

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

Santellán-Hernández JO

Resumen

El síndrome de Haddad es una enfermedad de origen genético, de transmisión autosómica dominante, resultado de una mutación en los genes que regulan la migración y diferenciación de las células de la cresta neural durante la gestación. Los niños con síndrome de Haddad inician con hipoxia que se desarrolla en las primeras horas de nacimiento y problemas del tránsito intestinal en los días subsecuentes. El diagnóstico debe realizarse por integración de las manifestaciones clínicas y la confirmación por análisis molecular del gen *PHOX2B*. El tratamiento de los niños con síndrome de Haddad está enfocado en proveer un adecuado control de la hipoxia por medio de ventilación mecánica asistida de por vida, colostomía o cirugía selectiva del colon, monitorización continua de signos vitales y saturación de oxígeno; mantener la profilaxis de enfermedades concomitantes como neumonía.

PALABRAS CLAVE: síndrome Haddad, ondina, Hirschsprung, ciliopatía, neurocristopatía, ausencia de automatismo respiratorio, gen *PHOX2B*.

Acta Pediatr Mex. 2016 Jul;37(4):215-221.

Haddad syndrome: a case report and literature review.

Santellán-Hernández JO

Abstract

Haddad syndrome is a genetic disease with autosomal dominant transmission result of a mutation in the genes that regulate migration and differentiation of neural crest cells during pregnancy. Children with Haddad syndrome begin with hypoxia that develops in the first few hours of birth and intestinal transit problems in the subsequent days. Diagnosis should be made by integrating the clinical manifestations and confirmation by genetic analysis of the gene *PHOX2B*. The treatment of children with Haddad syndrome is focused on providing adequate control of hypoxia through mechanical ventilation for life, colostomy or colon selective surgery, continuous monitoring of vital signs and oxygen saturation and maintain the prophylaxis for comorbidities as pneumonia.

KEYWORDS: Haddad syndrome; ondina; Hirschsprung; ciliopathy; neurocristopathy absence of respiratory automatism; *PHOX2B* gene

Médico pasante del servicio social IMSS prospera.
Tetela de Ocampo, Puebla.
Universidad Autónoma de Puebla.

Recibido: 20 de mayo del 2015

Aceptado: 1 de junio del 2016

Correspondencia

José Omar Santellán Hernández
Universidad Autónoma de Puebla
omarsantellan@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Santellán-Hernández JO. Síndrome de Haddad: reporte de un caso y revisión de literatura. Acta Pediatr Mex. 2016;37(4):215-221.

INTRODUCCIÓN

Dentro de las patologías neurológicas encontramos a las llamadas neurocristopatías, un grupo de procesos con uno o más defectos en el crecimiento, diferenciación y migración de las células de la cresta neural. Bolande,¹ en 1974, definió las neurocristopatías como el origen de distintos síndromes, entre ellos el síndrome de hipoventilación central congénita con megacolon (MIM #209880) también conocido como síndrome de Haddad.

La cresta neural sigue un camino específico de migración para diferenciarse en los distintos tipos celulares, como son las neuronas y la glía, los ganglios simpáticos y parasimpáticos, células neuroendocrinas, médula adrenal, tejido conjuntivo ocular, células pigmentadas y cartílago facial.²

El síndrome de hipoventilación central congénita es conocido como *síndrome de ondina* o *maldición de ondina*; esta patología fue descrita por primera vez en el año de 1970.³ El síndrome de hipoventilación central congénita se define como la falta de control automático de la respiración que se presenta desde el nacimiento en ausencia de lesión cerebral, pulmonar, cardíaca o neuromuscular; no sólo durante el sueño si no también despiertos.⁴ Tiene una incidencia aproximada de 1 en 50,000 a 200,000 recién nacidos vivos, sin predominio de sexo.^{5,6} Existen aproximadamente 50 enfermedades relacionadas con este síndrome, como la enfermedad de Hirschsprung, la enfermedad de Crohn, asma, arritmias cardíacas, reflujo gastroesofágico, estrabismo, hipotiroidismo y depresión.⁷

La enfermedad de Hirschsprung, también conocida como megacolon congénito agangliónico, se caracteriza por la ausencia de células ganglionares en cualquier parte de la pared intestinal. Esta ausencia de células ganglionares inhibe el

peristaltismo normal dando lugar a una obstrucción intestinal funcional.⁴ La enfermedad de Hirschsprung se asocia con otras neurocristopatías como el síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN2) y el síndrome de Shah-Waardenburg.⁸

La asociación entre síndrome de hipoventilación central congénita y enfermedad de Hirschsprung sugiere un origen embriológico común, por un defecto de la migración de células de la cresta neural.⁹ Esta combinación se informó por primera vez por Haddad en 1978 y actualmente existen aproximadamente 60 casos reportados en la literatura mundial,⁴ los cuales reflejan la poca experiencia que hay para su reconocimiento y diagnóstico temprano, al igual que en la limitada información que hay sobre estos casos alrededor del mundo. Aproximadamente el 20% de los casos se asocia con el desarrollo de neuroblastoma o ganglioneuroma.¹⁰

REPORTE DE CASO

Recién nacido de 38 semanas de gestación, originario y residente de Puebla. Madre de 34 años originaria de San Martín Texmelucan, Puebla, y padre de 36 años originario de Caracas, Venezuela, ambos aparentemente sanos, niegan toxicomanías. Producto de la gesta 1/1, con adecuado control prenatal, presentó baja reserva fetal e infección de vías urinarias en el primer y último trimestre. El ultrasonido de la sexta semana de gestación detectó hematoma peridecidual y baja reserva fetal que se extendió durante todo el embarazo a pesar de tener una somatometría normal. Contó con doble circular de cordón e hipomovilidad fetal que se hizo más notable las últimas 12 horas, por lo que se realizó cesárea. Al nacimiento presentó APGAR 7/8, pesó 2,660 g, Silverman 0.

A la exploración física inicial se observó: hipotonía muscular generalizada, sin apertura

espontánea de ojos, llanto débil e intermitente, cianosis y saturación de oxígeno de 75% requiriendo oxigenoterapia, pupilas isocóricas, paladar íntegro, abdomen blando, peristaltismo, reflejo de Moro disminuido, extremidades íntegras, succión y presión presentes.

Durante las primeras 24 horas se indicó ayuno, soluciones parenterales, oxigenoterapia, presión positiva continua (CPAP) nasal, aminofilina e ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos. Dentro de la unidad cursó con acidosis respiratoria compensada y se observó infiltrado bilateral con predominio derecho, agregándose cefotaxima, ampicilina y difenilhidantoína como neuroprotector. Se sospechó encefalopatía hipóxico-isquémica como causa de la sintomatología.

A las doce horas de evolución tuvo mejoría y se retiró presión positiva nasal, presentó tendencia a bradicardias e hiperglucemia 199 mg/dL, por lo cual se disminuyó el aporte. Las manifestaciones clínicas constaban de periodos de espasticidad y crisis convulsivas, apneas y desaturaciones, además de llanto débil; se volvió a colocar presión positiva nasal sin tolerar la vía enteral por disminución del peristaltismo.

Se realizó un electrocardiograma que mostraba inmadurez cerebral sin actividad paroxística. A los 6 días de vida existió mayor deterioro respiratorio con apneas y desaturaciones, mala perfusión sistémica, retención urinaria y crisis convulsivas a pesar de tener presión positiva nasal, por lo que se le conectó a ventilación convencional. Surgieron datos de proceso infeccioso y coagulación vascular diseminada.

Laboratorio: tiempos de coagulación prolongados, fibrinógeno bajo, hiponatremia, hipocalcemia, hipoglucemia, hipercalemia, leucocitosis con bandemia. A los 8 días de vida se reportó TORCH con IgG de rubéola, citomegalovirus y toxoplasma positivos. A los 21

días de vida tuvo convulsiones con parpadeo y movimientos clónicos, anisocoria y distensión abdominal posterior por lo que se indicó drenaje gástrico con sonda. La biometría hemática fue normal. Presentaba secreción conjuntival. La valoración cardiológica reportó insuficiencia tricuspídea y soplo holosistólico, por ello se sugirió tratamiento diurético.

A los 27 días de nacido se volvió a intubar por presentar acidosis respiratoria y desaturaciones secundarias a respiraciones superficiales después de haber permanecido 4 días extubado; continuó sin poder reiniciar la vía enteral por distensión abdominal. Hasta esa fecha su peso era de 2,680 g. La biometría hemática mostró trombocitopenia y leucocitosis. Se cambió catéter a vena yugular interna derecha. Continuó con ejercicios de rehabilitación. Se comentó la posibilidad de realizar traqueostomía, gastrostomía y funduplicatura.

A los 41 días se reportó cariotipo normal. Durante el día 47 de nacido se le realizó biopsia de recto, dando como resultado plexo nervioso submucoso agangliótico. La prueba de potenciales evocados auditivos de tallo reveló desincronización de los componentes I, III y V, más evidente por debajo del umbral auditivo 60 dB. La prueba de potenciales evocados visuales encontró moderada dificultad en la reproductibilidad en ambos ojos, sobre todo en vigilia.

A los 48 días de vida surgieron nuevamente crisis convulsivas, asimetría pupilar, mejoraron los movimientos de las extremidades y se registró una mayor cantidad de periodos de alerta. Se retiró la antibioticoterapia. Se solicitó traslado a la ciudad de México. La prueba de colon por enema permitió ver que existía recto sigmoideo con rotación anormal a la derecha de la línea media. Días después se realizó una tomografía que reportó zonas poco mielinizadas focalizadas en puente, mesencéfalo, hipotálamo, núcleos

lenticular y caudado. Con el análisis de estos últimos resultados y por exclusión de otras afecciones se llegó al diagnóstico de síndrome de Haddad, explicándole a los padres sus consecuencias y cuidados.

El paciente es estabilizado, dado de alta y trasladado de regreso a la ciudad de Puebla. Recibió atención intradomiciliaria para la cual fue necesario habilitar una habitación con ventilador mecánico, tanque de oxígeno, oxigenoterapia, aspirador de secreciones, oximetría de pulso, además de contar con el equipo de medicamentos necesarios para su tratamiento.

Los cuidados en el hogar consistían en: alimentación parenteral a base de leche, pulpa de verduras o pollo, vitamina D y ácidos grasos como estimulantes de la mielina, loperamida para el control de la diarrea crónica; topiramato, fenitoína y clonazepam para la profilaxis de crisis convulsivas.

Fue internado 3 veces por cuadros de neumonía y sus complicaciones: anemia, acidosis metabólica, hipocloremia e hiponatremia. Sufrió de neumonías frecuentes que fueron tratadas en el hogar con la terapia adecuada. Al año de edad tiene mejoría en su peso y talla. Es estimulado con terapia física y muestra una mejora en su motricidad y reflejos. Se programó para cirugía intestinal para corregir la enfermedad de Hirschsprung a los 2 años de edad. Una semana antes de la cirugía programada padeció un cuadro de neumonía atípica, se aislaron *Pseudomonas* en cultivo, se mantuvo en antibioticoterapia 4 días durante la cual presentó obstrucción intestinal y fue ingresado a cirugía reconstructiva de colón durante 14 horas. Sobrevivió a la cirugía; sin embargo se complicó con sepsis peritoneal y hemorragia del tubo digestivo, se requirieron 2 intervenciones quirúrgicas correctivas, posteriormente surgieron trastornos de coagulación requiriendo transfusiones.

No mostró mejoría y se complicó con paro cardiaco; recibió reanimación cardiaca, desfibrilación y adrenalina pero finalmente falleció a la edad de 25 meses.

DISCUSIÓN

El defecto principal del síndrome de Haddad es un desarrollo anormal de las células madre serotoninérgicas en el plexo mientérico y en áreas de células madre cercanas a los centros involucrados con la regulación de la respiración.¹¹

En 2006 Dejhalla y sus colaboradores describieron el caso de un recién nacido con síndrome de hipoventilación central congénita y enfermedad de Hirschsprung, las pruebas genéticas mostraron una mutación en el gen *PHOX2B*⁴ al que se ha implicado en el desarrollo de células quimiosensoras del núcleo retrotrapezoide, una estructura importante para el mantenimiento del automatismo respiratorio.¹¹

El gen *PHOX2B* tiene un papel primordial en la diferenciación y migración de las células de la cresta neural durante el desarrollo embrionario,¹² es por esto que las mutaciones en este gen se asocian tanto con el síndrome de hipoventilación central congénita como con tumores de estirpe neuronal y defectos neurosensoriales.

El gen *PHOX2B* (*Homeobox paire like 2b*) se encuentra en el cromosoma 4p12 y codifica para una proteína de 314 aminoácidos altamente conservados, que contienen repeticiones estables de trectos de entre 9 a 20 residuos de polialanina.¹³ En 62-97% de los casos de síndrome de Haddad se han identificado mutaciones en el gen *PHOX2B* donde las expansiones heterocigotas de 5 a 9 residuos de polialanina son las más frecuentes¹⁴ y se asocian también con enfermedad de Hirschsprung y neuroblastoma.¹¹



En un estudio realizado por Amit Trivedi y su grupo, en 2010, mostraron que no hay ninguna correlación entre el número de repeticiones de alanina y la severidad de la hipoventilación; además que la expresión clínica de la enfermedad es variable en familias con la misma mutación en *PHOX2B*.¹⁵ La presencia de neuroblastoma en la asociación síndrome de hipoventilación central congénita/enfermedad de Hirschsprung no está relacionada con la longitud del segmento agangliótico.¹⁶ Otros genes también han sido implicados en el síndrome de Haddad como lo reportado en 2004 por Godbole,² donde menciona haber encontrado mutaciones en el protooncogen *RET* y en las vías de señalización de la endotelina en dos pacientes.

Es conocido que en el síndrome de hipoventilación central congénita existen alteraciones cerebrales tanto funcionales como estructurales,¹⁷ lo que coincide con lo detectado en este paciente; existen casos reportados con pérdida neuronal del núcleo reticular,¹⁸ arcuato¹⁹ y núcleos craneales, incluyendo el núcleo dorsal del nervio vago.

En un estudio realizado en 2006, Berry-Kravis y sus colegas revisaron que la enfermedad de Hirschsprung y algunos tumores originados en la cresta neural suelen asociarse con el síndrome de hipoventilación central congénita con frecuencia de 6 a 20%.²⁰ Croaker, en 1998, mencionó un porcentaje de asociación del síndrome de hipoventilación central congénita con enfermedad de Hirschsprung de 50% y del 1.5 para la asociación enfermedad de Hirschsprung y síndrome de hipoventilación central congénita.¹⁰ Se han reportado aproximadamente 300 niños que sufren síndrome de hipoventilación central congénita,⁸ pero la relación de éste con la enfermedad de Hirschsprung y demás sintomatología mencionada es extraordinaria con apenas 61 casos encontrados en nuestra revisión.

Los niños con síndrome de hipoventilación central congénita durante el sueño tienen hipercapnia progresiva llegando incluso a tener cuadros de hipoxemia. La hipoventilación varía en un rango amplio de días y de distintos ciclos del sueño. Su ventilación mejora cuando están en la etapa de movimiento ocular rápido (REM) del sueño y es menor su capacidad ventilatoria durante el sueño no REM.²¹

En nuestro caso la hipoxia se mantenía durante la vigilia y empeoraba durante el sueño o en condiciones como fiebre, infección o producción excesiva de moco que era resuelta con ventilación asistida. La ventilación se establecía durante el día con oxígeno a flujo libre y la presión espiratoria positiva durante el sueño; en especial en el profundo o cuando se presentaba neumonía o fiebre. Se especula que de no instaurarse manejo esta enfermedad resulta incompatible con la vida por más de 1-2 meses debido a los daños severos multiorgánicos producidos por la hipoxia y complicaciones como hipertensión pulmonar y fallas en las cavidades derechas del corazón.⁵ Estos pacientes sufren frecuentemente de neumonías, lo que dificulta su situación y la muerte de estos pacientes generalmente ocurre durante el sueño como consecuencia del progreso de un estado prolongado de completa apnea.²²

En el síndrome de hipoventilación central congénita los receptores en la médula fallan para responder a los incrementos de dióxido de carbono y ante las disminuciones de los niveles de oxígeno en sangre;²³ lo anterior era claramente observado cuando nuestro paciente era desconectado de la fuente de oxígeno, pues presentaba desaturaciones de los niveles de oxígeno en cuestión de segundos sin que existiera un mecanismo compensatorio ni esfuerzo respiratorio.

Además, el paciente tuvo hipoacusia, diaforesis, falta de control térmico, convulsiones, hipotonía, reflujo gastroesofágico, colon agangliótico y falta

de automatismo respiratorio. Si analizamos este cuadro clínico podemos detectar que su origen es neuronal autónomo; de aspecto simpático como la diaforesis, hipotensión y arritmia. Otros como anisocoria, defectos de la secreción glandular y bradicardia, son de aspecto puramente parasimpático.¹⁷ Se han identificado, en pacientes con síndrome de hipoventilación central congénita, arritmias cardíacas, las más predominantes son la bradicardia sinusal y la asistolia transitoria,²⁴ además de episodios de hiperinsulinemia que continúan con hipoglucemia.¹⁵

El diagnóstico de este padecimiento actualmente debe sospecharse por las manifestaciones clínicas en ausencia de historia clínica familiar y se confirma con la búsqueda de las mutaciones del *PHOX2B*. Aproximadamente 90% de los casos de son *de novo*. En nuestro probando no existían antecedentes familiares con alguna afectación relacionada; sin embargo, no se hicieron pruebas genéticas o polisomnográficas que lo confirmaran, pero al menos los antecedentes clínicos excluyeron una presentación familiar.

A pesar de que las pruebas de rutina realizadas en embarazadas no permiten detectar esta enfermedad, hay que tomar en cuenta la actividad fetal como indicador de la integridad del sistema nervioso central, la falta de movimientos vigorosos puede estar relacionada con alteraciones en él, disfunciones musculares o disminución de las tasas de ventilación a causa de oligohidramnios; además de que una anomalía en el desarrollo neural debe sospecharse cuando la frecuencia cardíaca permanece no reactiva durante los movimientos maternos.²⁵

CONCLUSIONES

Finalmente, podemos concluir que este caso ejemplifica el síndrome de Haddad por la presentación clínica de hipoventilación central congénita y enfermedad de Hirschsprung. Éste es

un trastorno que surge de la falla de la migración y diferenciación de las células de la cresta neural durante la gestación recientemente relacionada con alteraciones en gen *PHOX2B*, produciendo alteraciones de diferente gravedad en funciones corporales controladas por el sistema nervioso autónomo. Debe considerarse esta afección en recién nacidos que mueren precozmente por causa desconocida.

REFERENCIAS

1. Bolande RP. The neurocristopathies. A unifying concept of disease arising in neural crest maldevelopment. *Hum Pathol.* 1974;5:409-26.
2. Godbole K. The Many Faces of Hirschsprung's Disease. *Indian Pediatr.* 2004;41(11):1115-23.
3. D'Souza S, Khubchandani RP. Haddad Syndrome- Congenital Central Hypoventilation Associated with Hirschsprung's Disease. *Indian J Pediatr.* 2003;70(7):597-9.
4. Dejhalla M, Parton P, Golombek SG. Case report of Haddad syndrome in a newborn: congenital central hypoventilation syndrome and Hirschsprung's disease. *J Perinatol.* 2006;26(4):259-60.
5. Movahed MR, Jalili M, Kiciman N. Cardiovascular Abnormalities and Arrhythmias in Patients with Ondine's Curse (Congenital Central Hypoventilation) Syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2005;28(11):1226-30.
6. Muzumdar H, Arens R. Central Alveolar Hypoventilation Syndromes. *Sleep Med Clin.* 2008;3(4):601-615.
7. Vanderlaan M, Holbrook CR, Wang M, Tuell A, Gozal D. Epidemiologic Survey of 196 Patients With Congenital Central Hypoventilation Syndrome. *Pediatr Pulmonol.* 2004;37(3):217-29.
8. Liess BD, Dost JS, Templer JW, Tobias JD. Congenital Central Alveolar Hypoventilation Syndrome (Ondine's Curse) With Survival Into Adulthood. *Clin Pediatr Phila.* 2008;47(9):41-6.
9. Lee CW, Lee JH, Jung EY, Choi SO, Kim CS, Lee SL, Kim DK. Haddad Syndrome with *PHOX2B* Gene Mutation in a Korean Infant. *J Korean Med Sci.* 2011;26(2):312-5.
10. Croaker G, Shi E, Simpson E, Cartmill T, Cass D. Congenital central hypoventilation syndrome and Hirschsprung's disease. *Arch Dis Child.* 1998;78(4):316-322.
11. Verloes A, Elmer C, Lacombe D, Heinrichs C, Rebuffat E, Demarquez JL, Moncla A, Adam E. Ondine-Hirschsprung syndrome (Haddad syndrome) Further delineation in two cases and review of the literature. *Eur J Pediatr.* 1993;152(1):75
12. Espinosa R, Alonso Calderón JL. Neurocristopatías y enfermedad de Hirschsprung. *Cirugía Pediátrica.* 2009;22(1):25-8.



13. Trochet D, O'Brien LM, Gozal D, Trang H, Nordenskjöld A, Laudier B, Svensson PJ, Uhrig S, Cole T, Niemann S, Munnich A, Gaultier C, Lyonnet S, Amiel J. PHOX2B Genotype Allows for Prediction of Tumor Risk in Congenital Central Hypoventilation Syndrome. *Am J Hum Genet.* 2005;(76):421–426.
14. Fitze G, König IR, Paditz E, Serra A, Schläfke M, Roesner D, Ziegler A, Schackert H. Compound effect of PHOX2B and RET gene variants in congenital central hypoventilation syndrome combined with Hirschsprung disease. *Am J Med Genet A.* 2008;146A(11):1486–9.
15. Trivedi A, Waters K, Suresh S, Nair R. Congenital central hypoventilation syndrome: four families. *Sleep Breath.* 2011;15(4):785–9.
16. Roshkow JE, Hailer JO, Berdon WE, Sane SM. Hirschsprung's disease, Ondine's curse, and neuroblastoma-manifestations of neurocristopathy. *Pediatr Radiol* 1988;19:45–49.
17. Harper RM., Wood MA, Macey PM, Kumar R. Structural and functional brain abnormalities in Congenital Central Hypoventilation Syndrome. David Geffen school of Medicine and School of Nursing, UCLA, Los Angeles:57–70.
18. Liu HM, Loew JM, Hunt CE. Congenital central hypoventilation syndrome: a pathological study of the neuromuscular system. *Neurology.* 1978;28:1013–1019.
19. Folgering H, Kuyper F, Kille JF. Primary alveolar hypoventilation (Ondine's curse syndrome) in an infant without external arcuatenucleus: case report. *Bull Eur Physiopathol Respir.* 1979;15:659–665.
20. 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(10):1139–44.
21. Kerbl R, Litscher H, Grubbauer HM, Reiterer F, Zobel G, Trop M, Urlesberger B, Eber E, Kurz R. Congenital central hypoventilationsyndrome (Ondine's curse syndrome) in two siblings: delayed diagnosis and successful noninvasive treatment. *Eur J Pediatr.* 1996(155):977–980.
22. Schestatsky P, Fernandes LN. Acquired Ondine's curse: case report. *Arq Neuropsiquiatr.* 2004;62(2-B):523–527.
23. Shuman L, Youmans D. Haddad Syndrome: A Case Study. *Neonatal Netw.* 2005;24(4):41–4.
24. Weese-Mayer DE, Silvestri JM, Volgman AS, Jones PJ, Barnes SD. Congenital central hypoventilation syndrome (CCHS): rhythm disturbances before, during, and after bronchoscopy (abstract). *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:A618.
25. Majumdar S, Wood P. Congenital central hypoventilation syndrome (CCHS) with Hirschsprung disease (Haddad syndrome): An unusual cause of reduced baseline variability of the fetal heart rate. *J Obstet Gynaecol.* 2009;29(2):152–3.