

Factores morfogenéticos del síndrome de apneas obstructivas del sueño en niños

Morphogenetic factors of obstructive sleep apnea syndrome in children

Fatores morfogenéticos da síndrome de apnéia obstrutiva do sono em crianças

Dra. Giselle Cuestas (1), Prof. Dr. Carlos Boccio (2)

Resumen

En la expresión del síndrome de apneas obstructivas del sueño están involucrados múltiples genes que interactúan a su vez con múltiples factores ambientales.

Los genes candidatos para este síndrome son diferentes según los diversos grupos étnicos e incluyen fundamentalmente genes que participan en la distribución de la grasa corporal, en la anatomía cráneo-facial y de la vía aérea y en el control ventilatorio.

Describimos los factores genéticos que influyen en la predisposición al síndrome de apneas obstructivas del sueño en niños.

Palabras clave: síndrome de apneas obstructivas del sueño, obesidad, anatomía cráneo-facial, niños.

Abstract

Multiple genes that interact with multiple environmental factors are involved in the expression of obstructive sleep apnea syndrome.

Candidate genes for this syndrome vary according to ethnicity and major genes include those related to the distribution of body fat, the craniofacial's and airway's anatomy and the ventilatory control.

We describe genetic factors that influence susceptibility to obstructive sleep apnea syndrome in children.

Key words: obstructive sleep apnea, obesity, craniofacial anatomy, children.

Resumo

Vários genes que interagem com múltiplos fatores ambientais estão envolvidos na expressão da síndrome de apnéia obstrutiva do sono.

Os genes candidatos para esta síndrome são diferentes de acordo com os diferentes grupos étnicos e incluem, principalmente, os genes envolvidos na distribuição de gordura corporal, a anatomia craniofacial e das vias aéreas e controle ventilatório.

Nós descrevemos os fatores genéticos que influenciam a susceptibilidade a síndrome da apnéia do sono em crianças.

Palavras-chave: apnéia obstrutiva do sono, obesidade, anatomia craniofacial, crianças.

Introducción

El síndrome de apneas obstructivas del sueño (SAOS) se caracteriza por pausas respiratorias, acompañadas de esfuerzo respiratorio, hipoxia e hiperapnia. Produce una alteración de la ventilación normal y de los patrones del sueño ¹.

La prevalencia del SAOS en la población infantil es del 1-2%, y es más frecuente entre los 2 y 8 años ^{2,3}. Clínicamente, existen síntomas nocturnos

(1) Médica Otorrinolaringóloga, Sector Otorrinolaringología Infantil, Hospital Italiano de Buenos Aires. Perón 4190. C.A.B.A. Buenos Aires, Argentina. Tel.: 4959-0200.

(2) Jefe del Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Italiano de Buenos Aires. Perón 4190. C.A.B.A. Buenos Aires, Argentina. Tel.: 4959-0200.

Notificaciones a: Dra. Giselle Cuestas - E mail: giselle_cuestas@yahoo.com.ar

Presentado para su publicación: 24/06/2015.

(ronquido, sueño inestable, sudoración nocturna, despertares frecuentes, enuresis) y diurnos (somnolencia diurna o hiperactividad, trastornos de la atención y de la memoria, irritabilidad al despertar, retraso del crecimiento). Puede llevar a alteraciones en el crecimiento maxilofacial tales como facies adenoidea, hipoplasia del tercio medio facial, mala oclusión dentaria, paladar ojival, hipotonía del labio superior, hipertonía del labio inferior y de los músculos mentonianos⁴.

Entre las complicaciones y consecuencias del SAOS se incluyen: retraso de crecimiento, cor pulmonar, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial sistémica, déficit neurocognitivo, trastornos del aprendizaje y de la conducta⁴.

Causas de SAOS en niños

Su causa más frecuente es la hipertrofia adenoamigdalina. En el 20% de los casos de SAOS infantil, la causa fundamental no es la hipertrofia adenoamigdalina (Tabla 1)².

La vía aérea puede no afectarse únicamente por el factor anatómico, sino que también por alteraciones neurológicas, funcionales e infecciosas. En muchas de estas enfermedades el motivo por el que se genera el SAOS es multifactorial: hipotonía muscular, alteraciones cráneo-faciales, hipertrofia de los tejidos blandos de la vía aérea y/o alteraciones neurológicas².

Tabla 1. Otras causas de SAOS más allá de la hipertrofia adenoamigdalina^{2,4}.

Malformaciones congénitas cráneo-faciales que provoquen: micrognatia, retrognatia, cavidad faríngea pequeña, tejido faríngeo redundante, glosoptosis. (S. de Down, Pierre Robin, Treacher Collins, Prader Willi, acondroplasia).

Macroglosia (S. de Down, S. de Beckwith-Wiedemann).

Obesidad.

Obstrucción nasal (atresia de coanas).

Patología laríngea (laringomalacia, estenosis).

Reflujo gastroesofágico.

Hipotonía muscular (enfermedades neuromusculares).

Enfermedades neurológicas que causen parálisis o hipotonía de los músculos que dilatan la faringe. Parálisis de cuerdas vocales.

Factores predisponentes genéticos del SAOS

Entre los factores predisponentes del SAOS se incluyen factores ambientales e irritativos (tabaquismo pasivo, alérgenos y reflujo gastroesofágico) y factores genéticos.

Se describen 4 fenotipos de SAOS: asociado a 1) hipertrofia adenoamigdalina, 2) alteraciones cráneo-faciales y síndromes (como el síndrome de

Down y el de Pierre Robin), 3) enfermedades neuromusculares y 4) obesidad⁵.

Para cada uno de los fenotipos se han postulado diferentes genes candidatos.

Los factores genéticos que influyen en la predisposición al SAOS son diferentes según los diversos grupos étnicos. La población afroamericana tiene una mayor prevalencia de SAOS, éste es más severo y está acompañado de mayor morbimortalidad cardiovascular⁶.

En el 65% de los casos el SAOS es una enfermedad familiar, es decir, está presente en dos o más miembros de la familia³. El riesgo de padecer SAOS es 2 a 4 veces mayor en familiares de primer grado^{6,7}.

El SAOS parece ser una enfermedad con base genética, en la que muchos de los factores de riesgo para su desarrollo pueden ser heredados (si bien influyen también multitud de factores de desarrollo y medioambientales)⁶:

-Obesidad.

-Anatomía cráneo-facial y de la vía aérea.

-Control ventilatorio.

-Control del sueño y el ritmo sueño-vigilia.

Obesidad

La mayoría de los casos de obesidad son el producto de múltiples genes interactuando con un entorno propicio a la obesidad. Uno de los factores genéticos fundamentales implicados en la obesidad es la leptina sérica⁶. Otros factores que se han descrito son: loci 6q23-25 y 10q24-25 (que influyen en el Índice de Apneas-Hipopneas -IAH- y en el Índice de Masa Corporal en americanos europeos), el cromosoma 13 cerca del receptor de serotonina-2a (en afroamericanos) y el cromosoma 6 que contiene el gen para el receptor de orexina/hipocretina (en pacientes con ascendencia europea)⁸.

La incidencia de SAOS en obesos es del 37 al 46%⁹.

La predisposición de los obesos al SAOS se debe al aumento de la resistencia tóraco-abdominal que causa hipoventilación, debido a la reducida complacencia torácica, y a la reducción del calibre de la vía aérea superior debido al tejido graso presente en la región cervical^{3,5}.

Con respecto al rol de la hipertrofia adenoamigdalina en el SAOS en niños obesos, se observó que el 45% de los niños obesos tiene hipertrofia adenoamigdalina⁵. El tamaño de las amígdalas y de las adenoides se correlacionan significativamente con

el SAOS en niños obesos y no obesos ¹⁰. Hay que tener en cuenta que existe un mayor riesgo de recurrencia de SAOS después de la adenoamigdalectomía en niños obesos, particularmente cuando hay aumento de peso excesivo durante el año posterior a la cirugía ¹¹.

En un estudio efectuado en 69 niños (42% obesos) se observó que el éxito post- adenoamigdalectomía (definido como Índice de Disturbio Respiratorio < 5): fue del 77,5% en niños no obesos respecto al 45% en niños obesos ⁹. En otro estudio efectuado en 19 niños obesos mórbidos con SAOS se observó que la adenoamigdalectomía mejoró los parámetros respiratorios del sueño. Sin embargo, la mayoría presentó SAOS residual que requirió tratamiento adicional ¹².

Otro estudio concluyó que la magnitud de la hipertrofia adenoamigdalar requerida para cualquier grado de IAH es más probable que sea más pequeña en niños obesos en comparación con los niños no obesos. El aumento de las puntuaciones de Mallampati en los niños obesos sugiere que los cambios en los tejidos blandos y la potencial deposición de grasa en la vía aérea superior pueden jugar un papel importante en las diferencias globales en el tamaño adenoamigdalar entre los niños obesos y los no obesos con SAOS ¹³.

Anatomía cráneo-facial y de la vía aérea

Las características de la distribución de tejidos blandos en la vía aérea y la morfología ósea predisponen al SAOS.

Varios síndromes congénitos y genéticos se han asociado con anomalías cráneo-faciales y trastornos respiratorios del sueño (Down, Pierre Robin, Treacher Collins, Marfan, acondroplasia). Hay pocos datos en relación con los polimorfismos genéticos específicos que pueden contribuir a anomalías cráneo-faciales en el SAOS en la población general. La deficiencia de la endotelina-1 se ha asociado a anomalías cráneo-faciales en ratones, pero no existe evidencia de su papel en los seres humanos con SAOS ⁸.

Existen rasgos cráneo-faciales que condicionan con frecuencia la existencia del SAOS infantil: retrognatia, reducción de los espacios de la vía aérea superior, reducción del espacio posterior de la vía aérea (distancia desde lengua a pared faríngea posterior), aumento de la distancia entre hioides y plano mandibular, macroglosia y paladar blando elongado ^{4,11,14}.

Guilleminault formuló un sistema de puntuación basado en la morfología cráneo-facial, donde un va-

lor mayor a 13 puntos (máximo 19 puntos) se relaciona con una mayor incidencia de SAOS (Tabla 2)¹⁵.

Tabla 2. Sistema de puntuación de Guilleminault.

Parámetro	Normal	Patológico
Tamaño del mentón	0 (ancho)	3 (pequeño y triangular)
Posición del maxilar superior en comparación con la mandíbula	0 (prognática)	4 (retrognatia importante)
Inclinación del plano mandibular	0 (horizontal)	3 (inclinado)
Altura del paladar duro	0 (posición baja)	2 (alto)
Forma de la cara	0 (cuadrada)	3 (cara larga)
Longitud del paladar blando	0 (corto)	2 (largo)
Ancho interpoliar	0 (ancho)	2 (estrecho)

Control ventilatorio durante el sueño

La respuesta ventilatoria a la hipoxia y/o hipercapnia durante el sueño y las alteraciones del control ventilatorio influirían en el desarrollo del SAOS, y dichas alteraciones están influenciadas por genes que intervienen en su regulación.

Un estudio describió la disminución de la respuesta ventilatoria a la hipoxia progresiva durante el sueño en pacientes con SAOS ^{7,8}.

Control del sueño y el ritmo sueño-vigilia

Alteraciones genéticas en el control del sueño y del ritmo circadiano influirían también en la expresión del SAOS.

Estudios experimentales con animales han demostrado que una alteración en los neuropéptidos hipocretina-orexina son la causa de las alteraciones en la regulación del sueño ⁶.

Control de la vía aérea

La reducción del tono muscular de la vía aérea en el sueño favorece la obstrucción. La serotonina parece ser un neurotransmisor clave en la actividad del músculo dilatador de la vía aérea superior. Sin embargo, estudios de farmacoterapia con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y con agonistas serotoninérgicos (mirtazapina) no han podido demostrar ningún beneficio significativo ⁸.

Tratamiento

El tratamiento del SAOS debe ser individualizado. Dentro de las opciones terapéuticas se incluyen: la cirugía, la farmacoterapia y los dispositivos de presión positiva de la vía aérea (como presión continua CPAP o presión bi nivelada BiPAP) ^{3,4}.

La hipertrofia adenoamigdalina es la causa más común de SAOS, por lo cual la adenoamigdalectomía es la primera línea de tratamiento. La adenoidectomía sola puede no ser suficiente ¹.

Si el niño tiene SAOS pero no tiene hipertrofia adenoamigdalina, otros tratamientos deben ser considerados ¹.

Se debe determinar el beneficio de la adenoamigdalectomía en comparación con otros tratamientos en niños obesos con diferentes grados de la hipertrofia adenoamigdalina ¹.

Se debe recomendar bajar de peso, además de otra terapia, si un niño o adolescente con SAOS tiene sobrepeso u obesidad. Debido a que la pérdida de peso es un proceso lento, otras modalidades de tratamiento (adenoamigdalectomía o CPAP) deben instituirse hasta que la pérdida de peso suficiente se haya logrado y mantenido ¹.

Se debe reevaluar con una prueba objetiva a pacientes con alto riesgo de SAOS persistente después de la adenoamigdalectomía (aquellos con polisomnografía basal significativamente anormal, secuelas de SAOS, obesos y/o sintomáticos después del tratamiento) ¹.

El enfoque recomendado para el tratamiento de los niños obesos con SAOS e hipertrofia adenoamigdalina es la adenoamigdalectomía con un seguimiento de la persistencia de SAOS. CPAP se recomienda si la adenoamigdalectomía no es adecuada.

El primer paso a seguir en todo niño con anomalía maxilofacial y diagnóstico de SAOS es definir si presenta hiperplasia adenoamigdalina, la cual debe resolverse quirúrgicamente. Si luego de este procedimiento persisten las manifestaciones clínicas, se debe comprobar la existencia de retrognatia o micrognatia, para definir si la obstrucción hipofaríngea es secundaria a ellas. En estos pacientes el tratamiento quirúrgico maxilofacial, realizado por un equipo multidisciplinario (compuesto por especialistas en otorrinolaringología, cirugía maxilofacial y ortodoncia) resulta ser actualmente el más eficaz ¹¹.

Conclusiones

- En la expresión del SAOS están involucrados múltiples genes que interactúan a su vez con múltiples factores ambientales.
- Se deben considerar otras causas de SAOS en niños más allá de la hipertrofia adenoamigdalina.
- Es fundamental la colaboración entre las diferentes especialidades implicadas dado: la gran variabilidad de enfermedades, la frecuente partici-

pación de diferentes factores en su génesis y los diferentes tratamientos que deben aplicarse.

- El estudio de la interacción genética entre el control ventilatorio, la morfología cráneo-facial, y la regulación del sueño debería conducir a desarrollar el mapa de genes que influye en la expresión del SAOS.

Bibliografía

1. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, Gozal D, Halbower AC, Jones J, et al. *Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome*. *Pediatrics* 2012; 130:e714-55.
2. Esteller E. *Síndrome de la apnea-hipoapnea obstructiva del sueño en el niño: más allá de la hipertrofia adenoamigdalina*. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2015; 66:111-9.
3. Boccio C, Martínez Corvalán MP. *Factores morfológicos: obesidad y control ventilatorio en el síndrome de la apnea obstructiva del sueño (SAOS)*. V *Manual de Otorrinolaringología Pediátrica IAPO* 2006; 94-7.
4. Villa Asensi JR. *Síndrome de apneas hipopneas de sueño (SAHS) en el niño*. *Bol Pediatr* 2007; 47:14-22.
5. Arens R, Muzumdar H. *Childhood obesity and obstructive sleep apnea syndrome*. *J Appl Physiol* 2010; 108: 436-4.
6. González M. *El síndrome de apnea del sueño, una enfermedad con bases genéticas*. En: www.uninet.edu/saos/textos/RESUMENGENETICASAHS.doc.
7. Redline S, Tishler PV, Tosteson TD, Williamson J, Kump K, Browner I, et al. *The familial aggregation of obstructive sleep apnea*. *Am J Resp Crit Care* 1995; 151:682-7.
8. Kent B, Ryan S, McNicholas WT. *The genetics of obstructive sleep apnoea*. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16:536-42.
9. O'Brien LM, Sitha S, Baur LA, Waters KA. *Obesity increases the risk for persisting obstructive sleep apnea after treatment in children*. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006; 70:1555-60.
10. Kang KT, Chou CH, Weng WC, Lee PL, Hsu WC. *Associations between adenotonsillar hypertrophy, age, and obesity in children with obstructive sleep apnea*. *PLoS One* 2013; 8:e78666.
11. Alonso-Alvarez ML, Cordero-Guevara JA, Terán-Santos J, González-Martínez M, Jurado-Luque MJ, Corral-Peñafiel J, et al. *Obstructive sleep apnea in obese community-dwelling children: The NANOS Study*. *SLEEP* 2014; 37:943-9.
12. Shine NP, Lannigan FJ, Coates HL, Wilson A. *Adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea in obese children: effects on respiratory parameters and clinical outcome*. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 132:1123-7.
13. Dayyat E, Kheirandish-Gozal L, Sans Capdevila O, Maarafeya MM, Gozal D. *Obstructive sleep apnea in children. Relative contributions of body mass index and adenotonsillar hypertrophy*. *CHEST* 2009; 136:137-44.
14. Torres Molina A. *Alteraciones del desarrollo maxilofacial y de la oclusión en el niño con síndrome de apnea obstructiva del sueño*. *Medisur* 2011; 9 (1).
15. Guilleminault C, Pelayo R, Leger D, Clerk A, Bocian RC. *Recognition of sleep-disordered breathing in children*. *Pediatrics* 1996; 98:871.