

Síndrome de hipoventilación central congénita: reporte de un caso

Juan Franco¹, Roger Fernández¹

RESUMEN

El síndrome de hipoventilación central congénita (SHCC) es un desorden raro, multisistémico, que se caracteriza principalmente por la existencia de apnea durante el sueño, a pesar de una hipercapnia e hipoxia progresivas. Presentamos el caso de una recién nacida a término que tuvo apneas desde las primeras horas de vida. Se descartó la existencia de enfermedad infecciosa, metabólica, respiratoria, cardíaca y/o neuromuscular. Se confirmó el diagnóstico de SHCC luego de realizar una polisomnografía. La paciente se trató con ventilación positiva intermitente no invasiva, por medio de una mascarilla nasal, durante las horas de sueño. Dos meses después, presentó distensión abdominal y heces sanguinolentas, se hizo una laparotomía y se encontró una apendicitis aguda y el colon dilatado. Ocho días después, la paciente presentó una falla multiorgánica y falleció. Se hace una revisión del cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento del SHCC.

Palabras clave: Apnea. Maldición de Ondina. Síndrome de hipoventilación central congénita.

Congenital central hypoventilation syndrome: a case report

ABSTRACT

Congenital central hypoventilation syndrome (CCHS) is a rare disorder characterized mostly by apneas during sleep, despite progressive hypercapnia and hypoxia. A case of CCHS in a full-term female newborn who presented apneas since the first hours of life is reported. Any diagnosis of infectious, metabolic, respiratory, cardiac or neuromuscular disease was excluded. CCHS diagnosis was confirmed by a polysomnography. The patient was treated with noninvasive intermittent positive-pressure ventilation via a nasal mask, during sleep. Two months later she had abdominal distension and bloody stools. A laparotomy was done, and an acute appendicitis and a dilated colon were found. Eight days later, the patient developed multiorgan failure and died. Clinical aspects, diagnosis and treatment are reviewed.

Key words: Apnea. Congenital central hypoventilation syndrome. Ondine's curse.

1. Servicio de Neonatología, Clínica Internacional. Lima, Perú.

«Me prometiste fidelidad con cada respiración al despertar y acepté tu juramento. Que así sea. Mientras estés despierto respirarás, pero si te duermes no respirarás y morirás».
Maldición de Ondina (leyenda germánica).

INTRODUCCIÓN

El síndrome de hipoventilación central congénita (SHCC), antes llamado «maldición de Ondina», se caracteriza por una falla en la regulación automática de la respiración. Mientras estos pacientes están despiertos, ventilan adecuadamente. Al dormir presentan respiraciones superficiales, hipercapnia e hipoxia progresivas, y posteriormente, episodios de apnea¹. A continuación presentamos el caso de una recién nacida a término que tuvo episodios de apnea desde las primeras horas de vida, requirió apoyo ventilatorio y luego presentó complicaciones que la llevaron a la muerte.

REPORTE DEL CASO

Recién nacida de sexo femenino, producto de primera gestación de una madre de 30 años con 41 semanas de amenorrea. Parto por cesárea debido a insuficiencia placentaria y bradicardia fetal, 3 320 g de peso al nacer, puntaje Apgar de 7 al primer minuto de evaluación, y de 9 a los cinco minutos. Al llegar al servicio, la paciente presentó respiraciones superficiales y saturaciones entre 80 y 90 % que mejoraron rápidamente con oxígeno a flujo libre de modo intermitente; el hemoglucotest fue de 77 mg%. A las tres horas de vida prescindió del oxígeno, una hora después presentó apnea y desaturación hasta 80 %, hemoglucotest de 62 mg%; calcio (Ca), magnesio (Mg) y electrolitos en rangos normales, radiografía de tórax normal, hemograma normal, proteína C reactiva (PCR) negativa y ecografía transfontanelar normal. Se indicó aminofilina endovenosa; durante algunas horas se mantuvo sin apneas y sin necesidad de

oxígeno. A las 20 horas del nacimiento presentó varios episodios de apnea a repetición, se inició la oxigenoterapia a presión positiva intermitente por cánulas nasales, y se repitió el hemograma y la PCR resultando ambos normales. A las 23 horas de nacida persistían las apneas, por lo que se intubó a la paciente y se inició ventilación mecánica con parámetros bajos. Los valores de gases venosos fueron: pH: 7,58, pCO₂: 25 mmHg y HCO₃: 20 mEq/l.

En la evaluación por neurología se solicitaron electroencefalograma y resonancia magnética (RMN) que indicaron la existencia de apnea de origen central, a descartar infección. Se realizó un hemocultivo y se indicó tratamiento con ampicilina y amikacina. A las 54 horas fue extubada, no succionaba bien y se alimentó por sonda orogástrica. Hasta el quinto día de vida tuvo apneas esporádicas, algunas desaturaciones, hipoactividad y momentos de irritabilidad. Los electrolitos, calcio y plomo séricos se mantuvieron normales. Al sexto día presentó fiebre, apneas, vómitos y hepatomegalia (3,5 cm), se le realizó una punción lumbar (líquido cefalorraquídeo normal), se varió el tratamiento a meropenem y vancomicina, se reinició ventilación mecánica, y se tomaron muestras para tamizaje metabólico. A los doce días de vida fue extubada, tres días después se hizo RMN, se planteó posible diagnóstico de SHCC y se observó más estable con oxígeno por cánula nasal. A partir de los veinte días de nacida se presentaron nuevamente las apneas y se mantuvo la hipoactividad, los resultados de gases arteriales (AGA) fueron: pH: 6,9, pCO₂: >150 mmHg, pO₂: 52 mmHg; se indicó ventilación mecánica y un nuevo análisis cinco horas después, mostrando los siguientes resultados: pH: 7,49, pCO₂: 43 mmHg y HCO₃: 33 mEq/l. Siete horas después fue extubada.

El día 28 se realizó polisomnografía y se confirmó SHCC. El día 30 inició ventilación positiva intermitente no invasiva por medio de mascarilla nasal (ver Figura 1). A los dos meses de vida presentó distensión abdominal y deposiciones con moco y sangre, ecografía sospechosa de intususcepción. Se hizo laparotomía, encontrándose una apendicitis aguda (ver Figura 2) y megacolon (ver Figura 3).

Se decidió hacer biopsia rectal posteriormente para descartar enfermedad de Hirschprung. Ocho días después de la apendicectomía presentó edema progresivo, distensión abdominal, melena, rectorragia, oliguria, hipoglicemia recurrente, hipoalbuminemia y falla multiorgánica. Falleció a los 69 días de vida.

apneas durante el sueño luego de haber sido operados de la médula cervical y tronco encefálico².

En 1970 se reportó por primera vez en un neonato que tenía cianosis, acidosis respiratoria crónica e hipoxia. Mejoraba al despertar y llorar pero cuando dormía había recurrencia de estas manifestaciones³. Necesitó ventilación asistida hasta los 14 meses de vida, en que falleció por insuficiencia cardíaca.

El SHCC es un desorden genético muy raro, con una incidencia estimada de 1 en 200 000 nacidos vivos^{4,5}. La mayoría de pacientes tienen una mutación en el gen PHOX2B del brazo corto del cromosoma 4^{6,7}. Este gen tiene un rol en la migración, desarrollo y diferenciación de las células de la cresta

DISCUSIÓN

En 1962, Severinghaus y Mitchell usaron el término «maldición de Ondina» para describir un síndrome en tres pacientes adultos que presentaban



Figura 1. Paciente con ventilación asistida no invasiva.

neural para la formación del sistema nervioso autónomo^{8,9}. Esto explica que muchos pacientes con SHCC tengan asociados otros problemas como enfermedad de Hirschprung (15 a 20 %), neuroblastomas (5 %) y síntomas relacionados con una disfunción del sistema nervioso autónomo: inestabilidad térmica, sudoración excesiva, trastornos en la deglución, pupilas mióticas con pobre respuesta a la luz, estrabismo, arritmias cardíacas⁸. También se ha reportado hipoglicemia secundaria a hiperinsulinismo¹⁰⁻¹² y más recientemente hiperglicemia intermitente¹³.

El diagnóstico del SHCC es de exclusión. Hay que descartar apnea de la prematuridad, apnea obstructiva, síndrome de aspiración, errores innatos del metabolismo, miastenia congénita, asfixia,

infección, trauma, hemorragia y malformaciones del sistema nervioso.

La prueba definitiva es el estudio del gen PHOX2B. La mayoría de casos son mutaciones de *novo*. Se ha observado mosaicismo en 5 al 10 % de los padres, lo que establece que hay una herencia autosómica dominante. Es importante identificar el tipo de mutación para anticipar el grado de severidad de la enfermedad^{7,14}.

El SHCC típicamente se manifiesta en los primeros días de vida pero también hay algunos casos de inicio tardío, incluso en la vida adulta¹⁴⁻¹⁶.

Los pacientes con SHCC necesitan un manejo multidisciplinario y requieren ventilación asistida



Figura 2. Apéndice edematosa y con secreción purulenta.

toda su vida, en los casos más severos incluso, cuando están despiertos. El objetivo del tratamiento es asegurar una oxigenación y ventilación óptimas para evitar la hipertensión pulmonar y el *cor pulmonale*. Se han utilizado ventiladores de presión positiva vía traqueostomía, presión positiva por vía nasal, ventiladores de presión negativa y marcapasos diafragmáticos^{8,14}. Hay autores que recomiendan la ventilación por traqueostomía durante los primeros años de vida para asegurar una buena oxigenación para el desarrollo cerebral y luego pasar a marcapaso diafragmático y/o ventilación no invasiva con mascarilla nasal¹⁷. Actualmente se está evaluando el desogestrel que es un progestágeno potente por su posible capacidad para revertir la insensibilidad de los receptores de CO₂¹⁸.

El pronóstico a largo plazo ha ido mejorando en los últimos años. Más del 25 % de los pacientes tienen algún grado de secuela neurológica y la mortalidad reportada es del 8 al 38 %^{3,4,8}.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Pilar Medina y al Dr. Jorge Rey de Castro.

AYUDAS O FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Ninguna.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores no reportan conflictos de interés respecto al presente manuscrito.

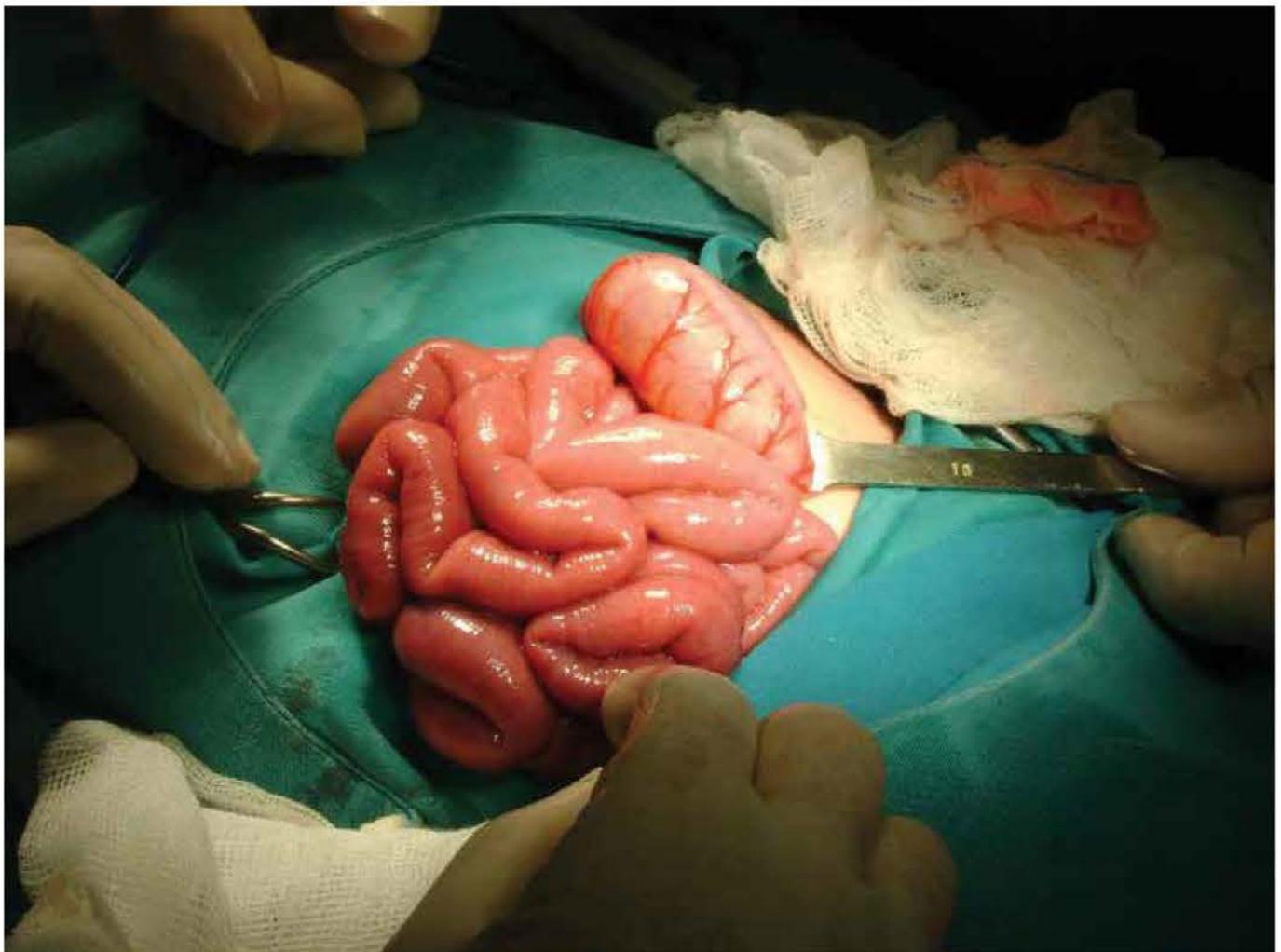


Figura 3. Se observa el colon dilatado.

REFERENCIAS / REFERENCES

1. Chen ML, Keens TG. Congenital central hypoventilation syndrome: not just another rare disorder. *Paediatr Respir Rev*. 2004;5:182-9.
2. Crowell BA, Bissinger RL, Conway-Orgel M. Congenital central hypoventilation syndrome. A case report. *Adv Neo Care*. 2011;11(3):167-72.
3. Vanderlaan M, Holbrook CR, Wang M, Tuell A, Gozal D. Epidemiologic survey of 196 patients with congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatr Pulmonol*. 2004;37:217-29.
4. Trang H, Dehan M, Beaufile F, Zaccaria I, Amiel J, Gaultier C; and the French CCHS Working Group. The French congenital central hypoventilation syndrome registry. General data, phenotype and genotype. *Chest*. 2005;127:72-9.
5. Costa Orvay JA, Pons Ódena M. Síndrome de Ondine: diagnóstico y seguimiento. *An Pediatr (Barc)*. 2005;63(5):426-32.
6. Weese-Mayer D, Berry-Kravis EM, Zhou L, Maher BS, Silvestri JM, Curran ME, 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 Gen*. 2003;123A:267-78.
7. Patwari PP, Carroll MS, Rand CM, Kumar R, Harper R, Weese-Mayer DE. Congenital central hypoventilation syndrome and the PHOX2B gene: a model of respiratory and autonomic dysregulation. *Resp Physiol Neurobiol*. 2010;173:322-35.
8. Healy F, Marcus CL. Congenital central hypoventilation syndrome in children. *Paediatr Resp Rev*. 2011;12:253-63.
9. Gaultier C. Genes and genetics in respiratory control. *Paediatr Respir Rev*. 2004;5:166-72.
10. Meissner T, Rabl W, Mohnike K, Scholl S, Santer R, Mayatepek E. Hyperinsulinism in syndromal disorders. *Acta Paediatr*. 2001;90:856-9.
11. 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.
12. Farina MI, Scarani R, Por C, Agosto C, Ottonello G, Benini F. Congenital central hypoventilation syndrome and hypoglycaemia. *Acta Paediatr*. 2012;101:e92-6.
13. Gelwane G, Trang H, Carel JC, Dauger S, Leger 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.
14. Weese-Mayer D, Berry-Kravis M, Ceccherini J, Keens TG, Loghmanee DA, Trang H. An official ATS clinical policy statement: congenital central hypoventilation syndrome. Genetic basis, diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;18(6):626-44.
15. Sivan Y. Ondine's curse – Never too late. *Isr Med Assoc J*. 2010;12:234-6.
16. Cohen-Cymbarknoh M, Shoseyov D, Goldberg S, Gross E, Amiel J, Kerem E. Late-onset central hypoventilation presenting as extubation failure. *Isr Med Assoc J*. 2010;12:249-50.
17. Grigg-Damberger M, Wells A. Central congenital hypoventilation syndrome: changing face of a less mysterious but more complex genetic disorder. *Sem Resp Crit Care*. 2009;30(3):262-74.
18. Straus C, Trang H, Becquemin MH, Touraine P, Similowski T. Chemosensitivity recovery in Ondine's curse syndrome under treatment with desogestrel. *Respir Physiol Neurobiol*. 2010;171:171-4.

Correspondencia / Correspondence:

Juan Franco
 Servicio de Neonatología
 Clínica Internacional
 Av. Garcilaso de la Vega 1420. Lima, Perú.
 Tel: (511) 6196161
 Fax: (511) 4319677
 Email: juanfrancoj@yahoo.com