

## SÍNDROME DE ONDINA. DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO. PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO

### *Diagnosis and monitoring of Ondine Syndrome. A Clinical Case Presentation.*

Patricia L. Rolón C.<sup>1</sup>, Rosanna J. Fonseca C.<sup>2</sup>, Néstor W. Sánchez.<sup>3</sup>, Guillermo Ocampos.<sup>4</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** El síndrome de Ondina consiste en un síndrome de hipoventilación central congénita secundario un trastorno del sistema nervioso central (SNC) en el cual el control autonómico de la respiración está ausente o se encuentra deteriorado en ausencia de enfermedad del tronco del encéfalo, neuromuscular, pulmonar, metabólica o cardíaca que lo justifique. Tiene una incidencia de un caso por cada 200.000 nacimientos; pero considerando la rareza de la enfermedad y el desconocimiento de su existencia esta podría estar sub-diagnosticada. Caso Clínico: Paciente preescolar de 3 años, sexo masculino, con antecedente neonatal de asfixia neonatal, Apgar 5/7, depresión neonatal moderada. Se realizó ventilación a presión positiva, recuperando frecuencia cardíaca a los 3 minutos. Pobre esfuerzo respiratorio, poca

mejoría con oxígeno por lo que es trasladado a nuestro servicio donde ingresa en insuficiencia respiratoria y se procede a intubación oro- traqueal sin inconvenientes. Es extubado a las 48 hs., vuelve a presentar episodios de apnea. Medicado con Levetiracetam reingresa a Asistencia Respiratoria Mecánica, ARM. Se descarta infecciones y alteración metabólica. Es dado de alta a los 6 meses de vida con asistencia respiratoria no invasiva. Reingresa al servicio en 4 ocasiones por neumonía. El niño presenta un leve retraso psicomotor para sus 3 años y requiere durante el sueño de asistencia respiratoria. Discusión: Las características clínicas del caso llevan a formular el diagnóstico de Síndrome de Ondina, alteración congénita de la respiración. El pronóstico de vida en estos pacientes es limitado, en parte, como consecuencia de las complicaciones derivadas

<sup>1</sup> Jefe del Servicio de Pediatría Centro Médico Bautista. Docente de Pre. Grado Facultad de Medicina UNA.

**Correspondencia:** Patricia Rolón **Correo:** parox30@gmail.com

<sup>2</sup> Jefe del Servicio de Neonatología Centro Medico Bautista, Hospital San Pablo.

<sup>3</sup> Neurólogo Pediatra, Centro Medico Bautista, Hospital General Niños de Acosta Ñu.

<sup>4</sup> Pediatra. Director General Centro Médico Bautista.

de la ventilación mecánica prolongada.

**Palabras clave:** Síndrome de ondina, asistencia respiratoria mecánica, alteración congénita respiratoria.

## ABSTRACT

---

**Introduction:** Ondine syndrome consists of a secondary congenital central hypoventilation syndrome. It is a disorder of the central nervous system (CNS) in which autonomic control of breathing is absent or impaired in the absence of brain stem, neuromuscular, pulmonary, metabolic or cardiac causes. It has an incidence of one case for every 200,000 births; but considering the rarity of the disease and the ignorance about its existence, it could be underdiagnosed. Clinical case: 3-year-old male preschool patient with a neonatal history of neonatal asphyxia, Apgar 5/7, moderate neonatal depression. Positive pressure ventilation was performed, the heart rate recovered after 3 minutes. The patient continued with poor respiratory effort, minimal improvement with oxygen, so he was transferred to our service where he entered into respiratory failure. Oro-tracheal intubation was performed without complications. He was extubated at 48 hours, again presenting episodes of apnea. He was medicated with Levetiracetam, and again required Assisted Mechanical Ventilation (AMV). Infections and metabolic alterations were ruled out. He was discharged at 6 months of age with non-invasive respiratory assistance. He was readmitted to our service 4 times due

to pneumonia. The child presents a slight psychomotor retardation at 3 years of age and requires respiratory assistance during sleep. Discussion: The clinical characteristics of the case lead to a diagnosis of Ondine Syndrome, a congenital alteration of breathing. These patients have a limited prognosis for life, in part, as a consequence of the complications derived from prolonged mechanical ventilation.

**Key words:** Ondine syndrome, mechanical ventilation, congenital respiratory disorder.

## INTRODUCCIÓN

---

El síndrome de Ondina consiste en un síndrome de hipoventilación central congénita secundario un trastorno del sistema nervioso central (SNC) en el cual el control autonómico de la respiración está ausente o se encuentra deteriorado en ausencia de enfermedad del tronco del encéfalo, neuromuscular, pulmonar, metabólica o cardíaca que lo justifique. <sup>(1)</sup>

Tiene una incidencia de un caso por cada 200.000 nacimientos; pero considerando la rareza de la enfermedad y el desconocimiento de su existencia esta podría estar sub - diagnosticada. <sup>(2)</sup>

Se Presenta a continuación el caso de un niño con este síndrome, así como una guía para el manejo tratamiento y seguimiento de los niños con este padecimiento.

## CASO CLÍNICO:

---

Paciente preescolar de 3 años, sexo masculino. Como antecedentes cabe mencionar:

Etapa Neonatal: recién nacido producto de cuarta gestación, padres no consanguíneos, sin antecedentes familiares a destacar. Embarazo sin controles prenatales, pero sin aparentes complicaciones. Parto vaginal eutócico, de término, parámetros antropométricos adecuados para la edad gestacional, Apgar 5/7, depresión neonatal moderada. Se realizó ventilación a presión positiva, recuperando frecuencia cardíaca a los 3 minutos.

Pobre esfuerzo respiratorio, poca mejoría con oxígeno por lo que es trasladado a nuestro servicio donde ingresa en insuficiencia respiratoria y se procede a intubación orotraqueal sin inconvenientes. Se extuba a las 48 hs, pero presenta nuevamente episodios de cianosis y apneas que se recuperan espontáneamente. Ante una apnea grave que requirió estímulo y ventilación a presión positiva se decide conectar a BIPAP, quedando hipotónico, pálido e hiporreactivo. Episodio de movimientos tónico-clónicos que se interpretan como convulsión. Se le realiza levetiracetam y se reevalúa, persiste pálido, leve cianosis de labios y extremidades, mal perfundido, hiporreactivo, hipotonía global, reingresa a ARM, se buscan datos de infección que justifiquen estado, pero todos los cultivos son negativos, no se obtienen datos de alteración metabólica que justifique el estado. Se realiza Electroencefa-

lograma (EEG): sin signos patológicos. En la evolución persiste intubado con bajos parámetros respiratorios, pero con varias extubaciones fallidas pasándose previamente a BIPAP, se obtienen muy escasos movimientos ventilatorios espontáneos con gasometrías que muestran franca hipoxemia e hipercapnia severa por lo que no se puede retirar de ARM.

Se repiten estudios infecciosos y metabólicos, todos normales. Resonancia nuclear magnética (RNM) de cráneo muestra signos de inmadurez cerebral propios de la edad, sin patología encefálica focal. Radiografía y resonancia de columna cervical: normal.

Durante la observación se nota que los episodios de apnea ocurren cuando el niño duerme por lo que se plantea un síndrome de hipoventilación central relacionado al sueño. Se decide destete lento del BiPAP hasta lograr el uso de este solo durante el sueño, es dado de alta a su domicilio a los 6 meses de vida con asistencia respiratoria no invasiva.

Posterior al alta hasta la fecha requirió 4 internaciones por neumonía y aumento progresivo de parámetros ventilatorios considerando crecimiento.

Se realizó nueva resonancia magnética, nuevos estudios metabólicos, polisomnografía y evaluación por un grupo de neurólogos del país, coincidiendo todos de que se trata de un Síndrome de Ondina.

El niño presenta un retraso psicomotor leve para la edad, durante el día lleva una

vida relativamente normal y durante el sueño requiere asistencia respiratoria.

## DISCUSIÓN

---

Las características clínicas de este caso nos llevan a formular el diagnóstico de síndrome de Ondina, por presentar un síndrome de hipoventilación central congénita idiopática, con falla severa del control central de la ventilación desde el nacimiento sin otra causa demostrable que lo explique.

Los criterios diagnósticos comúnmente utilizados para este diagnóstico clínico, que el paciente presenta son:

- 1) evidencia persistente de hipoventilación durante el sueño ( $PCO_2 > 60$  mmHg);
- 2) inicio de los síntomas antes del año de vida;
- 3) ausencia de enfermedad pulmonar o neuromuscular primarias que puedan explicar la hipoventilación;
- 4) ausencia de enfermedad cardíaca primaria.

Como diagnósticos diferenciales se deben descartar en primer lugar las causas adquiridas de síndrome de hipoventilación, fundamentalmente las de origen en lesiones encefálicas perinatales hipóxico-isquémicas. En este caso no hubo tales antecedentes y la RNM de cráneo no mostró lesiones focales. Además, el deterioro de

la ventilación fue inmediato al nacimiento y estable. De todos modos, no se puede descartar una influencia de la medicación antiepiléptica y una posible lesión hipóxica encefálica postnatal ya que tenemos un leve retraso psicomotor.<sup>(1,3)</sup>

Algunas consideraciones a tener en cuenta en este síndrome.

Con relación a la fisiopatología, aún se desconoce el mecanismo exacto, se cree que la falta de sensibilidad central a la hipercapnia e hipoxia se debe a una falla de los mecanismos neuronales que integran los datos de los quimiorreceptores con los centros del control de la respiración. Algunos pacientes tienen alteraciones autonómicas más amplias como: alteraciones del ritmo cardíaco, dismotilidad esofágica, sudoración excesiva, o tumores neuroectodérmicos.

Según los datos actuales la gran mayoría de los casos de Síndrome de Ondina están causados por mutaciones en PHOX2B, y en menor medida en otros genes causales. En el caso de este paciente no se pudo realizar el estudio genético debido a falta de medios económicos ya que el mismo no se realiza en nuestro país.<sup>(3)</sup>

El espectro fenotípico de las mutaciones en estos genes es muy amplio, por lo que hay que estar atento a otros fenotipos en la familia como, alteraciones autonómicas, alteraciones respiratorias de expresión más tardía, que puedan indicar a portadores de mutaciones. Por otro lado, las variantes en estos genes

podrían subyacer a la reportada variabilidad interindividual en las apneas de los recién nacidos, así como al síndrome de muerte súbita infantil. Es posible que el conocimiento de estos aspectos referidos a la genética del control de la respiración, guíen nuevas aproximaciones terapéuticas y preventivas a estos problemas. (4)

Debe recordarse que el diagnóstico se realiza por exclusión en un paciente que como ya se mencionó 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 ( $\text{PaCO}_2 > 60 \text{ mmHg}$ ) de inicio durante los primeros meses de vida en ausencia de una enfermedad del tronco del encéfalo, neuromuscular, pulmonar, metabólica o cardíaca que pueda explicar el cuadro.

El síndrome de Ondina se asocia con relativa frecuencia a afectación de los plexos mioentérico y submucoso del aparato digestivo, con lo cual estos pacientes pueden presentar reflujo gastroesofágico, paresia intestinal y enfermedad de Hirschsprung (20 % de los casos). Ocasionalmente existe dificultad para la succión y deglución, probablemente secundaria a la propia disfunción del tronco del encéfalo. Otra asociación frecuente son las anomalías oculares: pupilas mióticas, con frecuencia anisocóricas, con respuesta pobre a la luz (60 % de los casos), estrabismo (50 % de los casos), xeroftalmía por déficit de lágrima, oftalmoplejía (Este niño presenta ptosis palpebral izquierda y anisocoria), etc. Asimismo, se ha establecido un aumento del riesgo de desarrollar tumores de la cresta neural (ganglio neuro-

mas, neuroblastomas, ganglioneuroblastomas, otros) en estos pacientes: 2 % de los casos. (3,4)

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

---

El diagnóstico diferencial debe excluir todas aquellas entidades que puedan cursar con hipoventilación secundaria o episodios de apnea:

1. Tumor o malformación del tronco del encéfalo.
2. Ganglioneuroma.
3. Infección del sistema nervioso.
4. Síndrome de Möebius.
5. Enfermedad neuromuscular.
6. Parálisis del diafragma.
7. Miopatía congénita (principalmente miastenia grave congénita).
8. Metabolopatía (enfermedad de Leigh, déficit de piruvato deshidrogenasa, déficit de carnitina, y otros).
9. Cardiopatía congénita.
10. Anomalía estructural de la vía aérea.
11. Sepsis neonatal. (1,2, 3,4)

## EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

---

Hay que recordar que se trata de una enfermedad cuyo diagnóstico se lleva a cabo tras excluir otras causas. Por ello, las pruebas irán encaminadas a descartar las entidades referidas en el apartado previo y a valorar la existencia de enfermedades asociadas, como pueda ser el síndrome de Hirschsprung.

En el momento de la sospecha diagnóstica se debe realizar:

1. Analítica sanguínea (hemograma, proteína C reactiva) y hemocultivo.
2. Analítica de líquido cefalorraquídeo (LCR), tinción de Gram y cultivo.
3. Estudio de metabolopatías:
  - a) Analítica sanguínea: debe incluir aminoacidemia, glucemia, valores de carnitina, amonio, lactato, piruvato y estudio del piruvato deshidrogenasa.
  - b) Analítica de orina: debe incluir determinación de aminoácidos, carnitina y ácidos orgánicos.
4. Polisomnografía.
5. Resonancia magnética (RM) craneal y espinal.
6. Ecocardiografía y estudio Holter.
7. Ecografía diafragmática/videofluoroscopia.
8. Fibrobroncoscopia.
9. Si la hipotonía muscular es muy marcada debe valorarse la realización de:
  - a) Electromiografía y estudios de conducción nerviosa.
  - b) Biopsia muscular. <sup>(1,2,3)</sup>

Una vez establecido el diagnóstico debe llevarse a cabo:

1. Valoración oftalmológica.
2. Valoración auditiva (potenciales evocados auditivos).
3. Ante la presencia de síntomas digestivos (estreñimiento y distensión abdominal) debe realizarse un enema de colon/biopsia rectal con la finalidad de descartar un síndrome de Hirschsprung. <sup>(3,4)</sup>

## TRATAMIENTO

---

El enfoque terapéutico debe ser multidisciplinar, aunque irá dirigido principalmente a mantener una adecuada ventilación para lo cual una opción es el Soporte ventilatorio domiciliario, para estos las familias requieren un período de entrenamiento/afianzamiento en el manejo de estos pacientes durante su estancia en las unidades antes de ser remitidos a su domicilio. Los pacientes deben ser monitorizados en el domicilio con pulsioxímetros y un monitor de CO<sub>2</sub> espirado. La necesidad de monitorización domiciliaria se hace especialmente necesaria en estos pacientes dado que, debido a la ausencia de respuesta a hipercapnia e hipoxia, pueden no presentar signos clínicos de dificultad ante una situación de compromiso respiratorio. La necesidad, en cuanto a horas/día, y la modalidad de este soporte depende del grado de afectación del paciente y, por lo tanto, debe individualizarse según el caso. Marcapasos diafragmático: El marcapasos diafragmático permite una adecuada ventilación alveolar con una mayor movilidad de la que disponen los pacientes dependientes de un ventilador mecánico. Por ello, el candidato ideal a recibir esta técnica es aquel paciente mayor de 1-2 años que requiere ventilación mecánica durante 24 h al día y no presenta enfermedad pulmonar. Las principales desventajas de esta técnica son el coste, el malestar asociado al marcapasos y la necesidad de reintervenciones quirúrgicas para revisión/recambio del marcapasos. <sup>(1,3,4)</sup>

Medidas generales

1. En pacientes con marcada hipotonía y dificultades para la alimentación debe plantearse la alimentación por sonda nasogástrica para mantener un estado nutricional adecuado. De perpetuarse la situación puede valorarse la necesidad de colocación de una gastrostomía.

2. En pacientes con síntomas destacados de reflujo gastroesofágico o de paresia del tracto digestivo pueden emplearse medidas antirreflujo (normas posturales, leches antirreflujo, otros) o procinéticos (cisaprida, metoclopramida). Puede ser necesario el empleo de técnicas quirúrgicas antirreflujo.

3. En los pacientes portadores de traqueostomía debe valorarse por el equipo de logopedia la necesidad de colocación de una válvula de Passy-Muir para mejorar su capacidad de comunicación. <sup>(1,4,5)</sup>

## CONTROLES

---

Como ya se ha señalado, el seguimiento debe realizarse de forma multidisciplinar. Por ello, a pesar de que el coordinador del seguimiento debe ser un pediatra neumólogo o un intensivista con experiencia en ventilación mecánica, en el control de estos pacientes intervendrán los servicios de neurología, cardiología, gastroenterología, otorrinolaringología, oftalmología, psicología, trabajo social, fonoaudiología. Es recomendable realizar un estudio de polisomnografía cada 4 meses durante los primeros 2 años, cada 6 meses durante el siguiente y anualmente en mayores

de 3 años para valorar los cambios en el patrón de respiración conforme se desarrolla el niño. <sup>(4,5)</sup>

Al menos anualmente es necesario realizar de forma programada valoraciones por cardiología (es recomendable la realización de una ecocardiografía cada 6 meses y de un estudio Holter anual), oftalmología, neurología (en caso de aparecer crisis comiciales deberá realizarse un electroencefalograma [EEG]).

En pacientes traqueostomizados es especialmente importante un control cada 6 meses por un otorrinolaringólogo. En este grupo de pacientes debe realizarse una broncoscopia cada 24 meses con la finalidad de descartar la presencia de granulomas supraestomales y de hipertrofia amigdalina.

Evidentemente, los pacientes que presenten síntomas digestivos (enfermedad de Hirschsprung corregida, reflujo gastroesofágico, hipomotilidad intestinal, otros) deben seguir un control por un gastroenterólogo. <sup>(4,5,6)</sup>

## PRONÓSTICO

Conforme existe un mayor conocimiento de la entidad entre la comunidad médica, y a medida que el soporte tecnológico lo ha permitido, ha ido mejorando el pronóstico de estos pacientes. De hecho, en el pasado la mayor parte de los pacientes presentaban diferentes grados de retraso psicomotor, retraso del crecimiento, cor pulmonale y episodios comiciales. Secuelas probablemente secundarias, en par-

te, a los episodios de hipoxemia. Actualmente, gracias al diagnóstico precoz y al establecimiento de medidas de soporte ventilatorio, estas secuelas parecen haber disminuido, aunque el porcentaje de retraso psicomotor sigue siendo de alrededor del 25-50 %. Evidentemente, el pronóstico de estos pacientes viene limitado, también, por las complicaciones derivadas de la ventilación mecánica prolongada. (4,5,6)

## CONCLUSIONES

---

- El Síndrome de Ondina es una entidad poco frecuente, pero es fundamental para un adecuado manejo y pronóstico la sospecha de este ante todo recién nacido con hipoventilación persistente en ausencia de patologías que lo justifiquen.
  - En estos pacientes la terapéutica debe estar encaminada desde el primer momento a mantener una adecuada ventilación.
  - En necesario un equipo multidisciplinar para su manejo.
- 
- 

## REFERENCIAS

---

1. Maloney MA, Kun SS, Keens TG, Perez IA. Congenital central hypoventilation syndrome: diagnosis and management. *Expert Rev Respir Med*. 2018 Apr;12(4):283-292.
2. Ramanantsoa N, Gallego J. Congenital central hypoventilation syndrome. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013 nov 1;189(2):272-9
3. Marion TL, Bradshaw WT. Congenital central hypoventilation syndrome and the PHOX2B gene mutation. *Neonatal Netw*. 2011 nov-Dec;30(6):397-401.
4. Costa Orsay JA, Pons M. Síndrome de Ondine: diagnóstico y seguimiento. *Na Pediatr (Barc)* 2005; 63(5): 426-32.
5. Mellins RB, Balfour HH, Turino GM, Winters RW. Failure of automatic control of ventilation (Ondine's curse). *Medicine (Baltimore)* 1970; 49: 487-504.
6. Trang H, Dehan M, Beaufils F, Zaccaria I, Amiel J, Gautier C, et al. The French Congenital Central Hypoventilation Syndrome Registry. General Data, Phenotype, and Genotype. *Chest* 2005; 127: 72-9.