

Síndrome de Hipoventilación Central Congénito: diagnóstico y manejo neonatal

Congenital Central Hypoventilation Syndrome: neonatal diagnosis and management

Montserrat Valdés Carrillo^{a,b}, Marcela Díaz Caamaño^{b,c}, Francisco Prado Atlagic^{d,e},
Antonio Huerta Armijo^{d,e}, Mirna García Mora^b, Alejandra Hernández Gómez^f,
Romina D Alessandri Demelchior^g

^aResidente de Neonatología, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

^bUnidad de Neonatología, Servicio de la Mujer y el Recién Nacido, Hospital Clínico San Borja Arriarán. Santiago, Chile.

^cServicio de Neonatología, Clínica Alemana de Santiago. Santiago, Chile.

^dUnidad de Hospitalización Domiciliaria, Servicio de Pediatría y Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Campus Centro, Hospital Clínico San Borja Arriarán. Santiago, Chile.

^eGrupo Iberoamericano de Cuidados Respiratorios en Enfermedades Neuromusculares (GICREN).

^fEquipo de sueño, servicio de Neuropediatría, Hospital Clínico San Borja Arriarán. Santiago, Chile.

^gResidente de Neurología, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Recibido: 27 de noviembre de 2023; Aceptado: 7 de abril de 2024

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

El Síndrome de Hipoventilación Central Congénito (SHCC) es una patología infrecuente, autosómica dominante. Se confirma secuenciando el gen PHOX2B. Su severidad es variable, dependiendo del número de repeticiones, con presentación clínica como muerte súbita e hipoventilación central, con necesidad de ventilación mecánica invasiva VMI parcial o total. El proceso de alta se dificulta por el requerimiento de una traqueostomía para VMI prolongada. La confirmación neonatal permite un manejo integral precoz en una enfermedad potencialmente letal.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

En la presentación neonatal con hipoventilación central durante el sueño, es posible evitar la traqueostomía y establecer el soporte ventilatorio no invasivo, con buen desarrollo general y psicomotor.

Resumen

El Síndrome de Hipoventilación Central Congénito (SHCC) es una condición genética infrecuente que afecta el sistema nervioso autónomo y centro respiratorio por mutaciones en el gen PHOX2B, se asocia a hipoventilación alveolar durante el sueño y muerte súbita. Requiere tempranamente de ventilación mecánica invasiva (VMI). **Objetivo:** Reportar un caso neonatal tratado exitosamente con soporte ventilatorio no invasivo (SVNI), evitando la traqueostomía. **Caso Clínico:** Recién nacido de

Palabras clave:

Síndrome de Hipoventilación Central Congénito; Síndrome de Hipoventilación Alveolar; Ventilación no Invasiva; PHOX2B

término, cuya madre utiliza SVNI nocturno por SHCC. Durante el periodo de transición presentó desaturaciones asociadas a hipercapnia y acidosis respiratoria, sin compromiso pulmonar. Evolucionó con hipoventilación severa durante el sueño, sin esfuerzo respiratorio, saturación periférica de oxígeno (SpO_2) < 80%, más acidosis respiratoria. En vigilia presentaba buen esfuerzo respiratorio y SpO_2 normales sin asistencia. La presión positiva continua no invasiva en la vía aérea y la oxigenoterapia empeoraban su condición al dormir. El SVNI completo con interfaz nasal y presión positiva en 2 niveles, presión inspiratoria/expiratoria 14-16/4 cm H_2O , normalizaron la SpO_2 durante el sueño y los gases en sangre arterial en vigilia. La secuenciación del gen PHOX2B confirmó la presencia de una variante patogénica heterocigota con el genotipo 20/26. A los 2 meses de vida egresó manteniendo SVNI con interfaz nasal y PEEP 0, logrando neurodesarrollo adecuado. **Conclusión:** Resaltamos la importancia del diagnóstico genético del SHCC, en neonatos con presentación clínica de hipoventilación alveolar temprana, particularmente si existe el antecedente familiar. No conocemos otros reportes de debut neonatal en que el SVNI evite la VMI, en esta patología potencialmente letal.

Abstract

Congenital Central Hypoventilation Syndrome (CCHS) is a rare genetic condition affecting the autonomic nervous system and respiratory center due to mutations in the PHOX2B gene, and it is associated with alveolar hypoventilation during sleep and sudden death. It requires early invasive mechanical ventilation (IMV). **Objective:** To report a neonatal case successfully treated with non-invasive ventilatory support (NVS), avoiding tracheostomy. **Clinical Case:** Full-term newborn, whose mother uses nocturnal NVS due to CCHS. During the transition period, she presented desaturations associated with hypercapnia and respiratory acidosis, without pulmonary involvement. She developed severe hypoventilation during sleep, with no respiratory effort, peripheral oxygen saturation (SpO_2) < 80%, plus respiratory acidosis. While awake, she had good respiratory effort and normal SpO_2 without assistance. Noninvasive continuous positive airway pressure and oxygen therapy worsened her condition while sleeping. Complete NVS with nasal interface and bi-level airway positive pressure, inspiratory/expiratory pressure 14-16/4 cm H_2O , normalized SpO_2 during sleep, and arterial blood gases while awake. Sequencing of the PHOX2B gene confirmed the presence of a heterozygous pathogenic variant with the 20/26 genotype. At 2 months of age, she was discharged maintaining NVS with nasal interface and 0 PEEP, achieving adequate neurodevelopment. **Conclusion:** We highlight the importance of genetic diagnosis of CCHS in neonates with clinical presentation of early alveolar hypoventilation, especially if there is a family history. We are not aware of other reports of neonatal onset in which NVS prevents IMV, in this potentially lethal pathology.

Keywords:

Congenital Central Hypoventilation Syndrome; Alveolar Hypoventilation Syndrome; Non Invasive Ventilation; PHOX2B

Introducción

El Síndrome de Hipoventilación Central Congénito (SHCC) es un trastorno genético infrecuente del sistema nervioso autónomo con una incidencia estimada de 1 en 200.000 nacidos vivos¹. Es causado por variantes en el gen homeobox 2B (PHOX2B), en el cromosoma 4p13, que en condiciones normales contiene una secuencia repetida de 20 alaninas en el exón 3². El número de repeticiones en esta secuencia se asocia a la severidad, lo que condiciona del punto de vista del compromiso del centro respiratorio y la autonomía ventilatoria que, mientras mayor sea el número de repeticiones es más probable la necesidad de soporte ventilatorio completo noche y día, particularmente en los menores de 6 años³.

La mutación del gen PHOX2B se hereda de forma autosómica dominante con penetrancia variable. En el

90% de los casos ocurre a través de una mutación de novo y en el 10% restante se debe a mosaicismo de la línea germinal con o sin mosaicismo somático³.

Los factores de transcripción homeobox son necesarios para la embriogénesis de la cresta neural y del sistema nervioso autónomo expresándose en neuronas noradrenérgicas centrales y periféricas, ganglios parasimpáticos y simpáticos, neuronas motoras branquiales y viscerales, así como neuronas viscerosensoriales primarias y secundarias⁴, por lo que las alteraciones en el gen PHOX2B pueden alterar simultáneamente el desarrollo del sistema nervioso central y periférico, presentando con frecuencia asociación del SHCC con enfermedad de Hirschsprung, alteraciones de la frecuencia cardíaca, presión arterial, temperatura corporal, regulación hormonal y reactividad pupilar⁵⁻⁷.

Los pacientes con SHCC pueden debutar en cual-

quier etapa del ciclo vital, pero generalmente los de presentación en el período neonatal, tienen un control respiratorio central alterado y carecen de respuestas normales a la hipoxemia y la hipercapnia. Esto resulta en una variedad de manifestaciones clínicas, que incluyen apnea, hipoxemia e hipoventilación, que se manifiestan predominantemente durante el sueño y, en algunos casos, pueden persistir incluso durante la vigilia⁸.

Normalmente, los niños durante el sueño transicional mantienen un buen control del centro respiratorio con la apropiada integración de las aferencias metabólicas y presión parcial de CO₂. Sin embargo, en esta patología estas aferencias no son leídas, impidiendo la generación del impulso respiratorio (7 y 8) y al carecer de respuestas objetivas y subjetivas a la hipoxemia y la hipoventilación, no manifiestan signos de dificultad respiratoria como aleteo nasal, taquipnea y retracciones torácicas⁹.

En estos pacientes, el uso de oxigenoterapia, no asociado a soporte de la bomba respiratoria, exagera la hipercapnia y acidosis respiratoria⁹, pudiendo ser causal de letalidad. Este hecho es extremadamente complejo, ya que las causas de hipoxemia en los neonatos y lactantes, generalmente obedecen a causas cardiorrespiratorias con alta prevalencia de enfermedades del parénquima pulmonar.

Para mantener rangos adecuados de saturación de oxígeno y niveles normales de PCO₂ todos los pacientes con SHCC van a necesitar diferentes modalidades de soporte ventilatorio¹⁰.

El objetivo de este artículo es reportar el manejo exitoso de un neonato con SHCC utilizando soporte ventilatorio no invasivo (SVNI) nasal, evitando así la ventilación mecánica invasiva (VMI) prolongada por traqueostomía y por tanto procesos de internación y dependencias más complejos.

Caso Clínico

Recién nacida de término, 38 semanas de edad gestacional, producto de cesárea programada, Apgar 8-8, peso de nacimiento 2.895 g, talla 47 cm, circunferencia cefálica 34 cm y circunferencia torácica normal.

Como antecedente familiar relevante, su madre de 29 años fue diagnosticada con SHCC, requiriendo ventilación mecánica a través de traqueostomía desde los 2 años y posteriormente SVNI con interfase nasal y presión de empuje ajustada a lo largo de su vida. Dado que su condición no se asociaba a defecto del comando ventilatorio durante la vigilia, se realizó cesárea programada sin complicaciones.

Durante el periodo de transición neonatal, la recién nacida presentó desaturaciones frecuentes. La ga-

sometría arterial evidenció hipercapnia (PaCO₂ 60-80 mmHg) y acidosis respiratoria (pH < 7,20 con exceso de base de 8-10). El resto de los parámetros del medio interno resultaron normales.

Ingresó a la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Clínico San Borja Arriarán, donde se observó en vigilia un patrón respiratorio normal y saturación pulsátil de oxígeno (SpO₂) > de 95%, hipotonía central leve, con mejoría progresiva a un tono normal. Durante la transición de vigilia a sueño, presentaba una respiración muy superficial, no asociada a aumento del trabajo respiratorio, quejido o estridor, con desaturación progresiva, SpO₂ < 85%, que empeoraba con la administración de oxígeno sin SVNI, con gases sanguíneos a través de catéter umbilical en el rango anteriormente descrito. Al profundizar el sueño, la SpO₂ tendía a estabilizarse entre 85-90% con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) usando presión positiva al final de la espiración (PEEP) 6-7 cmH₂O administrada con máscara nasal alternada con cánula binasal corta, sin normalizar la gasometría arterial.

A las 36 horas de vida, se cambió a modalidad de SVNI, desde CPAP ciclado, usando presión inspiratoria (PIP) de 14-16 cm de H₂O y PEEP de 4 cm de H₂O, con máscara nasal como interfaz, normalizando la oxigenación durante el sueño y la gasometría en sueño y vigilia.

Ante la alta sospecha de SHCC, se realizó secuenciación del gen PHOX2B, confirmando una variante patogénica heterocigota con genotipo 20/26 a los 7 días de vida. Se completó el estudio con ecografía cerebral, ecocardiograma y Holter de ritmo de 24 horas, todos normales. Se desestimó la necesidad de estudios especializados del sueño dado el diagnóstico confirmado y el requerimiento urgente de SVNI completo durante el sueño. Fue evaluada por un equipo multidisciplinario incluyendo cardiólogos, neurólogos especialistas en sueño, neumólogos, fonoaudiólogos, pediatra y kinesiólogo de hospitalización domiciliaria experto en SVNI prolongado.

Después del mes de vida se trasladó a una unidad de menor complejidad para mantener en SVNI durante el sueño completo, es decir con la adecuada presión de empuje que permita la completa normalización de la monitorización no invasiva de la línea de SpO₂ > 90% al dormir, y la completa normalización de los gases sanguíneos en vigilia incluyendo el exceso de base. Se utilizó un ventilador híbrido de uso domiciliario marca Philips, Trilogy EVO^{MR} con circuito monorrampa y válvula exhalatoria externa para entrega de PEEP = 0 cm H₂O y presión de empuje de 14-16 cm H₂O, en modalidad presión control, asistida controlada (PC/AC) con frecuencias respiratorias de 30 por minuto y tiempo inspiratorio de 0,7 segundo.

Presentó una evolución satisfactoria, sin complicaciones por lo que egresó a hospitalización domiciliaria con la misma programación de SVNI nasal sólo al dormir. A los 7 meses de vida, clínicamente se constató un evidente desarrollo psicomotor y neurocognitivo normales, sin requerir hospitalizaciones por eventos de ningún tipo.

Discusión

Este caso clínico presenta información relevante sobre el uso del SVNI en un paciente con debut neonatal de SHCC, diagnosticado en base al antecedente materno y el estudio genético compatible. Se logró evitar el uso de VMI y traqueostomía para establecer ventilación mecánica prolongada, que suele indicarse tan pronto como sea técnicamente posible en estos casos¹¹.

El 90% de los casos de SHCC se produce por variantes con expansión de la secuencia normal de 20 repeticiones de alanina a 24-33 repeticiones, que producen genotipos de 20/24 a 20/33¹. En este paciente, la confirmación de 6 repeticiones de alanina se asocia típicamente a la necesidad de VMI parcial durante el sueño¹².

Otras manifestaciones de disregulación multiorgánica derivadas de las células de las crestas neurales, como enfermedad de Hirschsprung y alteraciones cardiovasculares, no se han presentado en el seguimiento del caso¹³, posiblemente por vincularse a variantes menos comunes con fenotipos más graves que requieren ventilación mecánica prolongada. Sin embargo, el seguimiento a largo plazo requerirá descartar activamente trastornos del sistema nervioso autónomo y manifestaciones tardías de las crestopatías³⁻¹³.

Se descartó hipoventilación de otro origen, como patología estructural y adquirida del sistema nervioso central, obstrucción de vías respiratorias superiores y compromiso del parénquima pulmonar, previo a la confirmación genética. La disponibilidad temprana de este estudio permitió evitar estudios especializados del sueño, como la polisomnografía, para verificar la hipoventilación durante el sueño, la nula respuesta a la hipercapnia y el empeoramiento con la oxigenoterapia, característicos de esta condición^{14,15}. Además, la corrección de la hipoventilación con SVNI hizo innecesario suspender el soporte para confirmar estos trastornos.

La estrategia ventilatoria no invasiva, definida como SVNI completo, se diferencia de las estrategias habituales de asistencia ventilatoria no invasiva, que utilizan presiones de empuje bajas (≤ 10 cmH₂O), PEEP elevada o limitación de los volúmenes de ventilación, como si la alteración primaria fuera pulmonar y no central. Esta definición de SVNI se utiliza para

evitar traqueostomizar a pacientes con hipoventilación alveolar secundaria a enfermedades neuromusculares (ENM), incluyendo las de debut muy temprano, como la atrofia muscular espinal tipo 1¹⁶⁻¹⁸. Es probable que esta estrategia se adaptara tan bien a las necesidades de este paciente al corregir la hipoventilación alveolar por defecto primario del impulso respiratorio, que en las ENM se produce por la hipercapnia y el defecto de la bomba respiratoria.

El objetivo del SVNI fue lograr una oxigenación normal ($SpO_2 \geq 95\%$) y normocapnia (PCO_2 35-45 mmHg), de la misma manera que se ha descrito con los manejos tradicionales de ventilación con interfaces invasivas¹⁵⁻¹⁷. En esta paciente, se cambió de una configuración bi-level con circuito pasivo a un circuito activo con válvula espiratoria externa, PEEP = 0 cmH₂O, optimizando la presión de empuje y minimizando la fuga no intencional, utilizando una programación PC/AC. Es probable que la titulación mediante exámenes de tendencia no invasiva como la oxicapnografía permita corregir de mejor manera la hipoventilación. Lamentablemente, no se contó con este recurso, por lo que se recurrió a estudios de tendencia de SpO_2 durante el sueño y gases sanguíneos.

Es destacable que esta paciente se ha mantenido exclusivamente con SVNI durante el sueño, a diferencia de lo que habitualmente ocurre en SHCC, donde se requiere ventilación asistida durante todo el día o sólo nocturna, generalmente hasta los 6 años a través de una traqueostomía¹⁹. A esta edad, algunos pacientes pueden beneficiarse de marcapasos diafragmáticos, pero sin necesariamente poder ser decanulados y los de menor severidad pueden hacer la transición a ventilación no invasiva sólo nocturna²⁰.

En los pacientes manejados con VMI, los riesgos vinculados a la cánula de traqueostomía son altos por desconexión accidental, obstrucción, decanulación, neumonías y daño de la vía aérea. Estos pacientes tienen un alto nivel de dependencia y el egreso hospitalario precoz es poco probable. En este caso, el curso evolutivo ha demostrado que el SVNI fue efectivo y eficiente, permitiendo el manejo en el hogar, con supervisión de una unidad especializada en hospitalización domiciliaria del sistema público, donde los cuidados directos son entregados por su madre, también usuaria de SVNI.

Algunos lactantes con presentación neonatal de SHCC han recibido ventilación con mascarilla sin traqueostomía. Migliori publicó su experiencia en el manejo de 2 lactantes que iniciaron SVNI a los 53 y 31 días, ventilados exitosamente con un dispositivo de presión positiva de dos niveles con interfaz nasal²¹. Paglietti y cols. reportaron el caso de un lactante con antecedente de enfermedad de Hirschsprung y apneas, en el que se confirmó con estudio genético SHCC y que

se manejó exitosamente con SVNI²². Tibballs y cols. reportaron otro caso de un neonato con diagnóstico genético confirmado, extubado a las 6 semanas de vida a ventilación con máscara y bi-level, logrando PaCO₂ de 40-55 mmHg, sin describir su programación²³. Estos se diferencian del presente, en que el uso de programación completa de SVNI comenzó exitosamente desde la primera semana de vida.

Conclusión

Se presenta un caso de un neonato portador de SHCC confirmado genéticamente, en el que uso del SVNI durante el sueño en programación completa, demostró ser efectivo en evitar la necesidad de VMI, permitiendo un desarrollo satisfactorio. El manejo precoz, por equipos interdisciplinarios, puede facilitar la transición al hogar, en esta patología poco frecuente, amenazante de la vida y de alta carga sanitaria.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Fain ME, Westbrook AL, Kasi AS. Congenital Central Hypoventilation Syndrome: Diagnosis and Long-Term Ventilatory Outcomes. *Clin Med Insights Pediatr.* 2023; 17:11795565231169556. doi: 10.1177/11795565231169556.
- Bachetti T, Ceccherini I. Causative and common PHOX2B variants define a broad phenotypic spectrum. *Clin Genet.* 2020; 97(1):103-113. doi: 10.1111/cge.13633.
- Bishara J, Keens TG, Perez IA. The genetics of congenital central hypoventilation syndrome: clinical implications. *Appl Clin Genet.* 2018; 11:135-144. doi: 10.2147/TACG.S140629.
- Xia Y, Cui K, Alonso A, Lowenstein ED, Hernandez-Miranda LR. Transcription factors regulating the specification of brainstem respiratory neurons. *Front Mol Neurosci.* 2022; 15:1072475. doi: 10.3389/fnmol.2022.1072475.
- Perez IA, Keens TG. Peripheral chemoreceptors in congenital central hypoventilation syndrome. *Respir Physiol Neurobiol.* 2013; 185(1):186-93. doi: 10.1016/j.resp.2012.10.008.
- Harsono M, Chilakala S, Bohn S, Pivnick EK, Pourcyrous M. Newborn Infant with Congenital Central Hypoventilation Syndrome and Pupillary Abnormalities: A Literature Review. *AJP Rep.* 2022; 12(3):e139-e143. doi: 10.1055/a-1883-0140.
- Mei M, Yang L, Lu Y, et al. Congenital central hypoventilation syndrome in neonates: report of fourteen new cases and a review of the literature. *Transl Pediatr.* 2021; 10(4):733-745. doi: 10.21037/tp-20-303.
- Dudoignon B, Denjoy I, Patout M, et al. Heart rate variability in congenital central hypoventilation syndrome: relationships with hypertension and sinus pauses. *Pediatr Res.* 2023; 93(4):1003-1009. doi: 10.1038/s41390-022-02215-4.
- Healy F, Marcus CL. Congenital central hypoventilation syndrome in children. *Paediatr Respir Rev.* 2011; 12(4):253-63. doi: 10.1016/j.prrv.2010.10.001.
- Bhattacharjee R, Gozal D. Sleep Hypoventilation Syndromes and Noninvasive Ventilation in Children. *Sleep Med Clin.* 2014; 9(3):441-453. doi: 10.1016/j.jsmc.2014.05.009.
- Kasi AS, Perez IA, Kun SS, Keens TG. Congenital central hypoventilation syndrome: diagnostic and management challenges. *Pediatric Health Med Ther.* 2016; 7:99-107. doi: 10.2147/PHMT.S95054.
- Anand N, Leu RM, Simon D, Kasi AS. Recurrent apnoea and respiratory failure in an infant: congenital central hypoventilation syndrome with a novel PHOX2B gene variant. *BMJ Case Rep.* 2021; 14(3):e239633. doi: 10.1136/bcr-2020-239633.
- Trang H, Samuels M, Ceccherini I, et al. Guidelines for diagnosis and management of congenital central hypoventilation syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2020; 15(1):252. doi: 10.1186/s13023-020-01460-2.
- Maloney MA, Kun SS, Keens TG, Perez IA. Congenital central hypoventilation syndrome: diagnosis and management. *Expert Rev Respir Med.* 2028; 12(4):283-292. doi: 10.1080/17476348.2018.1445970.
- Di Lascio S, Benfante R, Cardani S, Fornasari D. Research Advances on Therapeutic Approaches to Congenital Central Hypoventilation Syndrome (CCHS). *Front Neurosci.* 2021; 14:615666. doi: 10.3389/fnins.2020.615666.
- Giménez GC, Prado F, Bersano C, et al. Recomendaciones para el manejo respiratorio de los pacientes con atrofia muscular espinal. *Arch Pediatr Urug.* 2021; 92(1): e401 doi: 10.31134/ap.92.1.9.
- Bach JR, Goncalves MR. Compendium of interventions for the noninvasive management of ventilatory pump failure: for neuromuscular diseases, spinal cord injury, morbid obesity, and critical care neuromyopathies. 1st ed. New Jersey: Ventilamed.com. p706.
- Huerta A, Valdebenito C, Madrid C, Concepción G, Herrero MV, Prado F. Abordaje respiratorio del paciente con enfermedad neuromuscular en la unidad de cuidado intensivo pediátrica. *Neumol Pediatr.* 2022; 17(4):139-44. doi: 10.51451/np.v17i4.517.
- Kasi AS, Li H, Harford KL, et al. Congenital Central Hypoventilation Syndrome: Optimizing Care with a

- Multidisciplinary Approach. *J Multidiscip Healthc.* 2022; 15:455-69. doi: 10.2147/JMDH.S284782.
20. Diep B, Wang A, Kun S, et al. Diaphragm Pacing without Tracheostomy in Congenital Central Hypoventilation Syndrome Patients. *Respiration.* 2015; 89(6):534-8. doi: 10.1159/000381401.
 21. Migliori C, Cavazza A, Motta M, et al. Early use of Nasal-BiPAP in two infants with congenital central hypoventilation syndrome. *Acta Paediatr.* 2003;92(7):823-6. doi: 10.1080/08035250310002849.
 22. Paglietti MG, Cherchi C, Porcaro F, et al. Two novel mutations in exon 3 of PHOX2B gene: think about congenital central hypoventilation syndrome in patients with Hirschsprung disease. *Ital J Pediatr.* 2019; 45(1):49. doi: 10.1186/s13052-019-0636-8.
 23. Tibballs J, Henning RD. Noninvasive ventilatory strategies in the management of a newborn infant and three children with congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatr Pulmonol.* 2003;36(6):544-8. doi: 10.1002/ppul.10392.