

# Congenital Central Hypoventilation Syndrome with Initial Symptom of Pulmonary Hypertension: Case Report and Literature Review

Guangsong Shan<sup>1</sup>, Benzhen Wang<sup>1</sup>, Jing Li<sup>2</sup>, Niyan Qu<sup>2</sup>, Zhixian Ji<sup>1</sup>, Zipu Li<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Heart Center, Qingdao Women and Children Hospital, Qingdao Shandong

<sup>2</sup>PICU, Qingdao Women and Children Hospital, Qingdao Shandong

Email: \*apuqd@sina.com

Received: Apr. 2<sup>nd</sup>, 2019; accepted: Apr. 18<sup>th</sup>, 2019; published: Apr. 25<sup>th</sup>, 2019

## Abstract

**Objective:** To describe the clinical characteristics of congenital central hypoventilation syndrome (CCHS) with pulmonary hypertension. **Methods:** We retrospectively analyzed a patient with CCHS who presented with pulmonary hypertension and review of the literature. **Results:** The patient presented with pulmonary hypertension at the time of first hospitalization, and echocardiogram revealed enlarged right ventricle and atrium, in spite of activity measures including mechanical ventilation and supportive treatment, the patient had persistent cyanosis and dyspnea, the patient proceeded with genetic testing. A genetic research was performed by polymerase chain reaction for CCHS screening, which showed the mutated allele of PHOX2B gene, confirming the diagnosis. After non-invasive positive pressure ventilation treatment, the patient thrived with normal growth and development. **Conclusion:** The present paper illustrates that the most effective and common method of treatment for CCHS is non-invasive bi-level positive pressure ventilation.

## Keywords

Congenital Central Hypoventilation Syndrome, PHOX2B, Noninvasive Bi-Level Positive Airway Pressure

# 以肺动脉高压为首发症状的先天性中枢性低通气综合征一例

单光颂<sup>1</sup>, 王本臻<sup>1</sup>, 李晶<sup>2</sup>, 曲妮燕<sup>2</sup>, 纪志娴<sup>1</sup>, 李自普<sup>1,2\*</sup>

\*通讯作者。

**文章引用:** 单光颂, 王本臻, 李晶, 曲妮燕, 纪志娴, 李自普. 以肺动脉高压为首发症状的先天性中枢性低通气综合征一例[J]. 亚洲儿科病例研究, 2019, 7(1): 1-6. DOI: 10.12677/acrp.2019.71001

<sup>1</sup>青岛市妇女儿童医院心脏中心, 山东 青岛

<sup>2</sup>青岛市妇女儿童医院重症医学中心, 山东 青岛

Email: \*apuqd@sina.com

收稿日期: 2019年4月2日; 录用日期: 2019年4月18日; 发布日期: 2019年4月25日

## 摘要

**目的:** 提高对先天性中枢性低通气综合征(CCHS)临床表现、诊断及治疗的认知。方法: 分析总结1例于我院住院治疗的伴有肺动脉高压的CCHS患儿的临床资料, 并进行文献复习。结果: 患儿初次入院以肺动脉高压为首发症状, 入院时面罩吸氧下氧饱和度难以维持正常, 遂予机械通气, 病情平稳后撤机出院, 但患儿短时间内多次因呼吸道感染、低氧血症入院治疗, 期间存在呼吸机撤机困难及夜间自主呼吸差等症状, 除外肺部原发病以及神经肌肉功能障碍等疾病后, 完善全外显子基因检测, PHOX2B基因存在变异, 结合患儿临床表现及基因检测结果诊断为先天性中枢性低通气综合征, 经无创正压通气及支持治疗后, 患儿肺动脉压力下降明显, 氧和可维持基本稳定, 生活质量明显改善。结论: CCHS患儿经无创双水平正压通气治疗后可显著改善预后。

## 关键词

先天性中枢性低通气综合征, PHOX2B基因, 无创双水平正压通气

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

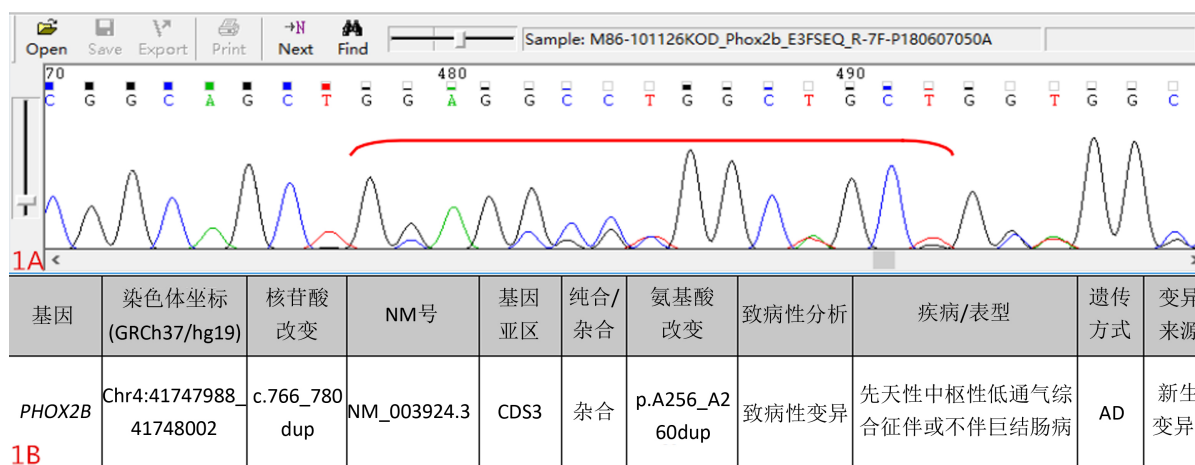
## 1. 引言

先天性中枢性低通气综合征(Congenital central hypoventilation syndrome, CCHS)是一种罕见的染色体疾病, 该病典型的临床表现是患儿清醒状态时有足够的自主通气, 而在睡眠时会出现通气不足, 引起高碳酸血症和/或低氧血症等, 目前无创正压通气是治疗该病的有效手段之一, 本文报道的是一例以肺动脉高压为首发症状的先天性中枢性低通气综合征患儿, 对其进行回顾分析, 进一步让临床医师提高对先天性中枢性低通气综合征临床表现、诊断及治疗的认知。

## 2. 病例报道

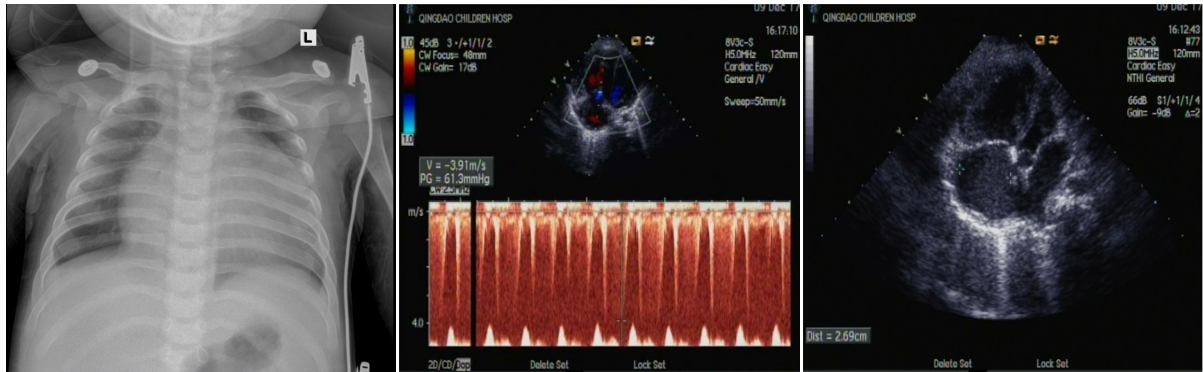
患儿男, 7月5天, 因“双下肢水肿10天, 双眼睑浮肿伴腹胀5天, 加重1天”入院。患儿系第四胎第三产, 足月剖宫产, 出生体质量4.55 kg, 母孕期体健, 无家族性遗传病史。生后曾因“口周发绀4小时”住院治疗10天, 病情好转后出院。入院查体: 体温36.1℃, 心率118次/分, 呼吸30次/分, 血压111/74 mmHg (14.8/9.7 kPa), 体重10 kg; 面罩吸氧下氧饱和度维持在92%左右; 神志清, 精神反应可, 呼吸平稳; 全身皮肤粘膜无黄染及出血点, 头颅无畸形, 前囟未闭, 双眼睑水肿, 咽略充血。双侧呼吸动度一致, 两肺呼吸音粗, 未闻及干湿性啰音; 心前区无隆起, 心尖搏动无弥散, 心音有力, 律整, 各瓣膜听诊未闻及杂音, 肺动脉区第二心音稍亢进。腹膨隆, 触软, 肝右肋下4.5 cm, 脾左肋下未触及, 腹壁静脉略显露; 脊柱四肢无畸形, 关节活动无受限, 双下肢水肿, 肢端暖。入院前查尿常规示尿隐血

2+, 尿蛋白 1+; 血常规示白细胞  $9.48 \times 10^9/L$  (参考范围  $4 \sim 10 \times 10^9/L$ ), 血红蛋白 139 g/L (参考范围 110~170 g/L), 血小板  $248 \times 10^9/L$  (参考范围  $100 \sim 300 \times 10^9/L$ ), 中性粒细胞 39.6% (参考范围 50%~70%); C 反应蛋白 3.72 mg/L (参考范围 0~8 mg/L)。入院后复查尿常规(晨尿)示尿隐血 2+, 尿蛋白 1+, 比重 1.004, 红细胞管型 27.1/uL。腹部超声示肝脏肿大, 胆囊壁增厚, 右肾积水; 超声心动图示右心房  $30 \times 23$  mm, 左室射血分数 65%, 肺动脉压力 75 mmHg (图 2(B)、图 2(C))。入院后予禁食、限制液速, 地高辛强心, 呋塞米减轻水肿等治疗; 多次复查静脉血气分析示二氧化碳分压波动于 38~88 mmHg 之间, 氧分压波动于 53~169 mmHg 间。床旁胸部正位片示心影明显增大, 心胸比约 0.73, 双肺纹理增多、模糊(图 2(A))。入院 7 小时患儿面罩吸氧下氧饱和度降至 60%, 面色发绀, 心率降至 80 次/分, 复苏囊加压给氧, 氧饱和度缓慢回升 90%以上, 心率升至 100 次/分, 接面罩吸氧后氧饱和度再次快速下降至 70%左右。行机械通气(PRVC 模式), 上机后心电监护示心率 100 次/分, 氧饱和度 95%以上, 自主呼吸活跃, 后渐降呼吸机参数后撤机。撤机后鼻导管吸氧下氧饱和度可维持在 95%左右, 但离氧不耐受。进一步完善检查, 脑利钠肽前体为 12,301 pg/ml, 免疫球蛋白组合、降钙素原、血沉及抗“O”滴度正常; ANCA、抗心磷脂抗体、抗核抗体、自免全套均无异常; 胸部 CT 示双侧肺炎并右肺下叶肺膨胀不全, 心影增大, 心包积液, 右侧胸腔少量积液, 且扫及层面可见腹水。再次复查超声心动图示右房右室增大, 左室射血分数 66%, PASP 52 mmHg。患儿病情平稳后出院随访治疗。此后因“呼吸道感染、低氧血症”反复入院 3 次。出院 3 月后, 再次因“咳嗽 1 周, 喘憋、青紫半天”入院, 入院当日突现抽搐, 面罩吸氧吸下氧饱和度维持在 85%左右, 血气示氧分压 74 mmHg、二氧化碳分压 51 mmHg, 予机械通气, 监测血气很快正常, 自主呼吸活跃后撤机。撤机 6 小时后患儿鼻导管吸氧下在睡眠中出现面色发绀, 氧饱和度 70%~80%, 再次上机; 3 天后患儿反应佳, 再次撤机, 如此反复 3 次。医学全外显子基因检测示 PHOX2B 基因 3 号外显子 766~780 存在杂合突变, 导致多聚丙氨酸序列 A256-A260 存在异常重复(p.A256\_A260dup), 基因型为 20/25 (图 1)。结合患儿临床表现及基因检测结果确诊为先天性中枢性低通气综合征。患儿病情平稳后撤机, 院外给予睡眠时无创双水平正压通气, 强心、利尿及降低肺动脉压力等治疗, 定期随访。给予简易呼吸机治疗半年复查超声心动图示房室腔内径基本恢复正常, 肺动脉压力下降至 36 mmHg, 胸片示心胸比恢复正常(图 3); 目前仍密切随访中。



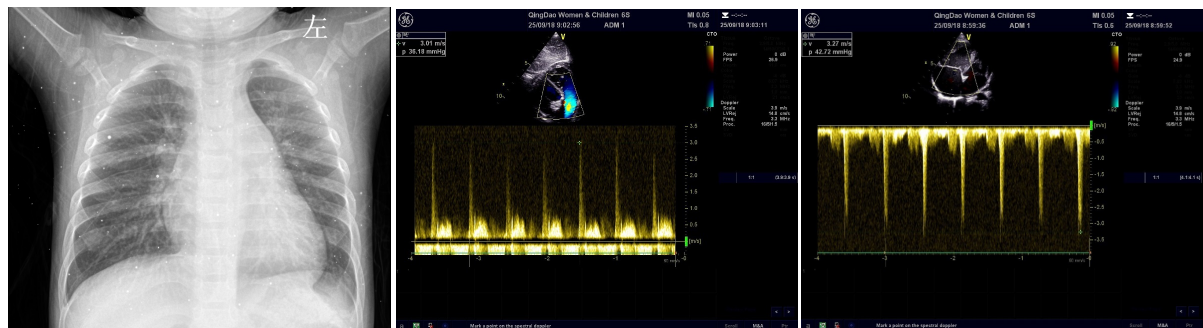
**Figure 1.** (A) Sequencing map of children; (B) Gene test results in children with PHOX2B gene; C.766\_780dup (p.A256\_A260dup) heterozygous mutation, the type of mutation is the expansion mutation of alanine repeat sequence coding for exon PHOX2B, resulting in 20 alanine repeats of PHOX2B amplified to 25 repeats, genotype 20/25

**图 1.** (A) 患儿一代测序图; (B) 患儿基因检测结果提示 PHOX2B 基因; c.766\_780dup (p.A256\_A260dup) 杂合变异, 突变类型为 PHOX2B 外显子编码丙氨酸重复序列扩展突变, 导致 PHOX2B 的 20 个丙氨酸重复扩增到 25 个重复, 基因型为 20/25



**Figure 2.** (A) The chest X-ray cardiogram showed a marked increase with a cardiothoracic ratio of about 0.71, and the texture of both lungs was increased and blurred; (B) Echocardiogram showed tricuspid regurgitation and estimated pulmonary artery pressure of 77 mmHg; (C) Four-chamber echocardiographic view of the patient indicates right atrium and right ventricle enlargement

**图 2.** (A) 患儿入院胸片心影明显增大, 心胸比约 0.71; 双肺纹理增多、模糊; (B) 超声心动图提示存在三尖瓣反流, 估测肺动脉压力 77 mmHg; (C) 患儿超声心动图四腔心切面提示右房右室大



**Figure 3.** (A) Chest radiographs of children after treatment indicated a cardiothoracic ratio of about 0.55; (B) Echocardiogram suggests that pulmonary artery pressure is estimated at 36 mmHg; (C) Four-chamber echocardiographic view of the patient indicates that the size of the atrioventricular cavity is basically normal and the right ventricular wall is hypertrophic

**图 3.** (A) 治疗后患儿复查胸片提示心胸比约 0.55; (B) 超声心动图提示估测肺动脉压力 36 mmHg; (C) 患儿超声心动图四腔心切面提示房室腔大小基本恢复正常, 右室壁心肌肥厚

### 3. 讨论

先天性中枢性低通气综合征是一种罕见的常染色体显性遗传病, 该病的主要致病基因为 paired-like homeobox gene 2B (PHOX2B) [1] [2], 但 RET、HASHI、GDNF、EDN3 等基因突变也可导致 CCHS 的发生[3]。CCHS 的发病机制可能为二氧化碳对中枢化学感受器的调节障碍, 造成肺通气减少, 从而导致高碳酸血症、低氧血症及一系列临床症状的综合征。CCHS 好发于新生儿期, 少数患者为儿童及成人起病, 典型临床特点为清醒时通气良好, 睡眠时通气不足, 呈现慢性呼吸衰竭, 而心、肺功能正常。该病在国内报道较少[4], 但预后差, 多数患儿放弃治疗或死亡[5] [6] [7]; 国外报道部分患儿通过无创双水平正压通气治疗, 其存活时间、远期预后明显高于其他方式治疗的患者[8]。

CCHS 目前采用的诊断标准为[9]: 1) 持续存在的睡眠状态通气不足及高碳酸血症( $\text{PaCO}_2 > 60$  mmHg); 2) 症状在 1 年内出现; 3) 除外可导致肺通气不足的肺部原发病或神经肌肉功能障碍; 4) 无心脏原发病的表现。在疾病早期多数患儿临床表现不典型, 部分患儿以便秘、吞咽障碍、低血糖、癫痫发作等[10] [11] [12]呼吸系统以外的症状就诊。本例患儿就诊时存在多汗、水肿、肺动脉高压等临床表现, 其超声心动图提示除肺动脉压力增加外并无心脏结构性异常, 考虑由低氧血症和通气不足引起[13] [14]。CCHS 患儿的首发症状多变, 极易误诊; 当临床遇到表现为严重自主呼吸困难, 特别是睡眠时高碳酸血

症和低氧血症的患儿时应警惕该病。

CCHS 具有典型的家族聚集性, PHOX2B 基因编码的蛋白含两条丙氨酸重复序列, 长的一条由 20 个丙氨酸重复序列组成, 基因型为 20/20; 当该基因突变时可导致丙氨酸重复扩展或丙氨酸错义、无义和移码突变, 其中丙氨酸重复扩展突变最常见的基因型为 20/25、20/26 和 20/27 [15]; 本例患儿基因型为 20/25 为常见突变类型之一。国外已将 PHOX2B 基因的检测作为确诊 CCHS 的诊断依据之一[1][16], 临床高度怀疑该病时应积极基因检测。继发型低通气综合征可见于创伤、肿瘤、先天性中枢神经系统畸形(如 Chiari 畸形)、肌营养不良、膈肌麻痹等, 临床需借助相应辅助检查予以仔细鉴别, 但继发型低通气综合征在原发疾病好转后通气障碍可明显改善。

CCHS 由常染色体基因突变所致, 故其临床表现、治疗均存在异质性, 部分患者通过药物治疗疗效欠佳, 需经呼吸支持和膈肌起搏等非药物治疗, 但膈肌起搏在婴幼儿中应用较少; 常见呼吸支持方法有气管切开正压通气、无创双水平正压通气和负压通气。本例患儿确诊后, 在治疗肺动脉高压的同时, 在睡眠时给予无创双水平正压通气治疗, 6 个月后肺动脉压力降至正常(图 3(B)), 房室腔基本恢复正常大小(图 3(C)); 复查胸片示心胸比正常(图 3(A)), 氧饱和度亦维持在正常范围, 未再发生低氧血症等通气不足表现。虽然无创双水平正压通气治疗可使 CCHS 患儿病情明显好转, 然而该病好发于新生儿期, 患者多数年龄小、配合度差, 且临床医生对该病的认识不足, 这些因素极大影响了无创正压通气治疗的推广, 导致该病病死率一直较高; 因此该病一经确诊, 临床医生应积极通过多种办法让患儿家属接受无创正压通气治疗理念, 以改善患儿生活质量, 提高生存率。

## 致 谢

该病例报道已获得患儿家属的知情同意, 感谢患儿家属积极配合, 提供给我们非常宝贵的临床资料。

## 参考文献

- [1] Jeanne, A., Béatrice, L., Tania, A.B., *et al.* (2003) Polyalanine Expansion and Frameshift Mutations of the Paired-Like Homeobox Gene PHOX2B in Congenital Central Hypoventilation Syndrome. *Nature Genetics*, **33**, 459-461. <https://doi.org/10.1038/ng1130>
- [2] Cain, J.T., Kim, D.I., Quast, M., *et al.* (2017) Nonsense Pathogenic Variants in Exon 1 of PHOX2B Lead to Translational Reinitiation in Congenital Central Hypoventilation Syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, **173**, 1200-1207. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38162>
- [3] Spielmann, M., Hernandezmiranda, L.R., Ceccherini, I., *et al.* (2017) Mutations in MYO1H Cause a Recessive Form of Central Hypoventilation with Autonomic Dysfunction. *Journal of Medical Genetics*, **54**, 754-761.
- [4] 许志飞. 先天性中枢性低通气综合征的诊断与治疗进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(4): 273-276.
- [5] 李晓莺, 郎玉洁, 刘晨, 等. 先天性中枢性低通气综合征四例[J]. 中华新生儿科杂志, 2018, 33(4): 262-265.
- [6] 李秋平, 刘敬, 何玺玉, 等. 疑难病研究——我国首例先天性中枢性低通气综合征的诊治[J]. 中国当代儿科杂志, 2004, 6(1): 42-45.
- [7] 许景林, 王瑞泉, 吴联强, 等. 先天性中枢性低通气综合征一例[J]. 中国新生儿科杂志, 2018, 33(2): 148.
- [8] Preuthipan, A., Kuptanon, T., Kamalporn, H., *et al.* (2015) Using Non-Invasive Bi-Level Positive Airway Pressure Ventilator via Tracheostomy in Children with Congenital Central Hypoventilation Syndrome: Two Case Reports. *J Medical Case Reports*, **9**, 149-149. <https://doi.org/10.1186/s13256-015-0631-7>
- [9] Gozal, D., Marcus, C.L., Shoseyov, D., *et al.* (1993) Peripheral Chemoreceptor Function in Children with the Congenital Central Hypoventilation Syndrome. *Journal of Applied Physiology*, **74**, 379-387.
- [10] Mary, V., Holbrook, C.R., Mei, W., *et al.* (2010) Epidemiologic Survey of 196 Patients with Congenital Central Hypoventilation Syndrome. *Pediatric Pulmonology*, **37**, 217-229. <https://doi.org/10.1002/ppul.10438>
- [11] Christophe, F., Fabienne, V., Guillaume, C., *et al.* (2002) Abnormal Esophageal Motility in Children with Congenital Central Hypoventilation Syndrome. *Gastroenterology*, **122**, 1258-1263.
- [12] Hopkins, E., Stark, J. and Mosquera, R.A. (2017) Central Congenital Hypoventilation Syndrome Associated with Hy-

poglycemia and Seizure. *Respiratory Medicine Case Reports*, **20**, 75-76.

- [13] Bishara, J., Keens, T.G. and Perez, I.A. (2018) The Genetics of Congenital Central Hypoventilation Syndrome: Clinical Implications. *The Application of Clinical Genetics*, **11**, 135-144.
- [14] Piyaporn, C.I., Shinawi, M., Jodi, C., *et al.* (2014) Heterozygous 24-Polyalanine Repeats in the PHOX2B Gene with Different Manifestations across Three Generations. *Pediatric Pulmonology*, **49**, E13-E16.  
<https://doi.org/10.1002/ppul.22731>
- [15] Berrykravis, E.M., Zhou, L., Rand, C.M., *et al.* (2006) Congenital Central Hypoventilation Syndrome: PHOX2B Mutations and Phenotype. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **174**, 1139-1144.  
<https://doi.org/10.1164/rccm.200602-305OC>
- [16] Weese-Mayer, D.E., Berry-Kravis, E.M., Zhou, L., *et al.* (2003) Idiopathic Congenital Central Hypoventilation Syndrome: Analysis of Genes Pertinent to Early Autonomic Nervous System Embryologic Development and Identification of Mutations in PHOX2b. *American Journal of Medical Genetics Part A*, **123**, 267-278.  
<https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20527>

#### 知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>  
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2328-045X, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>  
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: [acrp@hanspub.org](mailto:acrp@hanspub.org)