

# As mutações do gene *phox2b* e sua relação com a síndrome da hipoventilação central congênita

*The mutations of the *phox2b* gene and its relationship with congenital central hypoventilation syndrome*

*Mutaciones del gen *phox2b* y su relación con el síndrome de hipoventilación central congénita*

Nayani Gomes de Lira Soares<sup>1</sup>, Karolina Yumi Gushiken<sup>2</sup>,  
Marjorie Mendes Marini e Souza<sup>3</sup>

1.Graduada em Biomedicina, Centro Universitário São Camilo. São Paulo-SP, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-6762-1336>

2.Graduada em Biomedicina, Centro Universitário São Camilo. São Paulo-SP, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-2744-5272>

3.Bióloga (UFMG), Doutora em Ciências Biológicas (Microbiologia) (UFMG), Professora de "Bases das doenças infecciosas", "Biologia celular e tecidual" e "Microbiologia clínica" no curso de Biomedicina, Centro Universitário São Camilo. São Paulo-SP, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-8034-5153>

## Resumo

**Introdução.** A síndrome da hipoventilação central congênita (SHCC), está relacionada com diferentes mutações no gene *phox2b*, localizado no cromossomo 4p12, caracterizada pela dificuldade ou ausência na resposta ventilatória à hipercapnia (elevação na pCO<sub>2</sub>) e à hipóxia, que principalmente durante o sono, podem causar hipoventilação alveolar grave e apneias centrais. **Objetivo.** Investigar as mutações do gene *phox2b*, e a relação do estresse oxidativo com a síndrome. **Método.** Pesquisa bibliográfica pelo PubMed - NCBI num período de onze anos em inglês e francês, utilizando como palavras-chaves "síndrome de hipoventilação central congênita", "estresse oxidativo" e "phox2b". **Resultados.** Com o avanço no entendimento da doença, identificaram que seus portadores podem apresentar dois tipos de mutação: mutação de expansão de repetição de polialanina (PARM) e mutação de repetição não polialanina (NPARM). Constatou-se também, que cada tipo de mutação está associado a um fenótipo, sendo a NPARM relacionada a um fenótipo mais grave, onde os pacientes podem manifestar também a doença de Hirschsprung (HSCR) ou tumor benigno no mediastino. Com relação ao estresse oxidativo, foi observado um aumento de espécies reativas de oxigênio em pacientes com a síndrome, uma vez que este mobiliza vias de sinalização pró-apoptótica intracelulares degenerando alguns neurônios envolvidos na respiração, dentre eles, os que expressam *phox2b*. **Conclusão.** Esta revisão analisa as mutações do gene *phox2b* na SHCC e a relação do aumento de espécies reativas de oxigênio para o desenvolvimento da doença.

**Unitermos.** Síndrome da hipoventilação central congênita; Estresse oxidativo; *phox2b*

## Abstract

**Introduction.** Congenital central hypoventilation syndrome (CCHS) is related to different mutations in the *phox2b* gene, located on chromosome 4p1. Characterized by difficulty or absence in the ventilatory response to hypercapnia (increase in PCO<sub>2</sub>) and hypoxia, which can occur mainly during sleep, may cause severe alveolar hypoventilation and central apneas. **Objective.** To investigate mutations in the *phox2b* gene, and the relationship between oxidative stress and the syndrome. **Method.** Bibliographical research by PubMed - NCBI in a period of eleven years in English and French, using as keywords "congenital central hypoventilation syndrome", "oxidative stress" and "*phox2b*". **Results.** With the advancement of the understanding of the disease, they identified that its carriers may present two types of mutation: polyalanine repeat expansion mutation (PARM) and non-polyalanine repeat expansion mutation (NPARM). It was also found that each type of mutation is associated with

a phenotype, with NPARM being related to a more severe phenotype, where patients may also manifest Hirschsprung's disease (HSCR) or a benign tumor in the mediastinum. Regarding oxidative stress, an increase in reactive oxygen species was observed in patients with the syndrome, since it mobilizes intracellular pro-apoptotic signaling pathways, degenerating some neurons involved in respiration, including those that express phox2b. **Conclusion.** This review analyzes the mutations of the phox2b gene in SHCC and the relationship of increased reactive oxygen species to disease development.

**Keywords.** Congenital central hypoventilation syndrome; Oxidative stress; phox2b

## Resumen

**Introducción.** El síndrome de hipovenitilación central congénita (SHCC) está relacionado con diferentes mutaciones en el gen *phox2b*, situado en el cromosoma 4p12, caracterizado por dificultad o ausencia en la respuesta ventilatoria ante la hipercapnia (elevación de la PCO<sub>2</sub>) y la hipoxia, que, especialmente durante el sueño, puede provocar graves hipovenitilación alveolar y apneas centrales. **Objetivo.** Investigar mutaciones en el gen *phox2b* y la relación entre el estrés oxidativo y el síndrome. **Método.** Investigación bibliográfica utilizando PubMed - NCBI durante un período de once años en inglés y francés, utilizando las palabras clave "síndrome de hipovenitilación central congénita", "estrés oxidativo" y "phox2b". **Resultados.** Con los avances en el conocimiento de la enfermedad, identificaron que sus portadores pueden presentar dos tipos de mutación: mutación repetida de expansión de polialanina (PARM) y mutación repetida no polialanina (NPARM). También se encontró que cada tipo de mutación está asociada a un fenotipo, relacionándose NPARM con un fenotipo más severo, donde los pacientes también pueden manifestar la enfermedad de Hirschsprung (HSCR) o un tumor benigno en el mediastino. Respecto al estrés oxidativo, se observó un aumento de las especies reactivas de oxígeno en pacientes con el síndrome, ya que moviliza vías de señalización proapoptóticas intracelulares, degenerando algunas neuronas involucradas en la respiración, incluidas las que expresan *phox2b*. **Conclusión.** Esta revisión analiza las mutaciones del gen *phox2b* en CCHS y la relación entre el aumento de especies reactivas de oxígeno y el desarrollo de enfermedades.

**Palabras clave:** Síndrome de hipoventilación central congénita; Estrés oxidativo; phox2b

Trabalho realizado no Centro Universitário São Camilo. São Paulo-SP, Brasil.

Conflito de interesse: não Recebido em: 02/12/2023 Aceito em: 21/05/2024

Endereço de correspondência: Nayani GL Soares, Rua Moreira Salles 333, Jardim Santa Mena, Guarulhos-SP, Brasil, CEP 07097-120, Email: [nayani.gomes@outlook.com](mailto:nayani.gomes@outlook.com)

## **INTRODUÇÃO**

Nos mamíferos, a ventilação é um processo modulado por núcleos respiratórios presentes no tronco encefálico, em especial no bulbo, que coordenam a contração rítmica dos músculos regulando o volume pulmonar e a desobstrução das vias aéreas superiores para manter a homeostase<sup>1</sup>.

A respiração é um processo regulador da pressão parcial de CO<sub>2</sub> (pCO<sub>2</sub>) no sangue. Tal regulação ocorre pela ativação dos quimiorreceptores centrais e periféricos, que ao perceber alguma mudança na PCO<sub>2</sub> irão gerar respostas

compensatórias como por exemplo, o equilíbrio ácido básico<sup>2</sup>. A grande maioria dos impulsos sensoriais relacionados a alterações na pCO<sub>2</sub> advém dos quimiorreceptores centrais, que possuem duas origens propostas pela literatura: neurônios serotonérgicos no bulbo e o núcleo retrotrapezoide (RTN)<sup>3</sup>.

O RTN está localizado abaixo da porção caudal do núcleo motor facial e próximo da superfície ventral do bulbo e, é caracterizado pela expressão do phox2b glutamatérgico e não catecolaminérgico e do transportador vesicular de glutamato-2 (Vglut2), também conhecido como Slc17a6<sup>3-5</sup>. No período perinatal, os neurônios do RTN que expressam phox2b participam da geração do ritmo inspiratório juntamente com o complexo pré-Bötzinger e são quimiorreceptores centrais. Na idade adulta, suas funções relacionadas à quimiorrecepção central permanecem, mas a atividade na geração do ritmo respiratório parece questionável<sup>4</sup>.

A síndrome da hipoventilação central congênita (SHCC) foi inicialmente relatada por Mellins *et al.* em 1970<sup>6</sup>. De forma geral, é uma síndrome pouco frequente marcada pela presença de crises de apneia sendo que estas são decorrentes de uma disfunção do Sistema Nervoso Autônomo (SNA) e por conta disso, é caracterizada por ser uma hipoventilação de origem central<sup>7</sup>. Vale analisar que, para determinar a doença, as hipóteses de malformações do Sistema Nervoso Central (SNC), bem como doenças cardíacas e pulmonares devem ser afastadas e que o quadro

de hipoventilação se agrava no decorrer do sono, em especial, na fase na qual o controle autonômico da respiração torna-se mais proeminente, denominada fase não REM. Decorrente desse fato, foi denominada de síndrome ou maldição de Ondine, com base na literatura mitologia nórdica Ondina feita por Friedrich La Motte Fouqué, que relata a história de uma ninfa que cede a imortalidade escolhendo viver um amor humano, porém, por conta de uma traição, essa ninfa amaldiçoa o amado a partir do esquecimento de sua respiração durante o sono<sup>6</sup>.

A SHCC é caracterizada por ser rara e conforme se intensifica os estudos sobre essa questão, diminui-se a probabilidade de subdiagnóstico. É possível perceber que em 1999 eram considerados por volta de 160 a 180 casos mundialmente e, um registro publicado pela França, demonstra que a estimativa da incidência de tal síndrome era de 1 a cada 200.000 nascidos vivos no território francês e, a prevalência em 1 a cada 500.000 indivíduos<sup>8</sup>. No ano de 2009, foi visto que já existia 1000 casos confirmados por análise molecular e que no Brasil foram relatados alguns casos isolados<sup>6,9-11</sup>.

A SHCC é caracterizada pela dificuldade ou ausência na resposta ventilatória à hipercapnia (elevação na PCO<sub>2</sub>) e à hipóxia, causando hipoventilação alveolar grave e apneias centrais principalmente durante o sono<sup>8,12</sup>. Geralmente, a doença apresenta-se em neonatos que possuem um padrão respiratório típico com diminuição do volume corrente e hipoventilação persistente, entretanto com o

aconselhamento genético é possível identificar a doença antes mesmo do nascimento; ademais a SHCC pode-se apresentar de início tardio após o 1º mês de vida, na infância ou já na idade adulta<sup>13,14</sup>. A SHCC é uma neurocristopatia, significando que houve uma falha na migração de células precursoras da crista neural. Geralmente está associada a outras doenças como: doença de Hirschsprung, neuroblastoma, sinais oftalmológicos, tumores do sistema nervoso autônomo simpático e desregulação do sistema nervoso autônomo incluindo arritmias<sup>13,15-17</sup>. Alguns pacientes necessitam de suporte médico durante o sono, contudo há determinados casos em que a expansão da mutação é maior e torna-se necessário o controle da ventilação também durante o dia. Nos indivíduos, uma mutação no gene *phox2b*, localizado no cromossomo 4p12<sup>17</sup>.

O gene homeobox 2b pareado (*phox2b*), também conhecido como PMX2B e NBPhox, codifica um fator de transcrição que desempenha um papel regulador importante no desenvolvimento do sistema nervoso autônomo. Seu ortólogo humano possui 314 aminoácidos que contém um homeodomínio e dois trechos de polialanina de 9 a 20 resíduos dentro do domínio C-terminal<sup>18,19</sup>.

Sabe-se que o homeodomínio do *phox2b* é uma região com 60 resíduos extremamente conservados que possui o motivo de ligação ao DNA. Além disso, o homeodomínio do *phox2b* pode conter sinais de localização nuclear, participar da formação de homo e heterodímeros com outras homeoproteínas e estabelecer interações entre proteínas<sup>18</sup>.

A polialanina e, principalmente, os tratos homopoliméricos são características das proteínas em seres eucariotos e estão mais presentes em fatores de transcrição. Dados já consolidados evidenciam que eles podem modular a atividade do fator de transcrição desempenhando um papel como espaçadores flexíveis, localizados entre os domínios funcionais da proteína, logo participam de interações entre proteínas, em ligações ao DNA e na conformação de proteínas<sup>18</sup>.

O phox2b está presente nas vias aferentes do sistema autônomo, incluindo o núcleo do trato solitário (NTS), que desempenha importante função na regulação cardiorrespiratória e RTN. Os neurônios presentes no RTN e que expressam o gene phox2b, têm uma sensibilidade intrínseca ao pH, assim como um subconjunto do NTS. Uma perda em torno de 70% dos neurônios do RTN, pode ser parcialmente responsável pela hipoventilação noturna sustentada, uma possível solução para a hipoventilação poderia ser uma estimulação farmacológica ou uma ativação seletiva dos neurônios NTS, uma vez que estes continuaram intactos após uma estimulação seletiva quimiogenética, potencializando a ventilação pulmonar basal<sup>19</sup>.

O objetivo dessa revisão é analisar o papel das mutações no gene phox2b na etiologia da síndrome da hipoventilação central congênita, bem como investigar a relação intrínseca entre essa síndrome e o estresse oxidativo.

## MÉTODO

Para a realização desta revisão bibliográfica foi utilizada base de dados do Centro Nacional de Informações sobre Biotecnologia (NCBI), que engloba plataformas como: PubMed, PMC, OMIM, SciELO, Wiley, Elsevier, Springer e a revista científica Nature. Foram selecionados artigos experimentais, artigos de revisão e de relato de caso. Foram utilizadas as seguintes palavras-chaves: congenital central *hypoventilation syndrome*; SHCC; Síndrome de Ondine; *phox2b*; *mutation*; *polyalanine expansion*; neuroblastoma; gene; fibrilis, utilizando-se os operadores booleanos *OR* e *AND*.

Determinou-se um período de busca entre os anos de 2011 e 2022, utilizando artigos científicos em inglês e francês.

## RESULTADO E DISCUSSÃO

### **Mutações no gene *phox2b* e sua relação com a SHCC**

Aproximadamente 90% dos pacientes portadores da SHCC são heterozigotos para duplicações triplas *in-frame* no exon 3, e apresentam mutação de expansão de repetição de polialanina (PARM), ou seja, estende a sequência de alanina para 33, quando o normal são 20 desses aminoácidos. Os outros 10% dos casos podem ser causados por mutação de repetição não polialanina (NPARM) que incluem *missense*, *nonsense* ou *frameshift* e, geralmente está associado a um fenótipo mais grave. Tratando-se agora das mutações que ocorrem na maioria dos casos, a gravidade do fenótipo

respiratório é diretamente proporcional ao alongamento da sequência de alaninas. Calcula-se que 25% dos PARMs são herdados dos pais com mosaicismo somático ou mutação constitutiva, e os 75% restantes provêm de novas mutações durante a espermatogênese<sup>15,20-22</sup>.

Recentemente foi relatada uma nova mutação em um paciente com SHCC grave, depois de ter realizado o sequenciamento completo do exoma, foi detectada uma mutação heterozigótica c.676\_677insG no exon 3 do phox2B, essa mutação resultou em uma proteína com 358 aminoácidos com uma sequência C-terminal alterada. Já nos leucócitos da mãe do paciente, foi encontrado um mosaicismo de baixo grau para essa mutação. Este caso trata-se de uma mutação *frameshift*, e até o momento foram relatadas 31 mutações desse tipo. Entretanto, quando falamos em mutação *frameshift* 2, foram relatados 15 casos, que se tratava da inserção de um ou mais triplets ou a deleção de dois ou mais triplets. Esta mutação causa haploinsuficiência funcional, por conta da diminuição da expressão da proteína mutante e da toxicidade celular por conta de um efeito negativo dominante<sup>23</sup>.

Há relato de uma família de quatro membros com três gerações de uma mutação do gene phox2B c.245C> T, sendo essa uma mutação *missense* no exon 2<sup>24</sup>. Essa mutação causa a troca de uma citosina por timina na posição 245 do nucleotídeo, mudando o aminoácido no códon 82 de prolina para leucina. Nesta família, o fenótipo da doença apresenta-se de forma menos grave, sem síndrome de Hirschsprung ou

tumores da crista neural, há herança autossômica dominante, penetrância incompleta e variabilidade no fenótipo. O primeiro indivíduo a apresentar a mutação obteve um mosaicismo de baixo nível, o que pode explicar porque essa mutação aconteceu pela primeira vez neste paciente. Além do mais, uma reação em cadeia da polimerase quantitativa constatou que nesse indivíduo a carga do alelo mutante era de 16,7%, evidenciando que aproximadamente 33% das células sanguíneas periféricas nucleadas eram heterozigotas para esta mutação<sup>20</sup>.

Em um estudo de caso, relatou-se que mutações no gene *phox2b* em pacientes relativamente assintomáticos, podem se manifestar mais tarde durante a vida, sendo necessário o acompanhamento das funções cardíacas e respiratórias desses pacientes, além de serem devidamente alertados em relação a distúrbios ventilatórios que podem ser induzidos a partir de infecções respiratórias, álcool e anestesia. Também é importante o rastreamento de pais relativamente assintomáticos com mutações nesse gene que tiveram filhos com SHCC, uma vez que neste caso foi visto uma mutação 20/27 PARM *phox2b* em adulto<sup>24</sup>.

Descreveu-se recentemente uma família maltês-caucasiana de três gerações com fenótipo respiratório/*Hirschsprung* com a primeira mutação N-PARM com padrão autossômico dominante de herança e penetrância variável no local de *splice* descrito. Após o sequenciamento do *phox2b*, revelou-se uma nova variante do sítio doador de *splice* heterozigótica c.241 + 2delT no

exon 1, tal mutação provoca a interrupção do local doador de splice de tipo selvagem canônico ocasionando em um local de splice não funcional com um efeito prejudicial na estrutura da proteína<sup>22</sup>. Outra mutação rara foi relatada em uma criança com 4 anos de idade que apresentava insuficiência respiratória hipercápnica grave, onde pôde ser identificada uma introdução heterozigótica de uma adenina na posição 23 (c.23dupA), ocasionando a ação de um códon de parada prematuro (p.Y8X) no éxon 1<sup>13</sup>.

No Japão, foi realizada a correlação entre fenótipo-genótipo de 92 pacientes. A análise molecular detectou que 86 pessoas tinham PARMs, dentre elas havia casos de 25, 26, 27 e >30 PARMs, e seis indivíduos possuíam seis NPARMs diferentes, sendo elas: c.590delG, c.866InsG, c.609\_616del8, c.678\_693dup16, c.733\_762dup30 e c.941\_945del5; onde as últimas quatro, respectivamente, são mutações novas. Observou-se polidrâmnio em três casos e doze bebês nasceram deprimidos. Entre os pacientes com 25 mutações de expansão de repetição de polialanina, os homens foram afetados três vezes mais em comparação com as mulheres, além disso 12 pacientes, em um total de 19, exibiram hipoventilação no período neonatal, oito manifestaram graus de deficiência intelectual e os outros sete desenvolveram hipoventilação no período infantil ou na infância. Os 73 pacientes restantes tinham 26 ou mais PARMs ou NPARMs, e apresentaram hipoventilação aparente durante o período neonatal. A idade média de diagnóstico foi de um mês, entretanto houve uma discrepância de 4 meses

na idade do diagnóstico entre os casos com 25 PARM e os outros genótipos<sup>15</sup>.

Outro estudo feito posteriormente analisou 133 pacientes com SHCC sendo que 12 desses carregavam 11 mutações diferentes não-PARM (NPARM) e 7 deles apresentaram mutações com manifestações clínicas severas: além de terem hipoventilação durante o período neonatal, a maioria também teve doença de Hirschsprung (HSCR) - com exceção das mutações c.620\_633del14 e c.663\_711del49 - e um paciente teve tumor benigno no mediastino com a mutação c.609\_616del8. Ou seja, os fenótipos dos pacientes talvez possam variar dependendo do efeito da proteína mutante, vejamos alguns exemplos: a perda da função de uma mutante phox2b de células da crista do intestino, podem resultar em HSCR, pois o phox2b é importante para a regulação transcricional do RET (rearraged during transfection), o principal gene desta doença; mutações no phox2b associadas ao neuroblastoma podem enfraquecer a inativação do SOX10, tendo o potencial de resultar em tumores, uma vez que este gene está relacionado com o controle de proliferação celular<sup>25</sup>.

## **Relação do estresse oxidativo com a SHCC**

Com relação ao estresse oxidativo, ânions como superóxido ( $O_2^-$ ), peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) e radical hidroxila ( $OH^-$ ) podem ser produzidos durante o transporte de elétrons na mitocôndria, uma vez que o oxigênio é reduzido gerando espécies reativas de oxigênio (EROs).

Portanto, quando ocorre um estresse oxidativo, ou seja, um desequilíbrio entre a produção e eliminação de EROs, o DNA, RNA, proteínas e lipídios podem sofrer danos, como fragmentação do DNA e mal funcionamento do sistema de reparo do DNA<sup>26</sup>.

Recentemente, um estudo foi o primeiro a evidenciar o aumento de espécies reativas de oxigênio (EROs) em pacientes com a Síndrome da Hipoventilação Congênita<sup>27</sup>. Nesse estudo, observou-se que o nível de estresse oxidativo avaliando a produção de EROs intracelular nas populações de leucócitos e eritrócitos. Nos pacientes com SHCC, houve uma elevação considerável nos valores de EROs em comparação com o grupo controle (EROs de linfócitos:  $1219 \pm 356$  versus  $595 \pm 73$  unidades de fluorescência relativa - RFU -,  $p < 0,0001$ , d de Cohen 1,54; EROs de monócitos:  $2795 \pm 868$  versus  $1145 \pm 189$  RFU,  $p < 0,0001$ , d de Cohen 1,67; EROs de granulócitos:  $3641 \pm 1087$  versus  $1365 \pm 196$  RFU,  $p < 0,0001$ , d de Cohen 1,83). Tais resultados foram confirmados pela quantificação de EROs ( $590 \pm 58$  versus  $270 \pm 31$ ,  $p < 0,0001$ , d de Cohen 3,23)<sup>27</sup>.

Em uma pesquisa abordando a doença de Parkinson, comprovou-se que o estresse oxidativo mobiliza vias de sinalização pró-apoptótica intracelulares que ocasiona a degeneração de neurônios envolvidos na respiração, incluindo neurônios que expressam phox2b. Experimentos de *Western Blot* nos neurônios do RTN e no Núcleo do Trato Solitário Comissural (NTSc) evidenciaram que devido ao estresse oxidativo houve a ativação de cascadas apoptóticas

pela ASK1 e, consequentemente a ativação da proteína p38 que está envolvida na sinalização de apoptose, além disso ocorreu um desbalanço nos níveis de Bax e Bcl-2 favorecendo a morte celular programada de neurônios no RTN e NTS que expressam o fator de transcrição phox2b<sup>28</sup>.

Tais estudos evidenciam um indício da relação do estresse oxidativo com a mutação no gene phox2b na síndrome da hipoventilação central congênita, entretanto há muito a ser esclarecido sobre quais mecanismos levam ao aumento das EROs nesses pacientes. Contudo, esses resultados demonstram que é possível adotar medidas para tentar melhorar as condições de vida de indivíduos com deficiências respiratórias, como a SHCC, tornando compreensível a adoção de possíveis medidas terapêuticas com o uso de antioxidantes do ponto de vista farmacológico, ou com técnicas envolvendo microRNAs do ponto de vista farmacogenômico, além da estimulação de um estilo de vida saudável que incluem a prática de exercícios físicos e alimentação adequada para amenizar os danos dos distúrbios oxidativos nos pacientes e, até reverter com o uso de terapias os déficits respiratórios presentes na SHCC<sup>27,28</sup>.

Vale ressaltar que atualmente, uma abordagem multiprofissional pode otimizar o tratamento da SHCC, desde a infância até a vida adulta. Essa equipe pode ser composta por pneumologista, médico do sono, psicólogo do sono, otorrinolaringologista, cardiologista, oncologista, geneticista, gastroenterologista, dentre outros profissionais para acompanhamento individual do caso. Dessa forma, é

possível que o paciente tenha os melhores resultados possíveis, aumentando sua sobrevida e proporcionando melhor qualidade de vida<sup>29</sup>.

## CONCLUSÃO

A SHCC é uma condição complexa que envolve mutações no gene phoxB e resulta em disfunção respiratória. As mutações do tipo PARMs são prevalentes, representando cerca de 90% dos casos, enquanto as mutações NPARMs são menos comuns, porém mais graves e variáveis em sua apresentação clínica. Este estudo elucidou os mecanismos subjacentes à complexidade da SHCC. Observou-se que mutações como *frameshift* e inserção/deleção de *triplets* nas NPARMs revelam novos aspectos moleculares. Além disso, o mosaicismo genético, caracterizado por mutações heterozigóticas, demonstra a diversidade da doença. Novas variantes mutacionais, como mutações em sítios doadores de splice (c.241+2delT) e introdução de códon de parada prematuro (c.23dupA), ampliam o espectro mutacional e mostram uma correlação entre PARMs e NPARMs com diversas manifestações clínicas, como apneia neonatal, deficiência intelectual e tumores.

A SHCC também pode estar associada ao aumento de espécies reativas de oxigênio (EROs). O estresse oxidativo resultante dessas EROs pode ativar vias de sinalização pró-apoptóticas intracelulares, levando à degeneração de neurônios envolvidos na respiração, incluindo aqueles que

expressam o gene phox2b. Esse processo também causa danos no DNA, RNA, lipídios e proteínas.

Portanto, a compreensão das mutações e dos mecanismos moleculares subjacentes ao desenvolvimento da SHCC, somado ao entendimento do aumento de EROs para o desenvolvimento da doença, pode contribuir para a identificação de novos tratamentos e para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes, além de minimizar a ocorrência de casos subdiagnosticados.

## REFERÊNCIAS

1. Wu J, Cappelli P, Bouvier J, Goulding M, Arber S, Fortin G. A V0 core neuronal circuit for inspiration. *Nat Commun* 2017;8:1-12. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00589-2>
2. Wang S, Shi Y, Shu S, Guyenet PG, Bayliss DA. Phox2b-Expressing Retrotrapezoid Neurons Are Intrinsically Responsive to H<sup>+</sup> and CO<sub>2</sub>. *J Neurosci* 2013;33:7756-61. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5550-12.2013>
3. Ruffault P-L, D'Autreux F, Hayes, Nomaksteinsky M, Autran S, Fujiyama T, et al. The retrotrapezoid nucleus neurons expressing Atoh1 and Phox2b are essential for the respiratory response to CO<sub>2</sub>. *eLife* 2015;4:1-25. <https://doi.org/10.7554/eLife.07051>
4. Abbott SBG, Stornetta RL, Coates MB, Guyenet PG. Phox2b-Expressing Neurons of the Parafacial Region Regulate Breathing Rate, Inspiration, and Expiration in Conscious Rats. *J Neurosci* 2011;31:16410-22. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3280-11.2011>
5. Onimaru H, Ikeda K, Kawakami K. Postsynaptic mechanisms of CO<sub>2</sub> responses in parafacial respiratory neurons of newborn rats. *J Physiol* 2012;590:1615-24. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.222687>
6. Sandoval RL, Zaconeta CM, Margotto PR, Cardoso MTO, França EMS, Medina CTN, et al. Síndrome de hipoventilação central congênita associada à doença de Hirschsprung: relato de caso e revisão de literatura. *Rev Paul Ped* 2016;34:374-8. <https://doi.org/10.1016/j.rpped.2015.10.009>
7. Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Ceccherini I, Keens TG, Loghmanee DA, Trang HTT. Édition française de la Déclaration officielle de politique clinique de l'American Thoracic Society (ATS) sur le syndrome d'hypoventilation alvéolaire centrale congénitale. Bases génétiques, diagnostic et prise en charge. *Rev Mal Resp* 2013;30:706-33. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2013.03.007>

- 8.Trang H, Bourgeois P, Cheliout-Heraut F. Neurocognition in Congenital Central Hypoventilation Syndrome: influence of genotype and ventilation method. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15:1-9. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01601-7>
- 9.Bittencourt LRA, Pedrazzoli M, Yagihara F, Luz GP, Garbuio S, Moreira GA, et al. Late-onset, insidious course and invasive treatment of congenital central hypoventilation syndrome in a case with the Phox2B mutation: case report. *Sleep Breath* 2011;16:951-5. <https://doi.org/10.1007/s11325-011-0614-x>
- 10.Bachetti T, Duca MD, Monica MD, Grappone L, Scarano G, Ceccherini I. Recurrence of CCHS associated PHOX2B poly-alanine expansion mutation due to maternal mosaicism. *Ped Pulmonol* 2013;49:45-7. <https://doi.org/10.1002/ppul.22790>
- 11.Bygarski E, Paterson M, Lemire EG. Extreme intra-familial variability of congenital central hypoventilation syndrome: a case series. *J Med Case Rep* 2013;7:1-5. <https://doi.org/10.1186/1752-1947-7-117>
- 12.Ramanantsoa N, Hirsch MR, Thoby-Brisson M, Dubreuil V, Bouvier J, Ruffault PL, et al. Breathing without CO<sub>2</sub> Chemosensitivity in Conditional Phox2b Mutants. *J Neurosci* 2011;31:12880-8. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1721-11.2011>
- 13.Magalhães J, Madureira N, Medeiros R, Fernandes PC, Oufadem M, Amiel J, et al. Late-onset congenital central hypoventilation syndrome and a rare PHOX2B gene mutation. *Sleep Breath* 2014;19:55-60. <https://doi.org/10.1007/s11325-014-0996-7>
- 14.Trang H, Samuels M, Ceccherini I, Frerick M, Garcia-Teresa MA, Peters J, et al. Guidelines for diagnosis and management of congenital central hypoventilation syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15:1-21. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01460-2>
- 15.Shimokaze T, Sasaki A, Meguro T, Hasegawa H, Hiraku Y, Yoshikawa T, et al. Genotype-phenotype relationship in Japanese patients with congenital central hypoventilation syndrome. *J Hum Genet* 2015;60:473-7. <https://doi.org/10.1038/jhg.2015.65>
- 16.Binmanee A, Alfadhel A, Alzamil N, Albanyan S, Alammar M. Congenital Central Hypoventilation Syndrome Presenting with Seizures. *Cureus* 2020;12:1-6. <https://doi.org/10.7759/cureus.6680>
- 17.Bachetti T, Bagnasco S, Piumelli R, Palmieri A, Ceccherini I. A Common 3'UTR Variant of the PHOX2B Gene Is Associated With Infant Life-Threatening and Sudden Death Events in the Italian Population. *Front Neurol* 2021;12:1-9. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.642735>
- 18.Lascio S. D, Belperio D, Benfante R, Fornasari D. Alanine Expansions Associated with Congenital Central Hypoventilation Syndrome Impair PHOX2B Homeodomain-mediated Dimerization and Nuclear Import. *J Biol Chem* 2016;291:13375-93. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.679027>
- 19.Fu C, Shi L, Wei Z, Yu H, Hao Y, Tian Y, et al. Activation of Phox2b-Expressing Neurons in the Nucleus Tractus Solitarii Drives Breathing in Mice. *J Neurosci* 2019;39:2837-46. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2048-18.2018>

- 20.Kasi AS, Jurgensen TJ, Yen S, Jun SS, Keens TG, Perez IA. Three-Generation Family With Congenital Central Hypoventilation Syndrome and Novel PHOX2B Gene Non-Polyalanine Repeat Mutation. *J Clin Sleep Med* 2017;13:925-7. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6670>
- 21.Pirone L, Caldinelli L, Di Lascio S, Di Girolamo R, Di Gaetano S, Fornasari D, et al. Molecular insights into the role of the polyalanine region in mediating PHOX 2B aggregation. *Febs J* 2019;286:2505-21. <https://doi.org/10.1111/febs.14841>
- 22.Pace NP, Bardon MP, Borg I. A respiratory/Hirschsprung phenotype in a three-generation family associated with a novel pathogenic PHOX2B splice donor mutation. *Mol Genet Genomic Med* 2020;8:1-7. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1528>
- 23.Ye G, Han D, Jiang Y, Wang Z, Zhou Y, Lin X, et al. A Novel c.676\_677insG PHOX2B Mutation in Congenital Central Hypoventilation Syndrome. *J Clin Sleep Med* 2019;15:509-13. <https://doi.org/10.5664/jcsm.7688>
- 24.Kasi AS, Kun SS, Keens TG, Perez IA. Adult With PHOX2B Mutation and Late-Onset Congenital Central Hypoventilation Syndrome. *J Clin Sleep Med* 2018;14:2079-81. <https://doi.org/10.5664/jcsm.7542>
- 25.Sasaki A, Kishikawa Y, Imaji R, Fukushima Y, Nakamura Y, Nishimura Y, et al. Novel PHOX2B mutations in congenital central hypoventilation syndrome. *Ped Inter* 2019;61:393-6. <https://doi.org/10.1111/ped.13812>
- 26.Silva CT, Jasiulionis MG. Relação entre estresse oxidativo, alterações epigenéticas e câncer. *Cienc Cult* 2014;66:38-42. <http://dx.doi.org/10.21800/S0009-67252014000100015>
- 27Degl'innocenti D, Becatti M, Peruzzi M, Fiorillo C, Ramazzotti M, Nassi N, et al. Systemic oxidative stress in congenital central hypoventilation syndrome. *Eur Respir J* 2018;52:1801497. <https://doi.org/10.1183/13993003.01497-2018>
- 28.Falquetto B, Thieme K, Malta MB, Rocha KC, Tuppy M, Potje SR, et al. Oxidative stress in the medullary respiratory neurons contributes to respiratory dysfunction in the 6-OHDA model of Parkinson's disease. *J Physiol* 2020;598:5271-93. <https://doi.org/10.1113/JP279791>
- 29.Kasi AS, Li H, Harford KL, Lam HV, Mao C, Landry AM, et al. Congenital Central Hypoventilation Syndrome: optimizing care with a multidisciplinary approach. *J Multidiscip Healthc* 2022;15:455-69. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S284782>