

# Era uma vez Ondina ... relato de caso

Vicente José Assencio-Ferreira\*

Marcelo Prado Rodrigues da Silveira\*\*

Tércia Maria Savastano Ferri-Ferreira\*\*\*

## Resumo

**Objetivo:** relatar o caso de uma criança recém-nascida (RN) com comprometimento do sistema nervoso autônomo caracterizado por insensibilidade em detectar aumento de  $CO_2$  e diminuição de  $O_2$ , denominado de Maldição de Ondina ou Síndrome da Hipoventilação Central Congênita ou Hipoventilação Alveolar Primária, com ênfase ao acompanhamento fonoaudiológico. **Discussão:** o diagnóstico de Maldição de Ondina deve ser aventado quando da presença de episódios de apneias em RN, sem que se consiga elucidar a causa e que seja afastada a possibilidade de crise epiléptica, distúrbio pulmonar e/ou cardíaco, lesão de tronco ou de outra região encefálica. A evolução respiratória desta criança foi de dependência do respirador por 24 horas até o final do terceiro mês de vida. Progressivamente, foi possível deixá-la com cateter nasal com fluxo contínuo de oxigênio enquanto se mantinha acordada, e respirador em modo controlado nos períodos de sono. O tratamento específico, com instalação de marca-passo diafragmático, é a única terapia existente até o momento.

**Palavras-chave:** hipoventilação primária; músculos respiratórios; Mal de Ondina; Síndrome da hipoventilação central congênita.

## Abstract

**Purpose:** To report the case of a newborn (NB) with an autonomic nervous system disorder characterized by insensitivity to detect increased  $CO_2$  and decreased  $O_2$ , referred to as Ondine's curse, Primary Hypoventilation Syndrome, or Congenital Central Alveolar Hypoventilation, with emphasis on speech therapy. **Discussion:** The diagnosis of Ondine's curse should be considered upon presence of episodes of apnea in newborns, with no clear indication of the cause and with no indications of seizures, severe pulmonary or cardiac injury of the brainstem or another cerebral region. The respiratory development characteristic of this child was being ventilator dependent for 24 hours a day until the end of the third month of life. Gradually, it was possible to leave the device with a continuous nasal oxygen flow while awake, and breathing with a ventilator under control during her periods of sleep. Specific treatment with installation of diaphragmatic pacemaker, is the only treatment available to date.

**Keywords:** primary hypoventilation; respiratory muscles; Ondine's curse; Syndrome of congenital central hypoventilation.

\* Doutor em Medicina (Neurologia) pela Universidade de São Paulo (USP). \*\* Fisioterapeuta formado pela Faculdade de Reabilitação ASCE - RJ. \*\*\* Especialista em Motricidade Orofacial pelo Conselho Federal de Fonoaudiologia (SBFa).

## Resumen

**Objetivo:** relatar el caso de un recién nacido (RN) con comprometimiento del sistema nervioso autónomo caracterizado por falta de sensibilidad para detectar el aumento de la emisión de CO<sub>2</sub> y la disminución de O<sub>2</sub>, conocido como La Maldición de Ondina, o Síndrome de Hipoventilación Central Congénita o Hipoventilación Alveolar Primaria, con énfasis al acompañamiento fonoaudiológico.

**Discusión:** El diagnóstico de la Maldición de Ondina debe ser considerado en la presencia de episodios de apnea en recién nacidos, sin que se pueda aclarar la causa y que sea rechazada la posibilidad de crisis epiléptica, trastorno pulmonar y/o cardíaco severo, lesión de tronco o otra región encefálica. El desarrollo respiratorio de este niño fue de dependencia del respirador por 24 horas hasta el final del tercer mes de vida. Progresivamente fue posible dejarla con un flujo nasal continuo de oxígeno mientras se mantenía despierta, y con respirador en forma controlada durante los períodos de sueño. El tratamiento específico con la instalación de un marcapasos diafragmático, es el único tratamiento disponible hasta la fecha.

**Palabras claves:** Hipoventilación primaria; Músculos respiratorios; Mal de Ondina; Síndrome de hipoventilación central congénita.

## Introdução

Era uma vez uma ninfa da água chamada Ondina. Era muito formosa e, como todas as ninfas, imortal. A única ameaça para a felicidade eterna era apaixonar-se por um mortal e ter um filho. Isto significaria perder a beleza e a imortalidade.

Ondina apaixonou-se por Lawrence, um auzaz cavaleiro, e confidenciou-lhe o que este amor poderia custar. Ele, para demonstrar todo o amor que sentia, afirmou: “Sempre que estiver acordado e cada vez que eu respirar, meu pensamento será de lhe amar e lhe ser fiel”.

Um ano após o casamento, Ondina teve um filho de Lawrence. Desde esse momento, ela começou a envelhecer, como qualquer mortal. Ao mesmo tempo em que os atrativos físicos de Ondina desvaneciam, Lawrence perdia o interesse por sua mulher.

Uma tarde, Ondina estava caminhando perto do estábulo, escutou alguns gemidos que lhe soaram como sendo do seu marido. Ao entrar no estábulo viu Lawrence abraçado com outra mulher. Ondina, fitando seu marido, pronunciou: “Você me jurou a fidelidade sempre toda vez que respirasse. Eu aceitei a sua promessa. Assim seja, permaneça acordado para lembrar de respirar, pois se acaso você dormir, sua respiração não ocorrerá e morrerá!”. Lawrence se viu condenado a manter-se acordado para sempre...

A Maldição de Ondina passou a ser um termo médico utilizado para aquelas pessoas que não podem dormir sem correr risco de morte devido à parada da respiração ou por respirar num ritmo

muito mais baixo que o normal. Fisiologicamente, todos têm pequenas apneias ou hipopneias durante o sono, ao redor de 5 a 10 vezes por hora. A cada apneia, os níveis de CO<sub>2</sub> aumentam e os de O<sub>2</sub> diminuem, deflagrando novo movimento inspiratório.

Estes distúrbios respiratórios relacionados com o sono constituem grupo heterogêneo de condições que podem estar associados a alterações estruturais do sono ou das trocas gasosas (Chen e Keens, 2004).

O comprometimento do sistema nervoso autônomo (SNA) caracterizado por insensibilidade em detectar aumento de CO<sub>2</sub> e diminuição de O<sub>2</sub>, indutores do estímulo que deve atingir o centro respiratório situado no Tronco Encefálico, é denominado Maldição de Ondina ou Síndrome da Hipoventilação Central Congênita ou Hipoventilação Alveolar Primária (Movahed et al, 2005a). O controle voluntário permanece intacto. Está presente desde o nascimento e necessita de suporte ventilatório apenas durante o sono; em um terço dos pacientes existe dependência ventilatória 24 horas por dia (Chen et al, 2005).

Outras alterações autonômicas que, geralmente, estão associadas, levantam a hipótese de tratar-se de transtorno difuso das funções desenvolvidas pelo SNA: diminuição da motilidade intestinal (Takeda et al, 1996), disfunção do barorreflexo (van de Borne, 2005), refluxo gastroesofágico (Takeda et al, 1996), alterações do ritmo cardíaco (Movahed et al, 2005b) e atenuada resposta sistêmica à estimulação com simpatomiméticos endógenos (O'Brien et al, 2005).

O quadro de Maldição de Ondina pode ser adquirido por acidente vascular encefálico em tronco (Parenti et al, 2005), córtex temporal (Schestatsky e Fernandes, 2004) ou cerebelar bilateral (Ho et al, 2005) ou mesmo por tumor, mas devemos utilizar esta terminologia apenas nos casos congênitos, de causa ainda obscura, relacionados com a mutação no PHOX2B, essencial para a maturação da crista neural embrionária, que desenvolverá o SNA (Sasaki et al, 2003; Cross et al, 2004; Weese-Mayer et al, 2005; Trochet et al, 2005; Gaultier et al, 2005; Todd et al, 2006).

O inadequado desenvolvimento da crista neural (neurocristopatia) é considerado como o principal fator etiopatogênico da Maldição de Ondina, pois foi observado no líquido cefalorraquidiano de crianças com Síndrome de Hipoventilação Central Congênita, redução de fatores neurotróficos de desenvolvimento do cérebro e da glia (Chiaretti et al, 2005).

A Doença de Hinsprung, também conhecida como Megacólon Agonogliônico Congênito, comum causa de obstrução congênita do cólon faz parte do grupo de doenças denominadas neurocristopatias. A coexistência desta doença com a Maldição de Ondina é denominada Síndrome de Haddad (Shuman e Youmans, 2005).

Não existe exame para firmar o diagnóstico de Maldição de Ondina, mas Kumar et al (2005), na ressonância magnética, verificaram em procedimento de relaxometria-T2, redução da densidade de células e fibras nervosas, além de diminuição na mielinização. Harper et al (2005), utilizando ressonância magnética encefálica funcional e mapeamento cerebral, verificaram alterações funcionais no cerebelo e nos gânglios da base.

O tratamento da Maldição de Ondina no período neonatal requer suporte ventilatório por 24 horas, pois os períodos de sono são frequentes e de ocorrência imprevisível, o que exige a traqueotomia precoce (Chen et al, 2005).

O lactente necessita de cuidados mais intensos durante o sono, o que levou Tibbalis e Henning (2003) a sugerirem tratamento não invasivo com máscara nasal com BiPAP. Entretanto, o tratamento mais recomendado é a colocação de marca-passo diafragmático (Chen et al, 2005; Movahed et al, 2005b), que oferece maior mobilidade, principalmente nos casos em que a hipoventilação ocorre também nos períodos em que o paciente está acordado. O marca-passo é colocado no nervo frênico

conectado a receptores subcutâneos estimulados por radiotransmissão. Em alguns casos é necessário o marca-passo cardíaco (Movahed et al, 2005b).

O objetivo deste estudo é relatar o caso de uma criança com diagnóstico de Maldição de Ondina, discutindo os aspectos diagnósticos e de conduta, com ênfase ao acompanhamento fonoaudiológico.

## Métodos

O presente estudo refere-se ao relato de caso de um recém-nascido, com sete horas de vida, proveniente de Caraguatatuba para a Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Municipal de São José dos Campos “Dr. José de Carvalho Florence”, devido à cianose e apneia. Nasceu de parto cesárea, com Apgar no primeiro minuto de 6, no quinto minuto de 7 e com dez minutos de 7; peso de 3290g; gênero feminino e adequado para a idade gestacional.

**Com 7 horas de vida** – o recém-nascido foi colocado em oxigenoterapia com halo, antibioticoterapia (ampicilina e gentamicina) e colhido líquido cefalorraquidiano que se mostrou normal.

**Com 24 horas de vida** – realizado *eco-doppler* cardíaco que demonstrou sinais de hipertensão pulmonar importante, regurgitação mitral moderada, comunicação interventricular (CIV) perimembranosa e comunicação inter-auricular (CIA).

**Com 30 horas de vida** – piora do quadro clínico respiratório e realizada entubação. Solicitada Avaliação e acompanhamento com fonoaudiologia.

**Com três dias de vida** – sangramento em trato orotraqueal, anemia e edema generalizado.

**Com sete dias de vida** – melhora do quadro, sem apnéias perceptivas, foi extubada e colocada em CPAP nasal; apresentou dois episódios de apnéia e foi reintubada.

**Com nove dias de vida** – consegue se manter fora do respirador enquanto está acordada e ao dormir, tem apneia. Levantada a hipótese diagnóstica de Maldição de Ondina ou Síndrome de Hipoventilação Central Congênita.

Foram solicitadas avaliações com especialistas em cardiologia infantil, neuropediatria e fonoaudiologia.

**Cardiologia Infantil** – novo *Eco-doppler* cardíaco mostra CIV fechada, CIA pequena sem repercussão clínica e reavaliação cardíaca após seis meses.

**Neuropediatria** – inicialmente levantou-se hipótese de crise epiléptica. Foi medicada com

fenobarbital 5 mg por quilo, via oral sem sucesso. Solicitada ressonância magnética encefálica que nada demonstrou de anormalidade. Optou-se pelo diagnóstico de Maldição de Ondina.

**Fonoaudiologia** – recém-nascido normal em todos os aspectos oromiofuncionais, com adequados reflexos de sucção e deglutição; movimentos respiratórios adequados enquanto acordado e, ao dormir, apresentava parada respiratória prolongada, levando a cianose e necessidade de suporte respiratório. A criança foi submetida, desde as primeiras 30 horas de vida, a exercícios oromiofuncionais, especialmente sobre os músculos faciais e respiratórios.

**Ética** – o presente estudo foi avaliado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Taubaté e foi aprovado. Recebeu o número 136/06.

## Discussão

O diagnóstico em recém nascidos (RN) de maldição de Ondina ou Síndrome da Hipoventilação Central Congênita ou Hipoventilação Alveolar Primária deve ser aventado quando da presença de episódios de apneias sem que se consiga elucidar a causa (Chiaretti et al, 2005). Uma vez afastada a possibilidade de crise epiléptica, distúrbio pulmonar e/ou cardíaco, lesão de tronco ou de outra região encefálica, devemos iniciar investigação para verificar se existe periodicidade das paradas respiratórias e se estão associadas a alguma disfunção autonômica.

No caso aqui relatado, inicialmente tentou-se justificar as apneias como sendo resultado de crises epilépticas. A realização de eletroencefalograma, neste RN dependente de aparelho de ventilação, ficou impossibilitada, o que levou a equipe médica a tentar o teste terapêutico com utilização de fenobarbital por via oral na dose de 5 mg por quilo dividido em duas tomadas, sem que se obtivesse sucesso. Esta conduta – teste terapêutico – é considerada como adequada em situações em que o diagnóstico está impossibilitado tecnicamente ou quando não existe um marcador biológico (Unis e Severo, 2005).

Além da avaliação neuropediátrica, que não detectou alteração neurológica, e do teste terapêutico com fenobarbital, que não controlou as crises de apneia, a investigação sobre o Sistema Nervoso Central se completou com Ressonância Magnética Encefálica normal.

A investigação do Sistema Nervoso Autônomo utilizando estimulação com simpatomiméticos – aplicação endovenosa de amina vasoativa – permitiu verificar que o RN aqui relatado apresentava discretas respostas sistêmicas, conforme o observado por O'Brien et al (2005).

Quanto aos aspectos relacionados com o funcionamento do aparelho digestivo foi diagnosticado Refluxo Gastroesofágico e que levou a equipe a manter pelo período de dois meses a sonda nasoesférica com alimentação através da sonda até a maturação das atividades oromiofuncionais obtida através de fonoterapia diária por cerca de 80 dias.

O ritmo intestinal sempre foi normal, afastando a possibilidade de Megacólon Agonogliônico Congênito ou Doença de Hirschsprung referido por Shuman e Youmans (2005) como Síndrome de Haddad.

A avaliação cardíaca inicial que detectou sinais de hipertensão pulmonar importante, regurgitação mitral moderada, comunicação interventricular (CIV) perimembranosa e comunicação interauricular (CIA), posteriormente, após nove dias, revelou, através de novo *Eco-doppler*, a CIV fechada, CIA pequena e sem repercussão clínica. Em nenhum momento foram observados distúrbios de ritmo cardíaco como o sugerido por Movahed et al (2005b).

A evolução respiratória desta criança foi de dependência do respirador por 24 horas até o final do terceiro mês de vida. Progressivamente, foi possível deixá-la com CPAP enquanto mantinha-se acordada e respirador em modo controlado nos períodos de sono. Após os oito meses, não mais necessitou de CPAP, mas ao dormir, a dependência do respirador mecânico era evidenciada pela queda da saturação de oxigênio, detectada pelo oxímetro instalado no dedo do pé.

Na evolução pôde-se constatar importante atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, mesmo com acompanhamento fisioterápico e fonoaudiológico diário:

- Período perinatal – hipotonia, escassos movimentos espontâneos, tendência a opistótonus (extensão da cabeça e do pescoço para trás);
- De 1 mês a 4 meses – posicionamento da cabeça ora de um lado, ora de outro, com dificuldade em mantê-la na posição mediana e sem existir a sustentação cefálica ao ser colocada em posição sentada;
- De 5 meses a 8 meses - inicia o controle cefálico, ainda incompleto, observa-se reação de endireitamento, mas de forma ainda precária, não senta

com ou sem apoio, não manipula objetos além da linha média e o sorriso social se faz de forma irregular;

- De 9 meses a 12 meses – não engatinha, não se coloca espontaneamente na posição sentada, rola com muita dificuldade e tem grande dificuldade em ficar em pé com apoio, mas passa a manipular objetos com agilidade.

O desenvolvimento da fala não pôde ser avaliado devido a traqueostomia, gastrostomia instalada desde os 72 dias de vida, mas a interação social e de linguagem desenvolveu-se uma vez que ela identifica algumas pessoas e atende quando chamada pelo nome. O acompanhamento fonoaudiológico enfatizou os aspectos oromiofuncionais e foi baseado, além do histórico do paciente, no exame físico, que compreendeu o exame muscular, com a palpação dos músculos temporal, masseter, pterigóideo medial, pterigóideo lateral, digástrico, esternocleidomastóideo, trapézio, cervicais posteriores, occipitofrontal, avaliação das articulações temporomandibulares (ATM) e movimentos mandibulares e amplitude do movimento de abertura bucal. Optou-se pela utilização de exercícios na musculatura da mímica da face visando diminuir a flacidez muscular. Observou-se que a realização sistemática dos exercícios pelo período de internação mostrou favorecer uma evolução clínica favorável.

O tratamento específico, com instalação de marca-passo diafragmático, está sendo tentado através de contato com centros mais avançados de cirurgia.

## Referências

- Chen ML, Keens TG. Congenital central hypoventilation syndrome: not just another rare disorder. *Paediatr Respir Rev* 2004;5(3):182-9.
- Chen ML, Tablizo MA, Kun S, Keens TG. Diaphragm pacers as a treatment for congenital central hypoventilation syndrome. *Expert Rev Med Devices* 2005;2(5):577-85.
- Chiaretti A, Zorzi G, Di Rocco C, Genovese O, Antonelli A, Piastra M, et al. Neurotrophic factor expression in three infants with Ondine's curse. *Pediatr Neurol* 2005;33(5):331-6.
- Cross SH, Morgan JE, Pattyn A, West K, McKie L, Hart A, et al. Haploinsufficiency for Phox2b in mice causes dilated pupils and atrophy of the ciliary ganglion: mechanistic insights into human congenital central hypoventilation syndrome. *Hum Mol Genet* 2004;13(14):1433-9.
- Gaultier C, Trang H, Dauger S, Gallego J. Pediatric disorders with autonomic dysfunction: what role for PHOX2B? *Pediatr Res* 2005;58(1):1-6.
- Harper RM, Macey PM, Woo MA, Macey KE, Keens TG, Gozal D, et al. Hypercapnic exposure in congenital central hypoventilation syndrome reveals CNS respiratory control mechanisms. *J Neurophysiol* 2005;93(3):1647-58.
- Ho HT, Thajeb P, Lin CC. Ondine's curse in a patient with unilateral medullary and bilateral cerebellar infarctions. *J Chin Med Assoc* 2005;68(11):531-4.
- Kumar R, Macey PM, Woo MA, Alger JR, Keens TG, Harper RM. Neuroanatomic deficits in congenital central hypoventilation syndrome. *J Comp Neurol* 2005;487(4):361-71.
- Movahed MR, Jalili M, Kiciman N. Absence of device-device interaction (DDI) in a patient with cardiac and diaphragmatic pacemakers for congenital central hypoventilation syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28(11):1238-9.
- 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.
- O'Brien LM, Holbrook CR, Vanderlaan M, Amiel J, Gozal D. Autonomic function in children with congenital central hypoventilation syndrome and their families. *Chest* 2005;128(4):2478-84.
- Parenti A, Macchi V, Snenghi R, Porzionato A, Scaravilli T, Ferrara SD, De Caro R. Selective stroke of the solitary tract nuclei in two cases of central sleep apnea. *Clin Neuropathol* 2005;24(5):239-46.
- Sasaki A, Kanai M, Kijima K, Akaba K, Hashimoto M, Hasegawa H, et al. Molecular analysis of congenital central hypoventilation syndrome. *Hum Genet* 2003;114(1):22-6.
- Schestsatsky P, Fernandes LNT. Acquired Ondine's curse: case report. *Arq Neuropsiquiatr* 2004;62(2b):257-65.
- Shuman L, Youmans D. Haddad syndrome: a case study. *Neonatal Netw* 2005;24(4):41-4.
- Takeda S, Fuji Y, Kawahara H, Nakahara K, Matsuda H. Central alveolar hypoventilation syndrome (Ondine's curse) with gastroesophageal reflux. *Chest* 1996;110:850-2.
- Tibballs J, Henning RD. Noninvasive ventilatory strategies in the management of a newborn infant and three children with congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatr Pulmonol* 2003;36(6):544-8.
- Todd ES, Weinberg SM, Berry-Kravis EM, Silvestri JM, Kenny AS, Rand CM, et al. Facial phenotype in children and young adults with PHOX2B-determined congenital central hypoventilation syndrome: quantitative pattern of dysmorphology. *Pediatr Res* 2006;59(1):39-45.
- Trochet D, O'Brien LM, Gozal D, Trang H, Nordenskjöld A, Laudier B, et al. PHOX2B genotype allows for prediction of tumor risk in congenital central hypoventilation syndrome. *Am J Hum Genet* 2005;76(3):421-6.
- Unis G, Severo LC. Histoplasmose pulmonar crônica simulando tuberculose *J Bras Pneumol* 2005;31(4):318:24.
- Van de Borne P. New evidence of baroreflex dysfunction in congenital central hypoventilation syndrome. *Clin Sci (London)* 2005;108(3):215-6.
- Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Zhou L. Adult identified with congenital central hypoventilation syndrome--mutation in PHOX2b gene and late-onset CHS. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(1):88.

**Recebido em julho/09; aprovado em junho/10.**

### Endereço para correspondência

Vicente José Assencio-Ferreira  
Avenida Anchieta, 885 - São José dos Campos - SP  
CEP: 12242-280 -

**E-mail:** [vicenteneuro@terra.com.br](mailto:vicenteneuro@terra.com.br)