



UNA NEUMONÍA DE EVOLUCIÓN TÓRPIDA

Marta Márquez de Prado Yagüe
R3 Pediatría
Teresa Toral, Luis Moral, Laura Rubio

CASO CLÍNICO

- Niño de 4 años previamente sano
- **Antecedentes personales:** ingreso en UCIN en Elche por depresión neonatal

Hospital de Elche:

- Hiponimia facial con escasa movilidad de labio durante el llanto
- Precisa O₂ en incubadora durante 5 días para mantener saturación
- Presenta desaturaciones hasta 80% durante el sueño de forma puntual → se demora el alta a los 14 días con pulsioximetría en domicilio

- **Antecedentes familiares:** sin interés. No consanguinidad, hijo único



CASO CLÍNICO

- Consulta en AP por cuadro catarral sin fiebre → Ante tos persistente consultan de nuevo e inicia tratamiento con amoxicilina
- Empeoramiento clínico: tos en accesos no productiva, cianosis en episodios de tos → Hospital Vistahermosa



CASO CLÍNICO



Hospital
Vistahermosa

- Sat O₂ 69%. REG, taquipneico, tiraje subcostal y subcrepitantes generalizados
- Analítica de sangre: PCR 4,9 Leucocitosis 14,000
- Gasometría: pH 7,42 PCO₂ 60 HCO₃ 29

Hospital
Vistahermosa

- Inicia tratamiento con cefotaxima+ azitromicina + broncodilatadores
- Empeoramiento gasométrico → pH 7,34 PCO₂ 69 HCO₃ 32

Hospital
Vistahermosa

- Se añade metilprednisolona
- Control gasométrico → pH 7,29 PCO₂ 69 HCO₃ 31

EVOLUCIÓN

HGUA: mejoría clínica inicial.
Episodio de somnolencia con desconexión del medio, relajación de esfínteres y bradipnea

¿Crisis convulsiva?
DZP rectal y UCI:
Sat O₂: 80%, bradicardia 40 lpm.
Gasometría pH 7,1 pCO₂ 140 HCO₃ 41

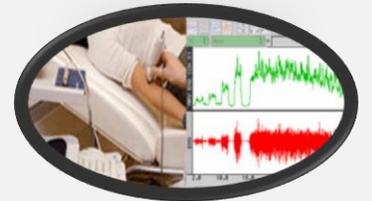
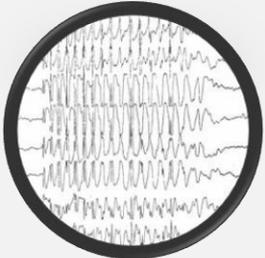
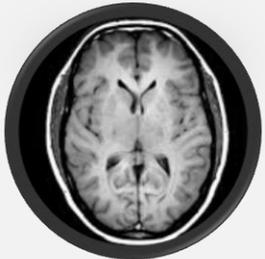
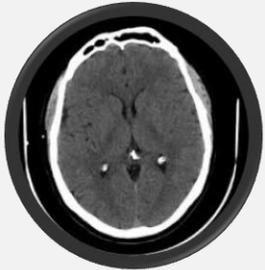
Persisten **pausas de apnea y tendencia al sueño** por lo que se decide IOT

EVOLUCIÓN

UCI Pediátrica

Pruebas complementarias:

- **TAC torácico:** [condensación LII](#) con focos consolidativos en su proximidad, también en segmentos posteriores de pulmón dcho (probable relación con aspiración)
- **TAC craneal:** sin hemorragia, línea media centrada, surcos normales, sistema ventricular dentro de la normalidad
- **Punción lumbar** normal
- **RNM** no se observan alteraciones en la morfología y señal del seno longitudinal superior, prensa de Herófilo, sigmoides, así como en las venas yugulares
- **EEG:** foco lento parietoccipital izquierdo con morfología epileptiforme
- **PEATC y EMG** normal



EVOLUCIÓN

UCI Pediátrica

- Evolución favorable a todos los niveles salvo a nivel respiratorio:
 - IOT durante 10 días
 - dificultad de extubación → fracaso en dos ocasiones por hipercapnia
 - cuando se consigue extubación se mantiene con OAF y finalmente se da de **alta a planta** con:
pH 7,23 pCO₂ 70 HCO₃ 29,3



EVOLUCIÓN

Escolares

- Se continua OAF sin O₂ y se inicia BiPAP nocturna con buena tolerancia, sin registrarse apneas y con normalización de pH y carbónico
- Se amplía estudio ante sospecha de síndrome de hipoventilación central congénita





**Síndrome de
hipoventilación central
congénita**

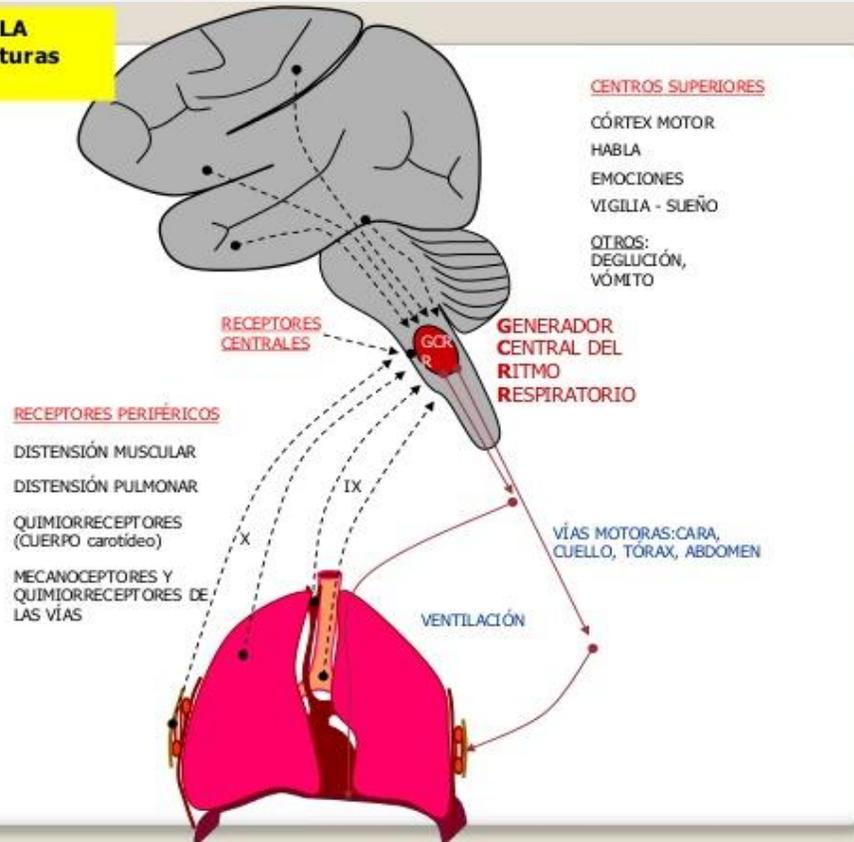
INTRODUCCIÓN

- Enfermedad genética que afecta al sistema nervioso autónomo
- Respiración superficial o reducida por alteración en la regulación del impulso respiratorio
- Incidencia estimada 1/200.000 recién nacidos vivos
- Generalmente la presentación es en el primer mes de vida
- Se han identificado niños mayores y adultos jóvenes



FISIOLOGÍA RESPIRATORIA

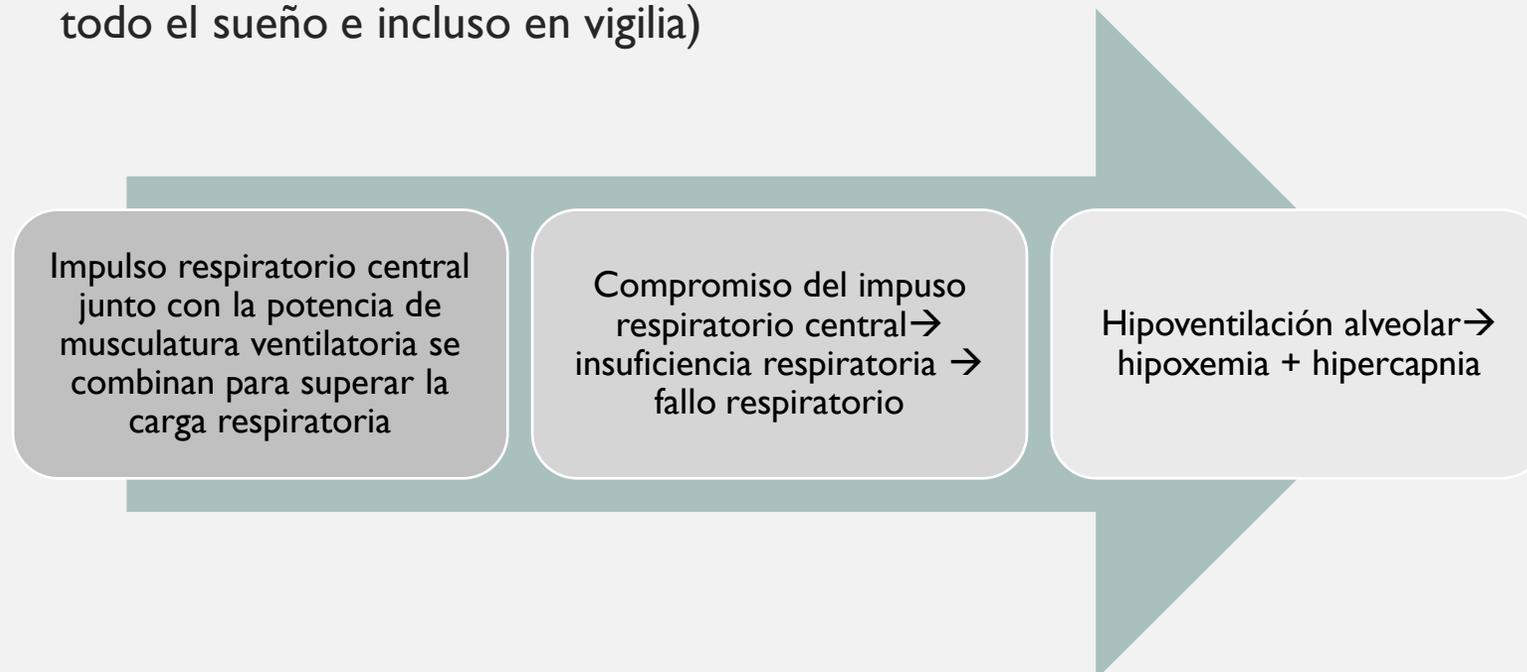
REGULACIÓN DE LA RESPIRACIÓN Estructuras Implicadas



- SNA → involuntario: centro respiratorio (troncoencéfalo)
- Control de respiración en función de las necesidades metabólicas
 - **control químico** → quimiorreceptores (bulbo y protuberancia) detectan cambios en ($p\text{CO}_2$), $p\text{O}_2$ e H
 - **propioceptores** (articulaciones) estimulados durante el ejercicio
 - **regulación de temperatura corporal:** aumento de metabolismo, aumento de CO_2 y aumento de ventilación alveolar

FISIOPATOLOGÍA

- Pérdida del control automático de la respiración
- Típicamente durante el sueño no REM (aunque también puede producirse en todo el sueño e incluso en vigilia)

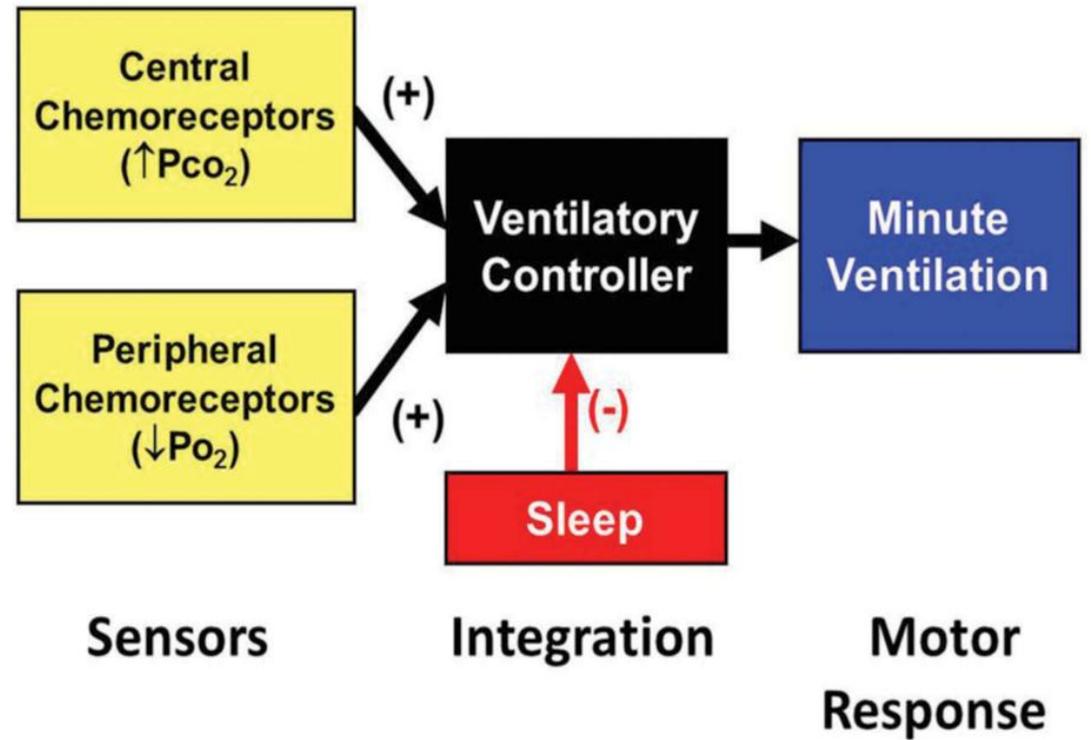
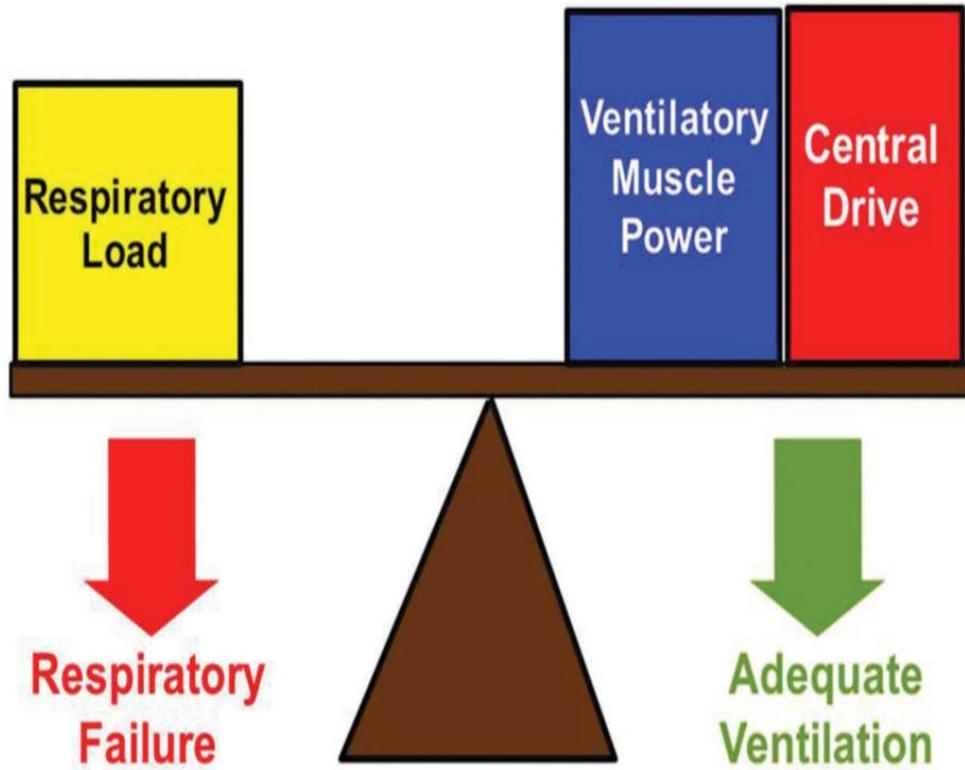


FISIOPATOLOGÍA



- Hay regulación parcial de la FR y VT en respuesta al ejercicio pero no como los sujetos normales





ETIOLOGÍA

- **Genética**

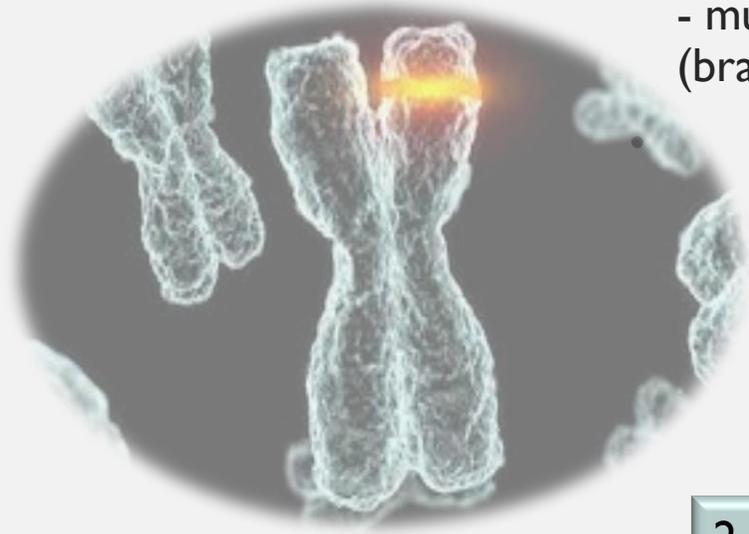
- mutaciones en heterocigosis del gen Paired-like Homebox 2 B (**PHOX2B**) (brazo corto del cromosoma 4)

Función clave en el desarrollo del SNA durante la embriogénesis

PARM (90%) → expansión del segmento de 20 residuos de alanina del **exon 3 del gen PHOX2B**

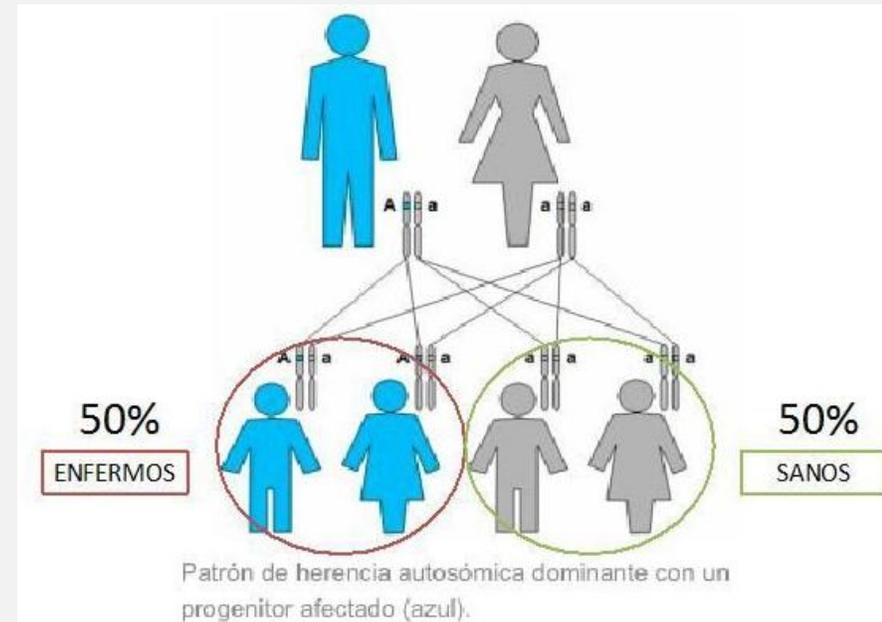
NPARM (10%): inserciones/deleciones que alteran la pauta de lectura

2 tipos de mutación



GENÉTICA

- La mayoría → mutaciones **de novo**
- Una vez se presentan, se transmite como **autosómica dominante**
- Hasta un 25% de progenitores asintomáticos pueden tener **mosaicismo somático**



GENÉTICA

- Expansiones más cortas: penetrancia variable (pueden tener fenotipo normal)
- Expansiones más largas → disautonomía de mayor gravedad



Importancia para diagnóstico y pronóstico

Hipoventilación central SIN MUTACIÓN= 'rapid onset obesity with hypoventilation y hypotalamic dysfunction and autonomic dysregulation (ROHHAD)'

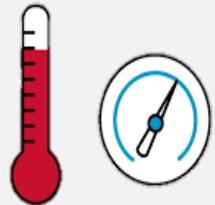
CLÍNICA: MANIFESTACIONES RESPIRATORIAS

- **Periodo neonatal:**
 - **apnea** durante el sueño, **cianosis, hipercapnia** en ausencia de enfermedad pulmonar
 - **falta de respuesta** a hipoxia o hipercapnia (ausencia de aumento de FR ni trabajo respiratorio)
 - **hipertension pulmonar** debido a hipoxia crónica
- **En la infancia:**
 - **hipoventilación o apnea** tras inducción anestésica, fármacos depresores del SNC o tras infecciones respiratorias
- **Genotipo correlacionado con fenotipo**

CLÍNICA: MANIFESTACIONES NO RESPIRATORIAS



Cardiológicas: descenso de FC, asistolia prolongada, prolongación del QT, alteraciones en la TA. Arritmias potencialmente mortales con necesidad de marcapasos (genotipo PHOX2B con repeticiones extensas PARM)



Temperatura: disregulación y diaforesis anormal. Ausencia de fiebre durante las infecciones, excesivo sudor durante el ejercicio

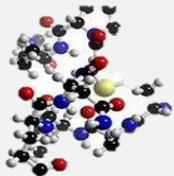


Gastrointestinal: enfermedad de Hirschprung (20%), dismotilidad esofágica, estreñimiento

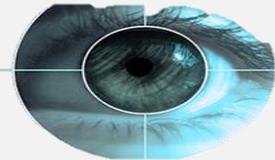
CLÍNICA: MANIFESTACIONES NO RESPIRATORIAS



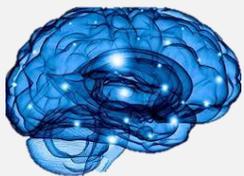
Tumores de cresta neural (neuroblastomas, ganglioneuromas, ganglioneuroblastomas) NPARMS tumores de cresta neural 50%



Endocrinológicas: control anormal de glucemia (hipoglucemia e hiperinsulinemia)



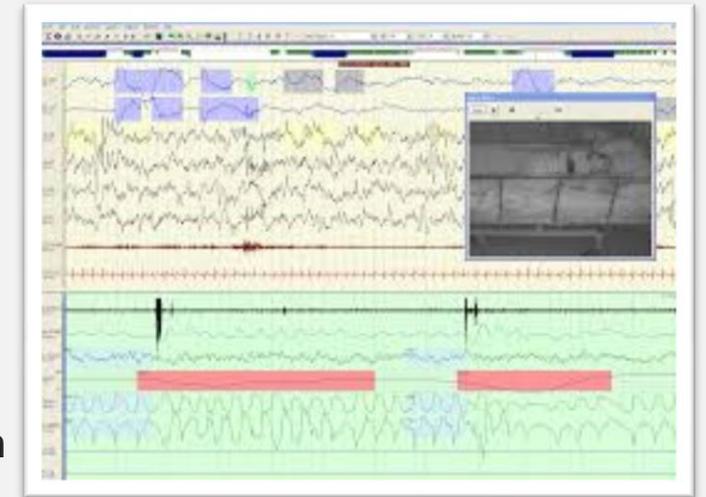
Oftalmológicas: alteración en el tamaño pupilar, respuesta pupilar alterada, estrabismo



Neurológicas: deterioro neurocognitivo y bajo rendimiento escolar

DIAGNÓSTICO

- **Hipoventilación** en ausencia de:
 - daño pulmonar
 - alteraciones cardiológicas que lo expliquen
 - enfermedad neuromuscular
 - alteración metabólica
- **Polisomnografía** → hipoventilación durante el sueño. Se prefieren métodos no invasivos de monitorización de oxigenación y ventilación antes que gasometrías en sangre (alteración del sueño sin mostrar datos reales)



DIAGNÓSTICO

Estudio genético para **mutaciones del gen PHOX2B**

- **Análisis dirigido** → analiza la longitud del fragmento por PCR : diagnostica todos los PARMS y la mayoría de NPARMS
- **Secuenciación** → identifica todos los NPARMS pero no puede detectar niveles bajos de mosaicismo
- **Análisis de delección/duplicación**



DIAGNÓSTICO

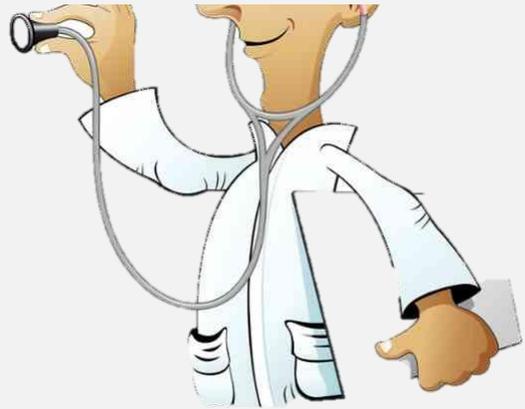
Ecografía abdominal/ diafragmática

Estudio cardiológico: anomalías del ritmo y ecocardiograma para evaluar la hipertensión pulmonar y el cor pulmonale

Resonancia magnética y / o tomografía computarizada del cerebro y del tronco cerebral → Para evaluar lesiones anatómicas y neurológicas integrales

Valoración **oftalmológica y auditiva**

Otros **según clínica:** evaluación de alteración neuromuscular, alteraciones del metabolismo (en neonatos principalmente o si alteraciones analíticas)



MANEJO

Multidisciplinar, pero principalmente dirigido a mantener una adecuada ventilación

- **Objetivo principal:**

Asegurar la vía aérea

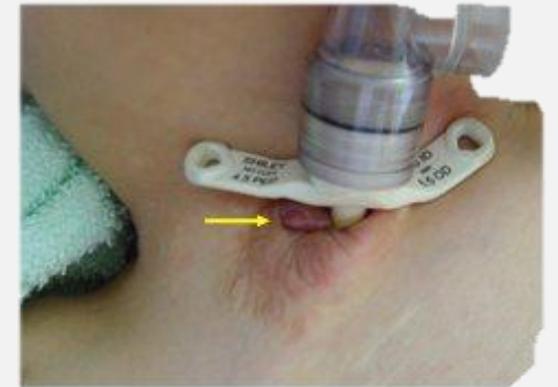
Garantizar una ventilación y oxigenación adecuadas (uso de ventilación mecánica)

MANEJO

	Ventilación invasiva	Ventilación no invasiva (BIPAP)	Marcapasos diafragmático
Indicaciones/ Ventajas	<ul style="list-style-type: none"> - Elección los primeros 3-5 años de vida - Ciclados por volumen y limitados por presión 	<ul style="list-style-type: none"> - Modalidad A/C ajustando valores de IPAP/EPAP según necesidades 	<ul style="list-style-type: none"> - Permite mayor movilidad - Mayores de 2 años que requiere ventilación 24 horas
Inconvenientes	<ul style="list-style-type: none"> - La ventilación invasiva prolongada precisa traqueotomía - Tubo pequeño, sin manguito - Seguimientos con broncoscopia para control de granulomas 	<ul style="list-style-type: none"> - Fracasos en menores de 5 años - Mascarilla nasal o facial (riesgo de hipoplasia o inmadurez de huesos de cara) 	<ul style="list-style-type: none"> - Coste - Necesidad de intervenciones quirúrgicas para recambio y revisión

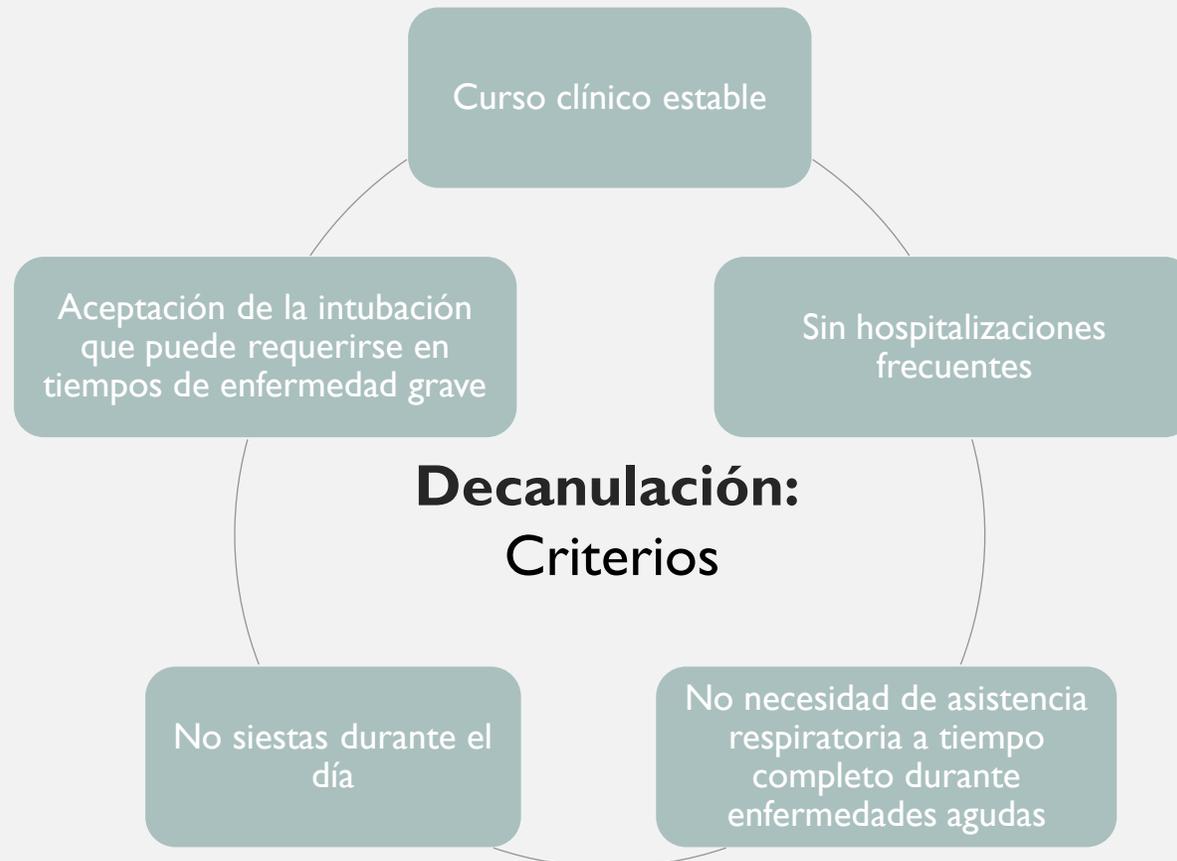
MANEJO

- Vulnerabilidad del cerebro a la hipoxia → se recomienda en recién nacidos y lactantes ventilación mecánica mediante traqueostomía las 24 horas del día (salvo patrón claro de hipoventilación SOLO en el sueño)
- Necesidad en domicilio de pulsioximetría y PETCO₂
- Ajustar respirador para lograr sat O₂ > 95% y PETCO₂ entre 30-35 mmHg



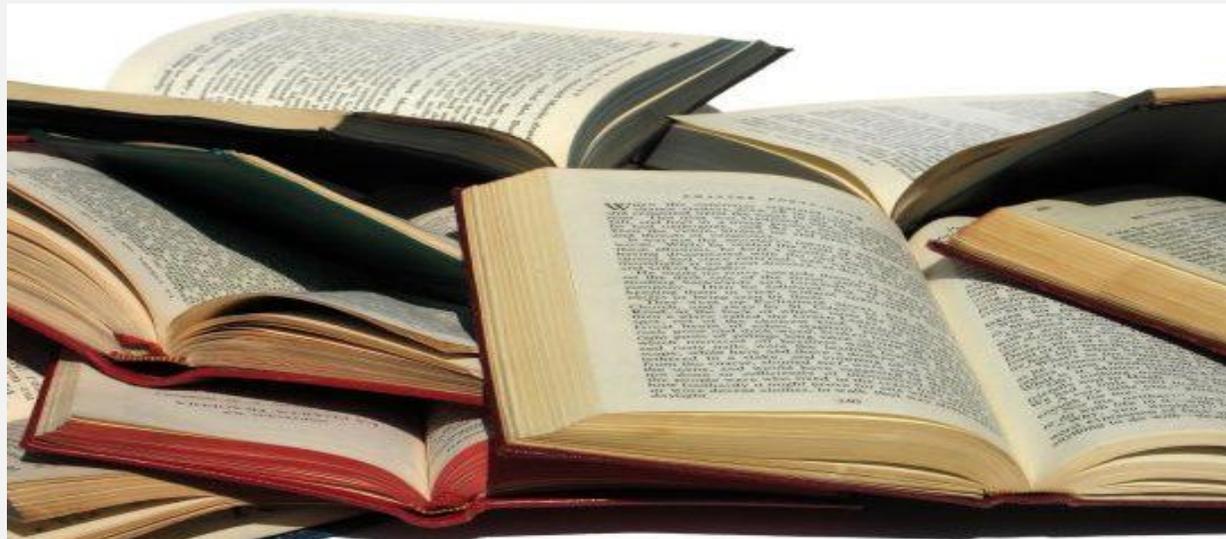
Oxígeno suplementario solo: **insuficiente** → favorece cor pulmonale (no mejora la hipercapnia)

MANEJO



MANEJO

- **Grupos de trabajo. Unidades de referencia**
 - Hospital Niño Jesús
 - Base de datos para estudio multicéntrico y seguimiento



SEGUIMIENTO

- Coordinado por neumólogo pediátrico con experiencia en ventilación mecánica
- Intervienen: Cardiología, Otorrinolaringología, Gastroenterología, Oftalmología, Psicología
- Controles de desarrollo psicomotor y ponderoestatural
- No consenso

TABLA 1. Programa de diagnóstico y seguimiento del síndrome de Ondine durante el primer año

	Diagnóstico	2 meses	4 meses	6 meses	8 meses	10 meses	12 meses
Generalidades	A/S + hemocultivo + A/LCR + cultivo LCR						
Neumología	Fibrobroncoscopia Adecuar soporte ventilatorio	Gasometría venosa para optimizar soporte ventilatorio Coordinar seguimiento					
Cardiología	Ecocardiografía Holter			Ecocardiografía		Ecocardiografía Holter	
Neurología	Polisomnografía EMG + biopsia muscular + estudios de conducción nerviosa ^a EEG si convulsión	Seguimiento desarrollo psicomotor	Polisomnografía	Seguimiento desarrollo psicomotor	Polisomnografía	Seguimiento desarrollo psicomotor	Polisomnografía
Oftalmología	Valoración oftalmológica						Valoración oftalmológica
ORL	Potenciales evocados auditivos						Control en traqueostomizados
Unidad de metabolopatía	<i>Screening</i> metabolopatías ^b						
Estudios de imagen	RM craneal y espinal Ecografía diafragmática						
Gastroenterología	Enema de colon/biopsia rectal ^c Valorar reflujo gastroesofágico						
Nutrición	Valoración del estado nutricional	Valoración del estado nutricional y desarrollo ponderoestatural					
Psicología	Valorar soporte a la familia						Valorar soporte a la familia
Trabajo social	Valorar necesidad de soporte al entorno familiar						

^aEn aquellos casos de hipotonía marcada. ^bAnálisis sanguínea: aminoacidemia, glucemia, valores de carnitina, amonio, lactato y piruvato, estudio de la piruvato deshidrogenasa. Análisis de orina: aminoaciduria, carnitina y orgánicos. ^cSi estreñimiento o distensión abdominal.
LCR: líquido cefalorraquídeo; EMG: electromiograma; EEG: electroencefalograma; RM: resonancia magnética.

TABLA 3. Programa de diagnóstico y seguimiento del síndrome de Ondine a partir del segundo año

	2 años y 3 meses	2 años y 6 meses	2 años y 9 meses	3 años	Anualmente a partir de los 3 años
Neumología	Gasometría venosa para optimizar soporte ventilatorio Coordinar seguimiento	Gasometría venosa para optimizar soporte ventilatorio Coordinar seguimiento	Gasometría venosa para optimizar soporte ventilatorio Coordinar seguimiento	Gasometría venosa para optimizar soporte ventilatorio Coordinar seguimiento Fibrobroncoscopia	Gasometría venosa para optimizar soporte ventilatorio Coordinar seguimiento Fibrobroncoscopia (bianual)
Cardiología		Ecocardiografía		Ecocardiografía Holter	Ecocardiografía Holter
Neurología		Seguimiento desarrollo psicomotor Polisomnografía		Seguimiento desarrollo psicomotor Polisomnografía	Seguimiento desarrollo psicomotor Polisomnografía
Oftalmología				Valoración oftalmológica	Valoración oftalmológica
Otorrinolaringología				Control en traqueostomizados	Control en traqueostomizados
Nutrición/ gastroenterología		Valoración del estado nutricional y desarrollo ponderoestatural		Valoración del estado nutricional y desarrollo ponderoestatural	Valoración del estado nutricional y desarrollo ponderoestatural
Logopeda				Valoración	Valoración
Psicología				Valorar soporte a la familia y al paciente	Valorar soporte a la familia y al paciente

CASO CLÍNICO

- **Pruebas complementarias realizadas en planta:**
 - **Ecografía abdominal** → normal salvo hipomotilidad de hemidiafragma izquierdo
 - **Estudio cardiológico** → normal salvo PR corto
 - **Polisomnografía** → hipoventilación durante el sueño, con normalización de capnografía en vigilia y mejora de parámetros ventilatorios durante el sueño
 - **Estudio genético** → **Gen PHOX2B** duplicación en heterocigosis detectada de 7 aminoácidos en el tracto de polialaninas localizado en el exón 3 del gen



CONCLUSIONES

- CCHS se define por una alteración en el control autonómico de la respiración
- Se produce de forma secundaria a las mutaciones en el gen de homeobox (PHOX2B)
- Los pacientes con CCHS demuestran una alteración en la regulación de la respiración que es más grave durante el sueño no REM
- No muestra respuestas ventilatorias normales a la hipercapnia o hipoxia
- No experimentan sensaciones de disnea o ansiedad en respuesta a estos trastornos

CONCLUSIONES

- La genética es necesaria para el diagnóstico y puede dar información acerca del fenotipo respiratorio y del grado de disfunción del SNA
- No está clara la técnica ventilatoria más adecuada
- Gracias al diagnóstico precoz y al establecimiento de medidas de soporte ventilatorio, actualmente las secuelas han disminuido aunque el porcentaje de retraso psicomotor sigue siendo de 25-50%