



SÍNDROME DE PRADER WILLI EN PEDIATRÍA. PROBLEMATICA NEONATAL Y MANEJO EN LA EDAD PEDIATRICA

Dr. Joan Badia Barnusell

Unidad de Neonatología. Servicio de Medicina Pediátrica. Hospital de Sabadell

El Síndrome de Prader-Willi (SPW) es una alteración genética descrita en el año 1956 por Prader, Labarth y Willi en pacientes que presentan una clínica de obesidad, talla baja, criptorquidia y alteraciones en el aprendizaje tras una etapa de hipotonía severa en el periodo neonatal.

En el origen del SPW se han constatado varios mecanismos genéticos, en aproximadamente el 70% de los casos existe una deleción en el brazo largo del cromosoma 15 paterno (del 15q11-13), en un 25% una disomía uniparental materna, y en el 5% restante un defecto en el imprinting de esta región o una reorganización cromosómica en forma de translocaciones o inversiones. El riesgo de recurrencia es inferior al 1% en las dos primeras situaciones (el 95% de los casos), y puede ser muy elevado (hasta un 50%) en el resto de los casos. No existe ninguna predisposición ni de sexo ni de raza.

La incidencia publicada de SPW es muy variable pero se acepta universalmente que afecta a uno de cada 15.000 recién nacidos vivos. En relación con las cifras de natalidad y con esta incidencia, anualmente se diagnosticarían 27 nuevos casos en el estado español y 4 en Catalunya.

En la historia natural de la sintomatología multisistémica del SPW es característico que las manifestaciones clínicas cambien con la edad del paciente, apareciendo nuevos hallazgos y mejorando otros que estaban presentes.

En el periodo prenatal pueden observarse manifestaciones propias de la hipotonía fetal intrauterina. La disminución o ausencia de los movimientos fetales es constatada por las madres, especialmente cuando han tenido la experiencia de un embarazo previo. La hipotonía intrauterina hace que aumente la incidencia de presentación de nalgas del feto y, de forma concomitante, el número de cesáreas. Las cesáreas también están aumentadas en las presentaciones cefálicas por la distocia mecánica de progresión del feto hipotónico.

Se ha descrito un peso de nacimiento ligeramente inferior a la media para la edad gestacional en los neonatos con SPW.

En el periodo neonatal, es característico que el recién nacido presente una importante hipotonía central (no neuromuscular) con dificultades en la alimentación que suelen obligar a la nutrición con sonda orogástrica u otras técnicas especiales, y un llanto débil. El cuadro clínico puede acompañarse de dismorfia craneofacial y signos de hipogonadismo en los genitales externos, características que no siempre están presentes o bien no son observados por el examinador.

En los signos de dismorfia craneofacial se puede apreciar una dolicocefalia, un diámetro bifrontal estrecho, unos ojos almendrados, y una boca pequeña con un labio superior delgado y unas comisuras bucales orientadas hacia abajo. La exploración física de los genitales externos del niño puede mostrar una criptorquidia, un pene y unos testes pequeños, y una hipoplasia del escroto. En las niñas una hipoplasia de clítoris y de labios menores.

El diagnóstico diferencial de la hipotonía neonatal es amplio y muchas de las técnicas diagnósticas son invasivas y cruentas, y no dan los resultados positivos que se observan en niños hipotónicos de mayor edad. Es por este motivo que ante un recién nacido con hipotonía severa y unas dificultades en la alimentación que requieren técnicas especiales para la nutrición, se ha

SÍNDROME DE PRADER WILLI EN PEDIATRÍA. PROBLEMATICA NEONATAL Y MANEJO EN LA EDAD PEDIATRICA

Dr. Joan Badia Barnusell

Unidad de Genética Clínica, Servicio de Medicina Pediátrica, Hospital de Sabadell

de pensar siempre en el SPW aun en ausencia de signos de dismorfia craneofacial y de alteraciones en los genitales externos. La presencia o ausencia de signos de pérdida de bienestar fetal o de enfermedad hipóxico-isquémica neonatal tampoco han de influir en el proceso diagnóstico ya que pueden estar presentes en algunos de los recién nacidos afectados del SPW. El diagnóstico del SPW se realiza mediante un test de metilación positivo, que posteriormente podrá ser completado con otras técnicas de diagnóstico genético.

Es muy importante reconocer el SPW en el periodo neonatal, ya que este hecho no sólo nos permite identificar la enfermedad, informar a la familia y ofrecer un consejo genético, sino que el diagnóstico precoz facilita un correcto control y seguimiento del paciente, permite adelantarse a las manifestaciones clínicas que irán apareciendo en la evolución de la enfermedad y poder administrar la terapéutica necesaria en el momento adecuado.

Richer y col. en un estudio de la hipotonía neonatal diagnosticada en un periodo de 11 años (Pediatr Neurol 2001;25:32-37) valoran 50 pacientes de los cuales 33 presentan una hipotonía central. La encefalopatía hipóxico-isquémica (39%) es la causa más frecuente seguida del SPW (18%). Otras patologías que presentan hipotonía central neonatal son cromosomopatías (12%), encefalopatías desmielinizantes (6%), alteraciones de la migración neuronal (6%), hipotonía transitoria (9%) y otros síndromes distintos al SPW (9%) como el de Pena-Sokeir y el de Kabuki. Los datos de esta publicación muestran una importante frecuencia del SPW en el diagnóstico diferencial de la hipotonía neonatal.

En el Hospital de Sabadell se controlan 22 pacientes afectados del SPW, 12 de sexo femenino y 10 de sexo masculino, con edades actuales comprendidas entre los 5 meses y los 27 años. Sólo uno de los pacientes nació en el Hospital de Sabadell. De los 22 casos, 17 (77%) presentan una delección 15q11-13, 3 (14%) una disomía uniparental materna, 1 (4.5%) un defecto en el imprinting, y el caso restante tiene un test de metilación positivo. La historia clínica prenatal y neonatal de estos pacientes muestra que en un 68% de los casos las madres constataron una ausencia o disminución de los movimientos fetales, que en un 45% de los casos el parto finalizó con cesárea y que en un 18% de los casos la presentación fetal era de nalgas. Hubo un caso de prematuridad de 36 semanas. El peso de nacimiento (rango entre 2020 y 4120 gramos) fue inferior a los 3000 gramos en el 55% de los casos). En todos los casos se observó una hipotonía neonatal, un llanto débil y dificultades en la alimentación (en dos no se precisaron técnicas especiales para la alimentación). En trece casos (59%) se constató una dismorfia craneofacial característica, en 12 (54%) alteración de los genitales externos y en 8 casos criptorquidia (80% de los varones).

La hipotonía neonatal mejora progresivamente con la edad (a partir de los 8-11 meses de edad) al igual que las dificultades en la alimentación que suelen requerir técnicas especiales durante 3-4 meses. A partir de este momento, estas manifestaciones dejan de ser el problema principal del SPW.

Posteriormente se observan retrasos en el desarrollo evolutivo (90-100% de los casos). La sedestación se inicia a partir de los 12 meses de edad, la deambulación autónoma a partir de los 2 años, y la adquisición del lenguaje también está retardada.

Después de la sintomatología inicial de periodo neonatal y del lactante, aparece la obesidad como síntoma princeps. A partir del año de vida puede iniciarse una hiperfagia incontrolable con ausencia de sensación de saciedad, una necesidad de obtener

alimentos de la forma que sea necesaria y una conducta alimentaria característica. La obesidad se inicia entre el año y los 6 años de vida (2 años de promedio) y es necesario iniciar un tratamiento dietético para evitar las complicaciones de la obesidad (diabetes mellitus no insulino dependiente, hipertensión arterial, problemas cardíacos y respiratorios...) que pueden ocasionar una morbimortalidad elevada. En muchos casos el paciente con un SPW presenta una talla baja que puede requerir tratamiento hormonal.

En los pacientes con SPW existe una aparición precoz (8 años) del vello axilar y pubiano pero existe un hipogonadismo hipogonadotrófico con un desarrollo puberal incompleto y retrasado.

Otras manifestaciones a destacar son la presencia de un retraso mental leve o moderado constatado a partir de los 6 años de edad, problemas de aprendizaje, un fenotipo conductual específico, trastornos del sueño (somnolencia durante el día y apneas del sueño), problemas ortopédicos (escoliosis, cifosis o ambos), hipopigmentación en relación con la de sus familiares, anomalías oculares (estrabismo, miopía), osteoporosis, una saliva muy viscosa, y a partir del año de vida manos y pies pequeños en relación con la talla.

Es preciso mencionar la posible presencia de signos y síntomas (mala regulación de la temperatura corporal, umbral alto para el dolor, incapacidad para vomitar y rascado patológico de la piel) que pueden producir confusión en el diagnóstico de una enfermedad intercurrente.

Una disfunción hipotalámica sugiere el posible origen de las manifestaciones clínicas del SPW, pero no se han logrado encontrar alteraciones estructurales del hipotálamo en los estudios necrópsicos.

Holm VA, Cassidy SB y col. (Pediatrics 1993; 91:398-402) establecieron una serie de criterios clínicos (8 criterios mayores, 11 criterios menores y 8 criterios de soporte), que en base a su puntuación y la edad del paciente, son muy útiles en el diagnóstico de sospecha del SPW.

Posteriormente, Gunay-Aygun y col. (Pediatrics 2001;108:e92) observan que el 16.7% de sus pacientes con diagnóstico molecular de SPW no serían diagnosticados con los criterios de Holm, y tras revisar la sensibilidad de cada uno de los criterios, proponen una nueva pauta de sospecha diagnóstica: (1) desde el nacimiento hasta los 2 años de edad: hipotonía no explicada y succión pobre, (2) desde los 2 años hasta los 6 años de edad: se añade un retraso global del desarrollo, (3) desde los 6 años hasta los 12 años: se añade una hiperfagia con una obesidad central (en el caso que no se controle la alimentación), y (4) desde los 13 años hasta la edad adulta: se añade un hipogonadismo hipotalámico y/o problemas de comportamiento típicos del SPW.

En el control, seguimiento y tratamiento de los pacientes con un SPW es imprescindible la participación de un gran número de profesionales que se coordinen entre sí con la única finalidad de la búsqueda de un mayor beneficio para el paciente. Las asociaciones de familias con hijos/as con SPW cumplen un papel social muy importante en favor este síndrome.