

# Un'obesità poco essenziale: la Sindrome ROHHAD. Due casi clinici e review della letteratura

*A not very essential obesity: the Rohhad Syndrome. Description of two cases and review of the literature*

V. Ramistella,<sup>1</sup> M. Wasniewska,<sup>1</sup> M. Valenzise,<sup>1</sup> D. Corica,<sup>1</sup> S. Cantucci,<sup>1</sup> E. Pitrolo,<sup>1</sup> M. Romeo,<sup>1</sup> F. De Luca<sup>1</sup>

**Key words:** *rapid-onset obesity, central hypothyroidism, alveolar hypoventilation, neural crest tumors*

## Abstract

Rapid-onset Obesity with Hypothalamic Dysfunction, Hypoventilation, and Autonomic Dysregulation (ROHHAD) is a rare and complex pediatric disorder.

Children typically show ROHHAD after the first years of life with rapid weight gain and subsequently autonomic nervous system dysregulation (altered pain perception, pupillary dysfunction, hypothermia and bradycardia); alveolar hypoventilation with risk of cardiorespiratory arrest and hypothalamic dysfunction (central diabetes insipidus, hypothyroidism, growth hormone and corticotrophin deficiency). Tumours of neural crest origin, such as ganglioneuroblastoma and ganglioneuroma, are reported in 33% of the patients and may be found in the chest or abdomen. Here we describe two girls who presented with rapid weight gain, at the age of 5 and 9 years respectively. The first was admitted due to obesity and central hypothyroidism. After two months she rapidly developed a clinical picture characterized by thermal dysregulation, hypodipsia and severe hypernatremia, hypertriglyceridemia, alveolar hypoventilation supported by mechanical ventilation. The second presented with rapid-onset obesity and a mild hyperprolactinemia. After three months of follow-up she was admitted due to a clinical picture of hypothermia, seizures and hyponatremia. Subsequently she developed altered water balance (severe hypernatremia) and severe hypoventilation. Chest CT and MR imaging showed a posterior mediastinal mass. Endocrinological investigation showed corti-

cotrophin deficiency and central hypothyroidism treated with specific replacement therapies.

**Conclusions:** On the basis of our experiences we can infer that it is necessary perform specific further investigations of hypothalamic function in all the children with rapid onset obesity in order to early prevent the catastrophic consequences that may occur in this syndrome.

## Riassunto

La sindrome caratterizzata da obesità ad esordio rapido con disfunzione ipotalamica, ipoventilazione e disregolazione autonoma (ROHHAD) è una rara e complessa malattia pediatrica. I bambini mostrano segni e sintomi dopo i primi anni di vita con rapido aumento di peso e successivamente disregolazione autonoma del sistema nervoso (disfunzione pupillare, ipotermia e bradicardia), ipoventilazione alveolare con rischio di arresto cardiorespiratorio e disfunzione ipotalamica (diabete insipido centrale, ipotiroidismo, carenza di ormone della crescita e di corticotropina). I tumori originanti dalla cresta neurale, come ganglioneuroblastoma e ganglioneuroma, sono riportati nel 33% dei pazienti.

Descriviamo due casi che hanno presentato rapido aumento di peso, all'età di 5 e 9 anni rispettivamente. La prima bambina è stata ricoverata a causa di obesità e ipotiroidismo centrale. Dopo due mesi ha acutamente manifestato disregolazione termica, ipodipsia e ipernatriemia grave, ipertrigliceridemia, ipoventilazione alveolare supportata da ventilazione meccanica. La seconda si presentava con obesità ingravescente e una lieve iperprolattinemia ed ipotiroidismo centrale. Dopo tre mesi di follow-up è stata ricoverata a causa di un quadro clinico di grave ipotermia, convulsioni e iponatriemia. In seguito ha sviluppato ipernatriemia e ipoventilazione grave. TC e RM torace hanno mostrato una massa del mediastino posteriore. Le indagini endocrinologiche hanno dimostrato carenza di corticotropina e ipotiroidismo centrale che sono stati trattati con terapie ormonali sostitutive.

<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze Pediatriche Ginecologiche Microbiologiche e Biomediche, Università di Messina, Italia

Indirizzo per la corrispondenza (Corresponding author):

Prof. Filippo De Luca, MD,  
Dipartimento Scienze Pediatriche Ginecologiche Microbiologiche e Biomediche,  
Università di Messina, Via Consolare Valeria 98123 Messina, Italia.  
Email: filippo.deluca@unime.it

Sulla base delle nostre esperienze possiamo dedurre che è necessario eseguire approfondimenti diagnostici specifici della funzione ipotalamica in tutti i bambini con obesità a rapida insorgenza, al fine di evitare le catastrofiche conseguenze che possono verificarsi in questa sindrome.

## Introduzione

La sindrome caratterizzata da obesità ad esordio rapido con disfunzione ipotalamica, ipoventilazione e disregolazione autonoma (ROHHAD) è un raro e complesso disordine ad eziologia ancora sconosciuta dovuta ad una disfunzione a livello ipotalamico.

Tale sindrome esordisce nei primi anni di vita con iperfagia e obesità ingravescente seguita dopo mesi e/o anni da disturbi endocrinologici (iperprolattinemia, deficit GH, iposurrenalismo, ipotiroidismo centrale, disordini della pubertà, ecc), neuroautonomici (disturbi visivi, disturbi della termoregolazione, disturbi neurocomportamentali, bradicardia ecc) e ipoventilazione alveolare.<sup>1</sup>

Tale modalità di esordio spesso determina un ritardo diagnostico poiché tali pazienti vengono erroneamente inquadrati nell'ambito dell'obesità essenziale fino a quando non sviluppano altre complicanze contemplate nello spettro fenotipico della sindrome. Tale ritardo comporterà inevitabilmente anche un ritardo nella messa in opera di opzioni terapeutiche (soprattutto di supporto respiratorio) utili per tali tipi di pazienti.

Da alcuni autori tale sindrome è denominata ROHHADNET per il frequente riscontro di tumori della cresta neurale in alcuni di questi soggetti.<sup>2</sup>

Descriviamo il caso di due bambine giunte alla nostra osservazione nel 2011 per obesità ingravescente con disfunzione complessa a livello ipotalamico.

### 1 caso.

Una bambina di 5 anni giungeva presso il servizio di endocrinologia pediatrica dell'Università di Messina per obesità ingravescente. Da circa 5 mesi presentava iperfagia che aveva determinato un incremento ponderale di circa 8 Kg.

Una valutazione delle indagini endocrinologiche di I livello mostrava: livelli di TSH bassi con concomitanti bassi livelli di FT<sub>4</sub>, compatibili con un quadro di ipotiroidismo centrale, situazione questa assai strana in un quadro di obesità essenziale.

Per tale motivo nel sospetto di una patologia ipotalamo-ipofisaria si sottoponeva la bambina ad una RMN encefalo ed ipofisi con mezzo di contrasto che risultava negativa e mantenendo il follow-up clinico-auxologico veniva avviata terapia sostitutiva con levotiroxina. Dopo due mesi la paziente presentava un quadro clinico caratterizzato da ipernatriemia secondaria ad adipsia, disregolazione termica, elevata ipetrigliceridemia, ipoventilazione alveolare che richiedeva supporto ventilatorio, strabismo.

Venivano eseguiti test endocrinologici dinamici finalizzati ad esplorare la funzionalità surrenalica che confermavano una condizione di iposurrenalismo motivo per cui veniva avviata terapia sostitutiva

con idrocortisone; la secrezione del GH dopo due test da stimolo risultava nella norma, la prolattina lievemente alterata.

Nel sospetto di ROHHADNET veniva eseguita RMN addome che escludeva la presenza di tumori della cresta neurale. Alla luce di tali elementi si poneva diagnosi di sindrome ipotalamica tipo ROHHAD.

Nel follow-up il quadro di obesità della paziente peggiorava drasticamente nonostante la bambina seguisse una dieta ipocalorica; in seguito ad episodi acuti presentava delle crisi diseletrolitemiche e durante uno di questi episodi insufficienza respiratoria grave con successivo arresto cardiaco che necessitava di rianimazione cardiopolmonare. Da allora la paziente viene seguita con controlli più ravvicinati nel tempo e necessità di C-PAP notturna

### 2. caso

Una bambina di 9 anni giungeva all'osservazione del servizio di Endocrinologia pediatrica dell'Ospedale di Messina per lieve iperprolattinemia e obesità ingravescente da due anni circa. Per tali motivi era stata sottoposta presso altro ospedale ad RMN encefalo con mezzo di contrasto risultata negativa.

Durante il primo controllo presso il nostro Centro di Endocrinologia pediatrica, i risultati degli esami biochimici confermavano solo una modesta iperprolattinemia ed il quadro biochimico un ipotiroidismo centrale di lieve entità. La bambina veniva seguita in follow-up presso il nostro Centro.

Due mesi dopo veniva trasferita d'urgenza c/o il nostro reparto da altro nosocomio per iponatriemia sintomatica. Dopo la correzione dell'iponatriemia si eseguiva RMN encefalo con contrasto e angioRMN refertata negativa tranne che per la presenza di una millimetrica lesione nell'adenipofisi (cisti di Rathke). Veniva rivalutata la funzionalità ipofisaria mediante l'esecuzione di test dinamici. In corso di TRH test la piccola presentava crisi convulsiva tipo assenza; l'esecuzione di un prelievo ematico documentava ipernatriemia. Durante l'attuazione dei protocolli di reidratazione finalizzati alla correzione della diseletrolitemia la paziente presentava delle crisi caratterizzate da aggressività, alterazione del tono dell'umore e stato confusionale. Durante le fasi di reidratazione la paziente presentava un considerevole aumento della diuresi e progressiva diminuzione del peso specifico urinario ed inoltre comparivano crisi di ipossiemia e ipercapnia, per cui si somministrava ossigenoterapia. Nel sospetto di ROHHADNET veniva eseguita una RMN addome e torace con mdc che confermava il nostro sospetto diagnostico documentando la presenza di una lesione espansiva compatibile con tumore della cresta neurale.

Gli esami ormonali eseguiti mostravano una condizione di iposurrenalismo e ipotiroidismo centrale che sommati alla condizione di diabete insipido ed alla sindrome disventilatoria ci consentivano di porre diagnosi di sindrome ipotalamica tipo ROHHAD. Nel corso della degenza, dopo avvio delle terapie sostitutive (L-tiroxina, idrocortisone e desmopressina) si assisteva ad un graduale miglioramento delle condizioni generali e ad una completa normalizzazione degli esami ematochimici e del bilancio idrico.

Persistendo le crisi di cianosi soprattutto notturne si decideva di avviare ventilazione assistita notturna con beneficio sui sintomi.

## Discussione

La sindrome ROHHAD fu descritta per la prima volta nel 1965 e da allora sono stati documentati circa 75 casi in letteratura.

Fa parte del gruppo delle sindromi da ipoventilazione congenita centrale (CCHS) da cui si distingue per l'assenza di mutazioni nel gene PHOX2B e per la presenza di tumori della cresta neurale.<sup>3</sup>

È stata suggerita una causa monogenica alla base dei disturbi che determinano la ROHHAD ma finora non è stata trovata una correlazione con i numerosi geni studiati (HTR1A, OTP gene, PACAP, ecc).<sup>4</sup>

Inoltre Pallavi et al hanno descritto una discordanza tra gemelli monozigoti, e ciò sembrerebbe escludere una causa monogenica, sebbene possa esserci la possibilità di una variazione genetica tra i gemelli. Variazioni epigenetiche come descritto nella sindrome di Prader-Willi potrebbero essere alla base della ROHHAD.<sup>5</sup>

Sono stati presi in considerazione anche meccanismi autoimmuni e paraneoplastici alla base di questa sindrome.

In particolare la presenza di tumori della cresta neurale potrebbe essere in accordo con una sindrome di tipo paraneoplastico. Ma tali tumori sono descritti in meno della metà dei pazienti con ROHHAD e la rimozione chirurgica del tumore non determina un miglioramento degli altri sintomi associati. Sono stati altresì ricercati autoanticorpi che caratterizzano le sindromi paraneoplastiche nel siero e nel fluido cerebrospinale di tali pazienti senza risultati significativi.<sup>6</sup>

È stata ipotizzata una base autoimmunitaria come meccanismo eziopatogenetico e per tale motivo sono state proposte terapie farmacologiche con agenti immunosoppressivi (rituximab, Immunoglobuline, ciclosporina) con risultati non significativi. Studi più ampi dovrebbero essere messi in opera in tal senso.<sup>7</sup>

L'esordio sintomatologico è variabile potendosi presentare tra l'età di un anno e gli 11 anni (5 e 9 anni nei casi della nostra bambina). Il primo sintomo descritto è quasi sempre l'iperfagia associata ad obesità. Le altre anomalie endocrinologiche ed ipotalamiche possono comparire mesi e/o anni dopo determinando spesso un consistente ritardo diagnostico poiché tali pazienti vengono inquadrati nell'ambito dell'obesità essenziale. Ciò è ancora più rimarcato dal momento che anche nell'obesità essenziale come nella sindrome ROHHAD possono essere presenti una alterazione della funzionalità tiroidea, una falsa positività dei test da stimolo per GH, una frequente associazione con i disturbi del sonno.

Le manifestazioni endocrinologiche più frequentemente descritte sono: anormalità del metabolismo dell'acqua sia in termini di adipsia che di diabete insipido che determinano spesso grave ipernatriemia (la nostra prima bambina aveva un valore di Na pari a 190mmol/L), iperprolattinemia, ipotiroidismo centrale, iposurrenalismo, deficit di GH, pubertà precoce e/o ritardata.<sup>8</sup>

Le nostre due bambine hanno manifestato poco tempo dopo l'inizio del corteo sintomatologico apnee ostruttive durante il sonno (documentate mediante studio polisonnografico) e progressiva ipoventilazione alveolare con necessità di supporto ventilatorio notturno mediante ventilazione a pressione positiva non invasiva (NIV). L'ipoventilazione alveolare rappresenta la prima causa di morte in questi pazienti poiché può portare a insufficienza respiratoria e arre-

sto cardiaco come descritto nella prima bambina che ha necessitato di rianimazione cardiopolmonare.

Altri sintomi sono dovuti a disturbi del sistema neuroautonomico e in particolare disregolazione termica, alterazione della motilità oculare (strabismo), anomalia del riflesso pupillare alla luce, alterazioni della motilità gastrointestinale (stipsi o diarrea).<sup>9</sup>

Sono descritti inoltre disturbi del comportamento, della sfera psichica e convulsioni, non è ben chiaro se dovute alle alterazioni idroelettrolitiche e respiratorie descritte in questa sindrome o se facente parte del corteo sintomatologico della sindrome stessa.

Il 40% dei bambini sviluppa tumori della cresta neurale soprattutto in torace e/o addome. Nel caso della nostra piccola paziente vista la lesione benigna si è deciso di non asportare almeno inizialmente la lesione. Nonostante fosse stato documentato deficit di GH non abbiamo ritenuto opportuno avviare terapia sostitutiva con hGH per non determinare una progressione della massa.

In presenza di un sospetto clinico di ROHHAD il management clinico prevederà l'esecuzione di test endocrinologici (TRH test, test da stimolo per la secrezione di GH, ACTH test, studio di anormalità del metabolismo dell'acqua), TC o RMN encefalo per escludere eventuali masse cerebrali responsabili dei sintomi. Si eseguirà una polisonnografia, esami volti a indagare la funzionalità respiratoria, visita oculistica per i disturbi autonomici, visita Neuropsichiatrica infantile per i disturbi del comportamento e RMN torace e addome ogni 2 anni per la possibile presenza di tumori della cresta neurale.

Una volta posta la diagnosi di ROHHAD il bambino deve essere affidato ad un team multidisciplinare comprendente il pediatra endocrinologo, il neuropsichiatra infantile, l'oncologo, lo pneumologo, il neurologo e l'intensivista pediatrico in modo da affrontare tutte le possibili complicanze proprie di questa sindrome.

## Conclusioni

Questi due casi clinici pongono l'attenzione su una drammatica sindrome che spesso viene non diagnosticata sia per una scarsa conoscenza della stessa, sia perché inquadrata inizialmente nell'ambito dell'obesità essenziale. Ciò determina un considerevole ritardo nella messa in opera di quei supporti terapeutici, prevalentemente respiratori, essenziali per tali pazienti che spesso vanno incontro ad insufficienza respiratoria e arresto cardiaco. La prognosi di tali pazienti, infatti, migliora con la precoce identificazione del fenotipo.

Di fronte ad una obesità ingravescente nei primi anni di vita pensare che :

- alterazioni della funzionalità tiroidea come bassi livelli di TSH e di FT4 non sono compatibili con l'obesità semplice dove solitamente si osservano livelli di FT3 e di TSH elevati ; tali alterazioni devono sempre rappresentare una "bandierina rossa" e suggerire l'ipotesi di una disfunzione ipotalamica;
- livelli elevati di prolattina devono anche allarmare in un quadro di obesità ingravescente tanto più se vi si associa una sintomatologia respiratoria di tipo disventilatorio.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Ize-Ludlow D, Gray JA, Sperling MA, Berry-Kravis EM, Milunsky JM, Farooqi IS, Rand CM, Weese-Mayer DE. Rapid-onset obesity with hypothalamic dysfunction, hypoventilation, and autonomic dysregulation presenting in childhood. *Pediatrics*. 2007 Jul;120(1):e179-88.
- <sup>2</sup> Bougnères P, Pantalone L, Linglart A, Rothenbühler A, Le Stunff C. Endocrine manifestations of the rapid-onset obesity with hypoventilation, hypothalamic, autonomic dysregulation, and neural tumor syndrome in childhood. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Oct;93(10):3971-80. doi: 10.1210/jc.2008-0238. Epub 2008 Jul 15
- <sup>3</sup> Berry-Kravis EM, Zhou L, Rand CM, Weese-Mayer DE. Congenital central hypoventilation syndrome: PHOX2B mutations and phenotype. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Nov 15;174(10):1139-44. Epub 2006 Aug 3
- <sup>4</sup> Rand CM, Patwari PP, Rodikova EA, Zhou L, Berry-Kravis EM, Wilson RJ, Bech-Hansen T, Weese-Mayer DE. Rapid-onset obesity with hypothalamic dysfunction, hypoventilation, and autonomic dysregulation: analysis of hypothalamic and autonomic candidate genes. *Pediatr Res*. 2011 Oct;70(4):375-8. doi: 10.1038/pr.2011.600.
- <sup>5</sup> Patwari PP, Rand CM, Berry-Kravis EM, Ize-Ludlow D, Weese-Mayer DE. Monozygotic twins discordant for ROHHAD phenotype. *Pediatrics*. 2011 Sep;128(3):e711-5. doi: 10.1542/peds.2011-0155. Epub 2011 Aug 1
- <sup>6</sup> Ouvrier R, Sprague T, Arbuckle S, Docker M. Idiopathic hypothalamic dysfunction: a paraneoplastic syndrome? *J Child Neurol*. 1997 Jun;12(4):276-81.
- <sup>7</sup> Paz-Priel I, Cooke DW, Chen AR. Cyclophosphamide for rapid-onset obesity, hypothalamic dysfunction, hypoventilation, and autonomic dysregulation syndrome. *J Pediatr*. 2011 Feb;158(2):337-9. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.07.006. Epub 2010 Aug 21.
- <sup>8</sup> Bougnères P, Pantalone L, Linglart A, Rothenbühler A, Le Stunff C. Endocrine manifestations of the rapid-onset obesity with hypoventilation, hypothalamic, autonomic dysregulation, and neural tumor syndrome in childhood. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Oct;93(10):3971-80. doi: 10.1210/jc.2008-0238. Epub 2008 Jul 15.
- <sup>9</sup> North KN, Ouvrier RA, McLean CA, Hopkins IJ. Idiopathic hypothalamic dysfunction with dilated unresponsive pupils: report of two cases. *J Child Neurol*. 1994 Jul;9(3):320-5.