The paired-like homeobox 2B (*PHOX2B*) gene and respiratory control

Mark W. Crawford, MBBS

Received: 22 August 2011 / Accepted: 12 September 2011 / Published online: 19 October 2011
© Canadian Anesthesiologists' Society 2011

Consider for a moment a typical sequence at the end of surgery — administration of general anesthetic agents is discontinued, neuromuscular blockade is reversed, and the patient's lungs are ventilated mechanically until the patient awakens and regains spontaneous ventilation. This sequence occurs daily in many thousands of patients recovering from anesthesia worldwide. It is often taken for granted that spontaneous ventilation will return during the transition from unconsciousness to the awake state. Indeed, with judicious timing of the discontinuation of anesthetic agents, opioid analgesics, and neuromuscular blocking agents, the return of spontaneous ventilation usually occurs within minutes of the end of surgery. In this issue of the *Journal*, Mahfouz *et al.*¹ present a case in stark contrast to the typical sequence of events. Theirs is an uncommon case of prolonged postoperative apnea in a previously well six-year-old girl who underwent dental extractions under general anesthesia and who eventually needed a tracheostomy and long-term mechanical ventilatory support. While reading this intriguing report, the reader can't help but contemplate several possible causes for the postoperative hypoventilation; however, one by one, these are all ruled out in the initial hours or days after surgery. Evidence for the definitive diagnosis is presented only towards the end of the report — a mutation of the paired-like homeobox 2B (*PHOX2B*) gene consistent with a diagnosis of congenital central hypoventilation syndrome (CCHS) or, more precisely, late-onset CCHS (LO-CCHS), considering the age of the patient. This report gives us pause, and on reflection,

we are reminded that a functional central respiratory neural network is essential for the return of spontaneous ventilation after general anesthesia.

Congenital central hypoventilation syndrome is characterized by alveolar hypoventilation resulting from a failure of central ventilatory control.² The clinical hallmarks of CCHS are: 1) central respiratory depression (occurring mostly during non-REM sleep when ventilation is chemoreflex-dependent); 2) an absent ventilatory response to CO₂; and 3) absent primary lung, cardiovascular, metabolic, or neuromuscular disease or identifiable brainstem lesion.^{2,3} The defective autonomic control of ventilation is evident in the neonatal period, presenting as persistent apnea despite an increase in arterial CO₂ tension. With maturation, infants may develop a pattern of regular ventilation during wakefulness, but central apnea persists during sleep. Thereafter, the severity of the hypoventilation ranges from mild apnea during sleep with rhythmic ventilation during wakefulness to severe apnea during sleep and hypoventilation even during wakefulness. Late-onset CCHS presents after the neonatal period, typically with a relatively mild phenotype, and the syndrome may be precipitated by factors such as a severe respiratory infection or exposure to sedative drugs or general anesthesia,⁴ as described by Mahfouz *et al.*

Although the respiratory dysfunction is pathognomonic of CCHS, the disease represents a complex dysautonomia that has a myriad of presentations attributable to a generalized autonomic nervous system dysregulation (ANS). These presentations include disturbances in the cardiac rhythm, transient asystole, decreased heart rate variability, diminished cardiovascular compensatory mechanisms, altered pain perception, and abnormal thermoregulation.² An association with neurocristopathies—Hirschsprung's disease (intestinal aganglionosis) in 20% of cases and

M. W. Crawford, MBBS (✉)
Department of Anesthesia and Pain Medicine, Hospital for Sick Children, University of Toronto, Room 2212 J, 555 University Avenue, Toronto, ON M5G 1X8, Canada
e-mail: mark.crawford@sickkids.ca

sympathetic nervous system tumours in 5–10% of cases (neuroblastoma and ganglioneuroma)⁴ — is further clinical evidence of ANSD.

Interest in CCHS began with the seminal report by Mellins *et al.* in 1970.⁵ The ensuing decades saw a growing interest in clinical research into this unique disease, the recognition of an association with ANSD, familial recurrence data that pointed to a genetic etiology, and the discovery by Amiel *et al.*⁶ in 2003 of the disease-defining gene, *PHOX2B*.

Mutations of *PHOX2B* are now considered diagnostic for the disease. The *PHOX2B* gene is located at chromosome 4p12 and comprises three exons that encode a 314-amino acid protein that has two polyalanine repeat sequences in the C-terminus, the larger of which is comprised of 20 alanine residues⁷ (genotype denoted as 20/20, representing the number of alanine residues on each normal allele). Heterozygous polyalanine repeat expansion mutations (PARMs) at the 20-alanine stretch in exon 3, leading to as many as 24–33 alanine residues on the affected allele (4–13 additional alanine residues), are the most frequent mutations (over 90% of cases).⁴ The length of expansion determines the phenotype—the longer the expansion the more severe the hypoventilation and the greater the number of ANSD symptoms.^{8,9} The late-onset disease described by Mahfouz *et al.* occurs in patients with relatively short expansions consisting of five (more frequently) or four additional alanine residues (genotypes 20/25 and 20/24, respectively). Individuals with these genotypes have the mildest phenotype and rarely require continuous mechanical ventilation. Conversely, longer PARMs (genotypes 20/26 to 20/33) are associated with a more severe respiratory phenotype and Hirschsprung Disease. Individuals with genotypes 20/27 to 20/33 commonly require continuous mechanical ventilation.

The majority of PARMs occur *de novo*. Less than 10% of cases are familial and demonstrate autosomal dominant inheritance from parents with somatic mosaicism for the polyalanine-expanded mutation. Polyalanine repeat expansion mutation genotypes 20/25 and 20/24 may be inherited as dominant with incomplete penetrance. Accordingly, family members of probands with these variably penetrant mutations may carry the same mutation without overt symptoms, and as Mahfouz *et al.* point out, they should undergo genetic testing. A *PHOX2B* screening test is available that detects and sizes the polyalanine repeat expansion sequence (www.genetests.org).

Non-polyalanine repeat mutations (NPARMs) are less frequent and include predominantly heterozygous, frame-shift, nonsense, or missense mutations, which typically arise *de novo*. These mutations are associated with a severe respiratory phenotype and a propensity for sympathetic nervous system tumours.¹⁰ However, a few NPARMs do

produce the milder phenotype seen with PARM genotypes 20/25 or 20/24 presenting in childhood or adulthood.^{8,9}

That mutations of *PHOX2B* abrogate sensitivity to CO₂ implies the existence of a neuroanatomical site responsible for CO₂ sensitivity among Phox2b-expressing neurons. To test this hypothesis, Duvreuil *et al.* developed a mouse model of the disease using a knock-in approach that introduced a 7-alanine expansion to the 20-residue polyalanine tract in exon 3,¹¹ the most frequent human mutation. At birth, heterozygous offspring of transmitting chimeras showed slow shallow and irregular breathing patterns compared with wild-type littermates; they also displayed total absence of any ventilatory response to CO₂ and died from central apnea within a few hours. Post-mortem studies of the cellular loci affected by the *PHOX2B* expansion mutation revealed a severe and apparently selective loss of medullary Phox2b-expressing interneurons in the retrotrapezoid nucleus (RTN)/parafacial region of the rostral medulla. Tonic excitatory drive from these neurons (among other sources) is essential for the rhythmicity of the respiratory central pattern generator (CPG) that drives respiratory motoneurons.¹² Indeed, the RTN contains neurons that are vigorously activated by CO₂/pH.^{13,14} Further molecular characterization of these Phox2b-expressing neurons showed that they are glutamatergic, non-catecholaminergic, non-cholinergic, and express neurokinin1 receptors (NK1R), supporting previous work linking NK1R-expressing neurons to central chemoreception.¹⁵ It is unclear whether the missing Phox2b-expressing neurons of the RTN are themselves chemosensors or obligate intermediates that transfer information from chemosensors to respiratory centres in the medulla¹⁶; nonetheless, the overwhelming evidence supports that Phox2b-expressing neurons are essential for normal rhythmic respiratory drive and chemosensitivity.

In humans, peripheral chemoreceptor function and ventilatory responses to hypercapnia and hypoxia were studied in children with CCHS; however, as no *PHOX2B* genotyping was performed in these early studies, genotype/phenotype correlations cannot be made, and based on the phenotypes described, the results may apply only to mild forms of the disease.^{17,18}

Identification of *PHOX2B* as the disease-defining gene in CCHS was not obtained by serendipity; rather, *PHOX2B* was known to be a determinant of several anatomical structures that are crucial to the control of breathing and function of the autonomic nervous system. These structures include noradrenergic centres, such as the locus ceruleus and A5, which are thought to modulate respiratory rhythm; the carotid body, which is chemosensory in blood and sends excitatory input to the RTN; the petrosal ganglion, which innervates the carotid body; the nodose ganglion (the central relay of pulmonary stretch receptors); and the

nucleus of the solitary tract (nTS).¹⁶ In contrast to the RTN, these Phox2b-expressing structures are preserved in heterozygous Phox2b^{27Ala/+} mutant mice. Also preserved is the well-studied pre-Bötzinger complex, a cluster of Phox2b-negative interneurons in the ventrolateral medulla, which is considered to be another major contender for a site that is essential for regular rhythmic ventilation. The *PHOX2B* gene is considered a master gene regulating the expression of other genes required for the development of the autonomic nervous system, such as dopamine-beta-hydroxylase and tyrosine hydroxylase genes that encode enzymes required for catecholamine biosynthesis.⁸ Mutations of *PHOX2B* have been associated with decreased transcription of these genes.

Mechanisms underlying the observed irreversible anesthesia-induced cessation of breathing during sleep in LO-CCHS are unknown. Recent neurophysiological studies may help to provide direction for future studies to elucidate how anesthetics alter the central neural networks that generate rhythmic breathing in LO-CCHS. Lazarenko *et al.* studied the effect of inhalational anesthetics on Phox2b-expressing neurons located in the RTN of the rodent brainstem.¹⁹ The authors reported that isoflurane profoundly activated RTN neurons (marked increase in action potential frequency) independently of CO₂ level via at least two ionic mechanisms — potentiation of an Na⁺-dependent inward current and inhibition of a pH-sensitive background K⁺ current. They proposed that this robust activation of Phox2b-expressing RTN neurons by inhalational anesthetics could partially offset other well-known and more generalized anesthetic inhibitory effects within the CPG,²⁰ thereby maintaining breathing under anesthesia when other motor systems are completely inhibited. Assuming these results are relevant to humans, might decreased Phox2b-expression in CCHS result in diminished anesthetic neuronal activation and unopposed and irreversible inhibition of the chemoreceptor drive that is most evident during sleep when ventilation is chemoreflex-dependent? Future studies to test this intriguing hypothesis might yield an improved understanding of the mechanisms whereby general anesthesia affects the homeostatic control of breathing, and they might help to define the relative safety of different general anesthetics in CCHS.

In summary, there have been remarkable advances in recent years in our understanding of the genetic basis of CCHS and the physiological role of *PHOX2B*. Although CCHS is rare and few anesthesiologists will encounter a case in their career, the knowledge gained from the study of this interesting disease is pertinent to our everyday practice. Clinical studies on the etiology of CCHS have led to the discovery of a causal role of the *PHOX2B* gene mutation. Studies of this mutation in the mouse have uncovered insights into normal respiratory control, and in

particular, they highlight the essential role of Phox2b-expressing neurons in providing central chemoreceptor drive to the respiratory system. Neurophysiological studies indicate that these same neurons are strongly activated by anesthetics, and this activation may act to oppose more widespread anesthetic inhibition on respiratory drive. It is fascinating to hypothesize that decreased expression in CCHS of the very respiratory neurons activated by anesthetic drugs leads to loss of excitatory input to respiratory centres and unopposed anesthetic-induced inhibition that could result in the clinical scenario presented by Mahfouz *et al.*¹

Le gène *PHOX2B* (*paired-like homeobox 2B*) et le contrôle de la respiration

Pensez un instant à une séquence typique à la fin d'une chirurgie : on interrompt l'administration des agents provoquant l'anesthésie générale, le bloc neuromusculaire est neutralisé, et les poumons du patient sont ventilés mécaniquement jusqu'à ce que le patient se réveille et que la ventilation spontanée reprenne. Cette séquence est vécue quotidiennement par des milliers de patients récupérant après une anesthésie dans le monde entier. On prend souvent pour acquis que la ventilation spontanée reprendra pendant la transition de l'état inconscient à l'état éveillé. En effet, si l'on gère bien le moment de l'interruption des agents anesthésiques, des analgésiques opioïdes et des curares, le retour de la ventilation spontanée survient en général au cours des minutes qui suivent la fin de la chirurgie. Dans ce numéro du *Journal*, Mahfouz *et coll.*¹ présentent un cas en contradiction totale avec la séquence typique d'actions normalement entreprises. Ces auteurs présentent le cas unique d'une fillette de six ans, précédemment en bonne santé, qui a souffert d'apnée postopératoire prolongée après avoir subi des extractions dentaires sous anesthésie générale et qui a, finalement, eu besoin d'une trachéostomie et d'un soutien respiratoire mécanique à long terme. À la lecture de ce compte-rendu, le lecteur ne peut que s'interroger sur les diverses causes possibles de l'hypoventilation postopératoire; toutefois, ces causes ont toutes été, l'une après l'autre, écartées dans les premiers jours suivant la chirurgie. Les données probantes permettant de poser un diagnostic définitif ne sont présentées que vers la fin du compte-rendu : il s'agit d'une mutation du gène *PHOX2B* (*paired-like homeobox 2B*), ce qui correspond à un diagnostic de syndrome d'hypoventilation alvéolaire centrale congénitale (SHACC) ou, plus précisément, à un SHACC à début tardif (SHACC-DT), si l'on tient compte de l'âge de la patiente. Ce compte-rendu

nous donne à réfléchir, et nous rappelle qu'un réseau neuronal respiratoire central fonctionnel est essentiel pour que la ventilation spontanée reprenne après une anesthésie générale.

Le syndrome d'hypoventilation alvéolaire centrale congénitale se caractérise par une hypoventilation alvéolaire provoquée par un défaut du contrôle central de la ventilation.² Les signes cliniques d'un SHACC sont : 1) une dépression respiratoire centrale (survenant surtout pendant le sommeil lent, lorsque la ventilation dépend des chémoréflexes); 2) l'absence de réponse ventilatoire au CO₂; et 3) l'absence d'une maladie pulmonaire, cardiovasculaire, métabolique ou neuromusculaire primaire, ou d'une lésion identifiable du tronc cérébral.^{2,3} Les problèmes de contrôle autonome de la ventilation sont évidents en période néonatale et se manifestent sous forme d'une apnée persistante malgré une augmentation de la pression artérielle de CO₂. Au fur et à mesure qu'ils grandissent, les nourrissons pourraient développer un rythme régulier de ventilation pendant l'état de veille, mais l'apnée centrale persiste pendant le sommeil. Par la suite, la gravité de l'hypoventilation va d'une apnée légère pendant le sommeil accompagnée d'une ventilation rythmique pendant l'état de veille à une apnée grave pendant le sommeil et une hypoventilation même pendant l'état de veille. Le SHACC à début tardif se manifeste après la période néonatale, en général avec un phénotype relativement léger, et le syndrome pourrait se manifester après des déclencheurs tels qu'une infection respiratoire grave, une exposition à des médicaments sédatifs ou à une anesthésie générale,⁴ comme c'est dans le cas décrit par Mahfouz *et coll.*

Bien que le dysfonctionnement respiratoire soit pathognomonique au SHACC, ce syndrome est une dysautonomie complexe qui se manifeste de nombreuses façons et qui est attribuable à un dérèglement généralisé du système nerveux autonome. Parmi ses diverses manifestations, citons des troubles au niveau du rythme cardiaque, une asystolie transitoire, une réduction de la variabilité de la fréquence cardiaque, une diminution des mécanismes de compensation cardiovasculaire, une perception altérée de la douleur et une thermorégulation anormale.² Une association avec des neurocristopathies – la maladie de Hirschsprung (aganglionose intestinale) dans 20 % des cas et les tumeurs du système nerveux sympathique dans 5-10 % des cas (neuroblastome et ganglioneurome)⁴ – constitue une preuve supplémentaire de dérèglement du système nerveux autonome.

Le compte-rendu extraordinaire de Mellins *et coll.*, publié en 1970, a titillé l'intérêt de la communauté médicale pour le SHACC.⁵ Au cours des décennies suivantes, on a assisté à un intérêt croissant pour la recherche clinique portant sur cette maladie extraordinaire, à la découverte d'une association avec un dérèglement du

système nerveux autonome, à des données de récurrence familiale indiquant une étiologie génétique et à la découverte, en 2003, par Amiel *et coll.*,⁶ du gène définissant cette maladie, le *PHOX2B*.

Les mutations du *PHOX2B* sont aujourd'hui considérées comme un outil diagnostique de la maladie. Le gène *PHOX2B* se situe sur le chromosome 4p12 et comprend trois exons qui encodent une protéine de 314 acides aminés, laquelle possède deux séquences répétées de polyalanine C-terminales, dont la plus longue est composée de 20 résidus d'alanine⁷ (un génotype dénoté comme 20/20, représentant le nombre de résidus d'alanine présent sur chaque allèle normal). Les mutations de l'expansion répétée de polyalanine hétérozygote (PARM) au niveau de l'extension 20-alanine dans l'exon 3, qui entraînent jusqu'à 24-33 résidus d'alanine sur l'allèle affecté (4-13 résidus d'alanine supplémentaires), sont les mutations les plus courantes (plus de 90 % des cas).⁴ La longueur de l'expansion détermine le phénotype – plus l'expansion est longue, plus l'hypoventilation sera grave et plus les symptômes de dérèglement du système nerveux autonome seront nombreux.^{8,9} La maladie à début tardif décrite par Mahfouz *et coll.* se manifeste chez des patients présentant des expansions relativement courtes et composées de cinq (le plus fréquent) ou quatre résidus supplémentaires d'alanine (soit les génotypes 20/25 et 20/24, respectivement). Les personnes possédant ces génotypes ont un phénotype relativement léger et ont rarement besoin de ventilation mécanique continue. À l'inverse, les PARM plus longs (soit les génotypes 20/26 à 20/33) sont associés à un phénotype respiratoire plus grave et à la maladie de Hirschsprung. Les personnes possédant les génotypes 20/27 à 20/33 ont fréquemment besoin de ventilation mécanique continue.

La majorité des PARM surviennent *de novo*. Moins de 10 % des cas sont familiaux et démontrent un mode de transmission autosomique dominant de parents présentant une mosaïque somatique pour la mutation étendue de polyalanine. Les génotypes présentant une mutation par expansion répétée de polyalanine 20/25 et 20/24 pourraient être transmis par hérédité dominante avec une pénétrance incomplète. Dès lors, les membres d'une famille de proposants possédant ces mutations à pénétrance variable pourraient être porteurs de la même mutation sans pour autant manifester de symptômes et, comme Mahfouz *et coll.* le soulignent, ils devraient subir des tests génétiques. Un test de dépistage du *PHOX2B* est disponible pour détecter et évaluer la taille de l'expansion de la séquence répétée de polyalanine (www.genetests.org).

Les mutations répétées n'impliquant pas de polyalanine (NPARM) sont moins répandues et comprennent des mutations principalement hétérozygotes, de déphasage, de non-sens ou de faux-sens, qui surviennent en général de

novo. Ces mutations sont associées à un phénotype respiratoire grave et à une propension aux tumeurs du système nerveux sympathique.¹⁰ Toutefois, quelques NPARM produisent le phénotype moins grave observé avec les génotypes PARM 20/25 ou 20/24, qui se manifeste pendant l'enfance ou l'âge adulte.^{8,9}

Le fait que les mutations de *PHOX2B* abrogent la sensibilité au CO₂ implique l'existence d'un site neuro-anatomique responsable de la sensibilité au CO₂ parmi les neurones exprimant le *PHOX2B*. Afin de tester cette hypothèse, Duvreuil *et coll.* ont mis au point un modèle de souris de la maladie à l'aide d'une approche 'knock-in' en introduisant une expansion de l'alanine 7 à la série de 20 résidus de polyalanine 20 dans l'exon 3,¹¹ la mutation humaine la plus répandue. À la naissance, la progéniture hétérozygote des chimères transmettrices a manifesté des cycles de respiration lents, peu profonds et irréguliers par rapport aux animaux issus de la même portée; ils ont également manifesté une absence totale de réponse ventilatoire au CO₂ et sont morts d'apnée centrale au bout de quelques heures. Des études post-mortem des sites cellulaires affectés par la mutation d'expansion du *PHOX2B* ont révélé une perte grave et apparemment sélective d'interneurones exprimant le *PHOX2B* dans la région du noyau rétrotrapézoïde (RTN) / parafacial de la moelle rostrale. Une stimulation excitatrice tonique provenant de ces neurones (entre autres sources) est essentielle à la rythmogénicité du CPG (*central pattern generator*) respiratoire qui stimule les neurones moteurs respiratoires.¹² En effet, le RTN contient des neurones qui sont puissamment activés par le CO₂/pH.^{13,14} Une caractérisation moléculaire plus poussée de ces neurones exprimant le *PHOX2B* a démontré qu'ils sont glutamatergiques, non catécholaminergiques, non cholinergiques et qu'ils expriment des récepteurs de la neurokinine-1 (NK1R), ce qui appuie les travaux antérieurs associant les neurones exprimant la NK1R à la chémoréception centrale.¹⁵ Nous ne savons pas si les neurones exprimant le *PHOX2B* manquants du RTN sont des chémorécepteurs eux-mêmes ou s'ils contraignent des intermédiaires qui transfèrent les informations des chémosenseurs aux centres respiratoires de la moelle¹⁶; néanmoins, une majorité des données probantes indiquent que les neurones exprimant le *PHOX2B* sont essentiels pour une stimulation respiratoire rythmique normale et la chémosensibilité.

Chez l'humain, la fonction chémoréceptrice périphérique et les réactions ventilatoires à l'hypercapnie et l'hypoxie ont été étudiées chez des enfants atteints de SHACC; toutefois, aucun génotypage du *PHOX2B* n'a été réalisé dans ces études précoces, par conséquent aucune corrélation entre génotype et phénotype ne peut être établie et, selon les phénotypes décrits, les résultats pourraient ne

s'appliquer qu'aux manifestations légères de la maladie.^{17,18}

L'identification du *PHOX2B* comme étant le gène définissant la maladie dans le SHACC n'a pas été le fruit du hasard; plutôt, on savait que le *PHOX2B* était un déterminant de plusieurs structures anatomiques essentielles au contrôle de la respiration et du fonctionnement du système nerveux autonome. Ces structures comprennent les centres noradrénergiques, comme le locus coeruleus et A5, dont on pense qu'ils modulent le rythme respiratoire; le corps carotidien, qui est sensible à la chimie du sang et envoie des signaux excitateurs au RTN; le ganglion pétreux, qui innerve le corps carotidien; le ganglion noueux (le relais central des récepteurs pulmonaires sensibles à l'étirement); et le noyau du tractus solitaire (nTS).¹⁶ À l'inverse du RTN, ces structures exprimant le *PHOX2B* sont préservées dans les souris mutantes hétérozygotes *Phox2b*^{27Ala/+}. Le complexe pré-Bötzinger, bien étudié, est également préservé; il s'agit d'un agrégat d'interneurones négatifs au *PHOX2B* situé dans la moelle ventrolatérale, que l'on considère comme un autre candidat majeur pour être un site essentiel à la ventilation rythmique régulière. Le gène *PHOX2B* est considéré comme un gène maître qui régule l'expression d'autres gènes nécessaires au développement du système nerveux autonome, comme les gènes de dopamine-bêta-hydroxylase et de tyrosine hydroxylase qui encodent les enzymes nécessaires à la biosynthèse des catécholamines.⁸ Les mutations du gène *PHOX2B* ont été associées à une réduction de la transcription de ces gènes.

Les mécanismes qui sous-tendent l'interruption irréversible de la respiration induite par l'anesthésie observée pendant le sommeil chez les patients atteints de SHACC-DT sont inconnus. Des études neurophysiologiques récentes pourraient aider à orienter les études futures afin d'élucider la façon dont les anesthésiques altèrent les réseaux neuronaux centraux qui génèrent la respiration rythmique dans les cas de SHACC-DT. Lazarenko *et coll.* ont étudié l'effet des anesthésiques inhalés sur les neurones exprimant le *PHOX2B* situés dans le RTN du tronc cérébral des rongeurs.¹⁹ Les auteurs rapportent que l'isoflurane active profondément les neurones du RTN (augmentation marquée de la fréquence des potentiels d'action) indépendamment du niveau de CO₂ via au moins deux mécanismes ioniques – soit la potentialisation d'un courant vers l'intérieur dépendant du Na⁺ et l'inhibition d'un courant potassique de fond sensible au pH. Ils proposent que cette activation énergétique des neurones exprimant le *PHOX2B* dans le RTN par les agents d'inhalation pourrait partiellement contrebalancer d'autres effets inhibiteurs des anesthésiques bien connus et plus généralisés dans le CPG,²⁰ maintenant ainsi la respiration sous anesthésie lorsque les autres systèmes moteurs sont complètement inhibés. En

présument que ces résultats s'appliquent à l'homme, une réduction de l'expression du *PHOX2B* dans le SHACC pourrait-elle provoquer une réduction de l'activation neuronale en présence d'anesthésique et une inhibition irréversible, sans opposition de la stimulation chémoréceptrice qui est la plus flagrante pendant le sommeil lorsque la ventilation dépend des chémoréflexes? À l'avenir, les études visant à tester cette hypothèse intrigante pourraient nous offrir une meilleure compréhension des mécanismes par lesquels l'anesthésie générale affecte le contrôle homéostatique de la respiration. En outre, elles pourraient nous aider à définir la sécurité relative des différents anesthésiques généraux dans les cas de SHACC.

En résumé, des progrès remarquables ont été accomplis ces dernières années au niveau de notre compréhension de la base génétique du SHACC et du rôle physiologique du *PHOX2B*. Bien que le SHACC soit rare et qu'il est probable que peu d'anesthésiologistes seront confrontés à un tel cas au cours de leur carrière, les connaissances acquises grâce à l'étude de cette maladie fascinante sont pertinentes à notre pratique quotidienne. Les études cliniques portant sur l'étiologie du SHACC ont permis de découvrir le rôle causal de la mutation du gène *PHOX2B*. Les études portant sur cette mutation chez la souris nous ont offert de nouvelles perspectives sur le contrôle respiratoire normal; en outre, ces études soulignent le rôle essentiel que jouent les neurones exprimant le *PHOX2B* pour fournir la stimulation chémoréceptrice centrale au système respiratoire. Les études neurophysiologiques indiquent que ces mêmes neurones sont puissamment activés par les anesthésiques, et que cette activation pourrait agir pour contrecarrer une inhibition anesthésique plus répandue sur la stimulation respiratoire. Il est fascinant de penser qu'une réduction de l'expression dans le SHACC des mêmes neurones respiratoires que ceux activés par les médicaments anesthésiques entraîne une perte de la stimulation excitatrice des centres respiratoires et une inhibition sans opposition induite par l'anesthésie qui pourrait ressembler au scénario clinique présenté par Mahfouz *et coll.*¹

Competing interests None declared.

References

1. Mahfouz AK, Rashid M, Khan MS, Reddy P. Late onset congenital central hypoventilation syndrome after exposure to general anesthesia. *Can J Anesth* 2011; 58. doi:10.1007/s12630-011-9590-7.
2. Anonymous. Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome: diagnosis and management. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 368-73.
3. Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Ceccherini I, et al. An official ATS clinical policy statement: congenital hypoventilation syndrome: genetic basis, diagnosis, and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 626-44.
4. Weese-Mayer DE, Rand CM, Berry-Kravis, et al. Congenital central hypoventilation syndrome from past to future: model for translational and transitional autonomic medicine. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44: 521-35.
5. Mellins RB, Balfour HH Jr, 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* 1970; 49: 487-504.
6. Amiel J, Laudier B, Attie-Bitach T, et al. Polyalanine expansion and frameshift mutations of the paired-like homeobox gene *PHOX2B* in congenital central hypoventilation syndrome. *Nat Genet* 2003; 33: 459-61.
7. Yokoyama M, Wantanabe H, Nakamura M. Genomic structure and functional characterization of NBPhox (PMX2B), a homeo-domain protein specific to catecholaminergic cells that is involved in second messenger-mediated transcriptional activation. *Genomics* 1999; 59: 40-50.
8. Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Zhou L, et al. Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome: analysis of genes pertinent to early autonomic nervous system embryologic development and identification of mutations in *PHOX2B*. *Am J Med Genet* 2003; 123: 267-78.
9. Matera I, Bachetti T, Puppo F, et al. *PHOX2B* mutations and polyalanine expansions correlate with the severity of the respiratory phenotype and associated symptoms in both congenital and late onset central hypoventilation syndrome. *J Med Genet* 2004; 41: 373-80.
10. Trochet D, Hong SJ, Lim JK, et al. Molecular consequences of *PHOX2B* missense, frameshift and alanine expansion mutations leading to autonomic dysfunction. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 3697-708.
11. Dubreuil V, Ramanantsoa N, Trochet D, et al. A human mutation in *Phox2b* causes lack of CO₂ chemosensitivity, fatal central apnea, and specific loss of parafacial neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 1067-72.
12. Feldman JL, Mitchell GS, Nattie EE. Breathing: rhythmicity, plasticity, chemosensitivity. *Annu Rev Neurosci* 2003; 26: 239-66.
13. Mulkey DK, Stornetta RL, Weston MC, et al. Respiratory control by ventral surface chemoreceptor neurons in rats. *Nat Neurosci* 2004; 7: 1360-9.
14. Dubreuil B, Thoby-Brisson M, Rallu M, et al. Defective respiratory rhythmogenesis and loss of central chemosensitivity in *Phox2b* mutants targeting retrotrapezoid nucleus neurons. *J Neurosci* 2009; 29: 14836-46.
15. Nattie EE, Li A. CO₂ dialysis in nucleus tractus solitarius region of rat increases ventilation in sleep and wakefulness. *J Appl Physiol* 2002; 92: 2119-30.
16. Goridis C, Dubreuil V, Thoby-Brisson M, Fortin G, Brunet JF. *Phox2b*, congenital central cerebral hypoventilation syndrome and the control of respiration. *Semin Cell Dev Biol* 2010; 21: 814-22.
17. Paton JY, Swaminathan S, Sargent CW, Keens TG. Hypoxic and hypercapnic ventilatory responses in awake children with congenital central hypoventilation syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 368-72.
18. Gozal D, Marcus CL, Shoseyov D, Keens TG. Peripheral chemoreceptor function in children with the congenital central hypoventilation syndrome. *J Appl Physiol* 1993; 74: 379-87.
19. Lazarenko RM, Fortuna MG, Shi Y, et al. Anesthetic activation of central respiratory chemoreceptor neurons involves inhibition of a THIK-1-like background K⁺ current. *J Neurosci* 2010; 30: 9324-34.
20. Koizumi H, Smerin SE, Yamanishi T, Moorjani BR, Zhang R, Smith JC. TASK channels contribute to the K⁺-dominated leak current regulating respiratory rhythm generation in vitro. *J Neurosci* 2010; 30: 4273-84.