

SÍNDROME DE ONDINE: UN MITO QUE SE HIZO REALIDAD

MARTÍN INGRISANI¹, EDUARDO BORSINI², SEBASTIÁN MENAZZI³, MARÍA ANA REDAL³,
BETHY CAMARGO⁴, GLENDA ERNST⁵, PABLO YOUNG^{1,5,6}

¹Servicio de Clínica Médica, ²Servicio de Neumonología, ³Departamento de Docencia e Investigación, ⁴Centro Integral de Enfermedades Poco Frecuentes, Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina, ⁵División Genética, Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires, Argentina, ⁶Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia

Dirección postal: Pablo Young, Servicio de Clínica Médica, Hospital Británico, Perdriel 74, 1280 Buenos Aires, Argentina

E-mail: pabloyoung2003@yahoo.com.ar

Recibido: 6-III-2024

Aceptado: 12-IX-2024

Resumen

La hipoventilación central alveolar congénita (HCAC), antes denominada síndrome de Ondine, es una enfermedad poco frecuente, con una incidencia de 1/200 000 nacimientos y una prevalencia 1/500 000 personas. Existe un defecto en el control central de la ventilación, no explicado por anomalías musculares, neurológicas, cardiológicas o pulmonares. Es de importancia un diagnóstico precoz que evite episodios de hipoxia e hipercapnia, lo que empobrece el pronóstico. El diagnóstico definitivo se realiza mediante la determinación de mutaciones en el gen *PHOX2B* del cromosoma 4p13. Se presentan dos integrantes de una misma familia, madre e hija, con distinta presentación clínica. La HCAC es un reto diagnóstico. Los casos, sospechosos o confirmados, deben ser evaluados en centros de referencia.

Palabras clave: hipoventilación alveolar central congénita, apnea del sueño central, mutación *PHOX2B*, síndrome de Ondine

Abstract

Ondine syndrome: myth meets reality

Congenital central alveolar hypoventilation (CCAH), previously called Ondine Syndrome, is a rare disease, with an incidence of 1/200 000 births and a prevalence of 1/500 000. It is a defect in the central control of ventilation, not explained by muscular, neurological, cardio-

logical, or pulmonary abnormalities. Early diagnosis is important to avoid episodes of hypoxia and hypercapnia, which overshadow the prognosis. The definitive diagnosis is made by determining mutations in the *PHOX2B* gene on chromosome 4p13. Two members of the same family are presented, mother and daughter with different clinical presentations. CCAH is a diagnostic challenge. Suspected or confirmed cases should be evaluated in reference centers.

Key words: congenital central alveolar hypoventilation, *PHOX2B* mutation, Ondine syndrome

La hipoventilación central alveolar congénita (HCAC) o síndrome de Ondine, es una enfermedad poco frecuente (*Mendelian Inheritance in Man* (MIM) #209880, *ORPHA:661*), secundaria a un trastorno del sistema nervioso central en el cual el control autonómico de la respiración está ausente o se encuentra deteriorado en ausencia de otra enfermedad del tronco del encéfalo, neuromuscular, pulmonar, metabólica o cardíaca que lo justifique¹. El patrón de herencia es autosómico dominante²⁻⁴. Su incidencia es de un caso por cada 200 000 nacimientos con una prevalencia 1/500 000 personas^{1, 5, 6}. Estos pacientes requieren atención multidisciplinaria. Presentamos dos casos integrantes de una misma familia,

madre e hija con manifestaciones clínicas distintas atendidos en el Hospital Británico de Buenos Aires.

Caso clínico 1

Mujer de 14 años con retraso madurativo leve y 3 hermanos fallecidos (a los 2, 5 y 18 meses de vida) por causa respiratoria (muerte súbita) y su madre (caso 2) recibe soporte ventilatorio nocturno no invasivo (VNI) desde el 2010 por hipoventilación alveolar. Nacida de término sin complicaciones perinatológicas. A los seis meses de vida estuvo internada en unidad de terapia intensiva (UTI) pediátrica del Hospital Sor María Ludovica, por insuficiencia respiratoria con hipoxemia e hipercapnia (tipo II), requiriendo transitoriamente asistencia respiratoria mecánica invasiva. La gasometría basal matinal mostró; pH: 7.36, PaO₂: 73 mmHg, PaCO₂: 79 mmHg, HCO₃: 32 meq/L, EB: +7.1 y SpO₂: 96% respirando aire ambiente.

El examen neurológico mostró contenido de conciencia conservado, ausencia de déficit neurológicos focales y pares craneales normales.

Estudio de deglución, pHmetría esofágica, biopsia muscular y test del sudor, dentro de límites normales. Serología negativa para virus de la inmunodeficiencia humana. Los potenciales evocados auditivos de tronco cerebral mostraron demora bilateral de latencia en onda I, de tipo conductivo. Tomografía axial computada de cerebro y tronco cerebral y resonancia de encéfalo sin alteraciones. Se descartaron metabolopatías como; porfiria y enfermedad de Pompe. La polisomnografía (PSG) informó tiempo total de sueño de 5:36 horas, eficiencia de sueño: 92%, arquitectura del sueño alterada por disminución de sueño REM (< 10% del tiempo total de sueño), SpO₂ despierta 98%, SpO₂ media 92% y mínima de 75%. Desaturación nocturna con tiempo de SpO₂ < 90% prolongado (270 minutos, equivalentes al 80% del tiempo total de sueño), aunque sin relación a eventos de apneas del sueño relevantes (índice de apnea e hipopnea: 4 ev/h), ni variaciones de la frecuencia cardíaca. Refería cefalea matinal, fatiga, episodios de cianosis durante el sueño. La espirometría realizada a los 13 años (46 kg) mostró un defecto sugestivo de restricción de grado leve (litros/porcentaje [%] del predicho); FVC: 2.17 (65%) FEV₁: 1.92 (74%), FEV₁/FVC 88%, LIN: 78%. Radiografía de tórax, y electrocardiograma no mostraron anomalías y el ecocardiograma 2D mostró diámetros cavitarios normales, fracción de eyección conservada, sin gradientes anterógrados ni retrógrados ni hallazgo de hipertensión pulmonar. Se realizó test de apnea voluntaria, apreciándose prolongación del tiempo de apnea (77 segundos) y estudio del control central de la ventilación por test de re-inhalación (curva P0.1/CO₂) que

permitió evidenciar una pendiente aplanada, sin sensación de disnea, sugiriendo escasa o nula respuesta del centro respiratorio frente a los cambios de CO₂.

La VNI fue iniciada por PaCO₂ persistentemente elevada (> 55 mmHg en múltiples mediciones en un periodo de 6 meses) en el Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, habiendo descartado causas adquiridas de hipoventilación alveolar, y tras la sospecha de HCAC (EPAP: 20 cmH₂O, IPAP: 5 cmH₂O y frecuencia de respaldo: 14 ciclos por minuto. La PaCO₂ durante el seguimiento (tres años) se mantuvo debajo de 38 mmHg y los trazados oximétricos nocturnos bajo VNI exhibieron SpO₂ > mayor 90% en el 99.4% del tiempo del sueño. El tratamiento de soporte ventilatorio nocturno se asoció con mejoría en la calidad de sueño subjetiva y la cefalea.

Caso clínico 2

Mujer de 55 años e IMC: 38.1 kg/m², madre del caso 1. Fue derivada al centro integral de enfermedades poco frecuentes (CIEPOF) del Hospital Británico de Buenos Aires, en contexto de insuficiencia respiratoria tipo II y comportamiento sugestivo de hipoventilación alveolar central, con requerimiento de VNI desde 2010⁷. Tiene dos hermanos (uno de ellos fallecido al nacer) y tuvo siete hijos, tres de ellos fallecidos (a los 2, 5 y 18 meses de vida) por causas respiratorias. Una hija presenta retraso madurativo leve y HCAC confirmada (caso 1). Además, padece enfermedad de Hashimoto, hipertensión arterial, dislipemia, diabetes tipo II y obesidad. Presentó múltiples internaciones en UTI y en sala general por episodios de insuficiencia respiratoria con hipercapnia con la siguiente gasometría: pH: 7.35, PaO₂: 94 mmHg, PaCO₂: 48.8 mmHg, HCO₃: 26 meq/L, EB: + 2 y SpO₂: 96% respirando aire ambiente. Su examen neurológico no mostró hallazgos anormales.

La PSG mostró desaturación menor a 90% no relacionada con eventos obstructivos en > del 79% de la noche. Espirometría actual (litros/porcentaje [%] del predicho) mostró; FVC: 2.22 (60%) y FEV₁: 2.0 (69%), cociente FEV₁/FVC: 90%, LIN: 73%. Gasometría basal matinal exhibió: pH: 7.44, PaO₂: 67 mmHg, PaCO₂: 45 mmHg, HCO₃: 25 meq/L y SpO₂: 96% con aire ambiente. La radiografía de tórax no evidenció alteraciones de la caja torácica ni anomalías pleuro-parenquimatosas y el electrocardiograma exhibió ritmo sinusal normal. Su resonancia de encéfalo mostró leucoaraiosis sin lesiones focales. No se realizó test de apnea voluntaria ni curva de P0.1/CO₂.

Se realizó estudio molecular de exoma completo mediante secuenciación masiva (*next generation sequencing* -NGS-) usando el método de captura SureSelectXT Human All Exon V6 (Agilent Technologies). Amplificación clonal y secuenciación de las regiones seleccionadas en la plata-

mecanismo mutacional. *PHOX2B* está relacionado con la diferenciación de células de la cresta neural y se expresa en el sistema nervioso autónomo central y periférico durante el desarrollo embrionario, lo cual explica los síntomas de disfunción del sistema nervioso autónomo en estos pacientes. Recientemente, se han identificado mutaciones en otros dos genes, *MYO1H* y *LBX1* como la causa del cuadro en dos familias consanguíneas con un patrón de herencia autosómico recesivo, y este también puede ser consecuencia de mutaciones que alteran proteínas en el receptor tirosina quinasa (RET) y la enzima convertidora de endotelina 1⁶.

Las pruebas genéticas para las variantes de *PHOX2B* han llevado, no solo a un mayor diagnóstico de recién nacidos con este cuadro (ante la confirmación de afección de algún progenitor), sino también a una mayor identificación de niños mayores, adolescentes y adultos con presentaciones clínicas menos graves de esta enfermedad¹³.

Los neonatos presentan episodios de cianosis con apneas y respiraciones superficiales nocturnas. Sin diagnóstico apropiado y oportuno, pueden desarrollar hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca derecha. En aquellos con presentación tardía se puede observar apneas centrales del sueño severas, *cor pulmonale*, convulsiones, retraso en el desarrollo psicomotor (como en nuestro primer caso) y riesgos de recuperación retardada de la anestesia^{6, 11, 14}. Con relativa frecuencia, se asocia con afectación de los plexos mientérico y submucoso del aparato digestivo, con reflujo gastroesofágico y constipación pertinaz. Ocasionalmente existe dificultad para la succión y deglución, probablemente secundaria a la propia disfunción del tronco del encéfalo. Otras asociaciones frecuentes son las anomalías oculares: pupilas mióticas, anisocoria, respuesta pobre a la luz, estrabismo (50% de los casos), xeroftalmía, oftalmoplejía, etc. En 20% de los casos se puede asociar con enfermedad de Hirschsprung, y en 2% con tumores de la cresta neural (ganglioneuromas, neuroblastomas, ganglioneuroblastomas, etc.)⁶.

El diagnóstico es de exclusión, dado que se debe descartar enfermedad del tronco del encéfalo (accidentes cerebrovasculares, traumatismos, tumores, malformaciones tipo Arnold Chiari), neuromuscular, pulmonar, metabólica,

cardíaca u otra que pueda explicar la hipoventilación central¹². Se debe realizar una evaluación de la ventilación espontánea en vigilia y durante el sueño (REM y NREM) para lo que la PSG es un método útil.

Se deben descartar otros síndromes de hipoventilación central primaria como el síndrome de Prader Willi, disautonomía familiar, y el cuadro de obesidad de inicio rápido e hipoventilación con disfunción autonómica e hipotalámica (ROHHAD), entre otros⁶.

Debido a que nuestra segunda paciente era adulta y sufría de obesidad, el diagnóstico diferencial incluyó el síndrome de hipoventilación - obesidad, el cual debe cumplir con: hipoventilación durante la vigilia ($\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg), y obesidad (índice de masa corporal > 30 kg/m²), descartando otras causas de hipoventilación central¹⁵.

El tratamiento requiere asegurar una correcta ventilación durante la vigilia y el sueño, para lo cual existe diversas modalidades de soporte ventilatorio. La ventilación a presión positiva por traqueostomía (invasiva) se emplea en infantes, hasta que se logre maduración del aparato respiratorio y del sistema nervioso central. Otra modalidad es la ventilación no invasiva con presión positiva binivel¹⁴. En nuestros casos, la VNI a través de máscara nasal, demostró ser un método accesible, y bien tolerado. La estimulación diafragmática (marcapasos diafragmático) se ha sugerido para casos severos con alta dependencia al soporte ventilatorio.

Al tratarse de una entidad autosómico dominante, con una probabilidad de transmisión a la descendencia del 50% para cada nacimiento, ante un diagnóstico positivo resulta indispensable realizar asesoramiento genético del individuo afectado y sus familiares en riesgo, incluidos estudios moleculares en cascada y planteando opciones de reducción de riesgo reproductivo en personas afectadas en edad fértil (como diagnóstico prenatal o preimplantatorio).

Un número no determinado de casos de muerte súbita de recién nacidos y lactantes podrían corresponder a HCAC. Partiendo de una mortalidad temprana o morbilidad neurológica grave en los sobrevivientes, el diagnóstico oportuno y el tratamiento efectivo puede lograr una mejoría dramática de la calidad de vida hasta la adultez. En individuos con diagnóstico confir-

mado, el pronóstico depende de la instauración oportuna de tratamiento ventilatorio y de la coexistencia de tumores neurogénicos o compromiso intestinal asociado^{6,16}.

La HCAC representa un reto diagnóstico para el equipo tratante¹⁶. Al ser poco frecuente, los casos sospechosos o confirmados deben ser

evaluados periódicamente en centros de referencia.

Agradecimiento: A la Dra. Gabriela Gutiérrez por la facilitación de los estudios de la paciente del caso 2.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Costa Orvay JA, Pons Ódena M. Síndrome de Ondine: diagnóstico y seguimiento. *An Pediatr (Barc)* 2005; 63: 426-32.
2. Maloney MA, Kun SS, Keens TG, Perez IA. Congenital central hypoventilation syndrome: Diagnosis and management. *Expert Rev Respir Med* 2018; 12: 283-92.
3. 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 A* 2003; 123A: 267-78.
4. Amiel J, Laudier B, Attié-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.
5. Trang H, Dehan M, Beauvils F, Zaccaria I, Amiel J, Gaultier C. The French Congenital Central Hypoventilation Syndrome Registry: General data, phenotype, and genotype. *Chest* 2005; 127: 72-9.
6. Trang H, Samuels M, Ceccherini I, et al. Guidelines for diagnosis and management of congenital central hypoventilation syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2020; 15: 252.
7. Young P, Reisin RC. Centro Integral de Enfermedades Poco Frecuentes (CIEPOF): a un año de su creación. *Fronteras en Medicina* 2023; 18: 66-8.
8. Severinghaus JW, Mitchell RA. Ondine's curse - failure of respiratory center automaticity while awake. *Clin Res* 1962; 10: 122.
9. 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 (Baltimore)* 1970; 49: 487-504.
10. Demartini Junior Z, Maranhã Gatto LA, Koppe GL, Novicki AF, Guerios EE. Ondine's curse: myth meets reality. *Sleep Med X* 2020; 2: 100012.
11. Idiopathic Congenital Central Hypoventilation Syndrome Diagnosis and Management. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 368-73.
12. Bachetti T, Bagnasco S, Piumelli R, Palmieri A, Ceccherini I. A Common 3'UTR Variant of the PHOX2B Gene Is Associated with Infant Life-Threatening and Sudden Death Events in the Italian Population. *Front Neurol* 2021; 12: 642735.
13. Amos L. Later Onset Congenital Central Hypoventilation Syndrome. *Med Clin North Am* 2024; 108: 215-26.
14. Montiel GC, Roncoroni AJ, Quadrelli SA, De Vito EL. Hipoventilación alveolar central con cor pulmonale: tratamiento exitoso mediante ventilación con presión positiva intermitente no invasiva. *Medicina (B Aires)* 2004; 54: 343-8.
15. Borsini E, Young P, Nigro C. Síndrome de obesidad e hipoventilación. Abordaje diagnóstico y tratamiento. *Fronteras en Medicina* 2021; 16: 277-88.
16. Weese-Mayer DE, Rand CM, Zhou A, Carroll MS, Hunt CE. Congenital central hypoventilation syndrome: a bedside-to-bench success story for advancing early diagnosis and treatment and improved survival and quality of life. *Pediatr Res* 2017; 81: 192-201.