

2 Unexplained Hypercarbia in a Neonate in the Neonatal Intensive Care Unit

Debasish Nanda, MD,* Prathik Bandiya, DM,[†] Sushma Nangia, DM,*
Elizabeth Berry-Kravis, MD, PhD[‡]

**Department of Neonatology, Lady Hardinge Medical College, Kalawati Saran Children's Hospital and
Smt. Sucheta Kriplani Hospital, New Delhi, India;*

[†]Division of Neonatology, Indira Gandhi Institute of Child Health, Bangalore, India;

*[‡]Department of Pediatrics, Neurological Sciences and Biochemistry, Rush University Medical Center,
Chicago, IL*

Romina Seguel B.

Interna Medicina

USS Patagonia

Neonatología 2017

CASO CLINICO

- RNT Masculino
- Hijo M2, 25 años
- Embarazo:
 - Se observó **polihidroamnios** (ILA: 33) en 3er trimestre.
 - No hay historia de consanguinidad o muerte de hermanos.
- Parto por cesárea
- Peso: 3.500 grs
- RN nace en buenas condiciones, APGAR 8 - 9
- Es transferido a sala postnatal y comienza a amamantar.
- 3 hr de vida → **Cianosis central**

CASO CLINICO

- Sus signos vitales
- Examen físico
 - Flácido al ingreso
 - Presenta estridor
- Presentó episodios de apnea al 2do día de nacido → recibió VM intermitente mandatoria sincronizada (SIMV)
- Exámenes:
 - Se solicitan HC I → Inició antibióticos.
 - GSV Previo intubación → sugestivo de a
 - Después de 1 hora de la ventilación

- T° 36.6 ° C
- FC 128 latidos/min
- FR 36 respiraciones/min
- Saturando 72% amb. → se apoya con O2
- Llenado capilar 2 segundos
- Pulsos periféricos, palpables.

- pH 6.86

- pH 7,34
- pCO2 36,4 mmHg
- pO2 88 mmHg
- Lactato 3,5 mg/dl

CASO CLINICO

Diagnóstico diferencial:

- Sepsis de inicio temprano
- Neumonía
- Asfixia perinatal
- Meningitis
- Enfermedad cardíaca congénita
- Anomalías congénitas: atresia esofágica con/sin fístula
- Anomalías de las vías respiratorias
- Parálisis de las cuerdas vocales
- Estenosis subglótica
- Errores innatos del metabolismo.

CASO CLINICO

EXAMEN	RESULTADO	EXAMEN	RESULTADO
Glucosa	112 mg/dL	LCR	
Calcio sérico	4.4 mg/dL	Células	(-)
Hematocrito	47.5%	Glucosa	168 mg/dL
Leucocitos	21.700	Proteínas	0.118 g/dL
RAN	19.000	Hemocultivo	(-)
PCR	(-)	VHS (1ra hr)	8
Relación I/T	0,15		

- Eco cerebral – RxTx – Ecocardiograma → sin anomalías
- Laringoscopia directa → Epiglotis y el movimiento de las cuerdas vocales son normales

EVOLUCION

Hemodinámicamente estable con soporte ventilatorio

3er día de vida → extubación + CPAP

**Broncoscopía: vías
respiratorias normales**

**Antibiótico
mantien**

- pH - pH 7,35
- pCO₂ - pCO₂ 40,5 mmHg
- HCO₃ - HCO₃ 22 mEq/L
- Lactato - Lactato 3,9 mg/dl

9no día de vida → 2da prueba de extubación de nC

**TAC tórax c/contraste:
ATL en LSD – LM – LII**

RM cerebral: normal

- pH - pH 7.56
- pCO₂ - pCO₂ 25 mmHg
- HCO₃ - HCO₃ 22.1 mEq/L
- Lactato - Lactato 3.6 mg/dl

15to día de vida → Extubación + soporte con VPPNI

Extubación a CPAP nasal → sin éxito.

Evaluación neurológica → normales.

**RN es dado de alta en contra del consejo médico
en vista de las limitaciones financieras**

EVOLUCION

Múltiples episodios de apnea que requieren soporte ventilatorio

Evidencia de hipoventilación con hipercapnia → sin ↑ FR

Exán

→ Normales

**Síndrome de hipoventilación central
congénita (CCHS)**

ción

PCR del gen PHOX2B exón 3 → tracto repetido que codifica polialanina

Alelo normal y un alelo expandido (codifica 26 repeticiones de polialanina)

Síndrome de hipoventilación central congénita

Síndrome de Ondina

MALDICIÓN DE ONDINA

**“Que cada
aliento que de
mientras
este despierto es
una muestra de
mi compromiso y
fidelidad”**



**“Tal y como me
juraste ese día cada
aliento de vida que
des mientras estés
despierto me
pertenece. Pero en
el momento que te
quedes dormido no
despertaras. Así lo
digo y que así se
cumpla”**

John William Waterhouse - 1872

INTRODUCCION

- **Es un síndrome secundario del SNA 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.**
- El primer caso infantil fue reportado en 1970 por Melins et al.
- Asociaciones con la Enf. de Hirschsprung, dismotilidad esofágica, disminución de la variabilidad de la FC y anomalías oculares y pupilares.

EPIDEMIOLOGIA

- No hay datos claros
- Francia 2005
 - 1 : 200.000 nacimientos
 - Mortalidad 38%
- Infradiagnosticada
 - Desconocimiento
 - Variabilidad de la presentación

FISIOPATOLOGIA

- El mecanismo exacto que desencadena la enfermedad permanece desconocido.
- Alteración difusa del SNA
 - Déficit de sensibilidad a la hipercapnia y una sensibilidad variable a la hipoxia
 - Marcado durante las fases de sueño.
- Presentación: familiar + temprana edad + asociación con enf. de Hirschsprung → genético.
 - Mutaciones del gen *RET* tirosinkinasa → modulador en el desarrollo de la cresta neural y del SNP

GENETICA

PHOX2B gene and molecular mechanisms of congenital

Gen

- Dif
- Tra
- Má se

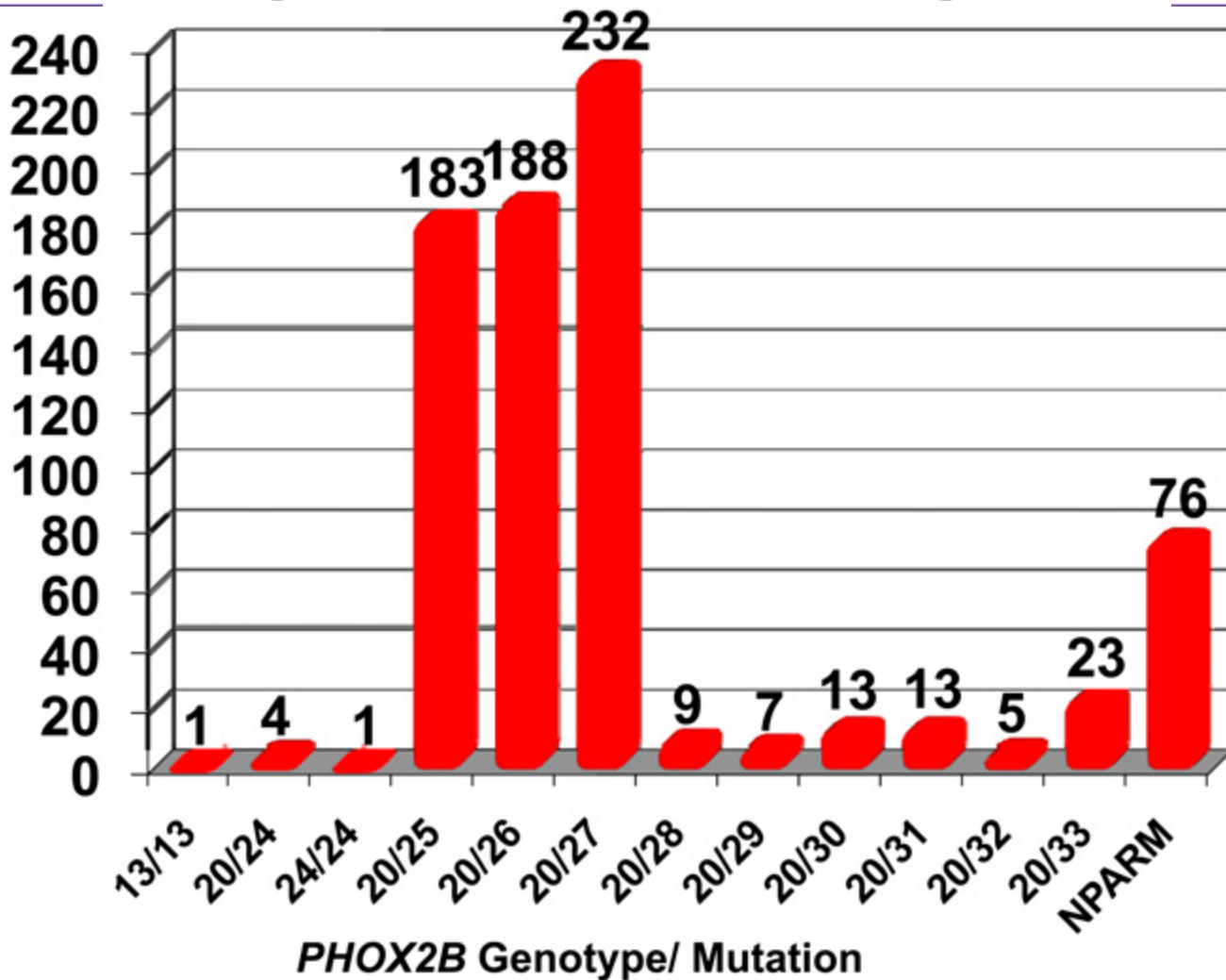
90%

- Ge

10%

- Asc
- E
- N
- Riesgo d

Number of Cases



ores
ración

M

CLINICA

Hipoventilación e hipoxemia.

- Más marcadas durante el sueño → No-REM.

Genotipos 20/27 a 20/33 y No PARM → soporte ventilatorio continuo

Genotipos 20/26 → dependencia variable del ventilador durante el estado de vigilia

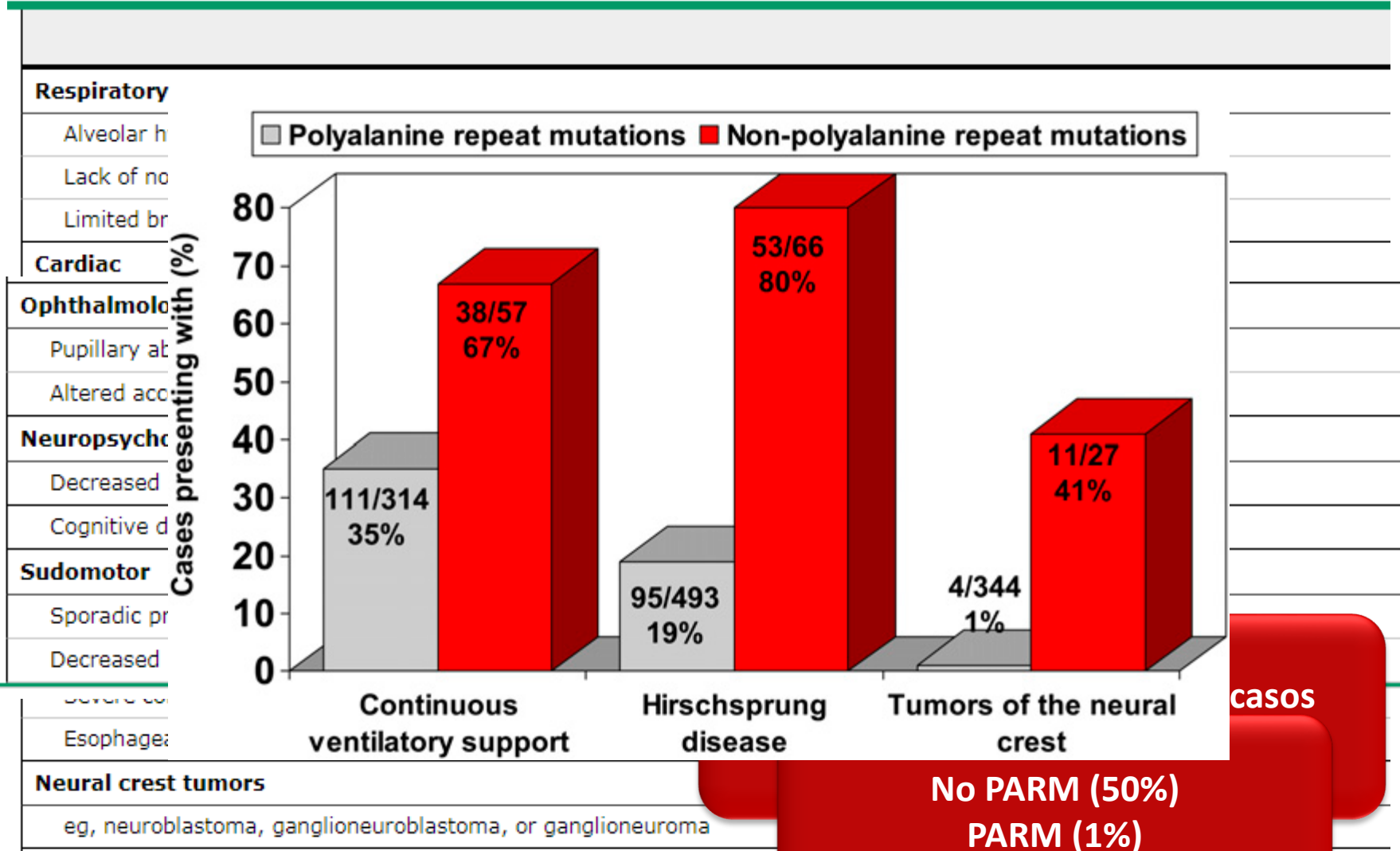
Genotipo 20/24 o 20/25 → rara vez requieren soporte respiratorio continuo

- Retraso en el diagnóstico

CLINICA

- Hipotonía muscular en grado variable
- Disfunción del sistema autónomo
 - Hipotensión
 - Déficit de variabilidad de la FC
 - Arritmias → principalmente bradicardia
 - Sudoración o la distermia basal
- Dificultad para la succión y deglución

Clinical features of congenital central hypoventilation syndrome



DIAGNOSTICO

- Diagnóstico de exclusión → hipoventilación alveolar
- **Criterios para el diagnóstico:**
 - Hipoventilación durante el sueño ($\text{PaCO}_2 > 60 \text{ mmHg}$)
 - Inicio durante los primeros meses de vida
 - Ausencia de una enfermedad del tronco del encéfalo, neuromuscular, pulmonar, metabólica o cardíaca
- **Diagnóstico por técnicas de biología molecular**
 - PCR para gen *PHOX2b*
 - 10 % de formas mosaico entre los progenitores de estos pacientes

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Causes of hypoventilation in pediatric patients

Brain	Congenital central hypoventilation syndrome (CCHS) Late onset central hypoventilation syndrome (LO-CHS) ROHHAD
Airway	Laryngomalacia Obstructive sleep apnea
Developmental	Prematurity
Systemic	Metabolic alkalosis Sepsis Obesity CNS infection Inborn errors of metabolism CNS depressant drugs
Multisite	Prader-Willi syndrome Achondroplasia Trisomy 21
	Lung hypoplasia Malformation Chronic lung disease

EXAMENES COMPLEMENTARIOS

EXAMENES	
Hemograma, PCR y HC	Estudio de metabolopatías: <i>a)</i> Aminoacidemia, glucemia, carnitina, amonio, lactato, piruvato y estudio de la piruvato deshidrogenasa.
LCR: tinción de Gram y cultivo	
Polisomnografía	
RM craneal y espinal	
Ecocardiografía y Holter	<i>b)</i> Analítica de orina: aminoácidos, carnitina y ácidos orgánicos.
Eco diafragmática/ videofluoroscopia	Hipotonía muscular marcada: <i>a)</i> Electromiografía <i>b)</i> Biopsia muscular.
Fibrobroncoscopia	

TRATAMIENTO

- **Objetivo principal** → asegurar las vías respiratorias y garantizar una ventilación adecuada.
- Optimizar la calidad de vida → necesitan energía disponible para otras actividades
- Sin patología pulmonar → Amplia variedad de modalidades de soporte respiratorio
 - VPP mediante traqueostomía o máscara nasal/facial
 - Ventilación mecánica invasiva
 - Ventilación mecánica no invasiva
 - Estimulación diafragmática.

TRATAMIENTO

VENTILACIÓN INVASIVA

- Tratamiento de elección entre los 3-5 años.
- VM intermitente mandatoria sincronizada

ATS

- VPP mediante traqueostomía durante los primeros años
- Tubo de traqueostomía más pequeño que de la vía aérea para reducir las posibilidades de traqueomalacia
- Permitir un margen de seguridad en caso de bloqueo del tubo.

una traqueotomía.

TRATAMIENTO

VENTILACIÓN NO INVASIVA

- VMNI mediante presión positiva (BiPAP).
- Éxitos frecuentes en < 5 años y representa

ATS

- Pueden considerarse en pacientes estables que requieren soporte respiratorio solo durante el sueño.
- No se consideran → hasta los 6 a 8 años como mínimo.
- Son de menor tamaño, más fáciles de usar y menos costosas

TRATAMIENTO

MARCAPASOS DIAFRAGMÁTICO

- Permite adecuada ventilación alveolar con una mayor movilidad.
- Paciente > 1-2 años de edad que requiere VM durante 24 h al día → Sin enfermedad pulmonar.
- Desventajas:
 - Costo
 - Malestar asociado al marcapasos
 - Reintervenciones quirúrgicas para revisión/recambio del marcapasos.

TRATAMIENTO

SOPORTE VENTILATORIO DOMICILIARIO

- Familias → requieren entrenamiento antes de ser remitidos a su domicilio.
- Monitorizados en el domicilio
 - Pulsioxímetros y un monitor de CO₂ espirado.
 - Ausencia de respuesta a hipercapnia e hipoxia
 - Pueden no presentar signos clínicos compromiso respiratorio.
- Tiempo y la modalidad de este soporte
 - Depende del grado de afectación del paciente

CONTROLES

Multidisciplinario

DSM y ponderoestatural

Dificultades para la alimentación
→ SNG o GTT



Pediatra: control periódico → Optimizar el soporte ventilatorio

Cada 2-3 meses durante los
primeros 3 años

En forma anual en > 3 años



Gasometrías venosas

Cada 3 meses

Estabilizado al paciente

CONTROLES

CONTROL

Polisomnografía

(Valorar cambios en patrón de respiración)

INTERVALO

- C/ 4 meses hasta 2 años
- C/ 6 meses al 3er año
- Anual en > 3 años

Cardiología

Anual

TABLE 1. RECOMMENDED TESTING TO CHARACTERIZE CCHS PHENOTYPE

	Annual In-Hospital Comprehensive Physiologic Testing (Awake and Asleep), Exogenous and Endogenous Gas Challenges, Autonomic Testing*	Assessment for Hirschsprung Disease	Annual Neurocognitive Assessment*	Annual 72-h Holter Recording and Echocardiogram*	Annual Imaging to Assess for Tumors of Neural Crest Origin
<i>PHOX2B</i> Genotype					
PARM					
20/24 and 20/25	X		X	X	
20/26	X	X	X	X	
20/27	X	X	X	X	
20/28–20/33	X	X	X	X	X [†]
NPARM	X	X	X	X	X [‡]

Definition of abbreviations: PARM = polyalanine repeat expansion mutation; NPARM = nonpolyalanine repeat expansion mutation (missense, nonsense, frameshift).

* Infants under the age of three years should undergo comprehensive evaluations every 6 months.

[†] Annual chest and abdominal imaging to identify ganglioneuromas and ganglioneuroblastomas.

[‡] Abdominal imaging and urine catecholamines every 3 months in first 2 years, then every 6 months until 7 years of age to identify neuroblastomas.

Gastroenterólogo

Anual

(Enf. Hirschsprung corregida, RGE, hipomotilidad intestinal, etc)

TABLA 2. Programa de diagnóstico y seguimiento del síndrome de Ondine durante el segundo año

	14 meses	16 meses	18 meses	20 meses	22 meses	24 meses
Neumología	Gasometría venosa para optimizar soporte ventilatorio Coordinar el seguimiento	Gasometría venosa para optimizar soporte ventilatorio Coordinar el seguimiento	Gasometría venosa para optimizar soporte ventilatorio Coordinar el seguimiento Fibrobroncoscopia	Gasometría venosa para optimizar soporte ventilatorio Coordinar el seguimiento	Gasometría venosa para optimizar soporte ventilatorio Coordinar el seguimiento	Gasometría venosa para optimizar soporte ventilatorio Coordinar el seguimiento
Cardiología			Ecocardiografía			Ecocardiografía Holter
Neurología		Seguimiento desarrollo psicomotor Polisomnografía		Polisomnografía	Seguimiento desarrollo psicomotor	Polisomnografía
Oftalmología						Valoración oftalmológica
Otorrinolaringología						Control en traqueostomizados
Nutrición/ gastroenterología			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

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

PRONOSTICO

- A mayor conocimiento y mayor soporte tecnológico ha ido mejorando el pronóstico de estos pacientes.
- En el pasado presentaban diferentes grados de RDSM, retraso del crecimiento, *cor pulmonale* y episodios comiciales.
- Diagnóstico precoz y medidas de soporte ventilatorio
→ secuelas parecen haber disminuido
 - RDSM sigue siendo de alrededor del 25-50 %.
- Complicaciones derivadas de la ventilación mecánica prolongada.

CASO

- Episodios recurrentes de apnea inexplicada asociada a hipercapnia.
- No tenía ninguna evidencia de enfermedad de Hirschsprung o características que sugirieran otros trastornos del SNA.
- Se trató con soporte ventilatorio invasivo inicialmente → VPPNI debido al deseo de los padres de evitar la traqueostomía.
- Este caso fue un PARM con el genotipo 20/26, uno de los genotipos más comunes de CCHS.

CONCLUSIONES

- El CCHS debe sospecharse en casos de hipoventilación durante la infancia, particularmente cuando no se detectan anomalías obvias en los otros sistemas
- El diagnóstico de CCHS debe confirmarse con el estudio de la mutación del gen PHOX2B.
- Los padres de pacientes con CCHS deben someterse a la prueba de la mutación PHOX2B para determinar el riesgo para los niños posteriores.

BIBLIOGRAFIA

- Debasish Nanda, MD. Unexplained Hypercarbia in a Neonate in the Neonatal Intensive Care Unit. *NeoReviews* 2017;18;e668
- Robert T Brouillette, MD. Congenital central hypoventilation syndrome and other causes of sleep-related hypoventilation in children. Up-todate, Oct 2017.
- J.A. Costa Orvay y M. Pons Ódena. Síndrome de Ondine: diagnóstico y seguimiento. *An Pediatr (Barc)* 2005;63(5):426-32
- Debra E. Weese-Mayer. An Official ATS Clinical Policy Statement: Congenital Central Hypoventilation Syndrome
- Genetic Basis, Diagnosis, and Management. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 181. pp 626–644, 2010.

2 Unexplained Hypercarbia in a Neonate in the Neonatal Intensive Care Unit

Debasish Nanda, MD,* Prathik Bandiya, DM,[†] Sushma Nangia, DM,*
Elizabeth Berry-Kravis, MD, PhD[‡]

**Department of Neonatology, Lady Hardinge Medical College, Kalawati Saran Children's Hospital and
Smt. Sucheta Kriplani Hospital, New Delhi, India;*

[†]Division of Neonatology, Indira Gandhi Institute of Child Health, Bangalore, India;

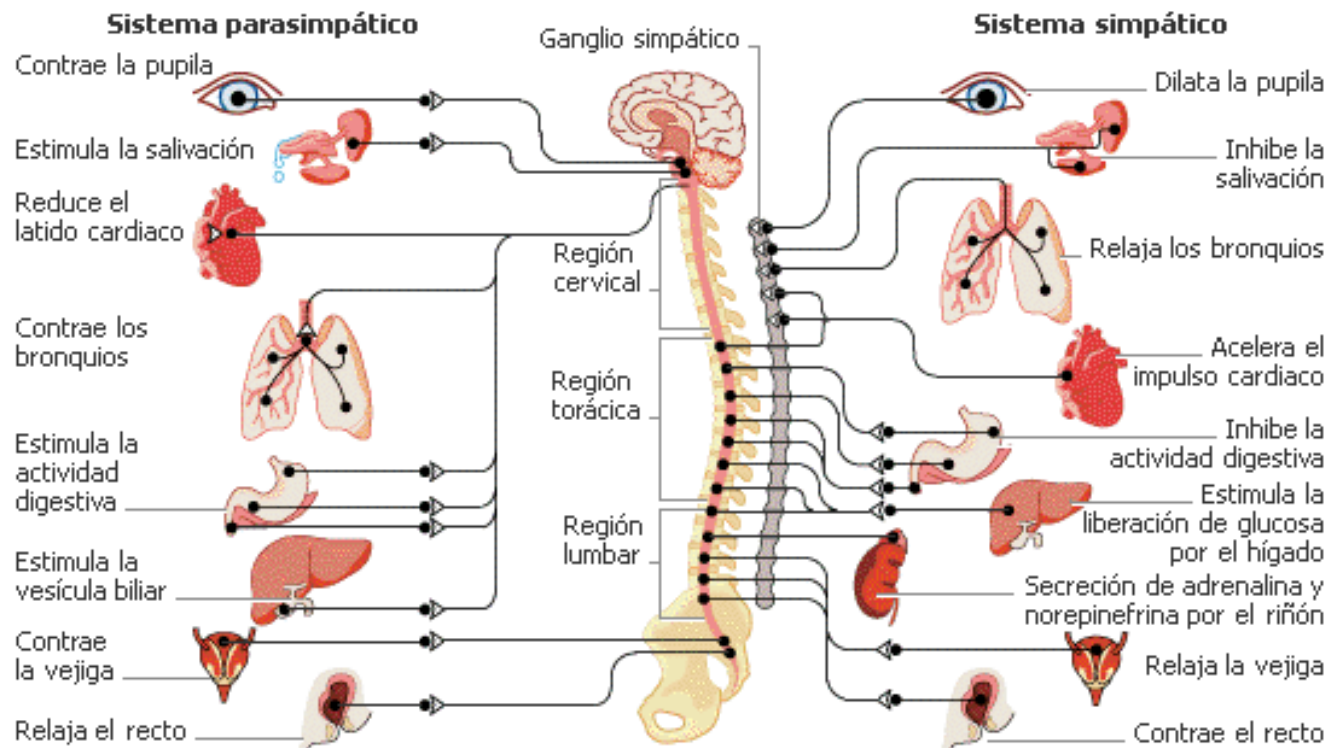
*[‡]Department of Pediatrics, Neurological Sciences and Biochemistry, Rush University Medical Center,
Chicago, IL*

Romina Seguel B.

Interna Medicina

USS Patagonia

Neonatología 2017



Localizadas:

Bilateralmente en el Bulbo raquídeo y la protuberancia del tronco encefálico.

