

# Síndrome de Ondine: diagnóstico y seguimiento

J.A. Costa Orvay y M. Pons Ódena

Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Servicio de Pediatría. Unidad Integrada. Hospital Sant Joan de Déu-Hospital Clínic. Universitat de Barcelona. España.

El síndrome de Ondine consiste en un síndrome de hipoventilación central congénita secundario un trastorno del sistema nervioso central en el cual el control autonómico de la respiración está ausente o se encuentra deteriorado en ausencia de una enfermedad primaria que lo justifique. Aunque la incidencia de esta entidad es baja, es probable, dada la variable expresividad clínica según el grado de intensidad, que se trate de una enfermedad infradiagnosticada. En estos casos es de gran importancia un diagnóstico precoz que permita un buen manejo a fin de evitar episodios de hipoxia e hipercapnia que marcarán el pronóstico de esta enfermedad a largo plazo. El objetivo de esta revisión es presentar una guía de manejo práctica que facilite al facultativo poco adiestrado en esta enfermedad un conocimiento básico del diagnóstico, tratamiento y control de estos pacientes.

## Palabras clave:

*Síndrome de Ondine. Hipoventilación central congénita. Niños. Guía práctica de manejo.*

## ONDINE'S SYNDROME: DIAGNOSIS AND MANAGEMENT

Ondine's syndrome is a congenital central hypoventilation syndrome due to a disorder in the autonomic control of breathing in the absence of any primary disease that would explain it. Although the incidence of this entity is low, it may be underestimated due to the variable clinical expression of this syndrome, depending on its severity. Early diagnosis is of great importance to provide appropriate management to prevent the acute and chronic asphyxia that determines the long-term prognosis of this disease. This review aims to present practical management guidelines to provide doctors unfamiliar with this syndrome with basic knowledge of the diagnosis, treatment and follow-up of these patients.

## Key words:

*Ondine's syndrome. Congenital central hypoventilation. Children. Guideline.*

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Ondine consiste en un síndrome de hipoventilación central congénita secundario un trastorno del sistema nervioso central (SNC) en el cual el control autonómico de la respiración está ausente o se encuentra deteriorado en ausencia de enfermedad del tronco del encéfalo, neuromuscular, pulmonar, metabólica o cardíaca que lo justifique<sup>1</sup>. Actualmente se cifra la incidencia de esta entidad en un caso por cada 200.000 nacimientos<sup>2</sup>; aunque es muy probable, dado el desconocimiento de este trastorno entre la comunidad médica y la variabilidad de formas clínicas, que se trate de una enfermedad infradiagnosticada<sup>3</sup>. El objetivo de esta revisión, fruto de una exhaustiva búsqueda bibliográfica y de la propia experiencia adquirida, es dar unas pinceladas al lector que permitan un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado, hechos que marcarán el pronóstico de esta entidad. Por ello se ha presentado expresamente en forma de guía práctica. Como veremos a continuación, una vez establecido el diagnóstico e iniciado un soporte ventilatorio adecuado, el paciente deberá ser atendido desde un enfoque multidisciplinar; por lo cual puede ser aconsejable la remisión a un centro de referencia.

## FISIOPATOLOGÍA

Los pacientes afectados de síndrome de Ondine presentan una alteración difusa del sistema nervioso vegetativo que se manifiesta principalmente por un déficit de sensibilidad a la hipercapnia y una sensibilidad variable a la hipoxia<sup>3</sup>. Este fenómeno es especialmente marcado

**Correspondencia:** Dr. M. Pons Ódena.

Hospital Sant Joan de Déu.

Pº Sant Joan de Déu, 2. 08950 Esplugues. Barcelona. España.

Correo electrónico: mpons@hsjdbcn.org

Recibido en junio 2005.

Aceptado para su publicación en julio de 2005.

durante las fases de sueño. El mecanismo fisiopatológico exacto que desencadena la enfermedad permanece desconocido, aunque se han establecido diferentes hipótesis. El hecho de que existan familias con varios miembros afectados, la precocidad con que aparece el cuadro y su asociación con la enfermedad de Hirschsprung en aproximadamente el 20% de los casos, ha llevado a la presunción de que podría existir un determinante genético<sup>1-3</sup>. De hecho, se han asociado diferentes defectos genéticos, entre ellos, mutaciones del gen *RET* tirosinkinasa, un modulador en el desarrollo de la cresta neural y del sistema parasimpático<sup>4-11</sup>; sin embargo, sólo se ha podido demostrar este defecto, u otros, en un número limitado de casos<sup>3</sup>.

Desde el año 2003 se ha establecido mediante técnicas de biología molecular la presencia en la gran mayoría de los pacientes afectados de síndrome de Ondine (67-97% de casos según las series, 0% de controles) de una mutación en el tercer axón del gen *PHOX 2b*<sup>2,12,13</sup>, gen que se encuentra implicado en la diferenciación neuronal durante la embriogénesis. Aunque el mecanismo exacto se desconoce, parece ser que el causante de esta entidad es un trastorno en la integración de la información proveniente de los quimioceptores, probablemente a nivel del tronco del encéfalo<sup>14,15</sup>. Por ello, la expresión clínica de la enfermedad se haría más evidente en aquellos momentos en los cuales el resto de mecanismos que regulan la respiración se encuentran inoperantes o menos activos; hecho que acontece durante el sueño, especialmente durante la fase no REM<sup>14,15</sup>.

De cualquier manera, el grado de intensidad de la enfermedad entre los pacientes afectados de este síndrome es muy variable; existen enfermos que presentan hipoventilación de forma permanente y otros en los cuales el cuadro se limita a las fases de sueño. Este hecho conduce a que algunos pacientes no sean diagnosticados o se demore el diagnóstico; puede presentarse, entonces, como un cuadro de muerte súbita del lactante o de *cor pulmonale* secundario a los episodios de hipoxia.

## EPIDEMIOLOGÍA

No existen datos oficiales acerca de la incidencia real de este trastorno, aunque en Francia se cifra la incidencia en 1 caso por 200.000 nacimientos<sup>2</sup>. Aunque es muy probable, dado el desconocimiento de este trastorno entre la comunidad médica y la variabilidad de formas clínicas, que se trate de una enfermedad infradiagnosticada<sup>3</sup>. Por otro lado, no parecen existir diferencias en cuanto a la distribución por sexo o raza.

## DIAGNÓSTICO

A pesar de que, asociado a la hipoventilación congénita de intensidad variable, con frecuencia se encuentran asociados hipotonía muscular en grado variable y signos de disfunción del sistema vegetativo, como puedan ser

la hipotensión, el déficit de variabilidad de la frecuencia cardíaca, las arritmias (principalmente bradicardia)<sup>16</sup>, la sudoración o la distermia basal, etc., no existe ningún signo clínico característico de esta enfermedad. Por ello, el diagnóstico se trata de un diagnóstico de exclusión en un paciente que presenta un cuadro de hipoventilación alveolar. Actualmente los criterios necesarios para el diagnóstico se fundamentan en la existencia de un cuadro de hipoventilación durante el sueño ( $\text{PaCO}_2 > 60$  mmHg) de inicio durante los primeros meses de vida en ausencia de una enfermedad del tronco del encéfalo, neuromuscular, pulmonar, metabólica o cardíaca que pueda explicar el cuadro<sup>1,3</sup>.

El síndrome de Ondine se asocia con relativa frecuencia a afectación de los plexos mioentérico y submucoso del aparato digestivo, con lo cual estos pacientes pueden presentar reflujo gastroesofágico, paresia intestinal y enfermedad de Hirschsprung (20% de los casos)<sup>1-3</sup>. Ocasionalmente existe dificultad para la succión y deglución, probablemente secundaria a la propia disfunción del tronco del encéfalo. Otra asociación frecuente son las anomalías oculares: pupilas mióticas, con frecuencia anisocóricas, con respuesta pobre a la luz (60% de los casos), estrabismo (50% de los casos), xeroftalmía por déficit de lágrima, oftalmoplejía<sup>17</sup>, etc. Asimismo se ha establecido un aumento del riesgo de desarrollar tumores de la cresta neural (ganglioneuromas, neuroblastomas, ganglioneuroblastomas, etc.) en estos pacientes: 2% de los casos<sup>1-3</sup>.

Actualmente existe la posibilidad de llevar a cabo un diagnóstico molecular mediante técnicas de biología molecular (reacción en cadena de la polimerasa, PCR). Esta técnica, que presenta una adecuada sensibilidad y especificidad, permite detectar una mutación del gen *PHOX2b*. Asimismo permite dar consejo genético preconcepcional a aquellos padres que planeen tener un nuevo hijo, dado que existe un 10% de formas mosaico entre los progenitores de estos pacientes<sup>12</sup>. Los resultados se obtienen en un plazo de 1-2 semanas. Para su realización tan sólo se requiere una muestra de 3-5 ml de sangre en un recipiente con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) conservada a temperatura ambiente (refrigerada en caso de requerir un transporte de más de 24 h de duración). Cabe subrayar que es posible realizar estudios prenatales mediante muestras obtenidas por amniocentesis.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial debe excluir todas aquellas entidades que puedan cursar con hipoventilación secundaria o episodios de apnea<sup>1,3</sup>:

1. Tumor o malformación del tronco del encéfalo.
2. Ganglioneuroma.
3. Infección del sistema nervioso.
4. Síndrome de Möebius.
5. Enfermedad neuromuscular.

6. Parálisis del diafragma.
7. Miopatía congénita (principalmente miastenia grave congénita).
8. Metabolopatía (enfermedad de Leigh, déficit de piruvato deshidrogenasa, déficit de carnitina, etc.).
9. Cardiopatía congénita.
10. Anomalía estructural de la vía aérea.
11. Sepsis neonatal.

### EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Hay que recordar que se trata de una enfermedad cuyo diagnóstico se lleva a cabo tras excluir otras causas<sup>1,3</sup>. Por ello, las pruebas irán encaminadas a descartar las entidades referidas en el apartado previo y a valorar la existencia de enfermedades asociadas, como pueda ser el síndrome de Hirschsprung.

En el momento de la sospecha diagnóstica se debe realizar:

1. Analítica sanguínea (hemograma, proteína C reactiva) y hemocultivo.
2. Analítica de líquido cefalorraquídeo (LCR), tinción de Gram y cultivo.
3. Estudio de metabolopatías:

a) Analítica sanguínea: debe incluir aminoacidemia, glucemia, valores de carnitina, amonio, lactato, piruvato y estudio de la piruvato deshidrogenasa.

b) Analítica de orina: debe incluir determinación de aminoácidos, carnitina y ácidos orgánicos.

4. Polisomnografía.
5. Resonancia magnética (RM) craneal y espinal.
6. Ecocardiografía y estudio Holter.
7. Ecografía diafragmática/videofluoroscopia.
8. Fibrobroncoscopia.
9. Si la hipotonía muscular es muy marcada debe valorarse la realización de:

- a) Electromiografía y estudios de conducción nerviosa.
- b) Biopsia muscular.

Una vez establecido el diagnóstico debe llevarse a cabo:

1. Valoración oftalmológica.
2. Valoración auditiva (potenciales evocados auditivos).
3. Ante la presencia de síntomas digestivos (estreñimiento y distensión abdominal) debe realizarse un enema de colon/biopsia rectal con la finalidad de descartar un síndrome de Hirschsprung.

### TRATAMIENTO

El enfoque terapéutico debe ser multidisciplinar, aunque irá dirigido principalmente a mantener una adecuada ventilación.

### Soporte ventilatorio domiciliario

Evidentemente las familias requerirán un período de entrenamiento/afianzamiento en el manejo de estos pacientes durante su estancia en las unidades antes de ser remitidos a su domicilio. Los pacientes deben ser monitorizados en el domicilio con pulsioxímetros y un monitor de CO<sub>2</sub> espirado. La necesidad de monitorización domiciliar se hace especialmente necesaria en estos pacientes dado que, debido a la ausencia de respuesta a hipercapnia e hipoxia, pueden no presentar signos clínicos de dificultad ante una situación de compromiso respiratorio<sup>3</sup>. La necesidad, en cuanto a horas/día, y la modalidad de este soporte depende del grado de afectación del paciente y, por lo tanto, debe individualizarse según el caso:

#### Ventilación invasiva

Se plantea como el tratamiento de elección durante los primeros 3-5 años de vida<sup>15,18</sup>. Se prefiere el uso de ventiladores ciclados por volumen, y limitados por presión; la modalidad más frecuentemente empleada es la ventilación mecánica intermitente mandatoria sincronizada (SIMV). Es preferible mantener una hiperventilación moderada (PaCO<sub>2</sub>: 30-35 mmHg) en aquellos pacientes con ventilación mecánica nocturna; puesto que en estos pacientes se ha evidenciado, por polisomnografía, una mejoría en el patrón ventilatorio diurno<sup>1</sup>. Evidentemente, el empleo de ventilación mecánica invasiva prolongada requerirá de la realización de una traqueotomía<sup>3</sup>.

#### Ventilación no invasiva

A pesar de que se han utilizado técnicas de ventilación no invasiva con presión negativa<sup>19</sup>, parece que actualmente se han sustituido por las técnicas de ventilación no invasiva mediante presión positiva (BiPAP). Aunque se ha descrito casos de lactantes que han sido tratados mediante BiPAP con éxito<sup>20,21</sup>, esta técnica ha presentado fracasos frecuentes en pacientes menores de 5 años y representa un mayor riesgo de accidente. Por el contrario, en pacientes mayores de 5 años (principalmente en aquellos que sólo precisan soporte ventilatorio nocturno, en los cuales podría retirarse la traqueostomía) se trata de una excelente opción, con una alta tasa de éxito<sup>1,22</sup>. Se utiliza una modalidad asistida/controlada ajustando los valores de IPAP/EPAP según las necesidades del paciente.

#### Marcapasos diafragmático

El marcapasos diafragmático permite una adecuada ventilación alveolar con una mayor movilidad de la que disponen los pacientes dependientes de un ventilador mecánico<sup>23-25</sup>. Por ello, el candidato ideal a recibir esta técnica es aquel paciente mayor de 1-2 años de edad que requiere ventilación mecánica durante 24 h al día y no presenta enfermedad pulmonar<sup>1</sup>. Las principales desventajas de esta técnica son el coste, el malestar asociado al

TABLA 1. Programa de diagnóstico y seguimiento del síndrome de Ondine durante el primer año

	Diagnóstico	2 meses	4 meses	6 meses	8 meses	10 meses	12 meses
Generalidades	A/S + hemocultivo + A/LCR + cultivo LCR						
Neumología	Fibrobroncoscopia  Adecuar soporte ventilatorio	Gasometría venosa para optimizar soporte ventilatorio Coordinar seguimiento	Gasometría venosa para optimizar soporte ventilatorio Coordinar seguimiento	Gasometría venosa para optimizar soporte ventilatorio Coordinar seguimiento	Gasometría venosa para optimizar soporte ventilatorio Coordinar seguimiento	Gasometría venosa para optimizar soporte ventilatorio Coordinar seguimiento	Gasometría venosa para optimizar soporte ventilatorio Coordinar seguimiento
Cardiología	Ecocardiografía Holter			Ecocardiografía			Ecocardiografía Holter
Neurología	Polisomnografía EMG + biopsia muscular + estudios de conducción nerviosa <sup>a</sup> EEG si convulsión	Seguimiento desarrollo psicomotor	Polisomnografía	Seguimiento desarrollo psicomotor	Polisomnografía	Seguimiento desarrollo psicomotor	Polisomnografía
Oftalmología	Valoración oftalmológica						Valoración oftalmológica
ORL	Potenciales evocados auditivos						Control en traqueostomizados
Unidad de metabolopatía	<i>Screening</i> metabolopatías <sup>b</sup>						
Estudios de imagen	RM craneal y espinal Ecografía diafragmática						
Gastroenterología	Enema de colon/biopsia rectal <sup>c</sup> Valorar reflujo gastroesofágico						
Nutrición	Valoración del estado nutricional	Valoración del estado nutricional y desarrollo ponderoestatural	Valoración del estado nutricional y desarrollo ponderoestatural	Valoración del estado nutricional y desarrollo ponderoestatural	Valoración del estado nutricional y desarrollo ponderoestatural		
Psicología	Valorar soporte a la familia						Valorar soporte a la familia
Trabajo social	Valorar necesidad de soporte al entorno familiar						

<sup>a</sup>En aquellos casos de hipotonía marcada. <sup>b</sup>Análisis sanguínea: aminoacidemia, glucemia, valores de carnitina, amonio, lactato y piruvato, estudio de la piruvato deshidrogenasa. Análisis de orina: aminoaciduria, carnitina y ácidos orgánicos. <sup>c</sup>Si estreñimiento o distensión abdominal.

LCR: líquido cefalorraquídeo; EMG: electromiograma; EEG: electroencefalograma; RM: resonancia magnética.

marcapasos y la necesidad de reintervenciones quirúrgicas para revisión/recambio del marcapasos.

**Medidas generales**

1. En pacientes con marcada hipotonía y dificultades para la alimentación debe plantearse la alimentación por sonda nasogástrica para mantener un estado nutricional adecuado. De perpetuarse la situación puede valorarse la necesidad de colocación de una gastrostomía.

2. En pacientes con síntomas destacados de reflujo gastroesofágico o de paresia del tracto digestivo pueden emplearse medidas antirreflujo (normas posturales, leches antirreflujo, etc.) o procinéticos (cisaprida, metoclopramida). Puede ser necesario el empleo de técnicas quirúrgicas antirreflujo.

3. En los pacientes portadores de traqueostomía debe valorarse por el equipo de logopedia la necesidad de colocación de una válvula de Passy-Muir para mejorar su capacidad de comunicación.

**CONTROLES**

Como ya se ha señalado, el seguimiento debe realizarse de forma multidisciplinar. Por ello, a pesar de que el

coordinador del seguimiento debe ser un pediatra neumólogo o un intensivista con experiencia en ventilación mecánica, en el control de estos pacientes intervendrán los servicios de neurología, cardiología, gastroenterología, otorrinolaringología, oftalmología, psicología, trabajo social, logopedia<sup>1,3</sup> (tablas 1-3).

Son especialmente necesarios, como parte de la monitorización del tratamiento, los controles del desarrollo psicomotor y ponderoestatural (en aquellos pacientes con dificultades para la alimentación debe plantearse la alimentación por sonda nasogástrica o la colocación de una gastrostomía para mantener un estado nutricional adecuado; en este caso, debe existir un seguimiento por los servicios de nutrición y cirugía). El pediatra debe visitar al paciente de forma periódica (cada 2-3 meses durante los primeros 3 años y posteriormente de forma anual) con el objetivo de optimizar el soporte ventilatorio; dentro de ello debe incluirse la realización de gasometrías venosas frecuentes (cada 3 meses una vez estabilizado al paciente).

Es recomendable realizar un estudio de polisomnografía cada 4 meses durante los primeros 2 años, cada 6 meses durante el siguiente y anualmente en mayores de

**TABLA 2. Programa de diagnóstico y seguimiento del síndrome de Ondine durante el segundo año**

	14 meses	16 meses	18 meses	20 meses	22 meses	24 meses
Neumología	Gasometría venosa para optimizar soporte ventilatorio Coordinar el seguimiento	Gasometría venosa para optimizar soporte ventilatorio Coordinar el seguimiento	Gasometría venosa para optimizar soporte ventilatorio Coordinar el seguimiento Fibrobroncoscopia	Gasometría venosa para optimizar soporte ventilatorio Coordinar el seguimiento	Gasometría venosa para optimizar soporte ventilatorio Coordinar el seguimiento	Gasometría venosa para optimizar soporte ventilatorio Coordinar el seguimiento
Cardiología			Ecocardiografía			Ecocardiografía Holter
Neurología		Seguimiento desarrollo psicomotor Polisomnografía		Polisomnografía	Seguimiento desarrollo psicomotor	Polisomnografía
Oftalmología						Valoración oftalmológica
Otorrinolaringología						Control en traqueostomizados
Nutrición/ gastroenterología			Valoración del estado nutricional y desarrollo ponderoestatural			Valoración del estado nutricional y desarrollo ponderoestatural
Logopeda			Valoración			Valoración
Psicología						Valorar soporte a la familia y al paciente

TABLA 3. Programa de diagnóstico y seguimiento del síndrome de Ondine a partir del segundo año

	2 años y 3 meses	2 años y 6 meses	2 años y 9 meses	3 años	Anualmente a partir de los 3 años
Neumología	Gasometría venosa para optimizar soporte ventilatorio Coordinar seguimiento	Gasometría venosa para optimizar soporte ventilatorio Coordinar seguimiento	Gasometría venosa para optimizar soporte ventilatorio Coordinar seguimiento	Gasometría venosa para optimizar soporte ventilatorio Coordinar seguimiento Fibrobroncoscopia	Gasometría venosa para optimizar soporte ventilatorio Coordinar seguimiento Fibrobroncoscopia (bianual)
Cardiología		Ecocardiografía		Ecocardiografía Holter	Ecocardiografía Holter
Neurología		Seguimiento desarrollo psicomotor Polisomnografía		Seguimiento desarrollo psicomotor Polisomnografía	Seguimiento desarrollo psicomotor Polisomnografía
Oftalmología				Valoración oftalmológica	Valoración oftalmológica
Otorrinolaringología				Control en traqueostomizados	Control en traqueostomizados
Nutrición/ gastroenterología		Valoración del estado nutricional y desarrollo ponderoestatural		Valoración del estado nutricional y desarrollo ponderoestatural	Valoración del estado nutricional y desarrollo ponderoestatural
Logopeda				Valoración	Valoración
Psicología				Valorar soporte a la familia y al paciente	Valorar soporte a la familia y al paciente

3 años para valorar los cambios en el patrón de respiración conforme se desarrolla el niño.

Al menos anualmente es necesario realizar de forma programada valoraciones por cardiología (es recomendable la realización de una ecocardiografía cada 6 meses y de un estudio Holter anual), oftalmología, neurología (en caso de aparecer crisis comiciales deberá realizarse un electroencefalograma [EEG]).

En pacientes traqueostomizados es especialmente importante un control cada 6 meses por un otorrinolaringólogo. En este grupo de pacientes debe realizarse una broncoscopia cada 24 meses con la finalidad de descartar la presencia de granulomas supraestomales y de hipertrofia adenotonsilar<sup>18</sup>.

Evidentemente, los pacientes que presenten síntomas digestivos (enfermedad de Hirschsprung corregida, reflujo gastroesofágico, hipomotilidad intestinal, etc.) deben seguir un control por un gastroenterólogo.

## PRONÓSTICO

Conforme existe un mayor conocimiento de la entidad entre la comunidad médica, y a medida que el soporte tecnológico lo ha permitido, ha ido mejorando el pronóstico de estos pacientes<sup>26</sup>. De hecho, en el pasado la mayor parte de los pacientes presentaban diferentes grados de retraso psicomotor, retraso del crecimiento, *cor pulmonale* y episodios comiciales. Secuelas probablemente secundarias, en parte, a los episodios de hipoxemia<sup>3</sup>. Actualmente, gracias al diagnóstico precoz y al establecimiento de medidas de soporte ventilatorio, estas secuelas parecen haber disminuido, aunque el porcentaje de retraso psicomotor sigue siendo de alrededor del 25-50%. Evidentemente, el pronóstico de estos pacientes viene limitado, también, por las complicaciones derivadas de la ventilación mecánica prolongada.

*monale* y episodios comiciales. Secuelas probablemente secundarias, en parte, a los episodios de hipoxemia<sup>3</sup>. Actualmente, gracias al diagnóstico precoz y al establecimiento de medidas de soporte ventilatorio, estas secuelas parecen haber disminuido, aunque el porcentaje de retraso psicomotor sigue siendo de alrededor del 25-50%. Evidentemente, el pronóstico de estos pacientes viene limitado, también, por las complicaciones derivadas de la ventilación mecánica prolongada.

## SOPORTE DE OTRAS ORGANIZACIONES

Las familias pueden encontrar soporte en la organización de familiares afectados de síndrome de Ondine. Para contactar con esta organización puede dirigirse a la dirección [www.cchsnetwork.org](http://www.cchsnetwork.org).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gozal D. Congenital Central Hypoventilation Syndrome: An Update. *Pediatric Pulmonology*. 1998;26:273-82.
2. Trang H, Dehan M, Beaufils F, Zaccaria I, Amiel J, Gaultier C, French CCHS Working Group. The French Congenital Central Hypoventilation Syndrome Registry: General data, phenotype, and genotype. *Chest*. 2005;127:72-9.
3. American thoracic society. Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:368-73.

4. Salomon R, Attlé T, Pelet A, Bidaud C, Eng C, Amiel J, et al. Germline mutations of the Ret ligand GDNF are not sufficient to cause Hirschsprung disease. *Nature Genet.* 1996;14:345-7.
5. Angrist M, Bolk S, Halushka M, Lapchak PA, Chakravarti A. Germline mutations in glial celline-derived neurotrophic factor (GDNF) and RET in a Hirschsprung disease patient. *Nature Genet.* 1996;14:341-4.
6. Weese-Mayer DE, Silvestri JM, Marazita ML, Hoo JJ. Congenital central hypoventilation syndrome: inheritance and relation to sudden infant death syndrome. *Am J Med Genet.* 1993;47:360-7.
7. Bolk S, Angrist M, Xie J, Yanagisawa M, Silvestri JM, Weese-Mayer DE. Endothelin-3 frameshift mutation in congenital central hypoventilation syndrome. *Nature Genet.* 1996;13:395-6.
8. Bolk S, Angrist M, Schwartz S, Silvestri JM, Weese-Mayer DE, Chakravarti A. Congenital central hypoventilation syndrome: mutation analysis of the receptor tyrosine kinase RET. *Am J Med Genet.* 1996;63:603-9.
9. Sakai T, Wakizaka A, Matsuda H, Nirasawa Y, Itoh Y. Point mutation in exon 12 of the receptor tyrosine kinase proto-oncogene RET in Ondine-Hirschsprung syndrome. *Pediatrics.* 1998;101:924-6.
10. Amiel J, Salomon R, Attié T, Pelet A, Trang H, Mokhtari M, et al. Mutations affecting RET/GDNF signaling pathway in Ondine's curse. *Am J Hum Genet.* 1998;62:715-7.
11. Burton MD, Kawashima A, Brayer JA, Kazemi H, Shannon DC, Schuchardt A, et al. RET proto-oncogene is important for the development of respiratory CO<sub>2</sub> sensitivity. *J Autonomic Nerv Syst.* 1997;63:137-43.
12. Weese Mayer DE, Berry-Kravis E, Zhou L, Maher BS, Silvestri JM, Curran ME, et al. Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome: Analysis of genes pertinent to early autonomic nervous system embryologic development and identification of mutation in PHOX2b. *Am J Med Gen.* 2003; 123:267-78.
13. Amiel J, Laudier B, Attié-Bittach T, Trang H, De Puntual L, Gender B, et al. Polyalanine expansion and frame-shift mutation of the paired-like homeobox gene PHOX2b in congenital central hypoventilation syndrome. *Nat Genet.* 2003;33:459-61.
14. Fleming PJ, Cade D, Bryan MH, Bryan AC. Congenital central hypoventilation and sleep state. *Pediatrics.* 1980;66:425-8.
15. Gaultier C, Trang-Pham H, Praud JP, Gallego J. Cardiorespiratory control during sleep in the congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatr Pulmonol.* 1997;23:140-2.
16. Harper RM, Schechtman VL, Marilyn SW. Cardiovascular and respiratory control in congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatr Pulmonol.* 1997;23:140-2.
17. Goldberg DS, Ludwvig IH. Ocular signs in children with congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatr Pulmonol.* 1997;23:150-1.
18. Beckerman RC. Home Positive pressure ventilation in congenital central hypoventilation syndrome: More than twenty years of experience. *Pediatr Pulmonol.* 1997;23:154-5.
19. Hartmann H, Samuels MP, Noyes JP, Southall DP. Negative extrathoracic pressure ventilation in infants and young children with central hypoventilation syndrome. *Pediatr Pulmonol.* 1997;23:155-7.
20. Migliori C, Cavazza A, Motta M, Bottino R, Chirico G. Early use of Nasal-BiPAP in two infants with Congenital Central Hypoventilation syndrome. *Acta Paediatr.* 2003;92:823-6.
21. Villa MP, Dotta A, Castello D, Piro S, Pagani J, Palamides S, et al. Bi-level positive airway pressure (BiPAP) ventilation in an infant with central hypoventilation syndrome. *Pediatr Pulmonol.* 1997;24:66-9.
22. Beaufils F, Trang-Pham H, Gaultier C. Le syndrome d'hypoventilation alvéolaire centrale congénitale, dit "syndrome d'Ondine": maladie orpheline, maladie d'espoir. *Arch Pédiatr.* 1999;6:383-5.
23. Weese-Mayer DE, Hunt CE, Broullite RT, Silvestri JM. Diaphragm pacing in infants and children. *J Pediatr.* 1992;120:1-8.
24. Weese-Mayer DE, Silvestri JM, Kenny AS, Iibawi MN, Hauptman SA, Lipton JW, et al. Diaphragm pacing with a quadripolar phrenic nerve electrode: an international study. *PACE.* 1996;19:1311-9.
25. Weese-Mayer DE. Diaphragm pacing by electrical stimulation of the phrenic nerve: 1996 update. *Pediatr Pulmonol.* 1997;23:157-9.
26. Silvestri JM. Long term outcome of children with congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatr Pulmonol.* 1997; 23:161-3.