

ENDOCRINOLOGÍA

SINDROME DE OBESIDAD DE RÁPIDO COMIENZO CON DISFUNCION HIPOTALÁMICA, HIPOVENTILACIÓN Y DESREGULACIÓN AUTONÓMICA: ROHHAD

Manuel Arce von Herold*

SUMMARY

Rapid-onset obesity with hypothalamic dysfunction, hypoventilation and autonomic dysregulation (ROHHAD) syndrome is a potentially lethal pediatric disorder of uncertain etiology that involves multiple systems and should be detected early to assure treatment by various pediatric specialists and reduce possible fatal consequences.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de obesidad de rápido comienzo con disfunción hipotalámica, hipoventilación y desregulación autonómica

(ROHHAD, por sus siglas en inglés), es un trastorno pediátrico poco común, con alrededor de 76 casos reportados en la literatura¹, que presenta múltiples anomalías del sistema endocrino y otros sistemas. El síndrome de comienzo tardío de hipoventilación central con disfunción hipotalámica (LO-CHS/HD, por sus siglas en inglés) fue descrito inicialmente en 1965⁸; en el 2007 el LO-CHS/HD fue rebautizado como ROHHAD por Ize-Ludlow y colaboradores, para mejorar y acelerar la identificación de pacientes y su tratamiento¹¹. Aunque la presentación es variada, la clínica

del síndrome usualmente incluye elementos como hiperfagia y obesidad, hipoventilación alveolar, alteraciones en el control respiratorio, desregulación térmica, desbalances hídricos, hiposensibilidad al dolor, trastornos conductuales, estrabismo, anomalías pupilares, hiperprolactinemia, pubertad alterada (precoz o tardía) y tumores de la cresta neural¹¹, por lo que su manejo a largo plazo se debe llevar a cabo por múltiples especialistas pediátricos, pero su clínica característica debe ser reconocida por otros médicos que puedan referirles oportunamente.

* Médico General.

ETIOLOGIA

A pesar del espectro de órganos y sistemas afectados en el ROHHAD, la patogénesis de la disfunción hipotalámica de fondo es aún desconocida. Su asociación con tumores de la cresta neural apuntaría a una etiología autoinmune paraneoplásica, pero esto no se ha podido confirmar^{15, 20}. Los tumores se han podido encontrar solamente en menos de la mitad de los casos, pero esto podría deberse a la regresión espontánea de muchos tumores de la cresta neural. Las autopsias de pacientes con ROHHAD han revelado infiltrados linfocíticos en el hipotálamo y el tallo cerebral, lo cual apoya la idea de un proceso autoinmune similar a lo que ocurre en el síndrome opsoclonus mioclonus^{13, 14}. Además, se han documentado varios hallazgos de síntesis intratecal de bandas oligoclonales en pacientes con ROHHAD, lo cual se ha asociado en otros trastornos autoinmunes del sistema nervioso central¹⁹. Muchos de los hallazgos típicos de desregulación autonómica en el ROHHAD, junto a otros aspectos, como ptosis, cambios conductuales y ataxia son también parte de las enfermedades de neurotransmisores, por lo que la deficiencia de serotonina se especuló que podría estar relacionada a la patogénesis del

ROHHAD⁷. Existe también la posibilidad de que el síndrome se trate de un fenómeno genético, debido a la presentación regular de síntomas, fenotipo y reportes de casos familiares⁵, pero aún no se han logrado hallar mutaciones genéticas asociadas^{5, 11, 18}. El caso de gemelas monocigóticas discordantes en su presentación del síndrome iría en contra de que se trate de una causa monogénica, y podría resaltar un factor epigenético en su desarrollo¹⁶. Otra posibilidad es la combinación de un trasfondo genético que propicie una reacción autoinmune ante una exposición ambiental¹⁸.

CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

El estudio inicial de Ize-Ludlow y colaboradores definió los criterios de inclusión para identificación de casos, los cuales posteriormente se volvieron los criterios diagnósticos tradicionales para el ROHHAD. Estos son (1) comienzo de hipoventilación alveolar después de los 2 años de edad y (2) evidencia de disfunción hipotalámica, definido por al menos uno de los siguientes hallazgos: obesidad de rápido comienzo, hiperprolactinemia, hipotiroidismo central, desorden del balance hídrico, una prueba de estimulación de hormona del crecimiento fallida, deficiencia de corticotropina o una pubertad

precoz o tardía. La misma investigación denotó un patrón en el desarrollo de las disfunciones; inicialmente, el niño muestra un desarrollo normal los primeros dos años de vida, y el síndrome comienza a manifestarse con la disfunción hipotalámica y autonómica (medianas de 3 y 3,58 años, respectivamente) y luego respiratoria (mediana a los 6,17 años)¹¹. Otras investigaciones han mostrado gran variabilidad en la edad de aparición de los distintos síntomas⁶. La disfunción hipotalámica se presenta en el ROHHAD característicamente como obesidad de rápido comienzo, siendo incluso a menudo el síntoma inicial. Existen alrededor de 30 síndromes pediátricos que tienen obesidad de rápido comienzo como característica principal (Prader-Willi, Bardet-Biedl, Alstrom, entre otros), aunque la mayoría de estos cuentan con rasgos dismórficos y no presentan hipoventilación, disfunción hipotalámica ni tumores de la cresta neural¹, por lo que la distinción del ROHHAD no se dificulta. Otros síntomas hipotalámicos comunes son también el desbalance hídrico, manifestado como hipernatremia o hiponatremia y polidipsia¹¹. Adicionalmente, múltiples trastornos endocrinológicos, como la hiperprolactinemia, pubertad precoz o tardía, retardo

del crecimiento con ausencia de hormona del crecimiento, hipotiroidismo y deficiencia de glucocorticoides se presentan en pacientes con ROHHAD³. La desregulación autonómica se evidencia principalmente por manifestaciones oftalmológicas, gastrointestinales y térmicas, estas últimas como hipo o hipertermia. La desregulación térmica es el hallazgo más frecuente de la los trastornos autonómicos, seguida por las respuestas pupilares anómalas a la luz y el estrabismo³. A nivel gastrointestinal hay variación entre el estreñimiento y la diarrea crónica. Algunos síntomas menos comunes son opsoclonus y dificultad para elevar la mirada¹¹. La disfunción respiratoria es el elemento más peligroso del ROHHAD. Puede manifestarse inicialmente como cianosis o disnea obstructiva del sueño hasta en un 50% de los casos, y llega a evolucionar hasta el paro cardiorrespiratorio si no se reconoce a tiempo. Entre los hallazgos al examinar al paciente y realizar estudios iniciales, se puede encontrar acidosis respiratoria severa y baja saturación de oxígeno respirando aire ambiente¹. Por su alta tolerancia a la hipercapnia, algunos de los niños son considerados buenos nadadores. Los pacientes evolucionan tórpidamente, requiriendo indefinidamente presión positiva

con máscara durante el sueño en alrededor de la mitad de los casos y traqueostomía con ventilación asistida las 24 horas en la otra mitad¹¹. Un 25% de los pacientes con ROHHAD reportados fallecen por fallo respiratorio¹. El ROHHAD presenta también característicamente tumores de la cresta neural hasta en un 47% de los pacientes, correspondiendo a ganglioneuroblastomas, ganglioneuromas y neuroblastomas localizados en tórax o abdomen^{4, 11}. La nada despreciable frecuencia de estos tumores neurales hizo que Bougnères y colaboradores sugirieran el nombre de ROHHADNET para la entidad, que incluye tumores neurales al nombre del síndrome³.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El estudio del ROHHAD se ha relacionado con otra entidad distinta a la cual traslapa, que es el síndrome de hipoventilación central congénita, el cual se produce por afectación del gen PHOX2B, en ausencia de una anomalía cardíaca, pulmonar, neuromuscular o de una lesión del tallo cerebral¹¹. Aunque el síndrome de hipoventilación central congénita usualmente se presenta desde el periodo neonatal, existen también casos de aparición posterior² y este cuenta

con manifestaciones similares, tales como desregulación del sistema nervioso autónomo y tumores de cresta neural, por lo que la diferenciación entre ambas entidades se logra a través de una prueba por mutaciones en el gen PHOX2B, las cuales no se presentan en el ROHHAD¹¹.

MANEJO

El manejo de pacientes con ROHHAD incluye una evaluación básica de su capacidad respiratoria, tanto despiertos como durante el sueños, una valoración de los parámetros hormonales de su eje hipotálamo-hipófisis y un tamizaje por neoplasias de la cresta neural. Se deben realizar imágenes cerebrales para descartar lesiones intracraneales que puedan explicar la disfunción hipotalámica, tales como tumores hipotalámicos, trauma, histiocitosis de células de Langerhans o malformaciones congénitas¹. Los niños con ROHHAD pueden desarrollar crisis convulsivas con o sin deterioro cognitivo, trastornos conductuales hasta psicosis y bradicardias severas¹⁶, sumado a una gran variedad de trastornos endocrinológicos, por lo que su seguimiento por especialistas pediátricos en neurología, psiquiatría, cardiología y endocrinología, entre otras, es de gran importancia. Debido a la

posibilidad de que la disfunción hipotalámica en el ROHHAD sea mediada por un fenómeno autoinmune paraneoplásico se han utilizado terapias inmunosupresoras validadas en otros contextos; la ciclofosfamida a altas dosis ha sido eficaz en enfermedades autoinmunes severas refractarias²⁰ y la terapia con inmunoglobulinas se ha usado para tratar la disfunción hipotalámica idiopática¹⁰. Para pacientes con ROHHAD, con ciclofosfamida a dosis altas (25 mg/Kg cada 21 días por 8 dosis), inmunoglobulinas intravenosas (1g/Kg cada 21 días por 8 dosis) y dexametasona (20 mg/m²/día por 3 días) se han logrado resultados temporales favorables en respiración, termorregulación y sensibilidad al dolor^{1, 17}. Estudios previos no habían logrado obtener resultados adecuados con dosis convencionales de inmunosupresión^{12, 20}. También se ha utilizado rituximab, un anticuerpo monoclonal anti CD-20, para disminuir el marcado apetito en pacientes, pero tras respuestas iniciales favorables se ha presentado una recurrencia de los síntomas¹. Los estudios con imágenes a niños con ROHHAD como tamizaje para tumores de la cresta neural se recomiendan en tórax y abdomen cada 12 a 18 meses. De no encontrarse neoplasias en 10 años, se sugiere disminuir la frecuencia a cada

2 años¹¹. Se han reportado recurrencias en algunos tumores de la cresta neural después de ser removidos⁹, por lo que las imágenes periódicas después de una intervención quirúrgica también están recomendadas.

CONCLUSIÓN

El síndrome ROHHAD se asocia a múltiples trastornos endocrinológicos y presenta característicamente obesidad, lo cual suele ser el primer síntoma y debe ser la primera sospecha al pensar en este cuadro. Debido a su marcha hacia un paro cardiorrespiratorio, se sugiere que los niños que súbitamente presentan obesidad y asocian trastornos hipotálamo-hipófisis sean evaluados respiratoriamente, así como tamizados por neoplasias de la cresta neural, teniendo en mente este posible diagnóstico.

RESUMEN

El síndrome de obesidad de rápido comienzo con disfunción hipotalámica, hipoventilación y desregulación autonómica (ROHHAD) es un trastorno pediátrico potencialmente letal de etiología incierta que involucre múltiples sistemas y debe ser detectado tempranamente para asegurar un tratamiento por múltiples especialistas pediátricos y reducir las posibles

consecuencias fatales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abaci, A., et al. (2013). "A case of rapid-onset obesity with hypothalamic dysfunction, hypoventilation, autonomic dysregulation, and neural crest tumor: ROHHADNET syndrome." *Endocr Pract* 19(1): e12-16.
2. Antic, N. A., et al. (2006). "PHOX2B mutation-confirmed congenital central hypoventilation syndrome: presentation in adulthood." *Am J Respir Crit Care Med* 174(8): 923-927.
3. Bournès, P., et al. (2008). "Endocrine manifestations of the rapid-onset obesity with hypoventilation, hypothalamic, autonomic dysregulation, and neural tumor syndrome in childhood." *J Clin Endocrinol Metab* 93(10): 3971-3980.
4. Chew, H. B., et al. (2011). "Rapid-onset obesity with hypothalamic dysfunction, hypoventilation and autonomic dysregulation (ROHHAD): a case with additional features and review of the literature." *BMJ Case Rep* 2011.
5. De Pontual, L., et al. (2008). "Delineation of late onset hypoventilation associated with hypothalamic dysfunction syndrome." *Pediatr Res* 64(6): 689-694.
6. Del Carmen Sanchez, M., et al. (1996). "Late onset central hypoventilation syndrome." *Pediatr Pulmonol* 21(3): 189-191.
7. duRivage, S. K., et al. (1985). "Idiopathic hypothalamic dysfunction and impaired control of breathing." *Pediatrics* 75(5): 896-898.
8. FISHMAN, L. S., et al. (1965).

- “PRIMARY ALVEOLAR HYPVENTILATION SYNDROME (ONDINE’S CURSE).” *Am J Dis Child* 110: 155-161.
9. Georger, B., et al. (2001). “Metabolic activity and clinical features of primary ganglioneuromas.” *Cancer* 91(10): 1905-1913.
 10. Huppke, P., et al. (2009). “Immunoglobulin therapy in idiopathic hypothalamic dysfunction.” *Pediatr Neurol* 41(3): 232-234.
 11. Ize-Ludlow, D., et al. (2007). “Rapid-onset obesity with hypothalamic dysfunction, hypoventilation, and autonomic dysregulation presenting in childhood.” *Pediatrics* 120(1): e179-188.
 12. Katz, E. S., et al. (2000). “Late-onset central hypoventilation with hypothalamic dysfunction: a distinct clinical syndrome.” *Pediatr Pulmonol* 29(1): 62-68.
 13. North, K. N., et al. (1994). “Idiopathic hypothalamic dysfunction with dilated unresponsive pupils: report of two cases.” *J Child Neurol* 9(3): 320-325.
 14. Nunn, K., et al. (1997). “Idiopathic hypothalamic dysfunction: a paraneoplastic syndrome?” *J Child Neurol* 12(4): 276-281.
 15. Ouvrier, R., et al. (1995). “Idiopathic hypothalamic dysfunction: a paraneoplastic syndrome?” *Lancet* 346(8985): 1298.
 16. Patwari, P. P., et al. (2011). “Monozygotic twins discordant for ROHHAD phenotype.” *Pediatrics* 128(3): e711-715.
 17. Paz-Priel, I., et al. (2011). “Cyclophosphamide for rapid-onset obesity, hypothalamic dysfunction, hypoventilation, and autonomic dysregulation syndrome.” *J Pediatr* 158(2): 337-339.
 18. Rand, C. M., et al. (2011). “Rapid-onset obesity with hypothalamic dysfunction, hypoventilation, and autonomic dysregulation: analysis of hypothalamic and autonomic candidate genes.” *Pediatr Res* 70(4): 375-378.
 19. Sartori, S., et al. (2013). “Intrathecal Synthesis of Oligoclonal Bands in Rapid-Onset Obesity With Hypothalamic Dysfunction, Hypoventilation, and Autonomic Dysregulation Syndrome: New Evidence Supporting Immunological Pathogenesis.” *J Child Neurol*.
 20. Sirvent, N., et al. (2003). “Hypothalamic dysfunction associated with neuroblastoma: evidence for a new Paraneoplastic syndrome?” *Med Pediatr Oncol* 40(5): 326-328.