vaca.

### Antecedentes gestacionales

Embarazo controlado sin incidentes, exceptuando leve polihidramnios en semana 20.

Parto eutóxico normal a las 40 semanas. Test Apgar 9/10.

Peso al nacimiento: 2965g (p10-25). Longitud: 50.7cm (p50-75). Perímetro cefálico: 35.5cm (p75-90).

### Antecedentes neonatales

Al nacimiento, se observa llanto espontáneo y buena adaptación cardiopulmonar. Durante el contacto piel con piel comienza a presentar escaso esfuerzo respiratorio y cianosis, por lo que ingresa en UCI neonatal del hospital de origen. Necesita oxigenoterapia por episodios de desaturación acompañados de bradicardia sin taquipnea.

Se traslada a las 48 horas al Hospital Clínico Universitario por hipotonía y succión débil. En la exploración impresiona de dicha hipotonía con escasa actividad espontánea, además de mala perfusión periférica, reflejos del recién nacido disminuidos e hipoventilación generalizada (a pesar de oxigenoterapia con FiO<sub>2</sub> de 0.9 para mantener saturaciones de oxígeno adecuadas). Se realiza analítica sanguínea en la que destaca una elevación de reactantes de fase aguda (LDH 659U/L, fosfatasa alcalina 192U/L, PCR 2.1mg/dL) con normalidad del resto de parámetros.

Comienza con acidosis respiratoria grave con valores de pH 6.93 y pCO<sub>2</sub> indetectables por lo que se inicia ventilación mecánica no invasiva con BiPAP. No se aprecia mejoría clínica y se decide intubación orotraqueal con lo que mejora la perfusión, el tono muscular y los valores gasométricos.

Se instaura antibioterapia empírica hasta resultado negativo de hemocultivo y normalidad de los reactantes de fase aguda. Se inicia nutrición enteral por sonda nasogástrica completando con nutrición parenteral en los dos primeros días debido a mala tolerancia oral. En el Anexo I se presenta una radiografía de tórax de su ingreso en la UCI.

Durante el sueño profundo se observan respiraciones muy superficiales con bradipnea, bradicardia, disminución de la saturación de oxígeno e hipercapnia significativa, que se recuperan con la vigilia y el llanto. Se considera la sospecha de síndrome de hipoventilación central congénita y se plantean diferentes pruebas complementarias:

- Estudio metabólico en sangre (glucemia, lactato, amonio, aminoácidos, ionograma, magnesio, cuerpos cetónicos): normal.
- Serologías en suero de toxoplasma, lúes, rubeola, VHB, VHC, VIH, CMV, VHS, PVB19 negativas.
- Punción lumbar con estudio del LCR: normal.
- Cribado neonatal: normal.
- Ecocardiografía: foramen oval permeable.
- Ecografía transfontanelar: normal.
- RMN cerebral: buena diferenciación sustancia blanca / sustancia gris. Patrón de mielinización normal. Sistema ventricular y surcos de convexidad dentro de los límites de la normalidad. No se evidencian áreas con restricción significativa de la difusión hídrica.
- Exploración oftalmológica: ptosis del párpado superior izquierdo que mejora con la succión compatible con Síndrome de Marcus Gunn.
- Fondo de ojo: normal.
- EEG: normal
- Equilibrio ácido-base durante el sueño: acidosis respiratoria (pCO<sub>2</sub> >60mmHg)

En este momento, se plantea el estudio molecular de la secuenciación completa del gen PHOX2B. Los resultados revelan que el paciente es portador heterocigoto de un alelo expandido de 26 repeticiones GCN compatible con el diagnóstico clínico de síndrome de Ondine.

Tras esto, se plantea el estudio genético familiar y la realización de un Holter y una ecografía abdominal de resultado normal.

Durante el ingreso se realizan actividades de fisioterapia respiratoria y estimulación de la coordinación succión / deglución.

A los 19 días de vida, se extuba definitivamente colocándose ventilación mecánica no invasiva con BiPAP bien tolerada. Realiza las tomas por succión directa con buena tolerancia. Lactancia materna exclusiva.

Se decide el alta a los 49 días con un peso de 4165g (p5-10) y longitud de 56.5cm (p25-50). Se alimenta por lactancia materna con succión directa y buena ganancia ponderal. Presenta buen tono muscular, contacta con el entorno y responde a estímulos sonoros.

## Evolución

- El paciente es seguido por Neumología desde el nacimiento para regulación del respirador y posibles exacerbaciones. Desde los 14 meses precisa aporte de oxígeno por las noches (1.5-2L) de forma intermitente por disminución de la saturación de oxígeno a 88-90%, corrigiéndose a valores por encima 94%. A los 15 meses ingresa en dos ocasiones: la primera por una exacerbación en el contexto de una bronquitis y una gastroenteritis por Astrovirus, y la segunda por una alcalosis metabólica sin hipercapnia en relación con las infecciones del ingreso anterior. Precisa un reajuste de los parámetros del BiPAP que se mantiene hasta la actualidad. En el Anexo II se presenta una radiografía de tórax en el contexto de uno de los ingresos mencionados.
- En control por Oftalmología en relación con Síndrome de Marcus Gunn y exo-hipotropia del ojo izquierdo.
- Controlado en Cirugía Pediátrica por enfermedad de Hirschprung intervenida a los 13 meses de vida. En el Anexo III se presenta una radiografía de abdomen previa a la intervención quirúrgica y una radiografía de tórax posterior.
- Se realiza asesoramiento genético y los padres aceptan llevar a cabo un panel NGS dirigido a gen RET, que se asocia con enfermedad de Hirschprung. No se identifica ninguna variante genética que pueda justificar el contexto clínico, si bien tampoco es posible descartar mutaciones responsables de esta patología en otros genes o regiones no cubiertas con este estudio.
- En seguimiento por Cardiología debido a la detección en un Holter posterior de una pausa sinusal sin latido de escape de 3530ms coincidiendo con el sueño. Se realiza el implante de un marcapasos

epicárdico a los 8 meses de vida sin incidencias. Auscultaciones cardíacas sin soplos, con tonos y pulsos normales. No se detectan anomalías en ECG ni en ecocardiografía. En el Anexo IV se presenta un extracto del Holter con la pausa sinusal mencionada anteriormente. En el Anexo V se presenta el último electrocardiograma de control del paciente.

- Se le realizan dos estudios de polisomnografía. El primero a los 6 meses de vida, que se adjunta en el Anexo VI, muestra una hipovenitilación más marcada durante el sueño profundo con hipercapnia e hipoxemia que se compensa con aumento de los aportes de oxígeno. El segundo, realizado a los 12 meses de vida muestra un patrón similar pero con unos valores de hipercapnia e hipoxemia más moderados que objetivan una mejoría significativa.
- Calendario vacunal completo.

## Diagnóstico

1. Síndrome de Ondine (o de hipovenitilación central congénita)
2. Síndrome de Marcus Gunn
3. Enfermedad de Hirschprung
4. Portador de marcapasos epicárdico
5. Alergia a la proteína de la leche de vaca

## Tratamiento actual

- Estilsona 0.8mL cada 12 horas vía oral.
- Salbutamol MDI 3 puff cada 8 horas con cámara espaciadora y mascarilla.
- BiPAP durante el sueño (parámetros al alta: IPAP 17 / EPAP 7.6).

## 6. SÍNDROME DE HIPOVENTILACIÓN CENTRAL CONGÉNITA

### 6.1. Concepto y epidemiología

El síndrome de Ondine o síndrome de hipoventilación central congénita es una enfermedad rara que consiste en la disfunción del sistema nervioso central en el cual el control involuntario de la respiración está ausente o deteriorado sin ninguna enfermedad primaria neurológica, muscular, pulmonar, cardíaca o metabólica que lo justifique.<sup>22,25-29</sup>

El primer caso se reportó en 1962 por Severinghans y Mitchel que lo denominaron “maldición de Ondina”, pero lo describieron como un síndrome en tres pacientes adultos que se manifestaba como problemas respiratorios durante el sueño tras haberse sometido a cordotomías bilaterales del tracto espinotalámico para el alivio del dolor.<sup>22,25</sup>

No fue hasta 1970 que Mellins describió un caso en un recién nacido con la clínica que conocemos actualmente.<sup>22,25</sup> En 1978, Haddad descubrió que existía una asociación entre el síndrome de Ondine y la enfermedad de Hirschprung denominado síndrome de Haddad. Posteriormente, se pasó a utilizar el nombre de neurocristopatía para incluir a los tumores de la cresta neural junto al resto de patologías descritas. Finalmente, en 2003 se consiguió identificar la base genética de la enfermedad con mutaciones del gen PHOX2B.<sup>22,26,27,30</sup>

Su nombre está basado en una leyenda alemana escrita por Friedrich de la Motte Fouqué en 1811 que cuenta que la historia de una ninfa llamada Ondine que se enamora de un mortal. Cuando él le engaña, ella lo maldice para que muera perdiendo el control de sus funciones corporales, por lo que deja de respirar mientras se encuentra dormido.<sup>22,30</sup>

El término “maldición de Ondine” fue utilizado desde su primera descripción hasta hace relativamente poco tiempo, pero en la actualidad se prefiere el nombre de SHCC por su connotación negativa.<sup>25</sup>

El SHCC es una enfermedad rara cuya incidencia exacta es desconocida, pero se estima que está entre 1/148.000 y 1/200.000 recién nacidos vivos dependiendo del área geográfica.<sup>26,27</sup> La prevalencia se calcula alrededor de 1/500.000 individuos.<sup>27</sup> No se cree que haya ninguna diferencia significativa entre ambos géneros.<sup>31</sup> Estos datos son difíciles de calcular debido a los cambios que ha habido a lo largo del tiempo en el diagnóstico de la enfermedad y al posible infradiagnóstico de las formas más leves o de aparición tardía de

SHCC. A pesar de ello, con el paso de los años ha pasado de ser una enfermedad con una mortalidad neonatal muy alta a tener unas presentaciones mucho menos severas y más variadas.<sup>28</sup>

Hasta 2014 incluido se habían diagnosticado genéticamente aproximadamente 1200 casos con mutaciones en el gen PHOX2B. La mayoría de ellos no sobreviven hasta la edad adulta, y en el caso de que llegarán son aún menos los que tienen una función neurológica normal ya que cualquier breve periodo sin soporte ventilatorio puede provocar daño a nivel nervioso. Se estima que solamente el 6% viven a partir de los 20 años.<sup>31</sup>

## 6.2. Genética

Se ha demostrado que el SHCC tiene una evidente base genética. En alrededor del 90% de los casos, se puede encontrar una mutación heterocigota en el gen PHOX2B localizado en el cromosoma 4p13. Este gen codifica un factor de transcripción responsable de regular la expresión de genes que son indispensables en el desarrollo de la cresta neural y el sistema nervioso autónomo. PHOX2B contiene una secuencia sucesiva de 20 alaninas en el exón 3.<sup>22,26,28</sup>

El patrón de herencia que se ha identificado es autosómico dominante, aunque la mayoría de los casos son de novo. También se han descrito mosaicismos (5-25%) en padres asintomáticos de pacientes con SHCC.<sup>22,26,28</sup> Existen mutaciones en el gen PHOX2B que no implican el desarrollo de SHCC.<sup>22,27</sup>

Existen dos tipos de mutaciones diferentes que pueden causar SHCC: las mutaciones de repetición de polialanina (PARM) que ocurren en el 90% de los casos y las mutaciones de repetición de no-polialanina (NPARM) en el 9-10%. En menos del 1% de los casos, se produce una delección del completo o del exón.<sup>28</sup>

Las PARM implican una secuencia expandida de entre 24 y 33 alaninas, que se mantiene estable al transmitirse a generaciones sucesivas.<sup>26</sup> Los casos de inicio neonatal generalmente presentan secuencias de más de 26 alaninas, mientras que los casos de inicio más tardío tienen secuencias de 24 o 25 alaninas.<sup>29</sup> Las NPARM se deben a diferentes tipos de alteraciones como mutaciones sin sentido, de desplazamiento o de codones stop.<sup>28</sup>

Las formas más prevalentes y graves de la enfermedad se deben a largas PARM, mientras que las formas moderadas se deben a pequeñas PARM en el extremo de la proteína. Las formas debidas a NPARM se correlacionan con variantes más graves de SHCC asociadas a tumores de la cresta neural y a la enfermedad de Hirschprung (EH).<sup>22,26</sup>

Existe una penetrancia incompleta y una expresividad variable en pacientes con repeticiones de 20 a 24 alaninas y en algunos NPARM, por lo que hay que tener especial cuidado en familiares asintomáticos de pacientes que podrían necesitar consejo genético y la realización de algún estudio.<sup>26</sup>

Recientemente, se han descubierto dos nuevos genes (MYO1H y LBX1) en pacientes con SHCC que no presentaban mutaciones en el gen PHOX2B.<sup>27</sup>

### 6.3. Fisiopatología

En un sujeto normal, es necesaria la combinación de fuerza en los músculos ventilatorios y un correcto control central respiratorio para que se mantenga una función ventilatoria adecuada a las necesidades del individuo. En cambio, en los pacientes de SHCC, el control central se encuentra comprometido por lo que se desencadenará una ventilación insuficiente que conllevará el subsiguiente fallo respiratorio.<sup>26</sup>

El SHCC se caracteriza por una hipoventilación alveolar asociada hipercapnia o hipoxemia que se manifiesta en distintos grados según el estado del paciente. Durante el sueño no REM la hipoventilación es más severa, mientras que en el sueño REM y durante la vigilia es más moderada. La hipoventilación es el resultado de un volumen corriente consistentemente bajo debido a una variabilidad en la ventilación minuto secundaria a cambios en la frecuencia respiratoria. Además, se ha observado que los pacientes poseen unas respuestas insuficientes o completamente ausentes ante los estímulos de hipercapnia o hipoxemia.<sup>26</sup>

Podemos definir la hipoventilación alveolar en función de<sup>27</sup>:

- Durante el sueño:
  - En niños: PCO<sub>2</sub> > 50mmHg durante más del 25% del tiempo de sueño.
  - En adultos: PCO<sub>2</sub> > 55mmHg durante más de 10 minutos o un aumento de la PCO<sub>2</sub> durante el sueño mayor de 10mmHg y PCO<sub>2</sub> > 50mmHg durante más de 10 minutos.
- Durante la vigilia: PCO<sub>2</sub> > 45mmHg.

En un comienzo, existía controversia respecto a la fisiopatología del síndrome por lo que se plantearon dos orígenes del problema. Si la disfunción se encontraba en los quimiorreceptores, podríamos observar una respuesta inadecuada tanto a la hipercapnia como a la hipoxemia en función de si el quimiorreceptor afectado fuera el central o el periférico respectivamente. Sin embargo, si el defecto se ubicaba en el centro cardiorrespiratorio se debería observar una respuesta normal a la hipercapnia.<sup>26</sup>

Se realizaron diversos estudios en los que se demostró que los pacientes respondían a la hipercapnia, pero necesitaban unos niveles más altos de CO<sub>2</sub>. De esta forma, se confirmó que la actividad de los quimiorreceptores estaba parcialmente conservada.<sup>32</sup> Por otro lado, se observó que ante situaciones de ejercicio físico los pacientes eran capaces de aumentar su volumen minuto y volumen corriente, aunque no al mismo nivel que lo haría un paciente sano.<sup>33</sup>

Se ha descrito que los pacientes con SHCC son incapaces de expresar signos de compromiso ventilatorio tanto objetivos (taquipnea, tiraje costal o uso de la musculatura accesoria) como subjetivos (disnea o ansiedad).<sup>26</sup>

#### 6.4. Clínica

Las manifestaciones clínicas que pueden presentar los pacientes con SHCC son muy variadas (respiratorias, cardiovasculares, digestivas, neurológicas, oculares...) y representan una disregulación extrema del sistema nervioso autonómico (Figura 4). Entre unos pacientes y otros existen muchos cambios en función del genotipo que presentan.<sup>28,29</sup>

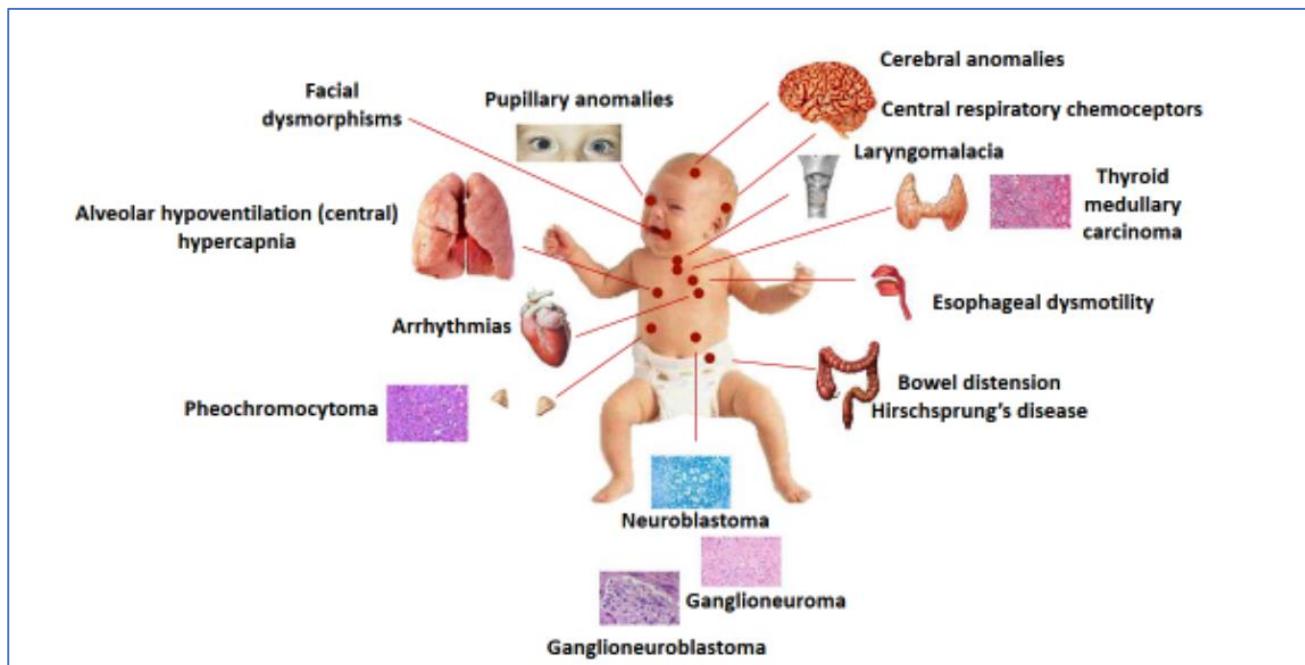


Figura 4. Principales manifestaciones clínicas en el recién nacido. Tomada de Bardanzellu F. 2019<sup>30</sup>

#### 6.4.1. Clínica respiratoria

El SHCC se caracteriza por una alteración respiratoria en forma de inadecuada ventilación. En las formas más leves (generalmente de presentación más tardía), se pueden encontrar una ventilación correcta cuando el paciente está despierto mientras que cuando duerme hay hipoventilación con respiraciones muy superficiales. Si la afectación es más grave (la mayoría de los neonatos), habrá un defecto ventilatorio tanto en la vigilia como en el sueño.<sup>27,29</sup>

Como hemos explicado anteriormente, debido a la hipoventilación se desarrollará hipoxemia e hipercapnia a las cuales no responderán con mecanismos compensadores. En individuos con afectación más severa, podemos encontrar hipoventilación incluso en actividades sedentarias o mientras comen. Se puede acompañar de cianosis.<sup>29</sup>

#### 6.4.2. Clínica digestiva

Se ha descrito una asociación entre el SHCC y la enfermedad de Hirschprung en el 13-20% de los casos. La EH se caracteriza por una ausencia congénita de las células ganglionares parasimpáticas entéricas, predominantemente en el colon distal, resultando en una obstrucción intestinal variable.<sup>29,30</sup>

Se suele presentar en el periodo neonatal con la falta de expulsión del meconio, pero también se han descrito casos diagnosticados más tarde en los que los pacientes tienen diarrea, distensión abdominal, vómitos o estreñimiento. Hay que tener en cuenta que el estreñimiento es un síntoma que aparece frecuentemente aislado en pacientes afectos de SHCC sin EH.<sup>27</sup>

Existe una mayor prevalencia de EH en pacientes con mutaciones NPARM (87% de los casos). Sin embargo, los individuos con PARM sólo la presentan en un 13-20% de los casos. Paradójicamente, existe un mayor número de casos cuando hay un menor número de repeticiones de alanina.<sup>28</sup>

En el tracto digestivo superior se ha descrito la aparición de dismotilidad esofágica con disfagia fundamentalmente para sólidos (más del 20% de los casos) y reflujo gastroesofágico con vómitos frecuentes, tos nocturna y dolor retroesternal.<sup>27,30</sup>

#### 6.4.3. Clínica cardiovascular

En el SHCC se han identificado dos alteraciones cardiovasculares fundamentales: las arritmias y la hipertensión/hipotensión.

Dentro de las arritmias podemos encontrar distintos tipos: disfunción del nodo sinusal, pausa sinusal y bradicardia sinusal. Se ha descrito un aumento del intervalo RR (a veces mayor de 3 segundos) en el electrocardiograma, que podría ser una de las causas de muerte súbita en estos pacientes. Además, se ha visto que estas pausas sinusales son más prevalentes en los genotipos con más repeticiones de alanina. Consecuentemente, se produce una reducción de la variabilidad en la frecuencia cardíaca, una menor respuesta al ejercicio y una predisposición al síncope vasovagal.<sup>27</sup>

La presión arterial se encuentra cambiante en el SHCC ya que se produce una hipertensión durante el sueño y una hipotensión durante la vigilia y en determinadas posturas. De ahí, que puedan tener sensación de mareo y en ocasiones llegar a desmayarse.<sup>27</sup>

#### 6.4.4. Tumores derivados de la cresta neural

El SHCC se ha asociado con tumores derivados de la cresta neural como neuroblastoma, ganglioneuroma o ganglioneuroblastoma. Estos se suelen localizar en zonas que contienen tejido nervioso simpático como el tórax, abdomen, tronco simpático o glándulas suprarrenales.<sup>27</sup>

Los pacientes que presentan mutaciones NPARM tienen una relación más directa (50% de los casos) y son generalmente neuroblastomas. En cambio, los ganglioneuromas y ganglioneuroblastomas se encuentran típicamente en los pacientes con PARM (de 30 a 33 repeticiones), aunque sólo en menos del 5% de los casos.<sup>28</sup>

Generalmente, los neuroblastomas aparecen a una edad más temprana, antes de los 2 años, mientras que el resto de tumores suelen diagnosticarse más tarde.<sup>27</sup>

#### 6.4.5. Otra clínica asociada

Existe más clínica asociada a la disregulación del sistema nervioso autónomo en el SHCC como:

- Oftalmológica: existe una alteración de la respuesta pupilar a la luz que incrementa en gravedad según aumentan las repeticiones en los PARM y es muy severa en todos los NPARM. También se puede encontrar anisocoria, estrabismo y pupila de Marcus Gunn.<sup>29</sup>
- Neurológica: se pueden producir espasmos del sollozo desencadenados por situaciones estresantes y convulsiones secundarias a la hipoxemia o a la hipoglucemía. Se ha descrito una gran variabilidad en el cociente intelectual de los pacientes, ya que puede ser normal o tener alguna dificultad en la atención, concentración o memoria audiovisual. Alrededor del 30% de los casos presentan problemas en algún aspecto del aprendizaje.<sup>27</sup> Tanto el tipo de mutación genética como el soporte ventilatorio escogido como tratamiento pueden influir en el desarrollo neurocognitivo del paciente.<sup>34,35</sup>
- Metabólica: encontramos una hipoglucemía asociada a hiperinsulinismo que puede ser desde asintomática hasta desembocar en convulsiones.<sup>36</sup> Existen casos con hiperglucemía.<sup>27</sup>
- Hipotermia e intolerancia al calor.<sup>29</sup>
- Disminución de la percepción del dolor.<sup>29</sup>

En la Tabla 1 se describe una relación entre las manifestaciones clínicas asociadas al SHCC que hemos descrito anteriormente y su correlación con el tipo de mutación que presenta el paciente.

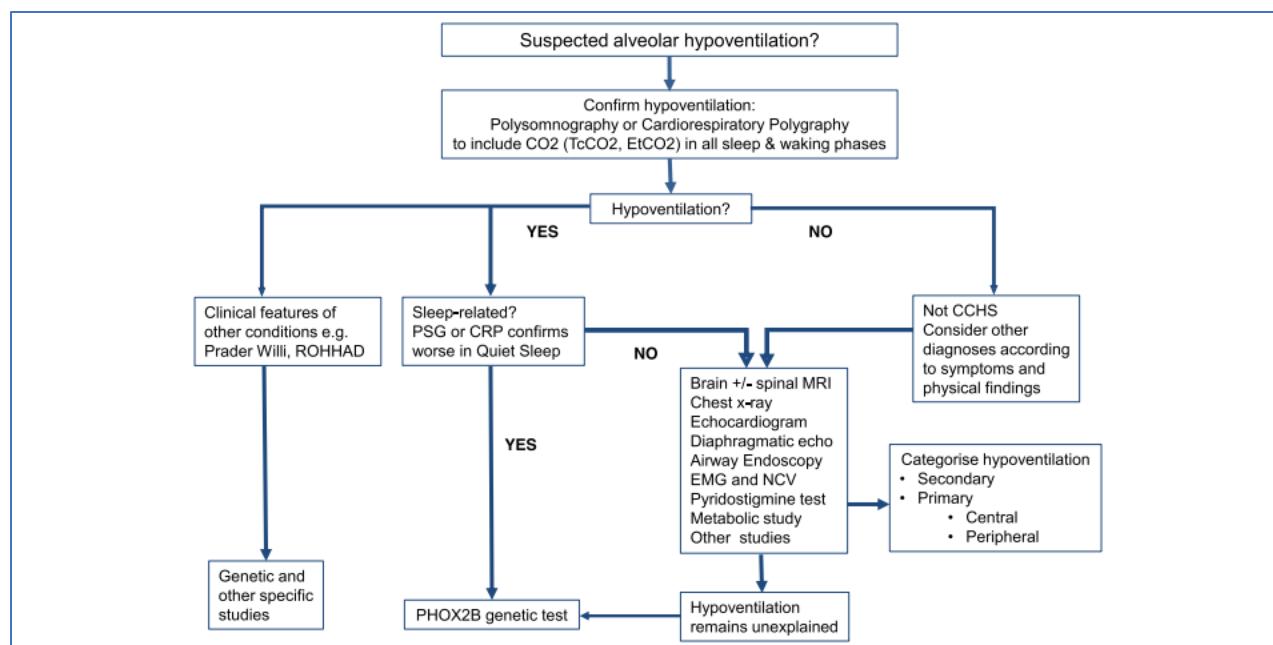
**Tabla 1.** Manifestaciones del SHCC según el genotipo. Tomada de Rand CM. 2014<sup>29</sup>

Feature	Genotype				
	PARM genotype			NPARMs	
	20/24, <sup>1</sup> 20/25	20/26	20/27	NPARM in general	38-bp deletion
Respiratory (hypoventilation)	Asleep only	Awake w/ exertion & eating & asleep	Awake & asleep	Awake & asleep	Awake & asleep
Cardiac arrhythmia: Abrupt sinus pauses ≥3 sec warranting cardiac pacemaker	Variable: none w/childhood onset; subset will have prolonged sinus pauses in adulthood	19%	>80%	None w/childhood onset to date	
Hirschsprung disease	<0.1%	20%-30%		80%-90%	95%-100% severe long segment disease (i.e., entire colon & some small intestine)
Severe constipation		~≥50%			
Esophageal dysmotility/dysphagia		1st yr of life			
Neural crest tumors	Neuroblastoma	0%	0%	See footnote 2.	50%
	Ganglio-neuroblastoma	0%	0%	0%	<5%
	Ganglioneuroma	0%	0%	0%	<5%
ANSO: Pupillary response to light	Normal response	Midsize pupils w/attenuated response to light	Small pupils at rest; nearly absent response to light	Large pupils at rest; negligible response to light	

## 6.5. Diagnóstico

El SHCC se define por una hipoventilación alveolar debida a un incorrecto control central de la respiración y una disfunción general del sistema nervioso vegetativo.<sup>27</sup> El principal síntoma que nos va a hacer pensar en un SHCC es la respiración superficial mientras duerme, y en ocasiones, con cianosis asociada. Aunque sea más inespecífico, también se puede plantear la duda ante cualquier síntoma de alteración neurovegetativa.<sup>30,37</sup>

Con la sospecha de SHCC es necesario descartar inicialmente otras causas de hipoventilación como sepsis, meningitis, enfermedades metabólicas y cardiovasculares, infarto cerebral, miopatías, lesiones troncoencefálicas, alteraciones de la vía respiratoria o trauma en el parto.<sup>30</sup>



**Figura 5.** Algoritmo diagnóstico de la hipoventilación (CCHS: síndrome de hipoventilación central congénita; CRP: poligrafía cardiorrespiratoria; TcCO<sub>2</sub>: PCO<sub>2</sub> transcutánea; Et-CO<sub>2</sub>: CO<sub>2</sub> exhalado; EMG: electromiograma; NCV: velocidad de conducción nerviosa; MRI: resonancia magnética; PSG: polisomnografía). Tomada de Trang H. 2020<sup>27</sup>

Cuando sospechamos que un paciente hipoventila, se debe confirmar con una polisomnografía y evaluar su gravedad. En el caso del SHCC, se confirmará dicha hipoventilación y se observará una hipercapnia e hipoxemia más severa durante el sueño, concretamente en la fase NREM. Existe una reducción del volumen corriente y de la frecuencia respiratoria. Pueden identificarse apneas centrales.<sup>27</sup> El estudio genético para buscar mutaciones en el gen PHOX2B será lo que confirme el diagnóstico de SHCC (Figura 5).<sup>30</sup>

Hay que realizar el estudio con polisomnografía y genética incluso cuando el paciente tenga una sospecha clínica con presentación más tardía y no podamos encontrar la causa de la hipoventilación.<sup>38</sup>

Si sospechamos que el paciente asocia EH (por ausencia de expulsión del meconio, distensión abdominal o estreñimiento), podemos utilizar la manometría anorrectal (test muy sensible) para valorar el reflejo de inhibición rectoanal que está ausente en la EH. Otra opción es el enema de bario, aunque es menos sensible y específico. El gold standard para el diagnóstico es la biopsia rectal, en la que se observará ausencia de células ganglionares submucosas y aumento de la actividad de la acetilcolinesterasa.<sup>27,30</sup>

La dismotilidad esofágica asociada se puede demostrar mediante manometría esofágica o con estudios con contraste del tracto digestivo superior. El diagnóstico del reflujo gastroesofágico suele ser clínico, pero se podría solicitar una pHmetría esofágica en caso de querer confirmarlo.<sup>27,39</sup>

Para detectar las alteraciones cardiovasculares lo más utilizado es un Holter-ECG de 72 horas para evidenciar las posibles arritmias. En el caso del despistaje de los tumores derivados de la cresta neural se pueden realizar pruebas de imagen en función de los síntomas como radiografía de tórax, ecografía abdominal, resonancia magnética o gammagrafía con MIBG. También se debe hacer un examen pupilar y una evaluación neurocognitiva.<sup>27,30</sup>

## 6.6. Tratamiento

Los pacientes con SHCC deben seguir un abordaje multidisciplinar para el correcto manejo de todas sus manifestaciones, aunque se debe enfocar primordialmente hacia una adecuada ventilación y oxigenación.<sup>26,30</sup>

Se emplean principalmente tres modalidades de soporte ventilatorio: ventilación mecánica invasiva, ventilación mecánica no invasiva y marcapasos diafragmático. Se utiliza dependiendo de la edad y del grado de afectación, individualizando en función de las características que presente el paciente. Se están intentando mejorar progresivamente estos dispositivos ya que han demostrado un aumento de la supervivencia de los pacientes y un incremento en su calidad de vida.<sup>30,40</sup> Es fundamental no utilizar únicamente el suplemento de oxígeno, ya que va a mejorar la oxigenación, pero no la hipoventilación y podrá acabar con el desarrollo de cor pulmonale.<sup>26</sup>

Incluso en las formas leves y moderadas de SHCC es necesario que se monitorice el estado respiratorio periódicamente mediante la saturación de oxígeno y el CO<sub>2</sub> espirado (P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>), por lo que los pacientes deben disponer del material adecuado en sus domicilios.<sup>26</sup>

La ventilación mecánica invasiva con traqueostomía es el tratamiento de elección en los niños durante los primeros años de vida, idealmente comenzando antes de los tres meses, ya que ha demostrado un mejor neurodesarrollo.<sup>30,41</sup> Generalmente, se comienza con un soporte durante las 24 horas del día que posteriormente se puede reajustar si el paciente demuestra un patrón hipoventilatorio solamente durante el sueño o la necesidad de menos tiempo de asistencia. Es posible realizar la decanulación del paciente en estos casos dejando la traqueostomía abierta.<sup>26</sup>

La ventilación mecánica no invasiva con presión positiva (BiPAP) es el método más utilizado en el caso de niños más mayores con formas menos severas de la enfermedad que solo necesitan asistencia durante el sueño, aunque se ha demostrado su eficacia en niños más pequeños con afectación más severa.<sup>26</sup>

El marcapasos diafrágmático es una alternativa en la que se estimula el diafragma del propio paciente para que actúe como ventilador, contrayéndose y generando la respiración. Funciona a través de un transmisor externo que genera una señal de radiofrecuencia que se envía a unos receptores subcutáneos, los cuales estimulan unos electrodos situados en el nervio frénico. Se puede considerar su uso en pacientes que necesiten soporte ventilatorio durante todo el día, no presenten enfermedades pulmonares y mantengan intactos tanto los nervios frénicos como el diafragma.<sup>26</sup>

Recientemente, se ha descrito el uso de ventilación asistida ajustada neuronalmente en pacientes con SHCC. Consiste en la utilización de las señales eléctricas que provienen del diafragma para el control del ventilador. De esta manera, se ajustan el número y la duración de las respiraciones en función de las demandas del centro respiratorio del paciente. Además, este modelo nos permite una monitorización continua de las señales neuronales respiratorias. Se considera una buena alternativa para evitar la intubación.<sup>42,43</sup>

Es importante recordar que durante y tras cualquier procedimiento quirúrgico al que se someta el paciente y en el caso de padecer alguna infección respiratoria, es recomendable que el soporte ventilatorio sea mecánico.<sup>30</sup>

Respecto a las alteraciones digestivas, el tratamiento definitivo de la EH es la resección quirúrgica de la porción de intestino afectada. Para el reflujo gastroesofágico, se puede tratar con terapias de posicionamiento,

y si fuera necesario con inhibidores de la bomba de protones o con antagonistas del receptor H2 de la histamina.<sup>27,39</sup>

Una de las causas más relevantes de morbilidad y mortalidad son las arritmias cardíacas, por lo que hay que vigilar la aparición de pausas sinusales o asistolias, y en caso de ser sintomáticas, implantar un marcapasos cardíaco. Si estas arritmias son asintomáticas, se debe realizar una decisión individualizada.<sup>26,27,30</sup>

Dentro de los tumores derivados de la cresta neural, el neuroblastoma debe ser extirpado quirúrgicamente y según su estadio, precisa de quimioterapia adyuvante. El resto de tumores deben recibir el tratamiento individualizado.<sup>29,30</sup>

Finalmente, cabe destacar que hay que realizar una intervención educacional muy intensa en estos pacientes para que, junto con el soporte ventilatorio, se puedan desarrollar neurocognitivamente de manera adecuada.<sup>27,28</sup>

## 6.7. Seguimiento

Es altamente recomendable llevar a cabo un seguimiento programado de estos pacientes, para poder diagnosticar precozmente la existencia de complicaciones y para valorar a posibles pacientes aún no diagnosticados pero sospechosos que se mantienen asintomáticos.<sup>30</sup>

En el Anexo VII se presenta un programa de seguimiento estándar, en la que se destacan cuáles serían los estudios más indicados para estos pacientes.<sup>27,44,45</sup>

## 6.8. Pronóstico

Actualmente, se estima que el pronóstico de los pacientes con SHCC ha mejorado respecto a años atrás. El avance en el diagnóstico genético del síndrome ha permitido confirmarlo en las primeras semanas de vida y comenzar el soporte ventilatorio lo antes posible para no empeorar la función neurocognitiva y disminuir las hospitalizaciones del paciente.<sup>46,47</sup> La mayoría de los individuos que están sometidos a un tratamiento correcto sobreviven hasta los 30-40 años.<sup>29</sup>

La causa más frecuente de muerte suele ser el inadecuado soporte ventilatorio que conlleva una hipercapnia e hipoxia o un fallo de distensibilidad pulmonar.<sup>29</sup> Hay que tener en cuenta que en el caso de que exista un abuso de drogas depresoras, como el alcohol, se corre el riesgo de producir una mayor depresión respiratoria, que podría resultar fatal para el paciente.<sup>28</sup>

Si se presentan intervalos RR prolongados, el desarrollo de asistolias puede ser una potencial causa de muerte. En especial, en pacientes que no tienen un marcapasos implantado o que no llevan un control adecuado del marcapasos.<sup>29</sup>

## 7. CONCLUSIONES

- El SHCC es una enfermedad rara en la que es necesario un diagnóstico precoz para implantar el tratamiento adecuado con el objetivo de mejorar el pronóstico a largo plazo.
- La presentación más frecuente es en el periodo neonatal como inadecuada ventilación con hipoxemia e hipercapnia. También existe una presentación más tardía con menor afectación respiratoria. Se asocia a la enfermedad de Hirschprung, tumores derivados de la cresta neural y arritmias cardíacas, entre otros.
- Su diagnóstico se basa en la confirmación de hipoventilación y la determinación de la mutación del gen PHOX2B.
- El enfoque terapéutico debe ser multidisciplinar con el soporte ventilatorio como base para garantizar una ventilación correcta.
- El pronóstico es variable aunque ha mejorado, con una supervivencia hasta los 30-40 años.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Haines DE. Neuroanatomía clínica: texto y atlas. 9<sup>a</sup> ed. Barcelona: Wolters Kluwer Health; 2015
2. Schünke M, Schumacher U, Schulte E. Prometheus: Texto y atlas de anatomía. Tomo 3, Cabeza, cuello y neuroanatomía. 1<sup>a</sup> ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2007
3. Kiernan JA, Barr LM, Rajakumar N. El sistema nervioso humano: una perspectiva anatómica. 10<sup>a</sup> ed. L'Hospitalet de Llobregat: Wolters Kluwer Health; 2014
4. Watson C. Basic human neuroanatomy: an introductory atlas. 5<sup>a</sup> ed. Boston: Little Brown & Co; 1995
5. Drake RL, Tibbitts R, Richardson P, Horn A, Mitchell AW, Gray H, et al. Anatomía para estudiantes. 4<sup>a</sup> ed. Barcelona: Elsevier; 2020
6. Delgado-García JM, Ferrús A, Mora F, Rubia FJ. Manual de neurociencia. 1<sup>a</sup> ed. Madrid: Síntesis; 1998
7. Nogués MA, Benarroch E. Alteraciones del control respiratorio y de la unidad motora respiratoria. Neurol Arg. 2011; 3(3): 167–175
8. García-Cabrera L, Rodríguez-Reyes O, Rodríguez-Carballosa OB. Regulación de la respiración: organización morfológica de su sistema de control. MEDISAN. 2011; 15(4): 558-567.
9. Hall JE, Guyton AC, Gasull Casanova X. Tratado de fisiología médica. 13<sup>a</sup> ed. Barcelona: Elsevier; 2016
10. Noback CR, Demarest RJ. Sistema nervioso humano: fundamentos de neurobiología. Madrid: McGraw-Hill; 1985
11. Ullán Serrano J. Neuroanatomía. México: Universidad Panamericana; 2012
12. Mooney RD, Purves D, Platt ML. Neurociencia. 5<sup>a</sup> ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2020
13. López-Barneo J, Ortega-Sáenz P, González-Rodríguez P, Fernández-Agüera MC, Macías D, Pardal R, et al. Oxygen-sensing by arterial chemoreceptors: mechanisms and medical translation. Mol Aspects Med. 2016 Feb-Mar; 47-48: 90-108
14. Wilson-Pauwels L. Nervios craneales: en la salud y en la enfermedad. 3<sup>a</sup>ed. Editorial Médica Panamericana; 2013
15. Pizzorno JA, Itati Rivero M, Roque Perna E. Reflejos cardíacos y arteriales. Barorreceptores. En: Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial. Hipertensión arterial. 1<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: SAHA; 2012
16. Afifi AK, Bergman RA. Neuroanatomía funcional: texto y atlas. México D.F: McGraw-Hill Interamericana; 1999
17. Noback CR, Demarest RJ. El sistema nervioso: introducción y repaso. 3<sup>a</sup> ed. México D.F: Interamericana - McGraw-Hill; 1989
18. Martin JH, Arias Rebabet G, Radzyner HJ, Leonard ME. Neuroanatomía: texto y atlas. 4<sup>a</sup> ed. Madrid: McGraw Hill; 2013
19. Jiménez-Castellanos Ballesteros J. Lecciones de neuroanatomía clínica. 1<sup>a</sup> ed. Sevilla: Universidad de Sevilla, Secretariado de Publicaciones; 1999
20. Snell RS. Neuroanatomía clínica. 7 <sup>a</sup> ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2010
21. Carpenter MB. Neuroanatomía: fundamentos. 4<sup>a</sup> ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 1996

22. Zaidi S, Gandhi J, Vatsia S, Smith NL, Khan SA. Congenital central hypoventilation syndrome: An overview of etiopathogenesis, associated pathologies, clinical presentation, and management. *Auton Neurosci*. 2018 Mar; 210: 1-9
23. Muñoz-Ortiz J, Muñoz-Ortiz E, López-Meraz M, Beltrán-Parrazal L, Morgado-Valle C. El complejo Pre-Bötzinger: generación y modulación del ritmo respiratorio. *Neurologia*. 2019 Sep; 34: 461-8
24. van der Heijden ME, Zoghbi HY. Development of the brainstem respiratory circuit. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*. 2020 May; 9(3): 366-81
25. Gozal D. Congenital central hypoventilation syndrome: an update. *Pediatr Pulmonol*. 1998 Oct; 26(4): 273-82
26. Maloney MA, Kun SS, Keens TG, Perez IA. Congenital central hypoventilation syndrome: diagnosis and management. *Expert Rev Respir Med*. 2018 Apr; 12(4): 283-292
27. Trang H, Samuels M, Ceccherini I, Frerick M, Garcia-Teresa MA, Peters J, Schoeber J, et al. Guidelines for diagnosis and management of congenital central hypoventilation syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2020 Sep; 15(1): 252
28. Rand CM, Carroll MS, Weese-Mayer DE. Congenital central hypoventilation syndrome: a neurocristopathy with disordered respiratory control and autonomic regulation. *Clin Chest Med*. 2014 Sep; 35(3): 535-45
29. Rand CM, Carroll MS, Weese-Mayer DE. Congenital central hypoventilation syndrome: a neurocristopathy with disordered respiratory control and autonomic regulation. *Clin Chest Med*. 2014 Sep; 35(3): 535-45
30. Bardanzellu F, Pintus MC, Fanos V, Marcialis MA. Neonatal Congenital Central Hypoventilation Syndrome: Why We Should not Sleep on it. Literature Review of Forty-two Neonatal Onset Cases. *Curr Pediatr Rev*. 2019; 15(3): 139-153
31. Liess BD, Dost JS, Templer JW, Tobias JD. Congenital central alveolar hypoventilation syndrome (Ondine's curse) with survival into adulthood. *Clin Pediatr (Phila)*. 2008 Nov; 47(9): 941-6
32. Marcus CL, Bautista DB, Amihyia A, Ward SL, Keens TG. Hypercapneic arousal responses in children with congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatrics*. 1991 Nov; 88(5): 993-8
33. Paton JY, Swaminathan S, Sargent CW, Hawksworth A, Keens TG. Ventilatory response to exercise in children with congenital central hypoventilation syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1993 May; 147(5): 1185-91
34. Trang H, Bourgeois P, Cheliout-Heraut F. Neurocognition in Congenital Central Hypoventilation Syndrome: influence of genotype and ventilation method. *Orphanet J Rare Dis*. 2020 Nov; 15(1): 322
35. Macdonald KT, Mosquera RA, Yadav A, Caldas-Vasquez MC, Emanuel H, Rennie K. Neurocognitive functioning in individuals with congenital central hypoventilation syndrome. *BMC Pediatr*. 2020 May; 20(1): 194
36. Hopkins E, Stark J, Mosquera RA. Central Congenital Hypoventilation Syndrome associated with hypoglycemia and seizure. *Respir Med Case Rep*. 2016 Dec; 20: 75-76

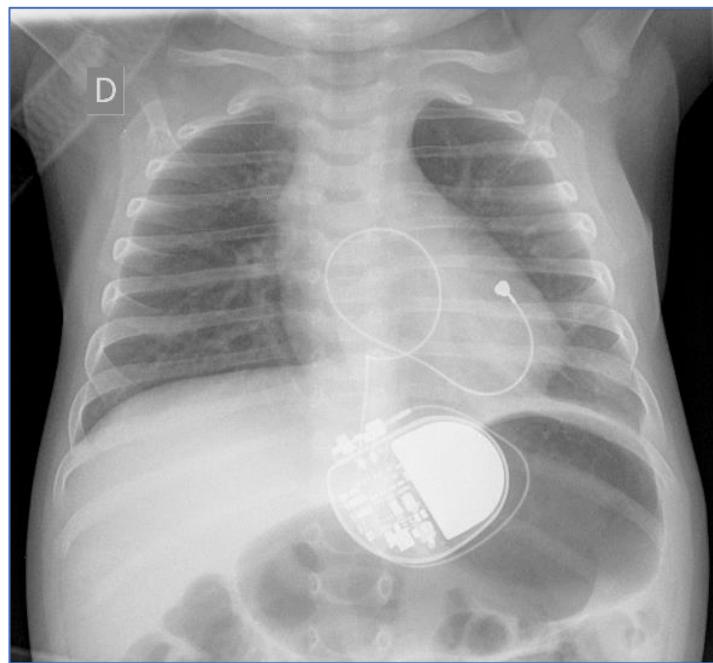
37. Ljubic K, Fister I. Congenital Central Hypoventilation Syndrome: A Comprehensive Review and Future Challenges. 2014; 1: 1-8
38. Hino A, Terada J, Kasai H, Shojima H, Ohgino K, Sasaki A, et al. Adult cases of late-onset congenital central hypoventilation syndrome and paired-like homeobox 2B-mutation carriers: an additional case report and pooled analysis. *J Clin Sleep Med.* 2020 Nov; 16(11): 1891-1900
39. Moreno JP, Martínez C, Tolín-Hernani MM, Calatayud GA. Diagnóstico y tratamiento del reflujo gastroesofágico. *Anales de Pediatría Continuada.* 2013 Jan 1; 11(1): 1-10
40. Paglietti MG, Esposito I, Goia M, Rizza E, Cutrera R, Bignamini E. Long Term Non-invasive Ventilation in Children With Central Hypoventilation. *Front Pediatr.* 2020 Jun; 8: 288
41. Ogata T, Muramatsu K, Miyana K, Ozawa H, Iwasaki M, Arakawa H. Neurodevelopmental outcome and respiratory management of congenital central hypoventilation syndrome: a retrospective study. *BMC Pediatr.* 2020 Jul; 20(1): 342
42. Suarez-Sipmann Fernando, Pérez-Márquez Manuel, González-Arenas Paloma. Nuevos modos de ventilación: NAVA. *Med Intensiva.* 2008 Nov; 32(8): 398-403
43. Sinclair R, Teng A, Jonas C, Schindler T. Congenital central hypoventilation syndrome: A pictorial demonstration of absent electrical diaphragmatic activity using non-invasive neurally adjusted ventilatory assist. *J Paediatr Child Health.* 2018 Feb; 54(2): 200-202
44. Sunkonkit K, Chiang J, Moraes TJ, To W, Schneiderman JE, Cifra B, et al. Congenital central hypoventilation syndrome and ventilatory responses during cardiopulmonary exercise testing. *Pediatr Pulmonol.* 2021 Jun; 56(6): 1694-1703
45. Seijas-Gómez R, Esteso-Orduña B, Melero-Llorente J, Fournier-Del Castillo MC. Aspectos clínicos y neuropsicológicos del síndrome de hipoventilación central congénita. *Rev Neurol* 2018; 66(9): 303-307
46. Weese-Mayer DE, Rand CM, Zhou A, Carroll MS, Hunt CE. Congenital central hypoventilation syndrome: a bedside-to-bench success story for advancing early diagnosis and treatment and improved survival and quality of life. *Pediatr Res.* 2017 Jan; 81(1-2): 192-201
47. Mei M, Yang L, Lu Y, Wang L, Cheng G, Cao Y, et al. Congenital central hypoventilation syndrome in neonates: report of fourteen new cases and a review of the literature. *Transl Pediatr.* 2021 Apr; 10(4): 733-745

## ANEXO I



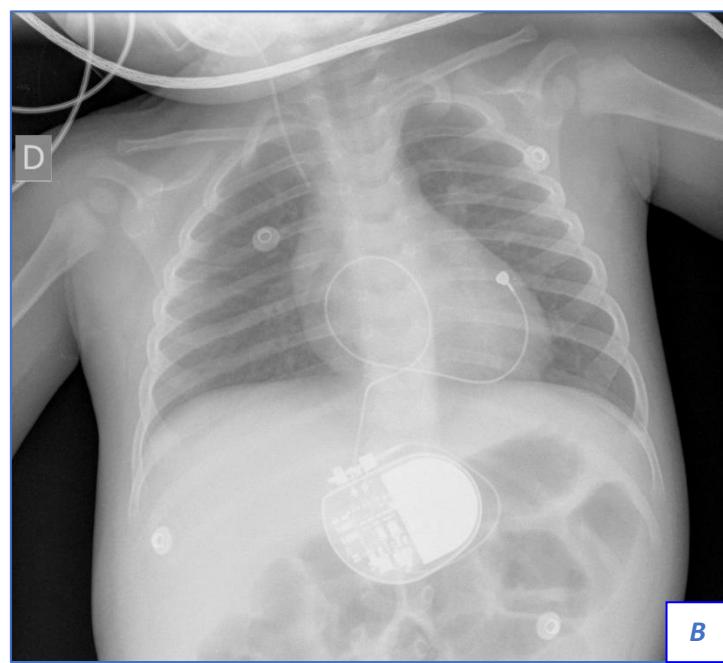
*Radiografía de tórax posterolateral realizada en la UCI neonatal a los 3 días de vida. Se observa la sonda nasogástrica y el tubo de intubación. Imagen cedida por la Dra. Puig.*

## ANEXO II



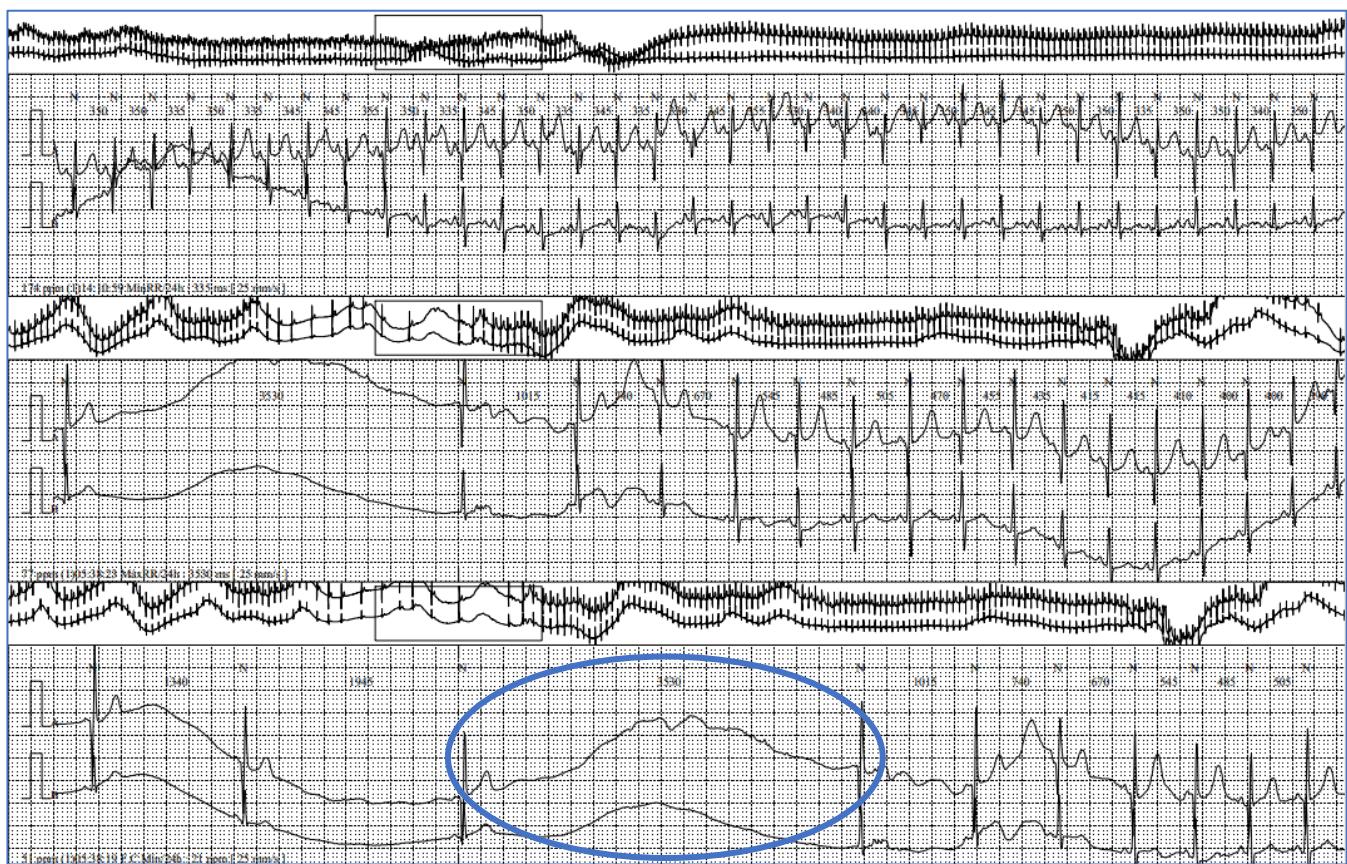
*Radiografía de tórax realizada posteriormente a la implantación del marcapasos en el contexto de una infección respiratoria. Se observa un engrosamiento perihiliar bilateral y un aumento de la densidad en el seno costofrénico izquierdo que impresiona de posible atelectasia. Imagen cedida por la Dra. Puig.*

## ANEXO III



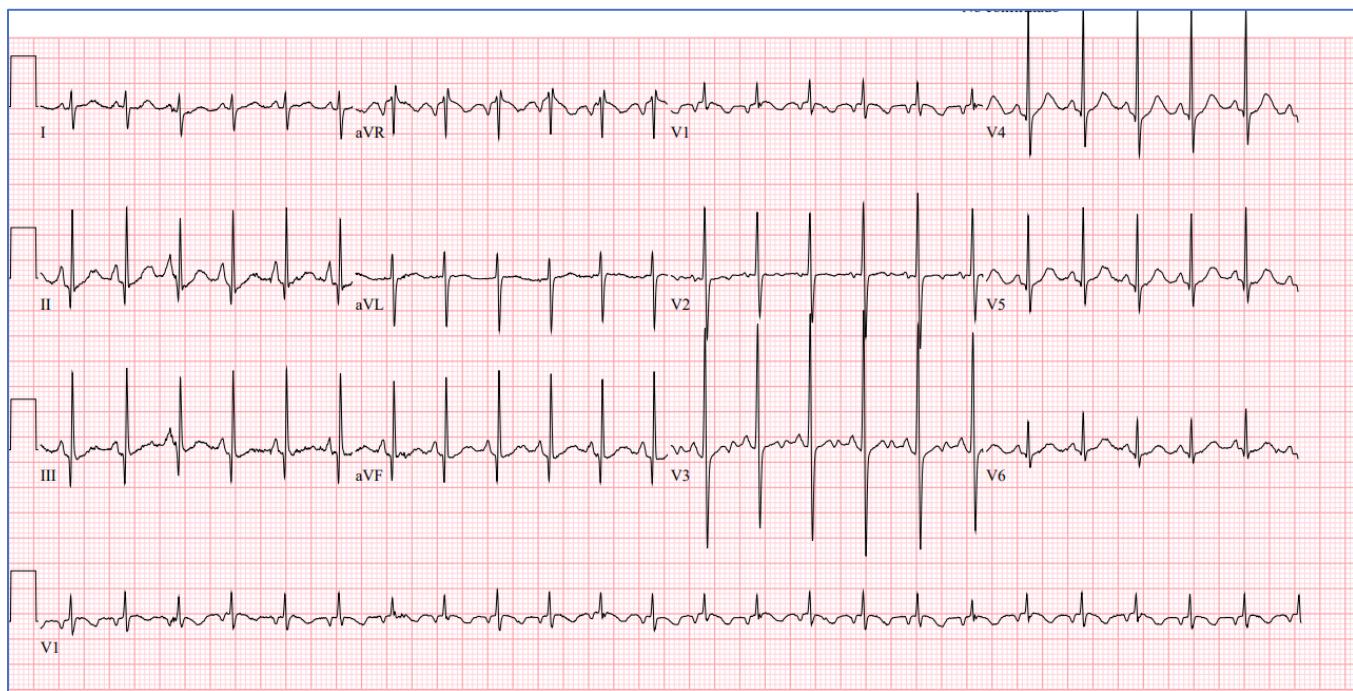
**Figuras A y B.** Radiografía de abdomen (A) y de tórax (B) realizadas antes y después de ser intervenido por enfermedad de Hirschprung respectivamente. Imágenes cedidas por la Dra. Puig.

## ANEXO IV



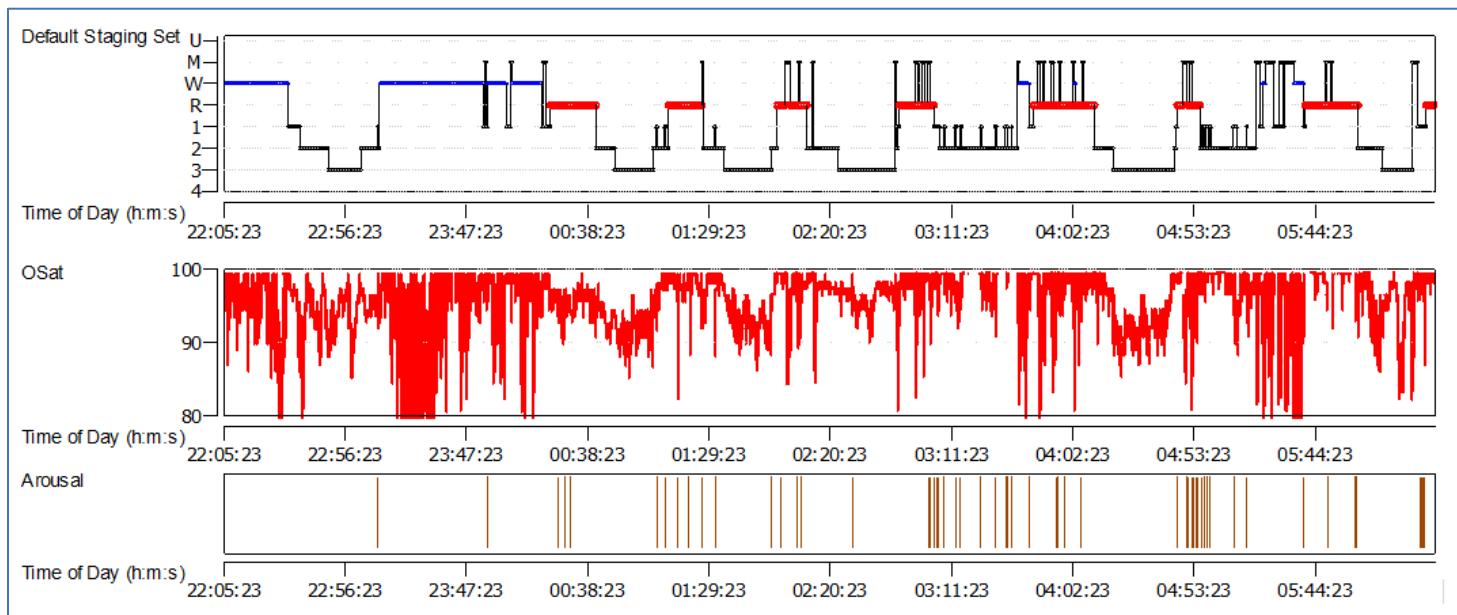
Extracto del Holter realizado sobre el paciente en el que se detectan pausas sinusales, una de ellas de 3530ms (señalada en la imagen). Imagen cedida por la Dra. Puig.

## ANEXO V



Último electrocardiograma de control. Sin signos patológicos relevantes. Imagen cedida por la Dra. Puig.

## ANEXO VI



*Polisomnografía realizada a los 6 meses de vida con BiPAP durante toda la noche. Se observa una hipoventilación alveolar con una media de CO<sub>2</sub> de 52mmHg, aumentando más marcadamente durante el sueño profundo llegando a valores de 93mmHg y con hipoxemia que se controla con el aumento en los aportes de O<sub>2</sub>. Es un estudio concordante con el diagnóstico de SHCC. Imagen cedida por la Dra. Puig.*

## ANEXO VII

Programa de seguimiento. Tomada de Trang H. 2020<sup>27</sup>

Functions	Subjects	Frequency	Test	Objective of testing
<b>Spontaneous and assisted ventilation</b>	All patients	<2yo: every 2–6 months ≥2yo: annually As often as needed if symptoms	-Wakefulness: SpO <sub>2</sub> , Tc or Et-CO <sub>2</sub> -PSG or CRP with SpO <sub>2</sub> , Tc or Et-CO <sub>2</sub>	-Assess spontaneous breathing while awake -Adjust ventilator settings during sleep
<b>Tracheostomy</b>	With tracheostomy	-If symptoms (desaturation, pain, bleeding, breath holding spells, recurrent infections, intolerance to speaking valve or plugged tracheostomy, change in voice) -After changing the tube size or type -Before decannulation -Every 3–6 months in children in the first 2 years after tracheostomy	-Tracheo-bronchoscopy -Simple fibre-optic tracheoscopy	-Detect tracheostomy-related complications -Check the position of the tube tip (simple fibre-optic tracheoscopy instead of bronchoscopy)
<b>Maxillo-facial growth</b>	With mask ventilation	-Every 4–6 months -Annually for older patients	-Examination by maxillo-facial specialist -Imaging if needed	-Detect midface deformation
<b>Cardiovascular system</b>	All patients	Annually, and as often as needed if symptoms	-48–72 h ECG Holter -24 h BPAM -Echocardiogram	-Detect arrhythmias -Detect complications of ineffective ventilation
<b>Response to physical exertion</b>	>6yo	Annually to every 2–3 years (in patients breathing spontaneously while awake)	Exercise test with bike or treadmill	Verify response of SpO <sub>2</sub> / CO <sub>2</sub> to physical effort
<b>Digestive system</b>	All patients	Each visit	Symptoms, physical examination anthropometry,	Detect Hirschsprung, oesophageal and large bowel dysmotility
<b>Eyes</b>	All patients	<6yo: Annually ≥6yo: According to ophthalmologist	Comprehensive ocular testing	-Detect visual disorders -Adapt glass or lens correction
<b>Neurological development</b>	All patients	<2-3yo: Every 4–6 months ≥6yo: Every 2 years As often as needed if disorders	Comprehensive neurocognitive tests	-Detect neurocognitive disorders -Assess education needs
<b>Endocrinology and Metabolism</b>	All patients	Once, then as needed	- 24 h glycaemia -OGTT	Identify risk of hypo or hyperglycaemia
<b>Neural crests tumours</b>	-20/28–20/ 33 PARMs -NPARMs	<2yo: Every 6 months 2-7yo: Annually or bi-annually ≥7yo: according to local oncologist protocols	-Chest and abdominal imaging, KUB ultrasound -Total body MRI if needed	Detect neural crests tumours
<b>Autonomic dysregulation</b>	>6yo	If symptoms	Testing: tilt testing, deep breathing, Valsalva maneuver, thermal stressors	Assess autonomic dysregulation

Abbreviations: BPAM blood pressure ambulatory monitoring; CRP cardio-respiratory polysomnography; ECG electrocardiogram; Et-CO<sub>2</sub> end-tidal CO<sub>2</sub>; KUB kidney, ureter and bladder X-ray; NPARM non-PARM; OGTT oral glucose tolerance test; PARM polyalanine repeat mutation; PSG polysomnography; Tc, transcutaneous