



INPer
INSTITUTO NACIONAL
DE PERINATOLOGÍA
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

PERINATOLOGÍA Y REPRODUCCIÓN HUMANA

www.elsevier.es/rprh



CASO CLÍNICO

Síndrome de Haddad: reporte de un caso y revisión de la literatura



E. Ruiz-Martínez*, G. Flores-Fragoso, A. Jonguitud-Aguilar, S.B. Fayad-Fuentes, C.A. Noyola-Salazar y V. Sanchez-Pérez

Departamento de Pediatría, Hospital General de Rioverde, Rioverde, San Luis Potosí, México

Recibido el 5 de octubre de 2016; aceptado el 18 de noviembre de 2016
Disponible en Internet el 3 de julio de 2017

PALABRAS CLAVE

Maldición de Ondine;
Hipoventilación
central congénita;
Síndrome de Haddad;
Enfermedad de
Hirschsprung;
Gen PHOX2B

KEYWORDS

Ondine's Curse;
Central congenital
hypoventilation;
Haddad syndrome;
Hirschsprung disease;
PHOX2B gene

Resumen El síndrome de hipoventilación central congénita, conocido como maldición de Ondine, es una enfermedad poco frecuente caracterizada por un control anormal de la ventilación en ausencia de enfermedad pulmonar, neuromuscular, neurológica o cardíaca. En el 20% de los casos esta condición está asociada con enfermedad de Hirschsprung (llamado síndrome de Haddad) y otras alteraciones del desarrollo de estructura de la cresta neural y/o tumores de origen de la cresta neural (neuroblastoma, ganglioneuroma y ganglioneuroblastoma). Se presenta un caso de un recién nacido con hipoventilación central y enfermedad de Hirschsprung mostrando sus aspectos clínicos y genéticos, etiología y tratamiento.

© 2017 Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Haddad's syndrome: A case report and review of the literature

Abstract Central congenital hypoventilation syndrome, also known as Ondine's Curse, is a rare disease characterised by abnormal ventilation control in the absence of pulmonary, neuromuscular, neurological or cardiac disease. In twenty percent of the cases this condition is associated with Hirschsprung disease (called Haddad syndrome), and other altered development of neural crest-derived structures and/or tumours of neural crest origin (neuroblastoma, ganglioneuroma, and ganglioneuroblastoma). A case is presented, showing its clinical and genetic aspects, aetiology and treatment of a newborn with central hypoventilation and Hirschsprung disease.

© 2017 Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ediruz@hotmail.com (E. Ruiz-Martínez).

«Me juró fidelidad con cada respiración consciente, y yo acepté su juramento. Que así sea. Mientras esté despierto, usted tendrá su aliento, pero si cae dormido, entonces se tomará esa respiración de usted y morirá».

Maldición de Ondine (Epopeya del folclore alemán)

Introducción

El síndrome de Ondine consiste en un síndrome de hipoventilación central congénita (SHCC) secundario a un trastorno del sistema nervioso central (SNC), en el cual el control autónomo de la respiración está ausente o deteriorado en ausencia de enfermedad del tallo encefálico, neuromuscular, pulmonar, metabólica o cardíaca que lo justifique¹.

A continuación presentamos el caso de un recién nacido que presentó desde el nacimiento apneas, requiriendo apoyo ventilatorio y fallo recurrente para la extubación por hipoventilación alveolar recidivante en ausencia de enfermedad pulmonar.

Reporte de caso

Se trata de un recién nacido de madre de 21 años y padre de 26 años, los cuales se consideran sanos; la madre cursó con infección de vías urinarias en el primer y tercer trimestre de gestación. Es obtenido por eutocia con rotura de amnios una hora antes, con peso de 2,855 kg, talla de 49 cm, fue calificado con Apgar 8 y 9 al minuto y 5 minutos respectivamente y una transición ventilatoria normal. A las 6 horas de vida es encontrado con cianosis, refiriéndose además con succión y deglución inadecuadas. Se le encuentra hipoactivo e hiporreactivo, con acrocianosis e hipotermia de 35.5 °C, con glucosa por tira reactiva de 75 mg%, no hay datos de dificultad ventilatoria ni taquipnea, los ruidos respiratorios y cardíacos son normales. Ante la posibilidad de sepsis neonatal se decide su ingreso en la sala de cuidados intensivos neonatales (UCIN), se toman exámenes de laboratorio y se inicia esquema antibiótico convencional. Se reporta una biometría hemática sin alteraciones, proteína C reactiva en 4.0 mg/L y una radiografía toracoabdominal normal, solo hay retención de CO₂ (76 mm Hg). Se mantiene con aporte de calor y líquidos parenterales a requerimientos normales. Continúa con la presencia de apneas que responden a la estimulación táctil, pero a las 48 horas de vida se le nota letárgico, con respiraciones de poca profundidad y baja oximetría de pulso, con mayor retención de CO₂ (> 115 mm Hg, así por sobrepasar el límite de medición del gasómetro), por lo que se inicia ventilación asistida. Se solicitan exámenes complementarios como química sanguínea, electrolitos séricos, pruebas de función hepática y análisis de líquido cefalorraquídeo, reportándose sin alteraciones. Presentó a los 2 días de vida episodios de nistagmo horizontal, movimientos intermitentes de chupeteo y movimientos tónicos de las extremidades inferiores que fueron interpretados como crisis convulsivas; no volvió a presentar movimientos anormales. Se realizó un ultrasonido transfontanelar y un ecocardiograma, no encontrando evidencia de alguna alteración. Se logró extubar con éxito a los 4 días, y vuelve a presentar en el transcurso de pocas horas nuevamente hipoactividad, bradipnea de 19-20 por minuto y movimientos

ventilatorios poco profundos, nuevamente retención de CO₂. El recién nacido fue intubado en varias ocasiones, notando una mejoría rápida de su estado general, tanto neurológica, como circulatoria y ventilatoria, dando el aspecto de un niño sano, pero recayendo a las pocas horas de retirarle la ventilación asistida. En cuanto a lo digestivo se inició estimulación enteral por vía sonda orogástrica a los 3 días de vida y apoyo de nutrición parenteral al día siguiente, presentando en ocasiones distensión abdominal y vómito, así mismo se tuvo que realizar estimulación rectal para que evacuara en varias ocasiones, y hubo además eliminación tardía de meconio (hasta los 15 días de vida) y cuando estuvo extubado se notó incapacidad para la deglución.

Se sospechó la presencia de hipoventilación central congénita desde el segundo día de vida, pero se intentó primero descartar otras enfermedades más frecuentes. Dada la necesidad de ventilación asistida prolongada se realizó traqueostomía, y debido a las dificultades persistentes de deglución y succión se realizó gastrostomía, además de colostomía y biopsia de colon, la cual se reportó con agangliosis colónica compatible con EH.

Permaneció en el hospital con asistencia mecánica ventilatoria a través de traqueostomía, alimentándose por gastrostomía; desarrolló una neumonía asociada al ventilador a los 4 meses de vida por *Pseudomonas* sp., la cual fue tratada con éxito con cefixima vía oral.

Se pudo realizar la prueba genética a los 3 meses de vida mediante un estudio molecular para el análisis de pequeñas deleciones/inserciones y mutaciones puntuales en la región codificadora y sitios de *splicing* del gen PHOX2B; este estudio no permite detectar grandes deleciones/duplicaciones; el estudio sin embargo no detectó variantes patogénicas dentro de la secuencia analizada del gen PHOX2B.

Finalmente, aproximadamente a los 6 meses de vida se logró conseguir un ventilador portátil para soporte vital (Trilogy 200 de Phillips) y el paciente pudo egresarse para manejo domiciliario.

Discusión

El SHCC fue descrito por primera vez por Mellins et al. en 1970². Se caracteriza por la presencia de apneas e hipopneas de origen central debido a una disfunción del SNC autónomo en ausencia de enfermedades del tronco encefálico, neuromusculares, pulmonares, metabólicas o cardíacas. Se trata de un defecto primario del control autónomo que resulta en una inadecuada (o ausente) respuesta ventilatoria a la hipoxia y/o hipercapnia, presente desde las primeras horas de vida³. La hipoventilación se acentúa durante el sueño, en particular en la fase de no movimientos oculares rápidos, donde predomina el control autónomo de la respiración. Fue llamada la maldición/síndrome de Ondine, basado en la obra mitológica nórdica Ondina (1811), de Friedrich La Motte Fouqué, que cuenta la historia de una ninfa que abdica su inmortalidad para vivir un amor humano, pero al ser traicionada maldice a su amado infiel a dejar de respirar al dormir².

En 1978 Gabriel Haddad fue el primer autor en describir una asociación entre SHCC, EH y tumores derivados de la cresta neural, además de hipotetizar un carácter familiar².

El SHCC se asocia a un grupo heterogéneo de alteraciones conocidas genéticamente como «neurocrestopatías», es decir fenotipos anormales surgidos por un defecto primario en la migración de la cresta neural. Entre estas se incluyen: neuroblastoma, ganglioneuroma y la enfermedad de Hirschsprung o megacolon agangliónico³.

No existen datos oficiales acerca de la incidencia real de este trastorno, aunque en Francia se cifra la incidencia en un caso por 200,000 nacimientos^{1,4}; la combinación con EH es extremadamente rara (menos de uno en un millón de nacimientos)⁵. Por otro lado, no parecen existir diferencias en cuanto a la distribución por sexo y raza. Se trata de un diagnóstico de exclusión en un paciente que presenta un cuadro de hipoventilación alveolar. Actualmente los criterios necesarios para el diagnóstico se fundamentan en la existencia de un cuadro de hipoventilación durante el sueño ($\text{PaCO}_2 > 60$ mm Hg) de inicio durante los primeros meses de la vida en ausencia de otras enfermedades¹.

El síndrome de Ondine se asocia con relativa frecuencia a la afectación de los plexos mioentérico y submucoso del aparato digestivo, por lo que puede asociarse reflujo gastroesofágico, paresia intestinal y EH (en el 20% de los casos). En ocasiones se presentan también dificultad para la deglución y succión, anomalías oculares (pupilas mióticas, con frecuencia anisocóricas, con pobre respuesta a la luz [60% de los casos]), estrabismo (50% de los casos), xerofalmía por déficit de lágrima y oftalmoplejía. Se ha establecido además un aumento del riesgo de desarrollar tumores de la cresta neural (ganglioneuromas, neuroblastomas, ganglioneuroblastomas, etc.) en estos pacientes (2% de los casos)¹. Los niños con SHCC muestran una frecuencia aumentada de arritmias, bradicardia sinusal primaria y asistolias transitorias⁵.

La aproximación diagnóstica del SHCC ha cambiado drásticamente desde que el gen PHOX2B fue identificado en el 2003. Este gen se localiza en el cromosoma 4p12 y codifica una proteína que contiene 2 secuencias repetidas polialaninas de 9 y 20 elementos. Las expansiones polialaninas en la región de 20 elementos son las mutaciones *Polyalanine Repeat Expansion Mutations* [PARM], mayormente responsables del SHCC. Más del 90% de las mutaciones de expansión del PHOX2B confirmadas ocurren *de novo*, mientras que cerca del 10% de padres no afectados son mosaicos somáticos para la mutación encontrada en sus hijos. La medida de la mutación de expansión polialanina del gen PHOX2B varía de 5 a 13 tripletes de nucleótidos, resultando en una expansión repetida de 5 a 13 copias en el alelo afectado. El número de copias de alanina correlaciona con la expresión fenotípica. Los pacientes portadores de expansiones cortas muestran un fenotipo menos severo. El amplio rango de presentaciones asociadas con la medida de expansión de mutación, que se extiende desde el período neonatal hasta la etapa adulta, levanta la posibilidad de que algunos individuos con expansiones cortas permanezcan sin diagnóstico durante toda su vida. La prueba de tamizaje para el gen PHOX2B se realiza con PCR, la prueba es altamente sensible y específica. El triplete repetido está expandido en el 92% de los casos con SHCC. El restante 8% de los individuos con SHCC van a tener mutaciones que van a ser identificadas siguiendo la secuencia de otras regiones del gen PHOX2B⁶. Variantes del gen PHOX2B que no son específicamente expansiones polialanina (*Non-polyalanine repeat*

expansion mutations [NPARM]) incluyen alteraciones en la secuencia fuera de la repetición de alanina y variantes de desplazamiento de lectura que afectan la región codificadora de la repetición de alanina, típicamente son pequeñas deleciones con desplazamiento del marco de lectura o duplicaciones de uno a 38 nucleótidos. Los individuos con NPARM típicamente tienen un fenotipo más severo que la mayoría de los individuos con PARM⁷, cerca de 87-100% de las mutaciones NPARM presentan EH (contra el 20% de las mutaciones PARM); así mismo, los tumores originados en las células de la cresta neural se encuentran en el 50% en las mutaciones NPARM contra 1% de las encontradas en las mutaciones PARM².

El SHCC debe ser considerado en individuos que no tienen el fenotipo característico del SHCC, incluyendo individuos con eventos de casi muerte súbita y cianosis durante el sueño, convulsiones inexplicables, depresión respiratoria después de medicamentos anticonvulsivos, sedación o analgesia, retraso neurocognitivo inexplicable con historia previa de cianosis, hipercapnia e hipoxemia nocturna inexplicable, falta de respuesta a condiciones de aparente hipercapnia o hipoxemia (sumersión prolongada bajo el agua, neumonía) y lactantes y niños que mueren súbitamente de manera inexplicable⁶.

El diagnóstico diferencial incluye el síndrome de inicio rápido de obesidad con disfunción hipotalámica, hipoventilación y disregulación autonómica (ROHHAD); la etiología de esta enfermedad es desconocida, los criterios diagnósticos incluyen hipoventilación central que aparece después del primer año de vida y uno o más de los siguientes síntomas: inicio rápido de obesidad, hiperprolactinemia, alteración en el balance hídrico, hipotiroidismo secundario, deficiencia de hormona de crecimiento, insuficiencia suprarrenal secundaria o pubertad retrasada⁸. Otro diagnóstico diferencial es el síndrome de Joubert, que puede manifestarse con apneas y también se ha encontrado asociado a EH⁹.

Las metas del tratamiento son asegurar la vía aérea y el uso de apoyo ventilatorio crónico en el hogar para compensar la respuesta ventilatoria alterada/ausente a la hipoxemia e hipercapnia. Generalmente para los lactantes que requieren apoyo ventilatorio 24 horas al día será más segura y efectiva vía traqueostomía; los niños que requieren un apoyo ventilatorio más ambulatorio pueden ser candidatos a la colocación de un marcapasos diafragmático por estimulación del nervio frénico; esto incrementa la movilidad y mejora la calidad de vida.

Se pensó inicialmente en la posibilidad de sepsis en este recién nacido al observar bradipnea, hipopneas y apneas, pero la falta de exámenes de laboratorio que apoyaran esta posibilidad, la ausencia de dificultad ventilatoria y no tener hallazgos anormales en la exploración física del tórax y sus radiografías nos llevó a pensar en la posibilidad de una alteración del SNC; nuevamente los estudios de imagen y el líquido cefalorraquídeo, y el hecho de una recuperación completa al ventilarlo sin observar alteración neurológica y su recaída al suspender la ventilación asistida, nos hizo pensar en el SHCC. La presencia de crisis convulsivas en el SHCC se ha descrito primariamente por disfunción del sistema nervioso autónomo o hipoxemia¹⁰. La presencia de EH aumentó la posibilidad de este padecimiento, en función de lo cual se buscó la manera de realizar la prueba genética confirmatoria (gen PHOX2B).

A pesar de la prueba genética inicial negativa, la posibilidad de cursar con un síndrome de Ondine asociado a EH sigue siendo alta, aunque es posible que presente una variante del gen PHOX2B de tipo NPARM, lo que explicaría su afectación tan severa (presentación desde el nacimiento, hipoventilación en vigilia y sueño más asociación a EH). Se recomienda realizar un análisis de secuencia del gen PHOX2B (detectaría todas las variantes NPARM que presenta el 8% de los individuos afectados con este síndrome), y en caso de que resultara negativo realizar un análisis de delección/duplicación del mismo gen para detectar delecciones del exón 3, delección completa del gen PHOX2B más otros genes cercanos; esto solo se presenta en menos del 1% de los individuos con el síndrome.

Conclusión

El síndrome de Ondine es una entidad poco frecuente, pero debe tomarse en cuenta en todo recién nacido o lactante con fallo persistente para la extubación, sobre todo cuando no se tienen datos patológicos de afectación pulmonar, cardíaca, muscular o neurológica. La sospecha clínica es difícil, pero el diagnóstico genético está disponible en la mayoría de los casos; el manejo es complicado y requiere un abordaje multidisciplinario.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Costa-Orvay JA, Pons-Ódena M. Síndrome de Ondine: diagnóstico y seguimiento. *An Pediatr (Barc)*. 2005;63:426–32.
2. Sandoval RL, Moreno-Zanconeta C, Margotto PR, de Oliveira-Cardoso MT, Santos-Franca EM, Neves-Medina CT, et al. Síndrome de hipoventilacao centrl congenita associada a doenca de Hirschsprung: relato de caso e revisao de literatura. *Rev Paul Pediatr*. 2016;34:374–8.
3. Mañe-Garzón F, Raggio V. Maldición de Ondina: presentación de un caso clínico. *Arch Pediatr Urug*. 2007;78:29–34.
4. Huang LC, Chang JH, Wang NL. Congenital central hypoventilation syndrome in a full-term baby presenting with repeated extubation failure. *Pediatr Neonatol*. 2012;53:72–4.
5. Tsoutsinos A, Karanasios, Karanasios E, Chatzis AC. Haddad syndrome. *Hellenic J Cardiol*. 2016;57:45–7.
6. Sivan Y. Ondine's curse-never too late. *IMAJ*. 2010;12:234–5.
7. Berry-Kravis EM, Zhou L, Rand CM, Weese-Mayer DE. Congenital central hypoventilation syndrome: PHOX2B mutations and phenotype. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:44–1139.
8. Kot K, Moszczynska E, Lecka-Ambroziak A, Migdal M, Szalecki M. ROHHAD in a 9-year-old boy- clinical case. *Endokrynol Pol*. 2016;67:226–31.
9. Purkait R, Basu R, Das R, Chatterjee U. Association of Joubert syndrome and Hirschsprung disease. *Indian Pediatr*. 2015;52:61–2.
10. Hong SY, Hsin YL, Lee IC. An infant with congenital central hypoventilation syndrome: transient burst suppression electroencephalogram. *Pediatr neonatol*. 2016;57:357–8.