

M. Bravo Mata, F. Martín Torres,  
S. Fernández Cebrián, A. Rodríguez  
Núñez, M. Peleteiro Fernández<sup>1</sup>,  
A. Alonso Martín<sup>2</sup>

*An Esp Pediatr* 1998;49:81-84.

### Introducción

La obesidad es la enfermedad nutricional con mayor prevalencia e incremento en los países desarrollados. Definida por un aumento patológico de la masa grasa total del organismo en el conjunto del peso, es la expresión somática de un grupo de trastornos de base genética que presentan alteraciones de la regulación del órgano adiposo y del comportamiento<sup>(1,2)</sup>. Su importancia está ligada con el patrón anatómico (androide/ginoide) que se correlaciona con un aumento del riesgo de accidentes cardiovasculares<sup>(3)</sup>.

Con el término *síndrome de Pickwick*, y como referencia el caso particular del gordito FAT JOE, personaje secundario de Ch. Dickens en la novela por entregas "*The posthumous Papers of the Pickwick Club*" (1837), Burwell, Robin y cols.<sup>(4)</sup> describieron en 1956 las complicaciones que se asocian a la obesidad severa del adulto para explicar las diferencias con la adiposidad simple. Su causa es hipotética, con un trastorno de la respiración central y los efectos de una perturbación periférica por exceso de grasa. Los síntomas cardinales de este síndrome, obesidad considerable, sedentarismo y somnolencia diurna invencible, en el cuadro completo están acompañados de cianosis en sueño, contracciones espasmódicas, policitemia, hipoventilación por adiposidad, hipoxia e hipercapnia, hiposensibilidad al CO<sub>2</sub>, infecciones broncopulmonares, hipertensión del círculo menor, insuficiencia cardíaca y cianosis.

Con el paso de los años este síndrome -y su equivalente congénito (Maldición de Ondina)- han ido desapareciendo como entidades independientes, siendo considerado<sup>(5,6)</sup> una subcategoría dentro de los trastornos respiratorios por hipoventilación central (HCS), combinada, en ocasiones,<sup>(7)</sup> con apneas obstructivas del sueño (OSAS).

El motivo de esta publicación es comentar la secuencia clínica y terapéutica de un caso que constituyó una seria urgencia médica por un síndrome de Pickwick, que finalmente desarrolló una compleja disfunción hipotalámica idiopática.

Departamento de Pediatría. Servicio de Electrofisiología<sup>1</sup>. Servicio de Radiología Pediátrica<sup>2</sup>. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS).

Correspondencia: M. Bravo Mata. Servicio de Preescolares. Dpto. de Pediatría. Hospital General de Galicia. 15705 Santiago de Compostela.

Recibido: Octubre 1997

Aceptado: Abril 1998

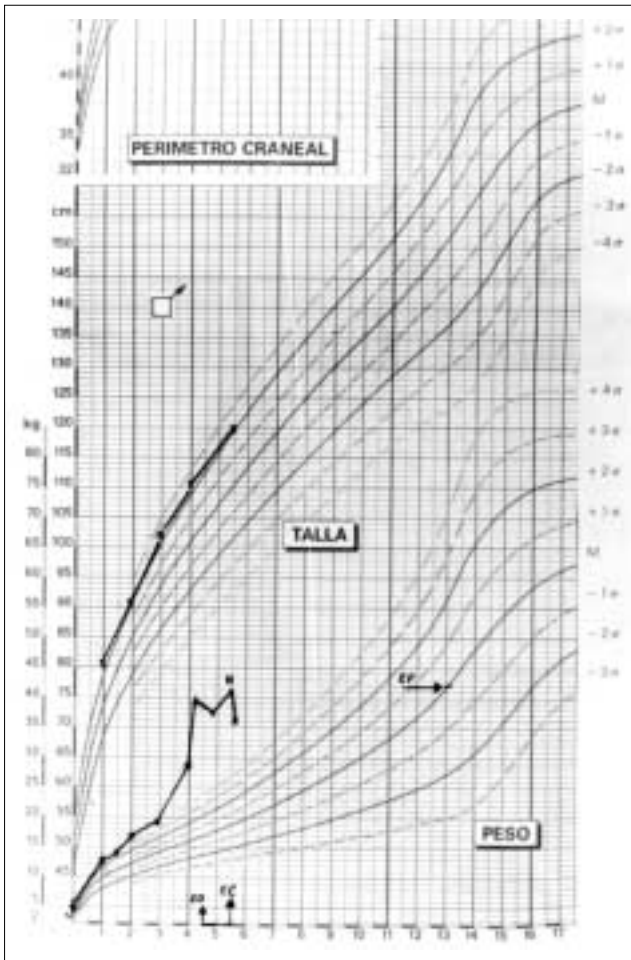
## Síndrome de Pickwick: Potencialmente letal



**Figura 1.** Paciente. Macrosomía y obesidad generalizada, acentuada en tronco con pseudohipertrofia mamaria y en región pubiana.

### Caso clínico

**-Motivo de ingreso:** niño de cinco años trasladado al hospital en situación de coma. Primer hijo. Obesidad mórbida en la rama materna. Al nacimiento 3,7 kg. Desarrollo psicomotor normal. Obesidad progresiva a partir del año de edad. A los 4 años (peso 39 kg= p.50 de 12a/8m), se realizaron en la consulta de Endocrinología, -bioquímica hemática, pruebas tiroideas, nivel de cortisol y test de supresión con dexametasona, con resultados normales, indicándose régimen alimenticio de 1.200 ca-



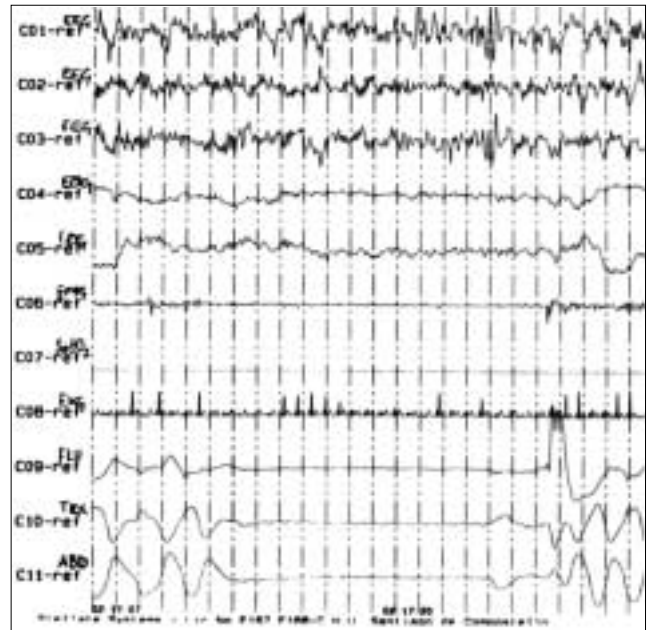
**Figura 2.** Gráfica evolutiva de crecimiento. Modelo-Centro Internacional de la Infancia. (EC) Edad cronológica de 5a/ 7m e incremento ponderal para la talla. (EP) Equivalencia del peso 13 años. (EO) Edad ósea 4a/6m. (H) Hospitalización con pérdida de 4,2 kg en ocho semanas.

lorías y aumento del ejercicio físico, con una pérdida ponderal anual de 2 kg.

**-Anamnesis:** disminución de la actividad física y escolar y somnolencia diurna ruidosa desde hace dos semanas; intranquilidad y pausas respiratorias frecuentes desde las primeras horas del sueño. Dos horas antes del ingreso lo encontraron inconsciente y con dificultad respiratoria.

**-Exploración física:** coma *carus*, Glasgow(6); pupilas midriáticas. Fenotipo: macrosomía, obesidad generalizada (Fig. 1). Bradipnea, cianosis peribucal, diaforesis, frialdad acra, pulsos débiles, y tremulaciones de miembros. Estertores difusos. Liger hepatomegalia. Genitales normales para su edad: pene 4,5 x 3 cms y testes en bolsas vol 3 ml (orquidómetro de Prader).

Somatometría: peso 41 kg (> p.97= p.50-12a), talla 116 cm (p.90), P.cráneo 54 cm (p.98). Gráfico evolutivo (Fig. 2). Ind Nutricional de Shukla (peso/talla) 180%; índice de Quetelet (IMC 30,5 kg/m<sup>2</sup> > p.97). Perímetro de cintura 82 cms y caderas 83 cms. Pliegues con compás de Lange, subescapular (33 mm



**Figura 3.** Polisomnografía (detalle): Estudio realizado al mes de tratamiento con oxigenoterapia nocturna, BiPAP y teofilina oral, que muestra en el electrorespirograma una apnea central de 16 seg. de duración.

>p.97), tricipital (26mm > p.97), suprailíaco (31mm > p.97).

Constantes: temperatura 35,6°C, Pulso 160 lpm, Respiraciones 16/min. SaO<sub>2</sub> pulsioximetría 83%. TA 96/50 mmHg (normales para talla y superficie corporal). PVC 14 cm de agua. Oliguria (< 0,5 cc/kg/h).

**Exámenes complementarios:** laboratorio: hemograma: 14. 700 leucoc-73% neutrófilos; hem 4,6 mill, Hb 14, 6 g/dl, hto 41%; plaquetas 530.000. Gasometría capilar: pH 7.15, pO<sub>2</sub> 26 mmHg, SaO<sub>2</sub> 47%, pCO<sub>2</sub> 93 mmHg, CO<sub>3</sub> H 32 mEg/L.

Bioquímica. lipidograma: colest. total 273 mg/dl; col-LDL 83,1%, col-HDL 12,5%, col-VLDL 4,4%; ratio LDL/HDL 6,6 (VN= <2,2), triglicéridos 114 mg/dl. Restantes análisis sin alteraciones y muestras toxicológicas negativas. TSH 3,1 mUI/L. Prolactina en vigilia 104 ng/ml (VN medios niños varones= PRL 7,4 ± 0,3) en dos determinaciones. Insulina y Cortisol normales.

Estudio citogenético en niño y progenitores: normales. El estudio molecular en ADN procedente de sangre periférica con sondas génicas Y48.5, KB17 y las enzimas de restricción HpaII, SacI dió un patrón de metilación normal en la región crítica SPW, no confirmando mecanismos derivados de alteración en la región 15 q11-13.

Radiología: sin patología adenoidea. Índice cardiotorácico 0,62; velamiento de campos pulmonares e infiltrado en alas de mariposa. E. ósea: 4a. 6m.

Informe oftalmológico: signos de retinopatía hemorrágica y numerosas manchas paravasculares en llama.

EEG y PEAT: lentificación difusa. Potenciales evocados au-

ditivos sugestivos de afectación de tronco a nivel alto.

Polisomnografía del sueño (PSG): muchos cambios en los estadios con numerosos despertares, alteración por apneas centrales (IA=21/hora) (Fig. 3) y desaturaciones oximétricas.

RMN y TAC craneales sin contraste: imágenes inespecíficas de hiperseñal en la sustancia blanca paraventricular en secuencias T2. Dos meses después persisten signos indicativos de necrosis postisquémica (Fig. 4).

**-Diagnósticos:** paciente en coma grado IV. Shock cardiogénico. Edema agudo pulmonar. Accidente cerebrovascular (ACV) hipóxico-isquémico con hemiparesia derecha. Obesidad tipo Pickwick y dislipemia IIA de alto riesgo. Hipoventilación central alveolar. Disfunción hipotalámica.

**-Tratamiento:** ventilación mecánica invasiva y oxigenoterapia, aminas inotropas, natriurético en infusión i.v., dieta hipocalórica (900 calorías) normoproteica (>1,5 g/kg para un Ind. nutricional de 120%).

**-Evolución:** precisó ventilación tres semanas con presión positiva /PPI/PPFE/CPAP). Mejoró lentamente con teofilina oral (2,5 mg/kg/dosis-cada 6 h), se mantuvo CPAP nasal nocturna y oxigenoterapia, fisioterapia respiratoria, dieta hipocalórica, sequestrante de ácidos biliares (colestiramina 0,6 g/kg/día), y estimulación motriz aeróbica.

Una vez recuperado, la valoración neuropsicológica informó de desarrollo normal para su edad, sin déficit cognitivos, y bulimia nerviosa. Fue alta a los dos meses de hospitalización con pérdida de 4,2 kg y sin secuelas motrices.

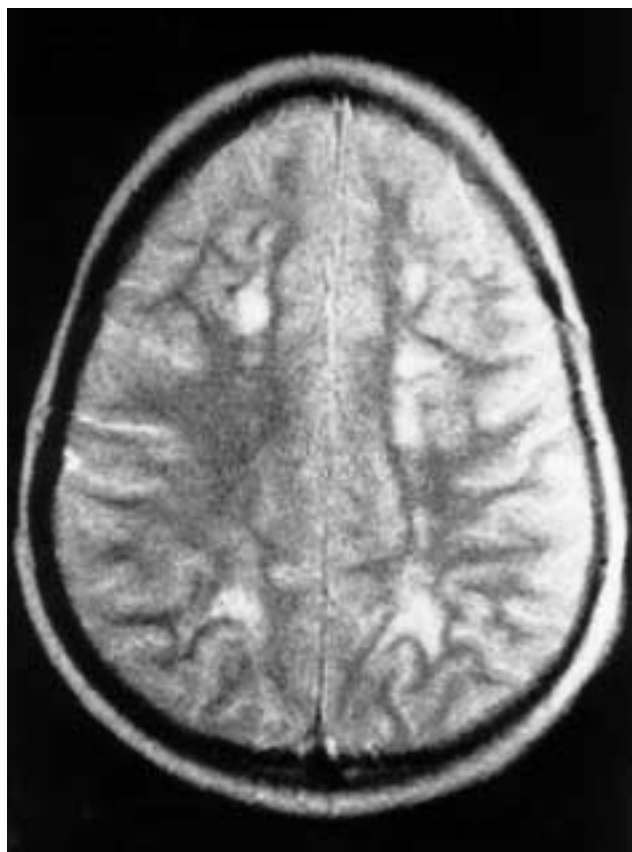
Durante el año transcurrido fue necesaria la rehospitalización en tres ocasiones, por somnolencia con desaturaciones pulsioximétricas y apneas centrales, acompañadas de distermia, persiste la hiperprolactinemia, tuvo un episodio tónico-clónico de un minuto de duración, alteraciones transitorias de la regulación del sodio (hipo/hipernatremia) y en el último ingreso se detectaron niveles de T4 libre 0,44 ngr/dl (VN= 0,89-1,80) con TSH 2,66 mUI/ml (VN < 5,50)-.

Se mantiene actualmente clínicamente estable desde hace un mes, bajo monitorización domiciliaria, con dieta restrictiva, movilización, levotiroxina, oxigenoterapia nocturna con presión de distensión BiPAP y clomipramina a dosis de 0,5-1 mg/kg/día.

## Discusión

El cuadro del paciente se corresponde con un síndrome de Pickwick en el que la prontitud de las medidas evitó la posibilidad de una muerte súbita<sup>(8-10)</sup>. Superado el fracaso cardíaco y ACV desapareció la respiración ruidosa que atribuíamos a obesidad con ciclopnea o apneas obstructivas del sueño (OSAS) y continuó con apneas, definidas como centrales (CAS) por su duración (antigua definición de >15-20 seg.) e ir acompañadas de cianosis, bradicardia, hipotonía, hipoventilación alveolar, e hiporrespuesta al CO<sub>2</sub><sup>(11-13)</sup>.

En el diagnóstico diferencial valoramos inicialmente<sup>(14,15)</sup>, causas de cor pulmonale, el síndrome OSAS, alteraciones metabólicas e ingesta de tóxicos depresores, el estado postictal, la hipersomnolia por narcolepsia, lesiones neurológicas, encefalo-



**Figura 4.** RMN Craneal control. Corte sagital SE T1 (750/25) con persistencia de imágenes focales paraventriculares dos meses después del accidente cerebral.

patías, neurofibromatosis Arnold Chiari II, tumores, enfermedades neuromusculares, el hipotiroidismo y los síndromes de obesidad troncular precoz con alteraciones hipotalámicas, síndrome de Babinski-Fröelich y concretamente el síndrome de Prader Willi, del que no reúne la tríada clásica y cumple sólo cuatro de los ocho puntos requeridos en el score total de criterios dimorfológico-citogenéticos para niños mayores de tres años<sup>(16)</sup>.

Por el carácter grave de su obesidad el tratamiento se orientó hacia un adelgazamiento urgente y al círculo vicioso de los componentes de la encefalopatía hipóxica, gasométricos, precarga, contractilidad miocárdica, y resistencias vasculares. Posteriormente, con el uso prudente del oxígeno y adecuado de la modalidad nasal CPAP<sup>(17)</sup>, -por su repercusión sobre la compliancia pulmonar, gasto cardíaco, e hipercarbia crítica estimulante-, y la metilxantina oral ajustada con niveles valle de teofilina < 15 µg/ml<sup>(18)</sup>, mejoraron los ciclos del sueño y se redujo el índice de apneas, sin presentar secundarismos por toxicidad (vómitos, letargia/agitación, taquicardia, hipertensión etc.).

Pero el paciente recayó con buen cumplimiento terapéutico y sin oscilaciones cíclicas del peso (*yo-yo syndrom*) que lo justificaran. Reinterpretando el conjunto de datos y con la apa-

rición de signos neuroendocrinos progresivos, de origen oscuro, comprobamos que son similares a otros ya descritos a esta edad<sup>(19)</sup> en formas complejas del síndrome diencefálico de Klein-Levin (somnia crítica periódica y bulimia nerviosa). Según esta hipótesis, debidos a una posible alteración del sistema de péptidos opiáceos endógenos que se beneficia del uso de tricíclicos (clomipramina), porque reduce el sueño REM y la hiperfagia e incrementa el tono de la musculatura del geniogloso y geniioideo. Aún podrían indicarse otras opciones terapéuticas alternativas, farmacológicas-naloxona, anfetaminas, bromocriptina, hormonales-, e incluso marcapasos diafragmático.

Para concluir, la expresión "síndrome de Pickwick" desde la perspectiva de la PSG como patrón oro es meramente descriptiva de un cuadro raro en la bibliografía pediátrica y muy heterogéneo. Al menos se podrían diferenciar dos variantes clínicas<sup>(20)</sup>: el *síndrome de Pickwick "tipo Joe"*, en el que predomina la obesidad letárgica sin apneas y con adaptación a pCO<sub>2</sub> elevada, y el *síndrome de Pickwick "tipo Burwell"* repercusión de la obesidad con ciclopea. Ambos deben distinguirse del síndrome de apneas obstructivas de Gastaut, que en los niños no siempre se acompaña de obesidad, la narcolepsia, pérdida del tono muscular sin hipoxemia ni hipercapnia, y las apneas centrales.

## Bibliografía

- American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition: Nutritional aspects of obesity in infancy and childhood. *Pediatrics* 1981; **68**:880-883.
- Zhang Y, Proenca R, Maffey M, Barone M, Lepold L, Friedman JM: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; **372**:425-432.
- Bray GA: Health hazards of obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; **25**:907-919.
- Burwell CS, Robin ED, Whaley RD, Bickelmann AG. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation- A Pickwickian syndrome. *Am J Med* 1956; **21**:811-818.
- Guilleminault Chr, Robinson A.: Central Sleep Apnea. *Sleep* 1996; **14**:611-628.
- Steering Committee of American Association of Sleep Disorders Ass.: International Classification of Sleep Disorders: Diagnosis and Coding Manual. Thorpy MJC. Rochester MN, 1990.
- Karrer, W.: Pickwick syndrome: A case example of an obesity-hypoventilation syndrome, combined con obstructive sleep apnea. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1991; **80**:1066-1071.
- Dietz WH, Robinson Th.: Evaluación y tratamiento de la obesidad en niños. *PIR* 1993 (ed esp); **14**:324-330.
- De Backer WA.: Central Sleep apnoea, pathogenesis and treatment. an overview and perspective. *Eur Resp J*,1995; **8**:1372-1383.
- Keens TG, Ward SLD: Management of apnea in infancy and childhood. (En) *Advances in Pediatric Pulmonology*. *Pediatr Adolesc Med*. E Krem, GJ Canny, D Branski, H Levison (eds). *Basel. Karger*. 1997; **7**:66-74.
- Strobel RJ, Rosen RC.: Obesity and Weight loss in obstructive Sleep Apnea: a critical review. *Sleep* 1996; **19**:104-115.
- Riley DJ, Santiago TV, Edelman NH.: Complications of Obesity-Hypoventilation syndrome in Chlidhood. *Am J Dis Child* 1976; **130**:671-674.
- Paulakis SG, Guld RJ, Zito JL: Stroke in children. (En) *Advances in Pediatrics*, 1991; **38**:151-176.
- Crespo M, López Sastre, Antón M: Apnea obstructiva del sueño e hipoventilación. Mesa Redonda. XXVI Reun AEP. Santiago de Compostela. *An Esp Pediatr* 1996; **Libro de Resúmenes**:176-179.
- Carroll JL, Marcus CL, Loughlin GM: Trastornos del control respiratorio en lactantes y niños. *PIR* 1993 (ed esp); **14**:64-67.
- Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY, Greenberg F: Prader -Willi Syndrome : Consensus Diagnostic Criteria. *Pediatrics* 1993; **91**:398-402.
- Bradley TD: Hemodynamic and sympathoinhibitory effects of nasal CPAP in congetive heart failure. *Sleep* 1996; **19**:S232-S235.
- Javaheri S, Parker TJ, Wexler L, Liming JD et al: Effect of teophylline on sleep-disordered breathing in stable heart failure: a prospective, double-blind, placebo controlled, crossover study. *N Engl J Med* 1996; **335**:562-567.
- Proulx F, Weber ML, Collu R, Lelievre M, Larbrisseau A, Delisle M: Hypothalamic dysfunction in a child: a distinct syndrome? Report of a case and review of the literature. *Eur J Pediatr* 1993; **152**:526-529.
- D'Alessandro E, D'Amore P, Valenti L, Micco P: La sindrome di Pickwick: esperienze cliniche e terapeutiche. *Clin Ter* 1983; **107**:227-