

Síndrome de hipoventilación central congénita e hiperinsulinismo

Congenital central hypoventilation syndrome and hyperinsulinism

Estefanía Moratalla Jareño¹, Cristina Armero Bujaldón¹, Raquel Segovia Ortí¹, Francisco de Borja Osona Rodríguez de Torres², Marta Mínguez Vinardell³, María Caimari Jaume¹

¹ Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitari Son Espases. Palma de Mallorca, Baleares (España)

² Neumología Pediátrica. Hospital Universitari Son Espases. Palma de Mallorca, Baleares (España)

³ Endocrinología Pediátrica. Hospital comarcal de Inca. Inca, Baleares (España)

Resumen

El síndrome de hipoventilación central congénita es una patología poco frecuente de causa genética que cursa con disregulación del sistema nervioso autónomo. Suele presentarse en época neonatal, y la patología respiratoria es la que orienta el diagnóstico.

Describimos el caso de un paciente con hiperinsulinismo congénito que presenta hipoglucemias graves de inicio neonatal, previamente diagnosticado de síndrome de Ondina al presentar hipoventilación central. No presenta afectación autonómica en otros niveles.

El tratamiento precoz de las hipoglucemias, junto con la monitorización continua de la glucemia intersticial, es muy importante en estos pacientes para prevenir posibles complicaciones, como alteraciones del neurodesarrollo o crisis convulsivas.

Palabras clave: Síndrome de hipoventilación central congénita, Hipoglucemia, Hiperinsulinismo congénito

Abstract

Congenital central hypoventilation syndrome is an unusual genetic disorder with dysregulation of the autonomic nervous system. It usually presents in the neonatal period, with respiratory pathology being the guiding factor in the diagnosis.

We describe the case of a patient with congenital hyperinsulinism who presented severe neonatal-onset hypoglycaemia. He was previously diagnosed with Ondine Syndrome after presenting central hypoventilation. There was no autonomic involvement at other levels.

Early treatment for hypoglycaemia together with continuous interstitial blood glucose monitoring is important in these patients to prevent possible complications such as neurodevelopmental disorders or seizures.

Key words: Congenital central hypoventilation syndrome, Hypoglycaemia, Congenital hyperinsulinism

Correspondencia:

Estefanía Moratalla Jareño
Endocrinología Pediátrica
Hospital Universitari Son Espases,
Carretera de Valldemossa, 79,
07120, Palma de Mallorca, Baleares, España
E-mail: estefania_mj@hotmail.com
E-mail: emoratalla@ssib.es

Introducción

El síndrome de Ondina, descrito por primera vez en 1970 por Mellins et al ⁽¹⁾, es una patología caracterizada por cursar con hipoventilación central congénita secundaria a un trastorno del sistema nervioso central, en el cual el control autonómico de la respiración está ausente o resulta deficitario. Este sín-

drome también puede asociar otras manifestaciones debido a la disfunción del sistema nervioso autónomo, como la enfermedad de Hirschsprung o tumores de la cresta neural.

La incidencia de esta patología se estima entre 1/148.000 a 1/200.000 recién nacidos vivos ⁽²⁾. Esta incidencia se extrae fundamentalmente de mutaciones en *PHOX2B*, y siendo la expansión de polialanina en el exón 3 la alteración más frecuente. La forma de herencia es autosómica dominante, con penetrancia variable, con presentación *de novo* en la mayoría de los casos. La vía por la que la mutación a este nivel causa las alteraciones descritas en este síndrome sigue siendo objeto de estudio. Recientemente se han descrito alteraciones en *MYO1H* y *LBX1* en el pequeño porcentaje de pacientes que no presentan mutación en *PHOX2B* ⁽²⁾.

El hiperinsulinismo, que, aunque infrecuente, puede formar parte del síndrome, es la causa más frecuente de hipoglucemia grave y persistente en la época neonatal y en la infancia temprana. Los pacientes afectados requieren necesidades altas de glucosa (>8-10 mg/kg/minuto), y muestran concentraciones inapropiadamente altas de insulina y bajas de cuerpos cetónicos y ácidos grasos libres.

Dada la baja prevalencia, describimos el caso de un neonato varón a término diagnosticado de síndrome de Ondina que asocia hiperinsulinismo a nivel endocrinológico.

Caso clínico

Neonato de 5 semanas de vida que ingresa en la unidad de cuidados intensivos pediátricos procedente de un hospital de nivel 2 por sospecha de síndrome de hipoventilación central congénita. Como antecedentes personales, se trata de un recién nacido a término de 39 semanas y 5 días de edad gestacional con un peso en el nacimiento de 3.080 g (p24; -0,73 desviaciones estándar [DE]), longitud de 51 cm (p67; 0,44 DE) y perímetro cefálico de 35 cm (p53; 0,09 DE). Es fruto de un parto eutócico y una gestación controlada de padres no consanguíneos. El cribado del primer trimestre y la prueba de O'Sullivan son normales. El cultivo vaginorrectal es negativo. La serología para Chagas es positiva; rubéola, inmune; toxoplasma, lúes, virus de la hepatitis B y virus de la inmunodeficiencia humana, negativas.

La puntuación APGAR es de 5 al minuto de vida y de 9 a los 10 minutos; el pH del cordón, 7,18, lo que requiere estimulación superficial. Se realiza amniorraxis artificial 37 minutos antes del parto, con salida de líquido amniótico claro de cantidad normal. Expulsa meconio en la sala de partos. Recibe

profilaxis ocular y antihemorrágica con vitamina K intramuscular. Inicia lactancia materna en la sala de partos. El grupo ABO del recién nacido es O, Rh positivo, Coombs directo negativo.

Como antecedentes familiares, es hijo de madre de 36 años de edad, natural de Bolivia, residente en España desde 12 años antes del parto; detección de Chagas, asintomática. Fue intervenida de timpanoplastia de tipo IV con mastoidectomía del oído derecho que presenta perforación timpánica residual e hipoacusia mixta. Como antecedentes obstétricos, presenta historia previa de cinco gestaciones (tres nacidos vivos y dos interrupciones voluntarias del embarazo). El padre tiene 36 años y está sano. El hermano de 3 años está en seguimiento por infección congénita por *Trypanosoma cruzi*. El hermano de 12 años está sano. La abuela materna refiere síncope no filiados en la juventud y defunción durante la gestación, de causa desconocida. No hay antecedentes de enfermedades neurológicas en la familia ni otros antecedentes familiares de interés.

A los 3 días de vida, ingresa en la unidad de neonatología del hospital de origen por hipoactividad, hipoglucemias asintomáticas y problemas en la alimentación con succión pobre. Durante su ingreso destaca la presencia de apnea-hipopneas con desaturaciones durante el sueño que inicialmente remontan fácilmente con mínima estimulación. Ante un cuadro de hipotonía y desaturaciones, se realiza cribado infeccioso y metabólico previo al inicio de antibioterapia empírica con ampicilina y gentamicina intravenosas. Presenta radiografía de tórax, bioquímica de líquido cefalorraquídeo, hemograma, y coagulación normales, sin elevación de reactantes de fase aguda. El hemocultivo, el cultivo de líquido cefalorraquídeo, el urinocultivo, el citomegalovirus en la orina, la PCR de virus herpes simple y enterovirus en la sangre son negativos, por lo que se retira la antibioterapia a los siete días. El cribado para la transmisión congénita de *Trypanosoma cruzi* es negativo. Se realiza cribado metabólico en la sangre, la orina y el líquido cefalorraquídeo sin hallazgos patológicos.

Progresivamente, las apneas se hacen más profundas y continuadas, y se conecta de forma intermitente a gafas nasales de alto flujo y posteriormente a presión continua sobre la vía aérea nasal sin presentar distrés respiratorio y con gasometrías normales. Se completa la valoración con ecografía cerebral, fondo de ojo, resonancia magnética cerebral, electromiografía, electroencefalograma, y potenciales evocados auditivos y visuales, que no muestran alteraciones patológicas.

A los 14 días de vida, coincidiendo con episodio de acidosis respiratoria grave, precisa conectarse a

ventilación no invasiva con dos niveles de presión durante el sueño, manteniéndose en los períodos de vigilia asintomático, sin distrés ni realización de apneas. En la exploración neurológica se objetiva anisocoria con respuesta lenta a la luz, pupila izquierda miótica de manera intermitente, sin estrabismo ni sequedad ocular. Ante esta clínica se sospecha síndrome de hipoventilación central congénita como etiología, y se solicita estudio genético. Se completa el estudio con Holter de 48 horas, ecocardiograma y catecolaminas en la orina, que no muestran alteraciones destacables.

Se deriva a un hospital terciario, se monitoriza la saturación de oxígeno y dióxido de carbono (CO₂) transcutáneo y se realizan gasometrías de control. Presenta un patrón respiratorio normal en vigilia, con saturaciones de oxígeno y gasometrías normales, sin necesidad de soporte. Durante el sueño precisa conexión a ventilación no invasiva y presenta buena adaptación, sin requerir oxigenoterapia suplementaria. Se completa el estudio con ecografía y tomografía axial computarizada de la región torácica, fibrobroncoscopia y test de deglución guiado por endoscopia, que no muestran hallazgos patológicos. En el estudio genético se detecta un alelo normal de 20 repeticiones (GCN) y un alelo patológico de 31 repeticiones en el gen *PHOX2B* compatible con síndrome de hipoventilación central congénita.

A nivel metabólico presenta hipoglucemias leves asintomáticas los primeros días de vida, que se normalizan con fluidoterapia y alimentación enteral (aporte máximo de hidratos de carbono de 7 mg/kg/minuto), lo que permite la retirada de la fluidoterapia intravenosa a los 5 días de vida. Precisa completar las tomas mediante sonda orogástrica por escasa succión e hipoactividad. Presenta mejoría clínica progresiva, por lo que a los 22 días de vida se le puede retirar la sonda y completa todas las tomas por succión mediante lactancia mixta con curva de peso adecuada.

A los 2 meses de vida realiza de nuevo hipoglucemias graves, por lo que se extrae analítica que muestra resultados compatibles con hiperinsulinismo: niveles de insulina de 9,5 mUI/mL (0,34-5,84); péptido C, 7,91 ng/mL (0,20-2,44)⁽³⁾; 3-hidroxi butirato, 0,099 mmol/L (0,024-0,715) con glucemia central de 28 mg/dL (70-110) y cuerpos cetónicos negativos. El resto del estudio hormonal extraído en hipoglucemia muestra: cortisol, de 1,30 µg/dL (0,80-16,60); hormona de crecimiento, 2,13 ng/mL (0,05-7,40); hormona estimulante de la tiroides, 3,31 µUI/mL (0,73-4,77); y tiroxina libre, 1,13 ng/dl (0,89-1,70). El estudio metabólico es normal, con un perfil de ácidos orgánicos en la orina, acilcarnitinas y aminoácidos en el plasma sin alteraciones patológicas. Se realiza una resonancia magnética

nuclear abdominal en la que no se observan hallazgos patológicos.

Presenta un hábito deposicional normal sin signos de Hirschsprung ni otras alteraciones a nivel digestivo.

Se monitoriza la glucemia intersticial de manera continua con DEXCOM G4. El paciente es manejado con nutrición enteral continua con aportes de hidratos de carbono de hasta 19 mg/kg/minuto y diazóxido en dosis máxima de 7,5 mg/kg/día, que se suspende a los 6 meses de edad por efectos secundarios (hirsutismo y retención hídrica) a pesar de conseguir una respuesta efectiva. Precisa tratamiento con hidrocortisona y espironolactona, y se cambia posteriormente a furosemida, requiriendo aportes de sodio de 1,5 mEq/kg/día por tendencia a hiponatremia. Tras la suspensión de diazóxido se realiza un control de las glucemias mediante aportes de hidratos de carbono por alimentación enteral continua, sin iniciar otro fármaco. Se coloca gastrostomía percutánea a los 4 meses de edad por necesidad de alimentación enteral continua por sonda para mantener las glucemias en el rango de seguridad. A los 5 meses de vida, ante la mejoría clínica, es dado de alta de la unidad de cuidados intensivos pediátricos y permanece en planta de hospitalización una semana más antes del alta hospitalaria, para asegurar un adecuado manejo de la apneas y del control glucémico por parte de sus cuidadores.

Antes del alta se instruye a la familia en el manejo de la ventilación mecánica no invasiva, los cuidados de gastrostomía, el manejo de la monitorización continua de la glucemia intersticial y las maniobras de reanimación cardiopulmonar básica.

A los 2 años de edad presenta empeoramiento en el control glucémico de predominio nocturno, a pesar de pauta nutricional con ingesta de hidratos de carbono de manera fraccionada y nutrición enteral continua nocturna mediante gastrostomía. Se decide inicio de octreótido subcutáneo en dosis inicial 5 µg/kg/día cada 8 horas con buena respuesta y cambio de monitor continuo de glucemias a DEXCOM G6. (Figura 1). Ha precisado subir la dosis para el control óptimo hasta una dosis máxima de 20 µg/kg/día cada 6 horas, manteniendo los controles glucémicos estables con menor aportes de hidratos de carbono, normalizando el peso, el índice de masa corporal y el índice de masa triponderal (IMT) sin afectación de la talla. (Figuras 2 y 3). Se muestra la evolución en los valores de glucemia central, insulina y péptido C con la introducción y la retirada de los distintos fármacos (Figura 4).

En el momento actual, a los 3 años de edad, la somatometría es: peso, 15 kg (p53; 0,09 DE); talla:

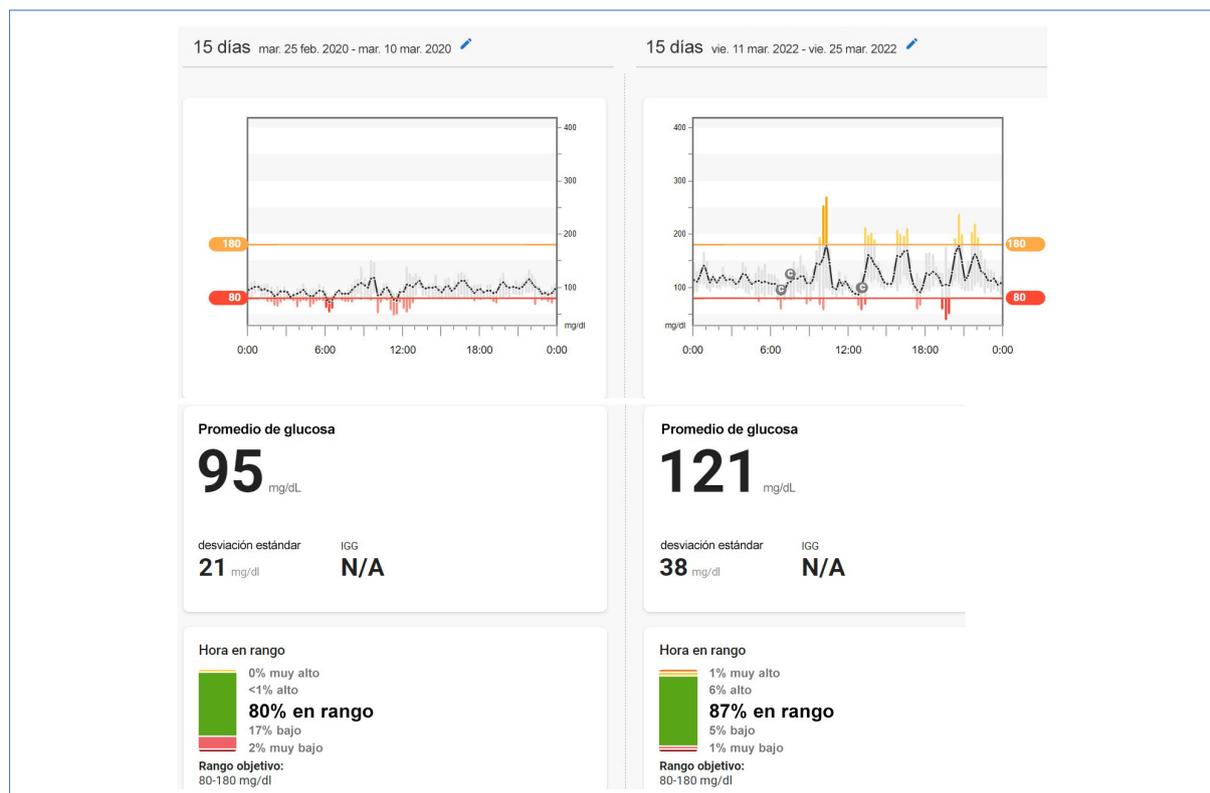


Figura 1. Monitorización continua de glucemia intersticial. Descarga de monitorización continua de glucemia intersticial DEXCOM G6. Plataforma CLARITY. Comparativa de 15 días previos y 15 días tras el inicio de tratamiento con octreótido subcutáneo.

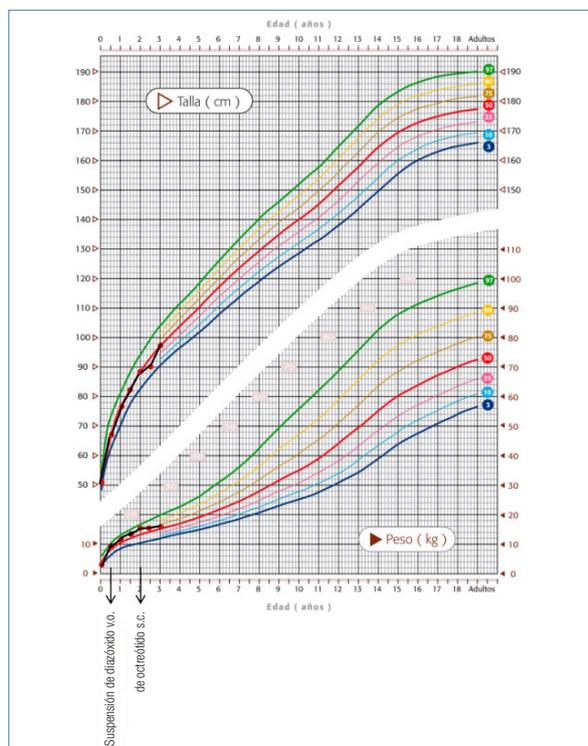


Figura 2. Somatometría. Peso y talla, percentiles. Estudio transversal Barcelona 1995-2017. © Antonio Carrascosa, Diego Yeste, Mónica Fernández-Cancio, María Clemente, Antonio Moreno, todos los derechos reservados.

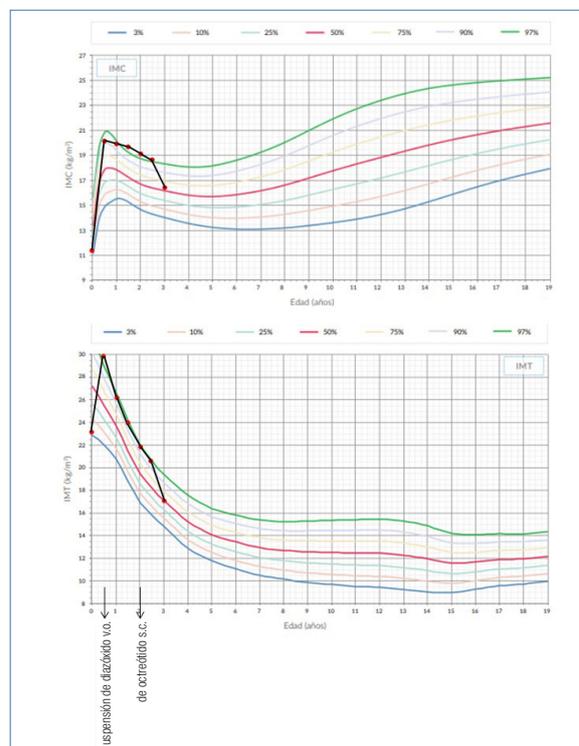


Figura 3. Somatometría. Índice de masa corporal (IMC) e índice de masa triponderal (IMT). Estudio transversal Barcelona 1995-2017. © Antonio Carrascosa, Diego Yeste, Mónica Fernández-Cancio, María Clemente, Antonio Moreno, todos los derechos reservados.

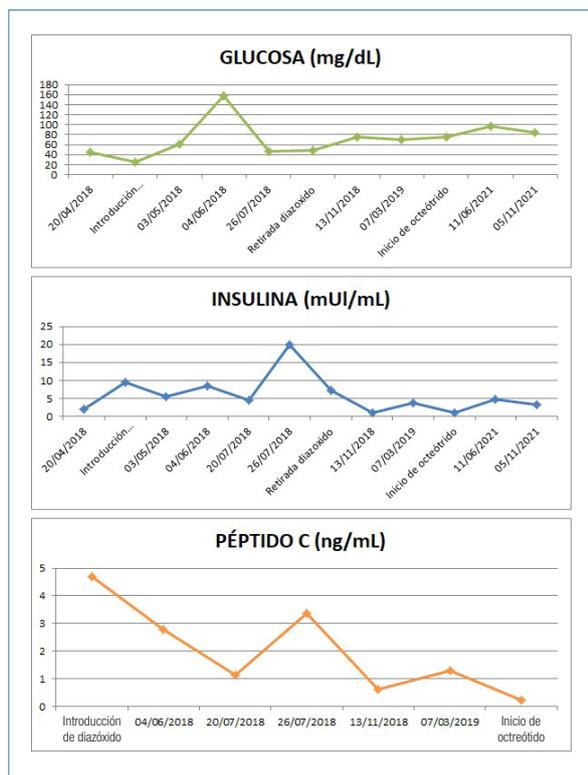


Figura 4. Glucosa (A). Insulina (B). Péptido C (C). Evolución en los valores de glucemia central, insulina y péptido C, y relación con la introducción y retirada de diazóxido e inicio de octreótido.

92,5 cm (p22; -0,79 DE); índice de masa corporal: 17,53 Kg/m² (p77, 0,76 DE); y una superficie corporal: 0,62 m². Tablas Estudio Crecimiento Español 2010. Sigue precisando de nutrición enteral continua nocturna junto con tratamiento con octreótido subcutáneo, pero se puede retirar la nutrición enteral continua diurna manteniendo glucemias en rango. No ha presentado efectos adversos a la medicación. No se ha objetivado alteración de la función tiroidea ni de la función hormonal en otros niveles.

A nivel respiratorio precisa de ventilación no invasiva durante la noche. No presenta otras patologías asociadas al síndrome como enfermedad de Hirschprung, dismotilidad esofágica o tumores malignos del sistema nervioso simpático. Los marcadores en la sangre y la orina (enolasa, ferritina, L-lactato deshidrogenasa y catecolaminas en una micción), las ecografías abdominales y las radiografías torácicas seriadas no presentan hallazgos patológicos. El estudio cardiológico es normal.

Acude a centro de atención temprana, logopedia, psicóloga y fisioterapia desde el momento del alta. A nivel del desarrollo psicomotor, consigue deambulación libre a los 17 meses y lenguaje expresivo propositivo a los 12 meses. Actualmente presenta

comprensión adecuada de ítems verbales para su edad. Comprende y obedece órdenes. Contacta con la mirada. No presenta alteraciones a nivel conductual. No tiene síncope, procesos convulsivos, ni espasmos del sollozo. No presenta déficits auditivos. Come de manera autónoma y no presenta episodios de atragantamiento. En la región bucal presenta caries de evolución tórpida que ha precisado la extracción de los incisivos y caninos, lo que dificulta la masticación de los alimentos.

En la exploración oftalmológica persiste anisocoria con respuesta lenta a la luz a expensas de la pupila izquierda, que es miótica.

Discusión y conclusiones

Debido a la afectación multisistémica en los pacientes con síndrome de Ondina, es importante realizar un seguimiento no sólo a nivel respiratorio, sino también a nivel cardiovascular, digestivo, oftalmológico, metabólico y endocrinológico. Hay que recalcar la necesidad de cribado de tumores de la cresta neural (3-5%). En este último caso es importante tener en cuenta tanto la edad como el genotipo del paciente a la hora de determinar el riesgo de presentar tumores. Tanto el neuroblastoma, el ganglioblastoma y los ganglioneuromas tienen una mayor prevalencia en *PHOX2B* con expansión larga de polialanina y mutaciones en genes diferentes a *PHOX2B*.

En cuanto al seguimiento por especialidades, a nivel respiratorio la hipoventilación central, presente por definición en todos los pacientes, precisa soporte ventilatorio durante toda la vida. Aunque menos frecuente, es preciso realizar cribado de posibles complicaciones a nivel cardiovascular, ya que se han descrito arritmias y desregulación de la presión arterial en estos pacientes (4). Desde el punto de vista digestivo, hasta el 13-20% de los casos pueden asociarse a enfermedad de Hirschprung, dismotilidad esofágica o reflujo gastroesofágico. A nivel oftalmológico, se ha estimado que el 46-92% de los casos pueden cursar con defectos pupilares y presentar una anormal respuesta a la luz, exotropía con convergencia insuficiente y ptosis palpebral. Es importante nombrar a nivel neurológico la posible presencia de crisis convulsivas, síncope y espasmos del sollozo. La mitad de los pacientes precisan de refuerzo escolar, lo que subraya la importancia de una intervención temprana en estos pacientes y la optimización del manejo respiratorio y glucémico a la hora de conseguir un correcto neurodesarrollo.

A nivel endocrinológico, el hiperinsulinismo puede formar parte del espectro clínico del síndrome de Ondina, en el que se conoce que existe una disfun-

ción del sistema nervioso autónomo. Debido a que la regulación en la secreción de insulina se realiza bajo control autonómico, pueden aparecer hipoglucemias asociadas a aumento de la secreción de insulina, y se han descrito previamente ^(2,5-8). La normofunción de las células pancreáticas podrían verse afectadas por su inervación, simpática y parasimpática. El sistema parasimpático se encarga de aumentar los niveles de insulina, mientras que el sistema simpático aumenta los de glucagón. Esta disautonomía también provoca una alteración en la regulación de la homeostasis de la glucosa y los cuerpos carotídeos, dado que éstos contienen células neuroendocrinas que se encargan de mantenerla ⁽⁷⁻⁹⁾. De igual manera, la alteración de la motilidad intestinal, como en el síndrome de Dumping, ocasiona un aumento en la variabilidad glucémica, y aparecen en este caso las hipoglucemias precedidas de un pico hiperglucémico ⁽⁹⁾.

Además, la dopamina β-hidroxilasa es coexpresada y regulada por *PHOX2B*, y tiene relación con los niveles de adrenalina y noradrenalina ⁽⁵⁾. Una menor expresión de los niveles de dopamina produce una disminución de la inhibición del tono simpático ^(7,9).

Por todo ello, el hiperinsulinismo debe descartarse en los pacientes que presenten hipoglucemias. Su incidencia podría estar infraestimada, dado que el diagnóstico clínico es difícil en el neonato y entrañando todavía más dificultad en los pacientes con síndrome de hipoventilación central congénita, donde la disautonomía podría atenuar los síntomas de hipoglucemia ⁽⁶⁾. Dada la dificultad diagnóstica, algunos de estos pacientes fueron diagnosticados tras una crisis convulsiva debida a hipoglucemia ⁽¹⁰⁾. Por tanto, hay que recalcar la importancia del manejo de estos pacientes e incidir en la ventaja del uso de la monitorización continua de glucemia intersticial, sobre todo en aquellos pacientes que presenten un mayor riesgo de presentar hipoglucemias. El tratamiento en estos casos es fundamentalmente nutricional y puede asociar fármacos como el diazóxido o el octreótido.

Dentro de la patología endocrinológica, también se ha sido descrito, aunque con menor prevalencia, la talla baja asociada a déficit de la hormona de crecimiento ^(11,12) e hipertiroidismo primario ⁽¹³⁾.

Respecto al tratamiento, todavía no disponemos de un fármaco curativo encargado de suplir el defecto molecular. Está basado en asistencia ventilatoria y manejo multidisciplinar ⁽²⁾.

Conocer la mutación puede ayudar a predecir la evolución de los pacientes y permite el consejo genético a los familiares. Los pacientes con los fenotipos más graves, que suelen asociar disfunción del sistema

nervioso autónomo, son lo que generalmente tiene un mayor número de repeticiones de polialanina ⁽⁹⁾.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Referencias bibliográficas

1. Mellins, RB, Balfour, HH, Turino, GM, & Winters, RW. Failure of automatic control of ventilation (Ondine's curse): report of an infant born with this syndrome and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*, 1970; 49: 487-504.
2. 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: 252.
3. García Cuartero B, García Lacalle C, Jiménez Lobo C, González Vergaz A, Calvo Rey C, Alcázar Villar MJ, et al. Índice HOMA y QUICKI, insulina y péptido C en niños sanos. Puntos de corte de riesgo cardiovascular [The HOMA and QUICKI indexes, and insulin and C-peptide levels in healthy children. Cut off points to identify metabolic syndrome in healthy children]. *An Pediatr (Barc)* 2007; 66: 481-90.
4. Trang H, Girard A, Laude D, Elghozi JL. Short-term blood pressure and heart rate variability in congenital central hypoventilation syndrome (Ondine's curse). *Clin Sci (Lond)* 2005; 108: 225-30.
5. Hennewig U, Hadzik B, Vogel M, Meissner T, Goecke T, Peters H, et al. Congenital central hypoventilation syndrome with hyperinsulinism in a preterm infant. *J Hum Genet* 2008; 53: 573-7.
6. Marics G, Amiel J, Vatai B, Lódi C, Mikos B, Tóth-Heyn P. Autonomic dysfunction of glucose homeostasis in congenital central hypoventilation syndrome. *Acta Paediatr* 2013; 102: e178-80.

7. Hopkins E, Stark J, Mosquera RA. Central congenital hypoventilation syndrome associated with hypoglycemia and seizure. *Respir Med Case Rep* 2016; 20: 75-6.
8. Gelwane G, Trang H, Carel JC, Dauger S, Léger J. Intermittent hyperglycemia due to autonomic nervous system dysfunction: a new feature in patients with congenital central hypoventilation syndrome. *J Pediatr* 2013; 162: 171-6.e2.
9. Musthaffa YM, Goyal V, Harris MA, Kapur N, Leger J, Harris M. Dysregulated glucose homeostasis in congenital central hypoventilation syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2018; 31: 1325-33.
10. Farina MI, Scarani R, Po' C, Agosto C, Ottonello G, Benini F. Congenital central hypoventilation syndrome and hypoglycaemia. *Acta Paediatr* 2012; 101: e92-6.
11. Trang H, Dehan M, Beaufilets 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.
12. Ottonello G, Ceccherini I, Gastaldi R, et al. Congenital central hypoventilation syndrome and growth delay due to growth hormone deficiency [abstract]. Paper presented at Second International Symposium on CCHS, París, Francia, 15-16 de febrero de 2002.
13. Fox DA, Weese-Mayer DE, Wensley DF, Stewart LL. Hyperthyroidism hidden by congenital central hypoventilation syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015; 28: 705-8.
14. Guerrero-Fernández J, González Casado I. Manual de diagnóstico y terapéutica en endocrinología pediátrica. 1 ed. Madrid: Ergon; 2018.
15. Katz ES, McGrath S, Marcus CL. Late-onset central hypoventilation with hypothalamic dysfunction: a distinct clinical syndrome. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29: 62-8.
16. Ste Marie L, Palmiter RD. Norepinephrine and epinephrine-deficient mice are hyperinsulinemic and have lower blood glucose. *Endocrinology* 2003; 144: 4427-32.