儿童迟发型先天性中枢性低通气综合征 2 例

仇书要[1] 杨李强[1] 钟建文[1] 罗向前[1] 刘大波[1]

[摘要] 报道 2 例确诊为迟发型先天性中枢性低通气综合征患儿，其中 1 例为男性，出生后无异常，1 岁 6 个月时出现呼吸衰竭表现，住院后予吸氧和无创辅助通气治疗，CO_2 潴留不能纠正，气管插管呼吸机通气 1 个月，未能成功拔管，逐行气管切开术，患儿睡眠时需要呼吸机辅助呼吸，清醒时经气管套管自主呼吸。另 1 例为女性，出生后无异常，11 个月时出现呼吸衰竭表现，患儿睡眠时需要经鼻面罩无创辅助通气，白天自主呼吸，活动正常。2 例患儿随访 2 年后生长发育正常。

[关键词] 中枢性低通气；先天性；儿童，无创辅助通气

DOI：10.13201/j.issn.2096-7993.2023.08.011

[中图分类号] R725.6 [文献标志码] D

Two children with late-onset congenital central hypoventilation syndrome

QIU Shuyao YANG Liqiang ZHONG Jianwen LUO Xiangqian LIU Dabo

(Pediatric Otolaryngology Department of Shenzhen Hospital, Southern Medical University, Shenzhen, 518000, China)

Corresponding author: LIU Dabo, E-mail: daboliu@126.com

Abstract Two children with late-onset congenital central hypoventilation syndrome were reported, one of whom was male and had no abnormal manifestations after birth, respiratory failure occurs at the age of 1 year and 6 months. After being hospitalized, he was treated with oxygen inhalation and non-invasive ventilation, but carbon dioxide retention could not be corrected. After one month of tracheal intubation, he was failure to wean from ventilator, so tracheostomy was performed. He needs a ventilator to help breath while sleeping, and can breath autonomously during the day without ventilator. The other case was a female, with no abnormalities after birth. At the age of 11 months, she developed respiratory failure. During sleep, the child needs non-invasive assisted ventilation through a nasal mask, and during the day, she breathed autonomously. Two patients were followed up forever 2 years and their growth and development were normal.

Key words central hypoventilation; congenital; children; non-invasive ventilation

先天性中枢性低通气综合征(congenital central hypoventilation syndrome，CCHS)是一种罕见的终生性疾病，1970 年 Mellins 等首次报道，新生儿发病率约为 1/200 000，患儿的主要症状是呼吸异常，表现为不同程度的肺泡低通气[1]。CCHS 多数在新生儿期发病[2]，目前在国内尚未见有儿童迟发型 CCHS 病例报道，本文报道 2 例迟发型 CCHS 患儿的临床资料并复习相关文献。

1 病例报告

例 1，男，3 岁 5 个月，41 周＋1 d 出生，顺产，出生体重 4.3 kg，出生无特殊，孕期时无特殊感染史，有黄体酮注射史，定期产检未发现异常，出生时无窒息，阿普加评分 10 分。出生后患儿饮食、睡眠无明显异常，体格发育基本正常，白天精神一般，运动量偏少。患儿 1 岁 6 个月时无明显诱因出现咳嗽伴口唇发绀，血氧饱和度最低仅为 40%，初步诊断为重症肺炎，之后基因检测提示 *PHOX2B* 基因Ⅰ类致病突变，诊断为 CCHS。患儿入院后予吸氧、无创辅助通气，CO_2 潴留不能纠正，气管插管辅助呼吸 1 个月，尝试拔管未能成功，行气管切开术，睡眠时用双水平呼吸机连接塑料气管套管辅助呼吸，清醒时经气管套管自主呼吸，定期换管，1 年半后内镜检查发现气管内切开口上方肉芽增生，堵塞 90%的气管，全身麻醉下行低温等离子气管肉芽切除术，患儿顺利恢复，戴管出院，出院后继续随访，患儿睡眠时用双水平呼吸机连接塑料气管套管辅助呼吸，清醒时经气管套管自主呼吸，随访 2 年，白天活动正常，能发声，血气分析指标正常，心脏彩超正常，各项生长发育指标大致正常。

例 2，女，2 岁 1 个月，38 周出生，顺产，出生无窒息，母亲怀孕时无特殊感染史，无用药史。出生后纯母乳喂养，6 个月添加辅食，9 个月时晨起发现眼睑浮肿，午后减轻，睡眠盗汗，白天精神稍差，哭闹少，活动少，很少感冒。11 个月时因上呼吸道感染后出现严重低氧血症及高碳酸血症，最低血氧仅

[1]南方医科大学深圳医院儿童耳鼻咽喉科(广东深圳，518000)

通信作者：刘大波，E-mail：daboliu@126.com

引用本文：仇书要，杨李强，钟建文，等. 儿童迟发型先天性中枢性低通气综合征 2 例[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志，2023，37(8)：656-657，666. DOI：10.13201/j.issn.2096-7993.2023.08.011.

为 46%，紧急插管抢救，入院检查心脏彩超提示肺动脉高压，右心功能不全。初步诊断为先天性心脏病合并肺炎，之后基因检测示 *PHOX2B* 基因Ⅰ类致病突变，诊断为 CCHS。经对症治疗后患儿肺炎治愈，肺动脉高压消失。睡眠监测低通气指数为 24.5，以中枢性为主，夜间最低血氧饱和度为 77%，氧减指数为 14.8。患儿睡眠时经鼻面罩用双水平无创呼吸机辅助呼吸，随访 2 年，患儿白天活动正常，发声正常，血气分析指标正常，生长发育指标大致正常。

2　讨论

CCHS 是以呼吸中枢的代谢控制障碍为特征的一种综合征，它的特点是机体对高碳酸血症和低氧血症的敏感性下降或缺乏，进而引起通气反馈控制障碍，大部分患儿表现为清醒时通气正常，睡眠时出现明显的通气障碍，甚至出现致命性的肺泡低通气，轻度患者仅睡眠时需要呼吸机辅助通气，严重的患者清醒和睡眠时都需要呼吸机辅助通气[3-5]。有文献报道部分 CCHS 患儿出生之前即可出现胎心下降的表现，如果不给与及时有效的治疗措施，患儿可能会在出生后 1～2 个月出现生命危险，CCHS 也是引起婴儿猝死综合征的重要原因之一[6-7]。

大部分 CCHS 患者在新生儿期就出现症状，迟发型 CCHS 是指出生超过 1 个月后才出现相应的症状，占 CCHS 患者不足 1/10[8-9]，目前在国内未见有迟发型 CCHS 病例报道。本文报道 2 例患儿，出生后无明显异常症状，均因突发呼吸衰竭就诊，1 例患儿 1 岁 6 个月出现症状确诊为 CCHS，另 1 例 11 个月时出现症状确诊为 CCHS。

CCHS 发生的原因和具体机制目前尚不十分明确。根据文献报道，CCHS 具有明显的家族聚集性和遗传特征，所以推测 CCHS 为遗传性疾病可能性大。此外，相当一部分 CCHS 患儿同时患有先天性巨结肠、神经细胞缺失症等自主神经系统疾病，所以认为 CCHS 与神经嵴发育异常有关[10-11]。通过对参与自主神经系统发育的基因的检测，目前认为 *PHOX2B* 基因是 CCHS 最重要的致病基因[12-13]。既往有文献报道 24/20 或 25/20 基因型的迟发病例具有最轻微的低通气，仅夜间需要通气支持治疗[14-15]，这些特征与笔者报道的 2 例患儿相符，本组 2 例患儿均为 *PHOX2B* 基因 25A∶20A 杂合，Ⅰ类致病突变。

CCHS 在初次确诊时应该确定病变范围和严重程度，有条件的患者推荐行整夜睡眠监测，最好同时监测是否有 CO_2 潴留，根据监测的结果从而确定合适的治疗措施。笔者对例 2 患儿进行了整睡眠监测和经皮 CO_2 监测，结果显示患者夜间低通气以中枢性为主，并且伴有 CO_2 潴留，这些发现进一步支持了本次诊断，同时通过睡眠监测可以了解无创正压通气治疗的效果。以前气管切开经气管套管行正压通气是 CCHS 的主要治疗方法，随着医疗技术的进步，对于 24 h 需要辅助通气的患儿，目前仍推荐使用气管切开经气管套管辅助通气，但对于病情平稳，年龄较大，而且仅在睡眠时需要呼吸机辅助通气的患儿，则可以考虑使用无创正压通气，从而避免气管切开引起的并发症，减轻护理压力，从而提升患儿的生活质量。无创正压通气治疗要调整合适的压力和模式。对于已经行气管切开的患儿，随着年龄增大，病情有减轻的也可尝试拔除气管套管，改用经面罩无创通气治疗。本组有 1 例患儿行气管切开，白天已无需呼吸机辅助通气，使用等离子切除气管内肉芽后，准备拔除气管套管经鼻面罩通气，但由于患儿配合度较差，目前正在逐渐适应。对于 CCHS 的无创正压通气治疗，目前采用较多的 S-T 模式，根据患者的病情适时调整压力，根据文献报道和本研究观察，迟发型患儿病情相对较轻，首选无创辅助通气治疗，不能配合者仍需要气管切开治疗，迟发型的病例预后相对较好[16-17]。

CCHS 患儿的治疗还包括制定密切的随访计划，一般每隔 1～2 个月应该进行一次呼吸功能评估，每隔半年左右进行一次生长发育、运动及语言能力评估，3 岁以后每半年进行一次心脏彩超监测，12～18 个月进行一次全面的评估，包括眼科检查和气管镜检查，同时还要评估患儿肺功能情况。

总之，CCHS 是一种罕见的综合征，而迟发型 CCHS 发病率更低，临床上容易误诊，作为一种终生性疾病，选择最合适的治疗方案尤为重要，CCHS 患者的治疗需要医院、家庭和患者三方面的紧密合作，从而提高患者生活质量。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Cielo C, Marcus CL. Central Hypoventilation Syndromes[J]. Sleep Med Clin, 2014, 9(1): 105-118.

[2] 葛俊文. 儿童先天性中枢性低通气综合征诊治进展[J]. 国际儿科学杂志, 2017, 44(12): 822-825.

[3] Bishara J, Keens TG, Perez IA. The genetics of congenital central hypoventilation syndrome: clinical implications[J]. Appl Clin Genet, 2018, 11: 135-144.

[4] Amin R, Riekstins A, Al-Saleh S, et al. Presentation and treatment of monozygotic twins with congenital central hypoventilation syndrome[J]. Can Respir J, 2011; 18(2): 87-89.

[5] Amin R, Moraes TJ, Skitch A, et al. Diagnostic practices and disease surveillance in Canadian children with congenital central hypoventilation syndrome[J]. Can Respir J, 2013, 20(3): 165-170.

[6] Cain JT, Kim DI, Quast M, et al. Nonsense pathogenic variants in exon 1 of PHOX2B lead to translational reinitiation in congenital central hypoventilation syndrome [J]. Am J Med Genet A, 2017, 173(5): 1200-1207.

（下转第 666 页）

[29] Bous RM, Kochenour N, Valiathan M. A novel method for fabricating nasoalveolar molding appliances for infants with cleft lip and palate using 3-dimensional workflow and clear aligners[J]. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2020, 158(3): 452-458.
[30] Wang Y, Zhang Z, Liu Y, et al. Virtual Surgical Planning Assisted Management for Cleft-Related Maxillary Hypoplasia[J]. J Craniofac Surg, 2019, 30(6): 1745-1749.
[31] Wang Y, Li J, Xu Y, et al. Accuracy of virtual surgical planning-assisted management for maxillary hypoplasia in adult patients with cleft lip and palate[J]. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2020, 73(1): 134-140.
[32] Choi YS, Shin HS. Preoperative Planning and Simulation in Patients With Cleft Palate Using Intraoral Three-Dimensional Scanning and Printing[J]. J Craniofac Surg, 2019, 30(7): 2245-2248.
[33] Pálházi P, Nemes B, Swennen G, et al. Three-dimensional simulation of the nasoalveolar cleft defect[J]. Cleft Palate Craniofac J, 2014, 51(5): 593-596.
[34] Luo D, Li T, Wang H, et al. Three-Dimensional Printing of Personalized Nasal Stents for Patients With Cleft Lip[J]. Cleft Palate Craniofac J, 2019, 56(4): 521-524.
[35] Jung JW, Ha DH, Kim BY, et al. Nasal Reconstruction Using a Customized Three-Dimensional-Printed Stent for Congenital Arhinia: Three-Year Follow-up[J]. Laryngoscope, 2019, 129(3): 582-585.
[36] Brézulier D, Chaigneau L, Jeanne S, et al. The Challenge of 3D Bioprinting of Composite Natural Polymers PLA/Bioglass: Trends and Benefits in Cleft Palate Surgery[J]. Biomedicines, 2021, 9(11): 1553.
[37] Ahn G, Lee JS, Yun WS, et al. Cleft Alveolus Reconstruction Using a Three-Dimensional Printed Bioresorbable Scaffold With Human Bone Marrow Cells[J]. J Craniofac Surg, 2018, 29(7): 1880-1883.
[38] Boyer CJ, Woerner JE, Galea C, et al. Personalized Bioactive Nasal Supports for Postoperative Cleft Rhinoplasty[J]. J Oral Maxillofac Surg, 2018, 76(7): 1562.e1-1562.
[39] Chapman KL, Baylis A, Trost-Cardamone J, et al. The Americleft Speech Project: A Training and Reliability Study[J]. Cleft Palate Craniofac J, 2016, 53(1): 93-108.
[40] 郭毅波，蔡鸣. 计算机科学应用于唇腭裂语音诊疗的研究进展[J]. 口腔疾病防治，2022，30(6)：453-456.
[41] Nakai Y, Takiguchi T, Matsui G, et al. Detecting Abnormal Word Utterances in Children With Autism Spectrum Disorders: Machine-Learning-Based Voice Analysis Versus Speech Therapists[J]. Percept Mot Skills, 2017, 124(5): 961-973.
[42] Lee LM, Le HH, Jean FR. Improved model adaptation approach for recognition of reduced-frame-rate continuous speech[J]. PLoS One, 2018, 13(11): e0206916.
[43] 何凌，何飞，王熙月，等. 基于多延迟四阶累积量倍频程谱线的腭裂语音咽擦音自动检测算法[J]. 计算机科学，2020，47(1)：144-152.
[44] 付佳，田婷，唐铭，等. 结合 PECGTFs 和 SSMC 的腭裂语音咽擦音自动检测算法[J]. 计算机工程与应用，2019，5(24)：102-109.

（收稿日期：2023-06-10）

（上接第 657 页）

[7] 闫有圣，易彬，刘东海，等. 一例先天性中枢性低通气综合征患儿的临床特征及 *PHOX2B* 基因突变分析[J]. 中华医学遗传学杂志，2015，32(5)：665-669.
[8] Al Rashdi I, Al Ghafri M, Al Hanshi S, et al. Late Onset Central Hypoventilation Syndrome due to a Heterozygous Polyalanine Repeat Expansion Mutation in the PHOX2B Gene[J]. Oman Med J, 2011, 26(5): 356-358.
[9] Kasi AS, Kun SS, Keens TG, Perez IA. Adult With PHOX2B Mutation and Late-Onset Congenital Central Hypoventilation Syndrome[J]. J Clin Sleep Med, 2018, 14(12): 2079-2081.
[10] 刘大波，姚玉静，黄振云. 先天性中枢性低通气综合征 1 例[J]. 世界睡眠医学杂志，2015，2(5)：318-320.
[11] Sandoval RL, Zaconeta CM, Margotto PR, et al. Congenital central hypoventilation syndrome associated with Hirschsprung's Disease: case report and literature review[J]. Rev Paul Pediatr, 2016, 34(3): 374-378.
[12] 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.
[13] Patwari PP, Carroll MS, Rand CM, et al. Congenital central hypoventilation syndrome and the PHOX2B gene: a model of respiratory and autonomic dysregulation[J]. Respir Physiol Neurobiol, 2010, 173(3): 322-335.
[14] Antic NA, Malow BA, Lange N, et al. PHOX2B mutation-confirmed congenital central hypoventilation syndrome: presentation in adulthood[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 174(8): 923-927.
[15] Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Zhou L. Adult identified with CCHSmutation in PHOX2b gene and late onset CHS[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171: 188.
[16] Kasi AS, Perez IA, Kun SS, et al. Congenital central hypoventilation syndrome: diagnostic and management challenges[J]. Pediatric Health Med Ther, 2016, 7: 99-107.
[17] Preutthipan A, Kuptanon T, Kamalaporn H, et al. Using non-invasive bi-level positive airway pressure ventilator via tracheostomy in children with congenital central hypoventilation syndrome: two case reports[J]. J Med Case Rep, 2015, 9: 149.

（收稿日期：2023-06-07）