

Síndrome de hipoventilación central

Congenital central hypoventilation syndrome

Jairo Alarcón, Juan P. Rojas, Diana K. Meneses, Ginna M. Ocampo, Pamela Patiño

RESUMEN

El Síndrome de Hipoventilación Central (SHC), conocido como Síndrome de Ondina, generalmente se presenta en el periodo neonatal y se caracteriza por hipoventilación alveolar en ausencia de enfermedades cardiopulmonares y neuromusculares. Se ha descrito que las mutaciones en el gen PHOX2B son las responsables de SHC. El principal objetivo del tratamiento del síndrome es asegurar una buena ventilación durante la vigilia y el sueño. Muchos de estos pacientes viven una vida plena.

Se presenta el caso de un paciente de cinco meses de edad con diagnóstico de SHC, el cual presentó episodios cianozantes y desaturaciones de oxígeno persistentes, con buena respuesta al manejo médico con metilfenidato.

PALABRAS CLAVES. Hipoventilación Central Alveolar, Genes, Anoxia, Hipercapnia (DeCS).

(Jairo Alarcón, Juan P. Rojas, Diana K. Meneses, Ginna M. Ocampo, Pamela Patiño. Síndrome de hipoventilación central. Acta Neurol Colomb 2013;29:209-214).

SUMMARY

Central Hypoventilation Syndrome (SHC), known as Ondine syndrome, usually occurs during the neonatal period, this entity is characterized by alveolar hypoventilation in the absence of cardiopulmonary and neuromuscular diseases. It has been reported in mutations of PHOX2B gene. The primary goal of treatment for the SHC is to ensure good ventilation during wakefulness and sleep. Many of these patients live a full life.

We report the case of a five-month-old baby diagnosed with SHC, which had episodes of persistent low oxygen saturations, with good response to medical treatment with methylphenidate.

KEY WORDS: Central Hypoventilation Syndrome, Anoxia, Genes, Hypercapnia (MeSH).

(Jairo Alarcón, Juan P. Rojas, Diana K. Meneses, Ginna M. Ocampo, Pamela Patiño Congenital central hypoventilation syndrome. Acta Neurol Colomb 2013;29:209-214).

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Hipoventilación Central (SHC) es un raro grupo de trastornos que pueden ser primarios, o secundarios, debido a anomalías del tallo cerebral como en el Arnold Chiari. En 2003, se descubrió que las mutaciones en el gen PHOX2B son las respon-

sables de SHC, así como de síntomas de disfunción autonómica debido al papel que juega en la migración de las células de la cresta neural (1). Secundaria a la hipoventilación, se presenta hipoxemia e hipercapnia; el diagnóstico temprano ayuda a la implementación de un adecuado soporte ventilatorio con el fin de mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Recibido: 13/02/13. Revisado: 14/03/13. Aceptado: 09/04/13.

Jairo Alarcón, Pediatra Intensivista. Docente Universidad Libre Seccional Cali, Colombia, Docente Universidad del Valle, Colombia. Juan P. Rojas, Pediatra. Docente Pontificia Universidad Javeriana Cali. Diana K. Meneses, Ginna M. Ocampo, Pamela Patiño, Estudiante, Programa de Medicina, Universidad Libre Seccional Cali.

Correspondencia: uanparojas@javerianacali.edu.co

Caso clínico

Se presenta el caso de un lactante menor con SHC que presentó sintomatología clínica y pruebas diagnósticas que confirmaron la enfermedad, se trató con metilfenidato obteniendo un resultado satisfactorio.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de 5 meses de edad, masculino, procedente del municipio de Cerrito, Departamento del Valle del Cauca, en Colombia, con antecedentes de síndrome epiléptico asociado a *kernicterus* por lo que recibió 3 exsanguíneo, transfusiones y síndrome convulsivo, en tratamiento con fenobarbital; con vacunación completa hasta los 4 meses.

Ingresó a la Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico (UCIPED) con cuadro clínico de una semana de evolución consistente en accesos de tos cianozante, acompañados de sialorrea, que llegan a episodios de apnea con saturaciones de oxígeno menores al 50%.

Al examen físico de ingreso se encontró paciente en malas condiciones generales con severo compromiso sistémico, cianótico, con ventilación a presión positiva con FiO₂ al 100%; con tensión arterial (TA) 104/55 mmHg, frecuencia cardíaca (FC) 144 latidos por minuto, frecuencia respiratoria (FR) 55 por minuto, temperatura de 36°C, saturación de oxígeno (SO₂) 93% con fracción inspirada de oxígeno (FIO₂) al 21%, somnoliento, poco reactivo, movilizaba las 4 extremidades, con pulgar cortical y sin signos de focalización. Un electroencefalograma (EEG) realizado antes de su hospitalización en UCIPED tuvo resultado negativo para actividad epileptogénica.

El paciente tuvo evolución clínica desfavorable, con episodios de apnea (mayores de 20 segundos) que se presentaban en momentos de llanto o eventos de tos, que aumentaban en frecuencia e intensidad, con un promedio de 8 episodios por día, llegando a SO₂ de 0%, requiriendo ventilación con presión positiva (VPP) y acompañado en ocasiones de bradicardia severa 10-20 latidos por minuto, requirió estimulación y dosis de adrenalina 0.02 mg/kg en dos oportunidades, con recuperación total de los signos vitales.

Adicionalmente presentó hipertonía permanente en extremidades y pulgar cortical. Los laboratorios se hallan en las tablas 1, 2 y 3; el ecocardiograma fue normal; la tomografía cerebral

simple y contrastada evidenció hipodensidad generalizada de sustancia blanca asociada a leucoencefalopatía, hallazgos de neuroimagen relacionado con antecedentes perinatales; resonancia magnética (RM) cerebral sin anormalidades y el electroencefalograma (Figura 1) anormal pues evidenció dos crisis de contracción muscular con apnea seguida de cianosis que cedieron con ventilación de presión positiva, también se observó actividad muscular y acentuación de voltaje; durante los periodos libres de apnea se observan ritmos simétricos de 4 a 7 Hz, lo que correspondió a disfunción cortical.

Con los datos clínicos y de laboratorio se consideró SHC, continuando con manejo con VPP según requerimientos y se inició manejo con metilfenidato 10 mg/día. Presentó evolución clínica satisfactoria y reducción de episodios de apnea, por lo que se dio salida con monitoreo de SO₂, tratamiento médico y educación a familiares sobre manejo domiciliario.

DISCUSIÓN

El SHC también conocido como Síndrome de Ondina, fue descrito por primera vez en 1970 por Robert Mellins y colaboradores, es una enfermedad que se presenta con poca frecuencia y se caracteriza por una hipoventilación alveolar y una disregulación autónoma de la ventilación (2), en ausencia de patología pulmonar, neuromuscular, neurológica central o cardíaca (3,4).

Los reportes de la literatura estiman que existen aproximadamente 300 casos de niños en todo el mundo. La edad de presentación generalmente es el periodo neonatal aunque se han reportado casos de aparición tardía. Generalmente los pacientes tienen una adecuada ventilación durante la vigilia e hipoventilan durante el sueño (NoREM) (5-7) y en casos más severos la hipoventilación se presenta durante el sueño y la vigilia (7, 8).

Se asocia con alteraciones genéticas (“neurocrestopatías”) (9), surgidas por defecto en la migración de las células de la cresta neural: neuroblastoma, ganglioneuroma y la enfermedad de Hirschsprung (EH) (6) y cursa con alteración del sistema nervioso vegetativo (9), manifestada principalmente por pobre respuesta a la hipercapnia y sensibilidad variable a la hipoxia. Se han encontrado familias con varios miembros afectados y desde el año 2003 se ha esta-

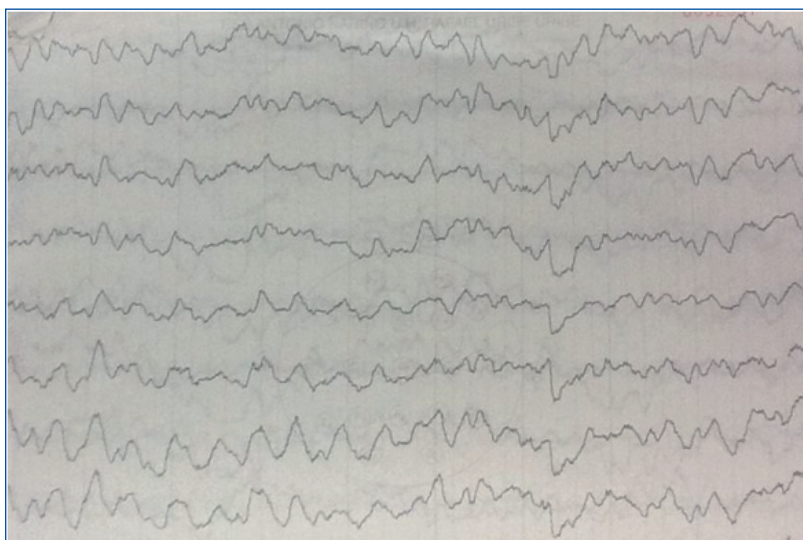


FIGURA 1.

ELECTROENCEFALOGRAMA. CRISIS DE CONTRACCIÓN MUSCULAR CON APNEA SEGUIDA DE CIANOSIS QUE CEDIÓ CON VENTILACIÓN DE PRESIÓN POSITIVA, DONDE SE OBSERVÓ ACTIVIDAD MUSCULAR Y ACENTUACIÓN DE VOLTAJE; DURANTE LOS PERIODOS LIBRES DE APNEA SE OBSERVAN RITMOS SIMÉTRICOS DE 4 A 7 Hz, LO QUE CORRESPONDIÓ A DISFUNCIÓN CORTICAL.

TABLA 1. REPORTE DE GASES ARTERIALES (1). INGRESO. ACIDOSIS RESPIRATORIA CON SEVERO TRASTORNO DE LA OXIGENACIÓN (2, 3). ACIDOSIS RESPIRATORIA HIPOXÉMICA CON MODERADO TRASTORNO DE LA OXIGENACIÓN. (4) EGRESO.

	Ingreso(1)	Día 2(2)	Día 9(3)	Día12(4)
pH	7.313	7.435	7.367	7.360
Pco2 (mmHg)	47.3	36.6	58.8	51.6
Po2 (mmHg)	53.0	123.0	125.4	91.5
Hco3 (mmol/L)	23.5	24.0	33	28.5
BE (mmol/L)	-2.8	-0.2	7.6	3.0
SO2 %	84.3	98.5	98.3	96.6
FIO2 %	50	40	40	40
PAFI	100	300	312	228

blecido mediante técnicas de biología molecular, la presencia en la gran mayoría de los pacientes afectados (67-97%) la mutación en el gen PHOX2b (1, 6, 10), en el cromosoma 4p12, que codifica para un factor de transcripción y juega un papel importante en la regulación de la migración celular en la cresta neural y el desarrollo del sistema nervioso autónomo (5), junto a otras mutaciones, entre ellas, el gen del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)

y alteración en las vías de transducción de señales que regulan el desarrollo de la cresta neural: la vía de RET y de la endotelina (EDN3), que puede causar tanto Enfermedad de Hirschsprung como SHC. La consecuencia en conjunto, es la alteración en los quimiorreceptores, con pobre respuesta compensatoria a la hipercapnia (7).

Las manifestaciones clínicas del SHC, se caracterizan por la disminución de los volúmenes

TABLA 2. CUADRO HEMÁTICO. ANEMIA MICROCÍTICA E HIPOCROMICA, TROMBOCITOSIS MODERADA.

	Ingreso	Día 2	Día 9	Día 12
Leucocitos (x10 ³ /ul)	11.38	10.08	12.16	15.98
Neutrófilos %	35.1	37.4	47.6	53.8
Linfocitos %	55.4	51.3	43.2	36.4
Hemoglobina (g/dl)	10.5	11.2	10.9	10.2
Hematocrito %	31	33.3	33.1	30.0
Volumen corpuscular medio	68	69.5	72.8	71.5
Concentración de Hemoglobina corpuscular media	34.0	33.7	33.0	33.9
Plaquetas (x10 ³ /ul)	532	467	387	377

TABLA 3. REPORTE DE QUÍMICA SANGUÍNEA. HIERRO SÉRICO BAJO, PCR A LOS DOCE DÍAS DE INGRESO ELEVADA, RESTO DE PARÁMETROS NORMALES.

	Ingreso	Día 2	Día 9	Día 12
Proteína C Reactiva (PCR) (mg/L)	0.03			38.03
Sodio (mmol/L)	139.1	136	138.5	143
Potasio (mmol/L)	4.47	4.21	3.82	4.70
Cloro (mmol/L)	106.9	100.4	105	106.7
Calcio (mg/dl)	9.27	10.17	9.34	9.43
Glicemia (mg/dl)	131			
Creatinina (mg/dl)	0.17			0.20
Nitrógeno ureico (mg/dl)	2.4			2.5
Hierro sérico (ug/dl)	37.20 bajo			
Fenobarbital (ug/ml)		20.32		
TSH (uIU/mL)		0.829		
T4 Total (ug/dl)		7.60		

corrientes y las frecuencias respiratorias monótonas cuando el paciente está en vigilia o dormido, aunque el más profundo episodio de hipoventilación alveolar ocurre principalmente al dormir, debido a un patrón irregular de la respiración; con bradipnea, cianosis o apnea. En el paciente presentado se evidenció sintomatología consistente en períodos de taquipnea, taquicardia, somnolencia y durante los episodios de apnea presentó bradicardia severa

y contracciones musculares. Como consecuencia de esta hipoventilación, se presentó hipoxemia e hipercapnia, con la ausencia de la capacidad de respuesta a esta alteración, sin percepción de la asfixia (4).

Se han evidenciado trastornos oftalmológicos en los pacientes con el SHC, como alteraciones pupilares, estrabismo e insuficiencia de convergencia. Alteración de la motilidad esofágica, alteraciones del

ritmo cardíaco, espasmos del sollozo, sudoración profusa, falta de percepción de la disnea y ausencia de respuesta fisiológica al ejercicio y a los factores ambientales de estrés (4).

La presentación atípica de los niños con SHC, puede incluir síntomas de daño terminal en diversos órganos, causados por hipoxemia crónica e hipercapnia, cor pulmonale, convulsiones o retraso en el desarrollo, incluyendo discapacidades motoras, del habla y el aprendizaje (1).

El diagnóstico temprano es esencial para iniciar un adecuado soporte respiratorio con ventilación mecánica en las primeras etapas de la vida (3). Se confirma demostrando una respuesta ventilatoria anormal a la hipercapnia provocada, con una respuesta normal o casi normal a la hipoxia en ausencia de procesos infecciosos, enfermedad cardíaca, pulmonar o neuromuscular (9). Para ello se utilizan criterios clínicos como: la evidencia persistente de hipoventilación durante el sueño ($PCO_2 > 60$ mmHg); inicio de los síntomas antes del año de vida; ausencia de enfermedades pulmonar o neuromuscular primarias que puedan explicar la hipoventilación; ausencia de enfermedad cardíaca primaria (5). Este paciente de cinco meses de edad no presentó patologías cardíacas o neuromusculares que desencadenaran la hipoventilación por lo que clínicamente cumple con los criterios para establecer el diagnóstico de SHC.

Se puede realizar ecocardiograma, electrocardiograma (ECG) y medición de niveles de péptido natriurético cerebral para determinar si hay evidencia de hipertensión pulmonar o cardiopatía pulmonar como resultado de la hipoxemia crónica que presentan los pacientes con SHC. El paciente expuesto no presentó normalidad en las imágenes diagnósticas a excepción de la evidencia de leucoencefalopatía encontrada en la tomografía cerebral, asociada posiblemente al antecedente neonatal de *kernicterus*.

Se recomienda la realización de estudios complementarios de la fisiología respiratoria durante la vigilia y al dormir como polisomnografía, electroencefalograma, esfuerzo respiratorio, mediciones de flujo oronasal, monitoreo de saturación de oxihemoglobina y CO_2 al final de la espiración para evaluar el grado de hipoventilación (1). Este paciente presentó alteración en el electroencefalograma con contracción muscular acompañada de

apnea, que desencadenó cianosis y cedió al manejo con ventilación.

El objetivo del tratamiento de SHC es asegurar la adecuada oxigenación y ventilación, durante la vigilia y el sueño, esto mejorará el pronóstico mediante la reducción de los riesgos de cor pulmonale y la lesión neurológica de la hipoxia crónica. La administración de solo oxígeno mejora la saturación y reduce la cianosis, pero no impedirá la hipoventilación y las complicaciones posteriores (5). Los pacientes afectados deben recibir soporte ventilatorio debido a que el control autónomo de la respiración está deteriorado o ausente. El manejo del paciente con "neurocrestopatías" puede ser complejo y requiere atención médica interdisciplinaria, con participación y entrenamiento a la familia. La ventilación invasiva con presión positiva a través de traqueostomía es el tratamiento de elección, especialmente durante los primeros 3-5 años de vida (11) y en todos los casos, pueden requerir soporte ventilatorio nocturno (5, 9, 11). El objetivo en estos pacientes es mantener idealmente niveles de CO_2 entre 30 y 40 mmHg y SO_2 por encima de 95%, asegurando reserva ventilatoria durante sus actividades diarias.

Con la finalidad de mantener los ciclos de vigilia y actividad de manera prolongada, mejorando el pronóstico y la funcionalidad, se utiliza estimulantes, como el metilfenidato, psicoestimulante derivado anfetamínico cuyo mecanismo de acción es bloquear la recaptación de noradrenalina y dopamina, desinhibir los receptores D2 presinápticos y activar los receptores D1 postsinápticos, con el fin de aumentar la liberación de estas monoaminas al espacio extraneuronal, en la corteza prefrontal, el núcleo accumbens y núcleo estriado (12). Es efectivo en muchos pacientes con SHC, entre 10 y 60 mg/día, en una o más tomas (13). Los efectos secundarios del fármaco son pérdida de apetito, cefalea, dolor abdominal, tics, insomnio, arritmia, taquicardia, palpitaciones, hipertensión arterial y aparición de alucinaciones visuales y auditivas, aunque con una prevalencia menor del 0,2% (14). El pronóstico es pobre y consiste en mejorar la evolución y en adecuar el manejo en el hogar (7). En el caso mencionado se instauró ventilación con presión positiva con FiO_2 al 100%, obteniendo una evolución favorable en las saturaciones de oxígeno, el uso de metilfenidato 10 mg/día, y asesoría multidisciplinaria con la participa-

ción y el entrenamiento a la familia sobre el manejo de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. HEALY F, MARCUS CL. Congenital central hypoventilation syndrome in children. *PaediatrRespir Rev.* 2011; 12:253-63.
2. WEESE-MAYER DE, BERRY-KRAVIS EM, CECCHERINI I, KEENS TG, LOGHMANEE DA, TRANG H. Congenital central hypoventilation syndrome: genetic basis, diagnosis, and management. *Am J RespirCrit Care Med.* 2010; 181:626-44.
3. GARCÍA JM, HORTAL J, HERNÁNDEZ MD, HERNÁNDEZ MC, LÓPEZ S, JIMÉNEZ T, VERA E. Síndrome de hipoventilación central congénita y su continuidad asistencial en atención primaria. *Acta Pediatr Esp.* 2009; 67:396-400.
4. WEESE-MAYER DE, BERRY-KRAVIS EM, CECCHERINI I, KEENS TG, LOGHMANEE DA, TRANG H. Congenital Central Hypoventilation Syndrome Genetic Basis, Diagnosis, and Management. *Am J RespirCrit Care Med.* 2010; 181:626-44.
5. MAÑÉ F, RAGGIO V. Maldición de Ondina: presentación de un caso clínico. *ArchPediatrUrg.* 2007; 78:29-34.
6. MAÑÉ GARZÓN F. Maldición de Ondina: presentación de un caso clínico. *ArchPediatrUrg.* 2007; 78:29-34.
7. COSTA J.A, PONS M. Síndrome de Ondine: diagnóstico y seguimiento. *España AnPediatr (Barc).* 2005; 63:426-32.
8. RASHDI I AL, GHAFRI M AL, HANSHI S AL, MACKI N AL. Late Onset Central Hypoventilation Syndrome due to a Heterozygous Polyalanine Repeat Expansion Mutation in the PHOX2B Gene. *Oman Med J.* 2011; 26:356-8.
9. TODD ES, WEINBERG SM, BERRYKRAVIS EM, SILVESTRI JM, KENNY AS, RAND CM, ET AL. Facial phenotype in children and young adults with PHOX2B-determined congenital central hypoventilation syndrome: Quantitative pattern of dysmorphology D.E. *Rev. Pediatric Research.* 2006; 59:39-45.
10. NOGUÉS MA, BENARROCH E. Alteraciones del control respiratorio y de la unidad motora respiratoria. *NeuroLArg.* 2011. doi:10.1016/j.neuarg.2011.05.006
11. COSTA ORVAY JA, PONS ÓDENA M, JORDÁN GARCÍA I, CARITG BOSCH J, CAMBRA-LASAOSA FJ, PALOMEQUE RICO. Ventilación no invasiva en lactantes afectados de síndrome de Ondine: ¿una indicación real?. *A. published in AnPediatr (Barc).* 2005; 63:441-3.
12. SALAZAR M, VALLEJO C, PERALTA R, RUIZ P. Tratado de psicofarmacología: bases y aplicación clínica. Buenos aires; Madrid. Medica panamericana 2009. Segunda edición. P. 298
13. VERGARA-CIORDIA C, SOTO-HURTADO E, PEÑUELA-RUÍZ, SOTO-CAMPOS JG. (Coordinador) Otros trastornos del sueño . Manual de diagnóstico y terapéutica en neumología. 1ª Edición. 2005 Ed. Neumosur. Argentina. P. 349
14. VILA T, IZQUIERDO F, Cerdán M, FERNÁNDEZ A, ARTÉS M, REVERT M. Alucinaciones visuales producidas por metilfenidato. *AnPediatr (Barc).* 2010; 72:229-30.