

## Narcolepsia secundaria a enfermedad rara y fatal

Nicole Fontana-García, Yerko P. Ivanovic-Barbeito, Guillermo Martín-Palomeque, Raquel Buenache-Espartosa, Carlos E. Valera-Dávila, Antonio Pedrera-Mazarro

**Introducción.** La ROHHAD (*rapid-onset obesity with hypothalamic dysfunction, hypoventilation and autonomic dysregulation*) es una enfermedad rara, con escasamente dos centenas de casos documentados hasta la fecha, que se inicia en niños previamente sanos y en la que el primer signo suele ser la obesidad, seguido de una disfunción hipotalámica y trastornos respiratorios del sueño, que progresan rápidamente hasta el fallecimiento del paciente. La ROHHAD con narcolepsia es aún más infrecuente, con sólo dos casos descritos hasta el momento.

**Caso clínico.** Niño que, desde los 5 años, presenta señales de obesidad y somnolencia. A los 7 años sufre dos crisis tónico-clónicas y, durante los cuatro años siguientes, muestra síntomas y signos propios de una disfunción hipotalámica importante, por lo que, tras múltiples pruebas, se le diagnosticó ROHHAD. A pesar de los múltiples tratamientos recibidos, el paciente falleció a los 11 años de edad.

**Conclusión.** Es necesario aclarar la fisiopatología de esta enfermedad para poder investigar futuros tratamientos que resulten eficaces.

**Palabras clave.** Hipotálamo. Hipoventilación. Narcolepsia. Obesidad. Orexina. ROHHAD.

### Introducción

La ROHHAD (*rapid-onset obesity with hypothalamic dysfunction, hypoventilation and autonomic dysregulation*) consiste en un cuadro que comienza en niños previamente sanos y en la que el primer signo suele ser la obesidad, seguido de una disfunción hipotalámica y trastornos respiratorios del sueño, que progresan vertiginosamente hasta el fallecimiento del paciente, con 13 años desde el inicio como el mayor tiempo de supervivencia documentado. Se trata de una enfermedad rara, con escasamente dos centenas de casos documentados, y aún es más infrecuente su asociación con la narcolepsia, con tan sólo dos casos descritos hasta el momento. Por tanto, el caso que presentamos se trata del tercero hasta la fecha: un niño cuya evolución es de cuatro años desde el inicio hasta el fallecimiento, que cursa con una clínica de curso devastador que se inicia con excesiva somnolencia diurna (diagnosticada tras las pruebas pertinentes como narcolepsia de tipo 1), a lo que se suman obesidad de rápida progresión con disfunción hipotalámica, desregulación autonómica, hipoventi-

lación durante el sueño, alteraciones conductuales y desenlace fatal.

### Caso clínico

El caso que presentamos comienza a los 5 años de edad en un niño que ‘come y duerme mucho’, atribuido inicialmente a una vida sedentaria. No obstante, a los 7 años de edad sufre dos episodios de crisis generalizada tónico-clónica con alteración de la natremia, que hacen saltar las alarmas. Su primer ingreso concluye una disfunción del eje hipotalámico-hipofisario, sin hallazgos significativos en las pruebas complementarias. Además, llama la atención su comportamiento, desafiante y agresivo para su edad. Tras una polisomnografía con test de latencias múltiples (Fig. 1) en el alta de su primer ingreso, se diagnostica narcolepsia de tipo 1 (sin catapleja, pero con niveles de hipocretina-1 bajos: 58,2 pg/mL). Así, la hipersomnolencia que atribuían a ser ‘dormilón’ ya tiene justificación, si bien el resto de los síntomas de la narcolepsia (catapleja, parálisis de sueño y alucinaciones) nunca estuvieron pre-

Servicio de Neurofisiología Clínica (N. Fontana-García, Y.P. Ivanovic-Barbeito, G. Martín-Palomeque, A. Pedrera-Mazarro). Servicio de Neuropediatría. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid (R. Buenache-Espartosa). Servicio de Neurofisiología Clínica (C.E. Valera-Dávila). Servicio de Neuropediatría. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona, España (C.E. Valera-Dávila).

#### Correspondencia:

Dr. Antonio Pedrera Mazarro. Servicio de Neurofisiología Clínica. Planta -1 derecha. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Carretera de Colmenar Viejo, km 9,100. E-28034 Madrid.

#### E-mail:

antoniojesus.pedrera@salud.madrid.org

#### Aceptado:

10.07.23.

#### Financiación:

La redacción de los casos clínicos que han participado en el I Concurso de casos clínicos ‘Abre los ojos en narcolepsia’ no ha recibido ninguna financiación. La publicación del suplemento ha sido patrocinada por Bioprojet España.

#### Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

#### Cómo citar este artículo:

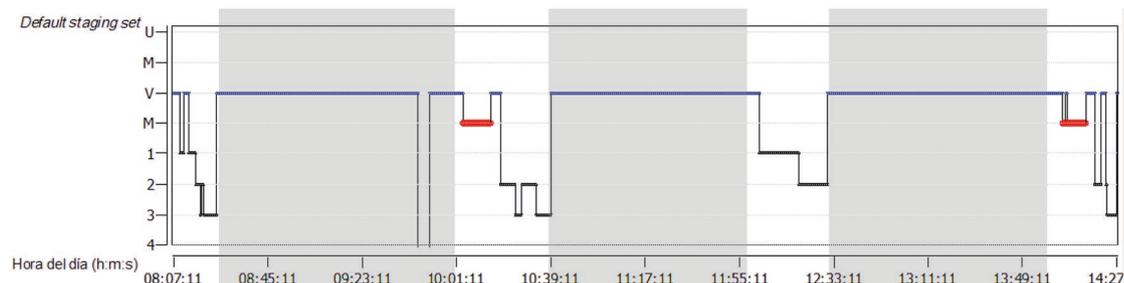
Fontana-García N, Ivanovic-Barbeito YP, Martín-Palomeque G, Buenache-Espartosa R, Valera-Dávila CE, Pedrera-Mazarro A. Narcolepsia secundaria a enfermedad rara y fatal. Rev Neurol 2023; 77 (Supl. 1): S3-5. doi: 10.33588/rn.77501.2023196.

Este suplemento de *Revista de Neurología* no ha estado sujeto al proceso de revisión externa. La veracidad de la información contenida es responsabilidad única de los autores.

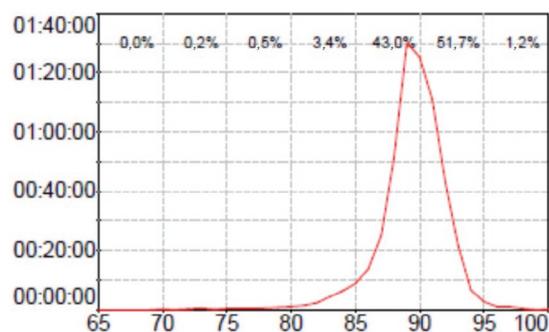
© 2023 Revista de Neurología



**Figura 1.** Hipnograma del test de latencias múltiples, positivos para narcolepsia, a expensas del sueño REM (línea roja) en dos de las cuatro siestas realizadas.



**Figura 2.** Distribución de la presión parcial de dióxido de carbono ( $pCO_2$ ) (mmHg) durante el estudio polisomnográfico nocturno que cumple criterios de hipoventilación durante el sueño (más del 25% del sueño con  $pCO_2$  a más de 50 mmHg).



sentes [1,2]. Durante los siguientes cuatro años se suman síntomas y signos propios de una disfunción hipotalámica importante, entre los que destacan alteración de la termorregulación (frialdad cutánea), hiperprolactinemia, hipotiroidismo, estancamiento de la talla y aumento de 18 kilos de peso en un año, que orientan al diagnóstico definitivo de ROHHAD [3,4]. Los estudios de imagen con resonancia magnética descartaron lesiones estructurales, además de tumores de origen neural, con la realización de gammagrafía con  $^{123}I$ -MIBG. Sucesivas polisomnografías mostraron un deterioro de su calidad de sueño, a expensas de hipoventilación durante el sueño, que pudo documentarse mediante capnografía transcutánea, que mostró una presión parcial de dióxido de carbono ( $pCO_2$ ) > 50 mmHg durante el 72% del sueño (Fig. 2) y una  $pCO_2$  media de 52,1 mmHg, con desaturación de  $O_2$  importante

en ausencia de datos de apnea del sueño. Por todo este cuadro, el paciente recibió multitud de tratamientos (topiramato, risperidona, levotiroxina, presión positiva binivelada en las vías respiratorias nocturna y estricto control de la ingesta calórica e hídrica). Además, se hizo uso de inmunoglobulinas, corticoides, rituximab, ciclofosfamida y etanercept. Nada resultó eficaz para revertir, o al menos detener, el progreso de la enfermedad, que en los últimos ingresos asoció importante desnutrición (obesidad), deshidratación, episodios de agitación incontrolable con auto y heteroagresividad, lo que obligó a hacer uso de nutrición parenteral y sedación. Finalmente falleció a los 11 años de edad, tras seis años desde el inicio de los síntomas y cuatro desde el diagnóstico de ROHHAD [5].

## Discusión

El caso clínico presentado resume el paciente tipo con ROHHAD: obesidad inicial, seguida de clínica propia de disfunción hipotalámica y desregulación autonómica, e hipoventilación durante el sueño. Este síndrome sólo se ha asociado con narcolepsia en dos pacientes, y éste es el tercer caso mundial y el segundo descrito con narcolepsia desde el inicio.

Creemos que este caso resulta de interés científico por varios motivos:

- La excepcionalidad de que dos enfermedades raras ocurran en un mismo paciente.
- La confluencia de dos patologías de etiología no aclarada, que se sospecha que es de origen autoinmune.
- Es extraordinario que se haya producido la narcolepsia dos años antes que la hipoventilación durante el sueño, que es el trastorno respiratorio característico de este síndrome.

Consideramos que la asociación de estos síndromes posibilita apoyar la teoría de la autoinmunidad en la ROHHAD desde la fisiopatología de la narcolepsia. Así, con el caso expuesto imbricamos el estudio de la fisiopatología de la narcolepsia con la ROHHAD, con menos de 200 casos descritos actualmente en la bibliografía [3].

## Conclusión

Por un lado, creemos importante exponer este tipo de patología de tan baja prevalencia, pues, aun cuando no existe tratamiento curativo, poder dar a las familias un diagnóstico definitivo puede ayudar a sobrellevar la enfermedad de otra manera; y, por otro lado, para intentar aportar evidencia científica y con el tiempo contribuir a aclarar la fisiopatología, generar conocimiento e investigar futuros tratamientos.

## Bibliografía

1. Millichap JG. Narcolepsy and ROHHAD syndrome. *Pediatric neurology briefs* 2013; 27: 81-2.
2. Giacomozzi C, Guaraldi F, Cambiaso P, Niceta M, Verrillo E, Tartaglia M, et al. Anti-hypothalamus and anti-pituitary autoantibodies in ROHHAD syndrome: additional evidence supporting an autoimmune etiopathogenesis. *Horm Res Paediatr* 2019; 92: 124-32.
3. Barday SF, Zhou A, Rand CM, Weese-Mayer DE. Obesidad de inicio rápido con disfunción hipotalámica, hipoventilación y desregulación del sistema autónomo. En Kliegman RM, St. Geme J, Blum N, Shah SS, Tasker Nelson RC, eds. *Nelson. Tratado de pediatría*. 21.ª ed. Barcelona: Elsevier España; 2020. p. 358-60.
4. Ceccherini I, Kurek KC, Weese-Mayer DE. Developmental disorders affecting the respiratory system: CCHS and ROHHAD. *Handb Clin Neurol* 2022; 189: 53-91.
5. Figueroa-Rodríguez F, Schloop M, Alegría-Peña ML, Davila F. Sleep disordered breathing features, evolution and management of a patient with rohhad syndrome. *Chest* 2020; 158: A2316-7.

## Narcolepsy secondary to a rare fatal disease

**Introduction.** ROHHAD (rapid-onset obesity with hypothalamic dysfunction, hypoventilation and autonomic dysregulation) is a rare disease, with only about two hundred cases reported to date, that starts in previously healthy children. The first sign is usually obesity, followed by hypothalamic dysfunction and sleep-disordered breathing, which rapidly progresses until the death of the patient. ROHHAD with narcolepsy is even rarer, with only two cases described so far.

**Case report.** We report the case of a boy who showed signs of obesity and sleepiness since he was 5 years old. At the age of 7, he suffered two tonic-clonic seizures and, over the next four years, displayed signs and symptoms of significant hypothalamic dysfunction; after multiple tests, he was then diagnosed with ROHHAD. Despite receiving a large number of treatments, the patient died at the age of 11.

**Conclusion.** The pathophysiology of this disease needs to be clarified in order to investigate effective treatments in the future.

**Key words.** Hypothalamus. Hypoventilation. Narcolepsy. Obesity. Orexin. ROHHAD.