

# Síndrome de Prader-Willi: diagnóstico neonatal

A. Sánchez Andrés, A. Pérez Ocón, B. Gascó Lacalle  
Servicio de Neonatología. Hospital Materno-Infantil «La Fe». Valencia

## Resumen

El síndrome de Prader-Willi (SPW) es una entidad de escasa incidencia que, sin embargo, supone la causa más frecuente de obesidad de origen genético, cuya alteración se sitúa en el cromosoma 15 (q11-13). Para su diagnóstico es necesario que cumpla una serie de criterios, destacando en el periodo neonatal la hipotonía generalizada con dificultades para la alimentación, junto con una criptorquidia secundaria al hipogonadismo de base. A largo plazo, presenta un mayor riesgo de complicaciones de tipo metabólico, entre otras, que condicionan la calidad de vida de los pacientes, siendo fundamental el diagnóstico precoz con el fin de instaurar un tratamiento multidisciplinario temprano en el que participen endocrinólogos, rehabilitadores y psicólogos.

Como conclusiones, extraemos que, ante toda hipotonía neonatal, debe considerarse dentro del diagnóstico diferencial el SPW y que, como en nuestro caso, el diagnóstico precoz permite al paciente beneficiarse de una intervención multidisciplinaria desde el primer momento, con lo que disminuye la incidencia de complicaciones y mejora la calidad de vida.

## Palabras clave

Síndrome de Prader-Willi, hipotonía neonatal

## Abstract

*Title:* Prader-Willi syndrome: neonatal diagnosis

Prader-Willi syndrome (PWS) is a rare entity that is, however, the most frequent cause of genetic obesity, with an alteration located on chromosome 15q11-13. The diagnosis is based on a set of criteria, in particular, generalized hypotonia and feeding difficulties during the neonatal period, accompanied by cryptorchidism secondary to hypogonadism. Over the long term, the patients present a higher risk of metabolic complications, among others, that affect the quality of life. Early diagnosis is essential for the purpose of initiating early multidisciplinary treatment involving endocrinologists, physical therapists and psychologists.

We conclude that PWS should be included in the differential diagnosis in any case of neonatal hypotonia, and that, as in our case, early diagnosis permits the patient to benefit from a multidisciplinary intervention from the very start, a circumstance that reduces the incidence of complications and improves quality of life.

## Keywords

Prader-Willi syndrome, floppy infant, neonatal hypotonia

## Caso clínico

Presentamos el caso de un varón de 12 horas de vida, recién nacido de una gestación de 40 semanas. Parto vaginal instrumentado con espátulas. Apgar 9/10. Se trata del primer hijo de una pareja joven, no consanguínea, sin antecedentes familiares de interés, con controles habituales durante el embarazo normales, sin referir metrorragias, ni hipertensión arterial (HTA), cuyo único antecedente referido por la madre era la disminución subjetiva en los movimientos fetales. Ingresa por presentar dificultades en la alimentación debido a una succión débil; además, llama la atención la letargia y el llanto débil que presenta. En el examen físico destaca una hipotonía generalizada, aunque con cierto predominio central, siendo el resto de la exploración neurológica normal. Además, también se observa una inestabilidad de la cadera izquierda, una mano péndula bilateral con pliegue central, también bilateral, y un pie metatarso varo bilateral, reductible; este conjunto de signos puede englobarse dentro de lo que se co-

noce como «síndrome de acinesia fetal» (figuras 1-3). Asimismo, se observan rasgos dismórficos inespecíficos (hipertrofia gingival [figura 4], hipertelorismo, retromicrognatia, dolicocefalia y aumento de la distancia intermamilar) y signos de hipogonadismo (criptorquidia bilateral con hipoplasia escrotal y pene de tamaño y características normales [figura 5]). No se aprecian otros hallazgos significativos en la exploración física. Ante estos hallazgos, se planteó la sospecha diagnóstica de síndrome de Prader-Willi (SPW), que se confirmó a los 4 días de vida, mediante la detección de la delección 15q11.2-13 en el estudio cromosómico del recién nacido. Posteriormente, se estudió a sus progenitores y se halló la microdelección en el padre.

Actualmente, el paciente tiene 2,5 años de edad, presenta un peso en el percentil 25-50 para su edad y ha completado correctamente todos los hitos del desarrollo; asimismo, ha realizado rehabilitación psicomotora y ha efectuado un control endocrinológico periódico.



**Figura 1.** Hipotonía general. Inestabilidad de la cadera izquierda. Pie metatarso varo bilateral



**Figura 2.** Hipotonía de predominio central



**Figura 3.** Mano péndula

## Epidemiología y diagnóstico

El SPW es una entidad poco frecuente, con una incidencia aproximada de un recién nacido afectado por cada 12.000-15.000 recién nacidos sanos<sup>1</sup>, que sin embargo supone la causa más frecuente de obesidad de origen genético, cuya alteración se sitúa en el cromosoma 15, en el *locus* q11.2-13; su transmisión se debe en la mayoría de los casos (70%) a la deleción en el cromosoma 15 paterno<sup>2</sup>, aunque también puede estar causada por una disomía uniparental (los 2 cromosomas 15 de la madre) en un 25% de los casos, o más raramente, en un 2-5% de los casos, por errores en el *imprinting* (genes presentes, pero no funcionantes). De ahí la importancia del estu-



**Figura 4.** Hipertrofia gingival de predominio superior



**Figura 5.** Criptorquidia bilateral con hipoplasia escrotal y pene de tamaño normal

dio cromosómico de los progenitores para el consejo genético. Para establecer el diagnóstico, es necesario observar una serie de criterios<sup>3-6</sup> (tabla 1).

Entre los criterios mayores encontramos hipotonía central (más frecuente en recién nacidos y lactantes), problemas de alimentación en lactantes (a veces precisan alimentación por sonda nasogástrica [SNG]) y escasa ganancia de peso secundaria durante este periodo, ya que posteriormente destaca una ganancia de peso rápida o excesiva entre los 12 meses y los 6 años de edad debido a las alteraciones del comportamiento en relación con la comida (hiperfagia, ausencia de sensación de saciedad, búsqueda de comida, obsesión por la comida...), que da lugar a una obesidad llamativa si no se toman medidas preventivas (a su hiperfagia se sobreañaden unas necesidades calóricas disminuidas). Estos pacientes presentan también unos rasgos faciales característicos: dolicocefalia, cara estrecha, ojos almendrados, boca pequeña, labio superior fino, boca en carpa, hipogonadismo con manifestaciones diversas según la edad, retraso global del desarrollo en menores de 6 años y retraso mental leve-moderado o problemas de aprendizaje en niños mayores. Por último, deben buscarse las alteraciones cromosómicas en la región 15q11-13.

Los criterios menores incluyen la disminución de movimientos fetales, letargia en el lactante, llanto débil que mejora con la edad, alteraciones del comportamiento (además de las relacionadas con la comida), como agresividad, comportamiento obsesivo-compulsivo, tendencia a ser argumentativos, opositores, rígidos, manipuladores, posesivos, perseverantes, ladrones y mentirosos. Asimismo, pueden aparecer apnea o problemas de sueño que, en algunos casos, se solucionan con el control de peso, pero en otros persiste (de forma secundaria al exceso de peso, aunque también a una disminución de la sensibilidad de los

## TABLA 1

**Criterios mayores**

- Hipotonía central (recién nacidos y lactantes)
- Problemas de alimentación en lactantes y escasa ganancia de peso secundaria, ganancia de peso rápida o excesiva entre los 12 meses y los 6 años
- Rasgos faciales ( $\geq 3$  de los siguientes: dolicocefalia, cara estrecha, ojos almendrados, boca pequeña, labio superior fino, boca en carpa)
- Hipogonadismo (micropene, hipoplasia escrotal, criptorquidia, virilización incompleta, hipoplasia de labios menores y clitoris, hipoplasia mamaria)
- Retraso global del desarrollo o problemas de aprendizaje en niños mayores
- Alteración del comportamiento en relación con la comida (hiperfagia, ausencia de sensación de saciedad, búsqueda de comida, obsesión por la comida)
- Alteraciones en la región 15q11-13 (deleción, disomía materna)

**Criterios menores**

- Disminución de movimientos fetales, letargia, llanto débil...
- Otras alteraciones del comportamiento ( $\geq 5$  de las siguientes: agresividad, carácter obsesivo-compulsivo, tendencia a ser argumentativos, oposicionistas, rígidos, manipuladores, posesivos, perseverantes, ladrones y mentirosos)
- Apnea del sueño u otros problemas
- Talla corta (no deben existir antecedentes de retraso del crecimiento intrauterino); talla final: 159 cm en varones y 148 cm en mujeres
- Hipopigmentación de la piel y el pelo en comparación con la familia
- Manos y/o pies pequeños
- Manos estrechas con borde ungueal recto
- Alteraciones oculares (miopía...)
- Saliva viscosa
- Voz nasal
- Lesiones cutáneas mínimas secundarias a autotraumatismos

**Otros hallazgos**

- Umbral del dolor alto, dificultad para vomitar, inestabilidad térmica, escoliosis y/o cifosis, adrenarquia temprana, osteoporosis, habilidad inusual para la construcción de puzzles, estudios neuromusculares normales

**Diagnóstico**

- Los criterios mayores cuentan 1 punto, los menores medio punto
- Los menores de 3 años requieren 5 puntos, 4 de los cuales deberían proceder de los criterios mayores
- Los mayores de 3 años requieren 8 puntos, 5 de los cuales deberían proceder de los criterios mayores

quimiorreceptores periféricos a la hipercapnia). Estos niños, además, se caracterizan por presentar una talla corta. La talla al nacimiento es normal, pero se produce un estancamiento relativo durante los primeros meses y una detención en la adolescencia (talla media: 147 cm en niñas y 155 cm en niños). Se ha documentado la existencia de un déficit de hormona del crecimiento (GH) en el SPW. También puede existir hipopigmentación de la piel y el pelo en comparación con la familia (la mayoría de

los que presentan hipopigmentación también presentan dicha deleción). Entre los signos físicos encontramos manos y/o pies pequeños, manos estrechas con borde ungueal recto, así como alteraciones oculares (miopía...), saliva viscosa, que se queda en las comisuras, habla hipernasal o lesiones cutáneas mínimas secundarias a autotraumatismos.

Otros hallazgos que no forman parte de los criterios diagnósticos pero que completan el diagnóstico son el umbral alto para el dolor, dificultad para vomitar, inestabilidad térmica (datos que, junto con otros comentados anteriormente, hablan a favor de alguna anomalía a nivel central, y se especula que también podría presentarse a nivel hipotalámico), escoliosis y/o cifosis, adrenarquia temprana, osteoporosis o habilidad inusual para la construcción de puzzles. Cabe destacar que en todos estos niños, a diferencia de otros tipos de hipotonía neonatal, los estudios neuromusculares son normales.

**Problemas que precisarán seguimiento**

El control del peso es el principal problema que se plantea en el seguimiento de estos niños, debido a las alteraciones de la conducta alimentaria que caracterizan el cuadro clínico en los niños mayores, ya que antes de los 12 meses la hipotonía presente al nacimiento dificulta la alimentación, precisando en algunos casos la aplicación de SNG, tetinas especiales... Durante los meses siguientes, la hipotonía va disminuyendo, mejorando la alimentación y, por tanto, la nutrición. Entre los 12 meses y los 6 años es cuando se producen las características alteraciones. Durante el segundo año se normalizan los problemas de la alimentación y el peso. Más adelante aparecen las alteraciones del comportamiento alimentario: los pacientes presentan un apetito insaciable, que les lleva a desarrollar estrategias para buscar comida. Por este motivo, de no mantenerse un estricto control dietético, la consecuencia es la obesidad<sup>7</sup>. Además de comer mucho, el gasto energético de estos pacientes es menor, por la inactividad y la masa muscular proporcionalmente escasa. El músculo es un tejido muy activo metabólicamente; el bajo metabolismo secundario al déficit relativo de masa muscular y la reducida actividad física relacionada con él son la causa del menor gasto energético.

Por otro lado, las alteraciones del comportamiento<sup>8</sup>, no sólo en relación con la alimentación, se producen sobre todo cuando hay modificaciones en su actividad habitual. Hasta los 6 años, la mayoría de los niños son afables y obedientes, aunque pueden presentar rabietas frecuentes, sobre todo ante los cambios. A partir de los 6 años aumenta la irritabilidad, la perseverancia hasta llegar al berrinche, el habla chillona... En la adolescencia aparecen sentimientos de frustración por la hipersensibilidad a las críticas del entorno y la tendencia al déficit de autoestima, aumentando la irritabilidad, la conducta compulsiva y la terquedad. Para controlar estas alteraciones del comportamiento, es favorable el establecimiento de una rutina diaria, reglas firmes, tiempo de descanso y recompensas positivas.

Un dato que preocupa mucho a los padres es la posibilidad de que estos niños padezcan un retraso psicomotor (RPM)<sup>7,9</sup>. Debe informarse de que la mayoría de ellos padece un retraso para la adquisición de algunas habilidades motoras y que la posibilidad de un RPM severo es mínima, presentando aproximadamente el 5% un cociente intelectual (CI) normal, el 27% un CI límite, el 34% un RPM leve y alrededor del 27% un RPM moderado. Cabe reseñar, sobre todo, que estos niños presentan facilidad en la memoria a largo plazo, comprensión de lectura, vocabulario expresivo, organización perceptiva y visión espacial, mientras que les resultan difíciles el procesamiento secuencial, la aritmética, la memoria visual a largo plazo y la memoria motora a corto plazo. Todos los pacientes se beneficiarán de la estimulación precoz, la terapia ocupacional, el deporte...

En cuanto al crecimiento, se produce una desaceleración en los primeros 2 meses de vida. Desde el año 2000 está aprobada la indicación de GH para el tratamiento de estos pacientes, sin límite inferior de edad ni necesidad de demostrar el déficit de esta hormona antes de iniciar el tratamiento con ella<sup>10</sup>.

El desarrollo sexual es más problemático en los varones. Es raro el descenso espontáneo de testos, y generalmente es necesario el tratamiento médico hormonal. A pesar del tratamiento médico, la mayoría de los casos requiere orquidopexia (<2 años). Presentan pubarquia a edad temprana, pero la pubertad se retrasa y no se completa. En cuanto al micropene, puede ser tratado con dosis bajas de testosterona i.m. o dihidrotestosterona tópica en parches cutáneos. Para la inducción de la pubertad, la maduración de los caracteres sexuales secundarios y la prevención de osteoporosis, debe administrarse tratamiento hormonal sustitutivo con dosis bajas de testosterona depot o gonadotropinas i.m. El tratamiento tardío aún es un tema controvertido. Es necesaria una evaluación de los efectos a largo plazo de la terapia hormonal sustitutiva<sup>10</sup>.

Por último, estos pacientes precisarán una valoración oftalmológica, ya que es común el estrabismo y la miopía; hay que recordar que se produce osteoporosis más precozmente de lo normal en estos pacientes, causada fundamentalmente por las alteraciones hormonales y la obesidad que presentan, debido a las alteraciones del comportamiento alimentario<sup>10</sup>.

## Conclusiones

Durante el periodo neonatal, el diagnóstico de SPW es difícil de realizar, ya que se expresa fundamentalmente por una severa hipotonía (cuyo diagnóstico diferencial es muy amplio) y los hallazgos clínicos típicos de edades más avanzadas aún no están presentes. Se dispone de marcadores de sospecha muy orientativos, como los hallazgos craneofaciales (57%), la criptorquidia unilateral o bilateral y la secuencia de acinesia fetal.

El diagnóstico precoz permite, mediante una intervención multidisciplinaria (endocrinólogos, rehabilitadores y psicólogos), disminuir la incidencia de complicaciones y mejorar la calidad de vida.

El estudio genético, buscando la alteración específica en el cromosoma 15, es fundamental para confirmar el diagnóstico. ■

## Bibliografía

1. Miller S, et al. The neonatal presentation of Prader-Willi syndrome revisited. *J Pediatrics*. 1999; 134(2): 226-228.
2. Butler MG, et al. Prader-Willi syndrome and a deletion/duplication within the 15q11-q13 region. *J Med Genet*. 2002; 39: 202-204.
3. Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman, BY. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics*. 1993; 91: 398-402.
4. Whyttington J, et al. Diagnosis of Prader-Willi syndrome. *J Med Genet*. 2002; 39: 926-932.
5. Aughton DJ, et al. Physical features of Prader-Willi syndrome in neonates. *Am J Dis Child*. 1990; 144: 1.251-1.254.
6. Gunay-Aygun, et al. The changing purpose of Prader-Willi syndrome. Clinical diagnosis criteria and proposed revised criteria. *Pediatrics*. 2001; 108: e92.
7. Stephenson JBP, et al. Neonatal presentation of Prader-Willi syndrome. *Am J Dis Child*. 1992; 142: 151-152.
8. Butler MG, et al. Behavioural differences among subjects with Prader-Willi syndrome and type I or type II deletion and maternal disomy. *Pediatrics*. 2004; 113(3): 565-573.
9. Trifiro G, et al. Neonatal hypotonia: don't forget the Prader-Willi syndrome. *Act Paediatr*. 2003; 92(9): 1.085-1.089.
10. Burman P, et al. Endocrine dysfunction in Prader-Willi syndrome: a review with special reference to GH. *Endocrine Rev*. 2003; 22(6): 787-799.