

En los últimos años ha sido conocido también el origen genético del denominado "síndrome de Angelman's", caracterizado por retraso mental, convulsiones, talla baja y ataxia. Curiosamente el defecto genético responsable es una microdelección similar a la del SPW pero localizada en el cromosoma 15 materno, o bien una disomía unipaternal del cromosoma 15. Esto hace pensar que ambas regiones cromosómicas, paterna y materna, son necesarias para un desarrollo normal. Ambos síndromes se deben a dos genes distintos, muy próximos, los cuales se inactivan de forma diferente en la mujer y en el varón (fenómeno de *genomic imprinting*).

3. FRECUENCIA Y RECURRENCIA

Aunque es indudable que muchos síndromes de Prader-Willi están hoy sin diagnosticar, se estima que la frecuencia es de 1 de cada 10.000 - 20.000 recién nacidos.

Casi invariablemente sólo hay un miembro de la familia afectado, y los hermanos/as no transmiten la enfermedad. Sólo una minoría de los casos, estimada en torno al 2%, se debe a una alteración genética heredada de la que puede ser portador uno de los progenitores del paciente y otros miembros de su familia (casos referidos como *alteraciones de la impronta*).

4. ¿CUÁLES SON LOS SÍNTOMAS?

Clínicamente la alteración genética se expresa como un síndrome dismórfico que afecta fundamentalmente al sistema nervioso central con particular predilección por el hipotálamo. Básicamente se caracteriza por hipotonía muscular y problemas para la alimentación en su primera etapa, con desarrollo mental bajo, hiperfagia con obesidad extrema (si no se controla) a partir de los 2 años, baja estatura, hipogonadismo y discretos signos dismórficos.

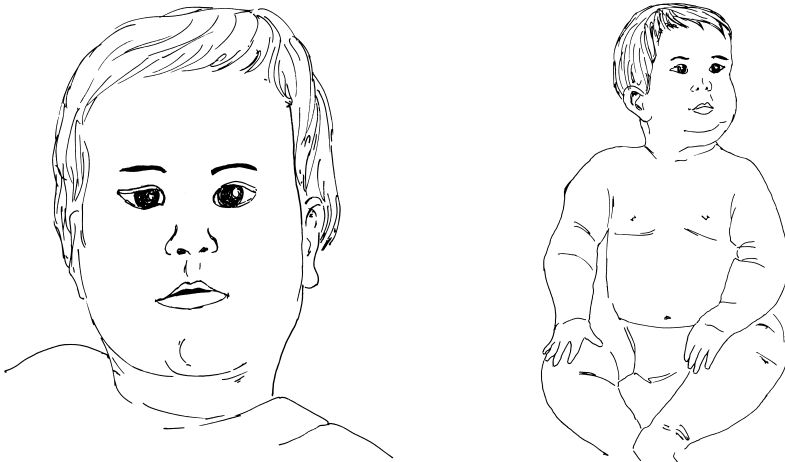


Fig.1. Fenotipo del SPW en un niño de 9 meses.

En general los recién nacidos con SPW tienen, en comparación con los controles sanos, un peso y talla de nacimiento más bajo y un perímetro cefálico normal. Cerca del 40% nacen pretérmino y la incidencia de cesáreas es elevada.

Frecuentemente es constatable una reducción de actividad fetal durante el embarazo motivada por una hipotonía (debilidad muscular) severa. Esta hipotonía axial, que afecta sobre todo a nuca y tronco, es un síntoma muy llamativo en el recién nacido y primeros meses; influye negativamente sobre el desarrollo psicomotor del lactante, motiva graves dificultades en la alimentación teniendo a menudo que recurrir a técnicas especiales (alimentación con sonda) y es también un factor agravante ante posibles problemas, sobre todo de índole respiratoria, requiriendo a veces cuidados neonatales dentro de la incubadora.

Los genitales son hipoplásicos, siendo llamativo en los niños el escaso desarrollo del escroto y del pene con ausencia de testículos dentro de la bolsa escrotal, y en las niñas el escaso desarrollo de los labios menores.

Con más frecuencia de la que se encuentra en la población general se asocian anomalías congénitas: hexadactilia, displasia de caderas, pie equinovaro, craneosinostosis, reflujo vesicoureteral, hidrocefalia interna, etc.

El desarrollo se realiza con lentitud en todos los aspectos. La mayoría tienen un crecimiento estatural lento, con dificultades para ganar peso, y los padres perciben que el desarrollo psicomotor es más lento que en otros niños de su misma edad: por término medio consiguen sentarse sin apoyo al año, comienzan a andar pasados los dos años y su lenguaje está retrasado.

Otras características frecuentes en los pacientes de SPW que pueden objetivarse en el niño pequeño son los rasgos faciales (ojos almendrados, boca triangular "de carpa", diámetro bitemporal estrecho, estrabismo), las manos y pies pequeños en comparación con la talla, con dedos en forma de cono y borde cubital de la mano recto, la hipopigmentación de piel y cabello, y la consistencia espesa o viscosa de la saliva (que puede ocasionar grietas en las comisuras bucales e influir negativamente sobre la articulación del lenguaje y sobre la mayor incidencia de caries que afectará incluso a la dentición de leche).

Lo cierto es que lentamente el tono muscular mejora (¡es muy importante el efecto de la estimulación temprana!) y en algún momento entre los 2 y los 4 años, a veces antes, los problemas de alimentación se oponen a los observados con anterioridad, pasando de una primera etapa que veíamos dominada por la hipotonía y los problemas para poder alimentarlo, a una segunda etapa dominada por el exceso de ape-



Fig.2. Manos pequeñas con dedos en forma de cono y borde cubital recto.

tito (que convierte la comida en verdadera obsesión) y los trastornos del comportamiento.

El apetito se incrementa de modo dramático y, si no se controla con todo rigor la dieta (¡las necesidades calóricas son bajas en los niños con SPW!), conduce invariablemente a una obesidad severa antes de los 6 años, que es responsable o agravante de problemas asociados tales como somnolencia diurna y episodios de apnea del sueño (que a veces disminuyen al perder peso pero que a menudo persisten), escoliosis (que se manifiesta en el niño mayor y de modo más evidente en la adolescencia) y/o diabetes tipo II (controlable con dieta e hipoglucemiantes orales).

El comportamiento característico incluye rabietas en respuesta a pequeñas frustraciones, arranques violentos, testarudez, carácter obsesivo y posesivo. Pueden mentir y robar fácilmente si hay comida a su alcance. Y es llamativa su manía por rascarse heridas o picaduras, incluso autolesionándose la piel con sus arañazos.

El retraso mental es la norma, generalmente ligero, a veces moderado y casi nunca severo. Como promedio su cociente intelectual es de 70. Por ello tienen dificultad para pensamientos y conceptos abstractos y tienen problemas de aprendizaje que hacen que, aunque a menudo puedan acudir a colegios normales, requieran educación especial a partir de la enseñanza secundaria. La habilidad para resolver los rompecabezas/puzzles es característicamente excelente, la habilidad para la lectura suele ser más o menos aceptable, pero los procesos de memorización y los procesos numéricos son habitualmente pobres. Los adolescentes tienen por ello dificultad en el manejo del dinero, lo que unido a su facilidad para quedarse dormidos o somnolientos, hace generalmente des-



Fig. 3. Características faciales en un adolescente. Diámetro bitemporal estrecho, ojos almendrados, boca triangular con labio superior fino.

aconsejable que viajen solos en los transportes públicos. Es un hecho que, sin embargo, pacientes con un menor cociente intelectual desarrollan mejores habilidades que les permiten una mejor capacidad de independencia.

La pubertad está generalmente retrasada (por hipogonadismo primario) y su maduración puede requerir tratamientos de tipo hormonal.

La talla no suele sobrepasar el percentil 10, siendo característica la cortedad de manos y pies, estando más afectado el crecimiento del segmento inferior y más conservada la talla de sentado. La edad ósea está retrasada hasta la adolescencia, habiéndose documentado un déficit de hormona de crecimiento que ha originado ciertas expectativas en cuanto al tratamiento hormonal (la talla media en edad adulta está alrededor de 147 cm para las mujeres y de 155 cm para los hombres).

A modo de resumen reproducimos los síntomas del SPW en relación con las distintas etapas del desarrollo (tabla 1).

Las características clínicas de los pacientes con SPW son en general similares cualquiera que sea el genotipo (con delección o sin delección). El estudio de Gillissen-Kaesbach (1995) sobre 167 pacientes con SPW, comparando pacientes de ambos grupos, sólo encuentra diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad materna (mayor edad promedio en el grupo de no delección, con disomía uniparental materna), y en cuanto a peso y talla de nacimiento e incidencia de hipopigmentación (que son más frecuentes en el grupo de pacientes con delección evidente)

5. CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO

Puesto que los síntomas del SPW se modifican o son más o menos aparentes según la edad, para unificar criterios, Holm (1993) publicó, tras un estudio multicéntrico de consenso, los criterios vigentes para el diagnóstico valorando con 1 punto los denominados "criterios principales" y con 0'5 puntos los denominados "criterios secundarios".

Para establecer el diagnóstico de SPW en menores de 3 años se requieren 5 puntos de los que al menos 4 deben proceder de los criterios principales, en tanto que en pacientes mayores de 3 años debe alcanzarse una puntuación de 8 y corresponder 5 ó más puntos a los criterios principales (tabla 2).

Además de los criterios principales y secundarios en los que se basa el diagnóstico, Holm añade, como apéndice, otras características clínicas que no puntúan pero sirven de refuerzo o apoyo para la sospecha diagnóstica, tales como alto umbral de dolor, dificultad para el vómito (que junto a la ausencia de manifestación del dolor puede ocasionar problemas diagnósticos ante cuadros de gravedad como un abdomen agudo), temperatura inestable en el niño pequeño o sensibilidad alterada a la temperatura en niños mayores y adultos, escoliosis, adrenarquía precoz, osteoporosis (a cualquier edad, con más propensión a fracturas), gran destreza en rompecabezas y estudios neuromusculares normales.