

# El síndrome de Prader Willi: Revisión e importancia del diagnóstico precoz. Reporte de 6 casos

## *Prader Willi syndrome: Review and importance of early diagnosis, Report of 6 cases*

Herreros MB, Torres E.\*

### RESUMEN

El Síndrome de Prader Willi (SPW) es un defecto del nacimiento asociado a una anomalía del cromosoma 15, que puede ser delección, disomía uniparental u otra.

Ocurre en 1 de cada 15000 personas, en ambos sexos y en cualquier raza.

Es una de las diez condiciones más comunes que se ven en Genética Clínica y una de las causas de obesidad más común. Tiene dos etapas clínicas típicas y muy diferentes. En su primera etapa se caracteriza por: bajo peso al nacer, hipotonía y retraso del crecimiento. En la segunda etapa: los pacientes se desarrollan muy bien hasta que aparece la compulsión por la comida con un apetito voraz. También presentan retraso mental, que no suele ser severo. Talla baja, manos y pies pequeños e hipogenitalismo.

Se describen los casos de 6 pacientes de 3a 2m, 5a, 5a 6m, 5a 11m, 10a 9m y 12a 2 m, todos con el diagnóstico clínico de SPW. Tres del sexo masculino y tres del sexo femenino. Todos los pacientes presentaron obesidad, retraso mental e hipogenitalismo. Uno de los niños presentó daño neurológico atribuido a parálisis cerebral y una de las niñas falleció por complicaciones respiratorias, frecuentes en el SPW.

Se resalta en este trabajo la importancia de realizar un diagnóstico temprano, para que la evolución del niño sea la mejor posible y con el menor número de complicaciones, ya que todos los pacientes presentados fueron diagnosticados en forma tardía y la evolución de los mismos no es considerada buena, así como tampoco el manejo familiar.

**Palabras clave:** Obesidad, hipotonía, síndrome, Prader Willi.

### INTRODUCCIÓN

El síndrome de Prader Willi (SPW) es considerado la causa genética más frecuente de obesidad, con una incidencia de 1 en 15000 recién nacidos aproximadamente. Ocurre tanto en varones como en mujeres y en todas las razas. Fue descrito por primera vez por 3 médicos suizos; Prader, Labhart y Willi en 1956 en Zurich. Recién en el año 1981 se mapeó la región genética afectada, que es el brazo largo del cromosoma 15, de origen paterno.

### SUMMARY

Prader Willi Syndrome (PWS) is a birth defect associated with an anomaly on chromosome 15, which can be a deletion, uniparental disomy, or other.

It occurs in 1 of every 15000 people, in both sexes and all races.

It is one of the ten most frequently seen conditions in clinical genetics and one of the most frequent causes of obesity. It has two typical and very different clinical stages. In its first stage it is characterized by low birth weight, hypotonia and delayed growth. In its second stage, patients develop very well until the appearance of a compulsion for food and a voracious appetite. Mental retardation, which may also appear, is not usually severe. Low stature, small hands and feet and hypogenitalism.

We describe 6 cases of patients aged 3 years 2 months, 5y, 5y 6m, 5y 11m, 10y 9m and 12y 2m, all with the clinical diagnosis of PWS. Three were male and three female. All patients were obese, mentally retarded and had hypogenitalism. One of the children had neurological damage due to cerebral palsy, and one of the girls died of respiratory complications, which are frequent in PWS.

We highlight the importance of early diagnosis, to ensure that patients evolve as well as possible, with the least number of complications. All of our cases were diagnosed late, and their evolution was not considered good, nor was the families' management.

**Key words:** Obesity, hypotonia, syndrome, Prader Willi.

El síndrome de Prader Willi es uno de los mejores ejemplos de un nuevo patrón de herencia que es la Impronta Genómica. En contraste con la herencia Mendeliana, los genes improntados tienen expresión diferente dependiendo de que provengan de la madre o del padre.

En la región 15q11-q13 (región del SPW) hay genes que solo se expresan si derivan del padre y otros que solo se expresan si derivan de la madre. A eso se llama Impronta Genómica y el SPW se produce cuando se pierde la expresión de los genes derivados del padre, mien-

\*) Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. Universidad Nacional de Asunción- (UNA). Paraguay  
Solicitud de sobretiros: Dra. María Beatriz NP de Herreros- [maria@cmm.com.py](mailto:maria@cmm.com.py)

tras que si se pierde la expresión de los mismos genes derivados de la madre, se produce un síndrome totalmente diferente que es el síndrome de Angelman.

Existen varios tipos genéticos del SPW. El 65-70% de los casos se debe a una delección 15q11-q13. 25% aproximadamente a Disomía Uniparental, que es la presencia de dos copias del cromosoma 15 de origen materno, por tanto no hay copia paterna, menos del 1% a translocaciones balanceadas y cerca de un 5% se produce por defectos de Impronta. En este último caso el padre puede ser portador silencioso y el riesgo de recurrencia ser del 50%. (1-3)

#### Características Clínicas

Muchas de sus características resultan de un malfuncionamiento del hipotálamo. El hipotálamo además de controlar el apetito, controla la liberación de ciertas hormonas como; la hormona de crecimiento (GH), gonadotropinas (FSH; LH), prolactina y la hormona cortico-adrenal (ACTH) (3) Fig. 1

Este síndrome tiene dos etapas totalmente diferentes: **Primera etapa:** fetal y perinatal: La madre generalmente refiere movimientos fetales escasos y muy suaves, que pueden predisponer a una presentación pelviana. Es común que el parto sea prematuro y el peso en el nacimiento generalmente es bajo. Al nacer, el infante muestra una marcada hipotonía, que afecta particularmente el cuello, casi todos los recién nacidos requieren sonda nasogástrica, se mueven poco y lloran poco o nada.

En este momento ya se puede ver el fenotipo carac-

terístico (aunque no es tan evidente) de: nariz fina, boca con los extremos hacia abajo, ojos almendrados, frente prominente y diámetro bifrontal disminuido, escroto hipoplásico, criptorquidia bilateral, pene pequeño o hipoplasia de los labios menores. Durante el primer año de vida se observa retraso del desarrollo sicomotor y la hipotonía va mejorando. Suelen sentarse alrededor de los 12 meses y caminar a los 24 meses. El lenguaje es tardío y se desarrolla entre los 18 meses y los 5 años.

**Segunda etapa:** Entre los 2 y los 5 años de edad comienza el apetito voraz, hiperfagia y el niño empieza a subir de peso y si no es tratado llega a la obesidad. La talla está generalmente en el percentilo 3. Las manos y pies son pequeños. Tiene una especial tendencia a las rabietas, que se van haciendo más difíciles de manejar a medida que el niño crece y va adquiriendo independencia. Tienen tendencia a la hipersomnolia y a la hipoventilación. También presentan tolerancia al dolor, y tendencia a pellizcarse.

La velocidad del crecimiento y el desarrollo sexual están retrasados. (1-10) Presenta retraso mental leve a moderado, siendo el cociente intelectual medio de 70. En general deben asistir a escuelas especiales, sobre todo en la secundaria. Su carácter es sociable y perseverante y suelen tener un comportamiento obsesivo-compulsivo. El manejo de la dieta suele ser difícil y no siempre exitoso. Las complicaciones más frecuentes en los niños son respiratorias y en el adulto, la diabetes mellitus tipo 2 (11).

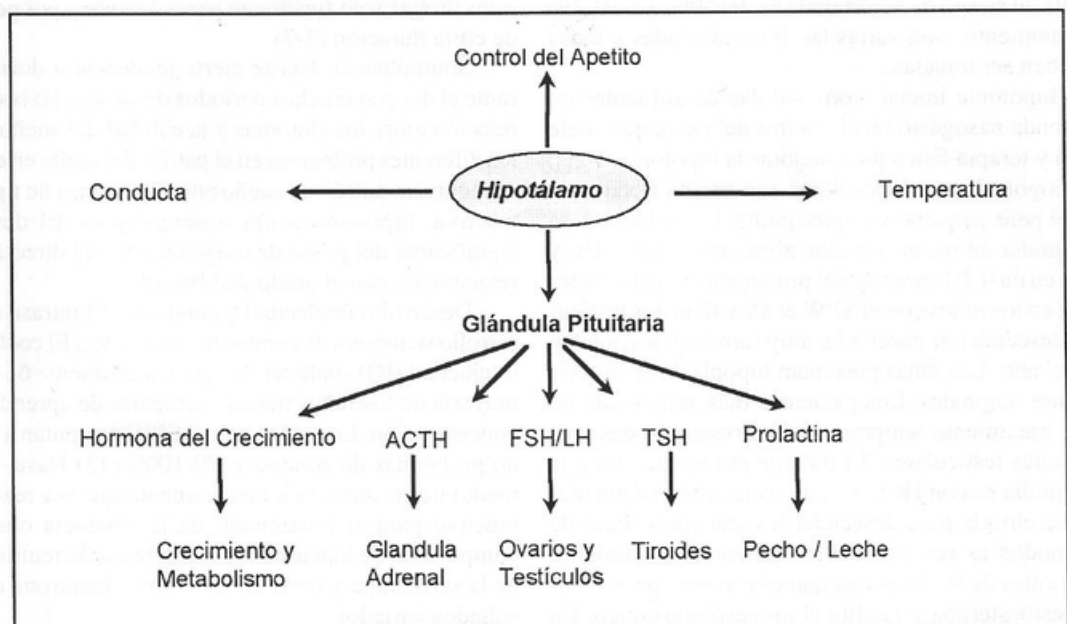


Figura 1. Fisiología del control del hipotálamo

**Niños que necesitan ser evaluados:** Cualquier recién nacido con hipotonía de origen desconocido y niños obesos con baja talla, infantilismo sexual y cierto grado de retraso mental.

**Técnicas de diagnóstico del SPW:** - Análisis cromosómico de alta resolución: puede detectar una pe-

queña delección del brazo largo del cromosoma 15 (15q11-q13) en aproximadamente 50-60% de los pacientes con SPW. Las delecciones muy pequeñas pueden escapar a esta técnica. - *Fluorescence in situ hybridization* (FISH): puede detectar las microdelecciones a través de sondas fluorescentes y detecta hasta el 70% de los casos (12)

- **Metilación del ADN:** Se basa en el patrón de metilación de genes importantes en la región crítica del SPW. Este patrón varía de acuerdo al origen paterno o materno. Los genes sobremetilados son inactivos y como consecuencia no siguen la cascada normal en la síntesis de proteínas. De manera que si el análisis de ADN muestra el patrón materno (sobremetilación) únicamente, se confirma el diagnóstico de SPW. A pesar de que esta técnica no detecta la alteración causante (deleción, disomía, defecto de imprinting) es una técnica muy eficiente y la más común en el diagnóstico de SPW.

- **Expresión de ARN:** Esta técnica se basa en la presencia o ausencia de expresión del ARN mensajero (ARNm), su presencia indica que el gen es activo y se puede expresar normalmente. Ambas pruebas, la de metilación y la de expresión del ARN, detectan aproximadamente el 98% de los casos (13-17)

**Asesoramiento genético:** La mayoría de los casos ocurren en forma esporádica. Se han identificado hasta el momento varios genes en la región crítica 15q11-q13: *SNRPN*, *ZNF127* e *IPW*, y las secuencias *PW 71*, *PARI*, *PAR5*, *P*, *GARBR3*, *GARBR5* Y *UBE3A*.

La función de la mayoría de estos genes es desconocida y probablemente existan más genes por descubrirse. En los casos de deleción o disomía uniparental el riesgo de recurrencia es <1%. En los casos de translocación balanceada, depende de que los padres sean portadores de la misma translocación o no y debe ser específica para cada caso. En el caso de que se trate de un defecto de impronta, el riesgo de recurrencia es del 50%. (3, 10, 13)

**Tratamiento:** Son varias las áreas afectadas y todas ellas deben ser tratadas.

La hipotonía inicial; con medidas de alimentación como sonda nasogástrica, el control del peso, que suele ser bajo y terapia física para mejorar la hipotonía.

**Hipogonadismo:** Estos niños con mucha frecuencia tienen el pene pequeño y criptorquidia. La incidencia de criptorquidia en recién nacidos normales es de 3,4% y persiste en un 0,7% después del primer año de vida, mientras que en los niños con el SPW el 88% tiene los testículos sin descender al nacer y es muy raro que descendan antes del año. Las niñas presentan hipoplasia de clítoris y pliegues vaginales. Los pacientes masculinos que no reciben tratamiento temprano tienen riesgo de desarrollar tumores testiculares. El tratamiento médico para la criptorquidia es con HCG y si no da resultado debe realizarse la cirugía para descender los testículos. Pero de todos modos es recomendable realizar el tratamiento médico antes de la cirugía ya que este aumenta los niveles de testosterona y facilita el proceso quirúrgico. En los adolescentes debe evaluarse el uso de testosterona, ya que si bien favorece el crecimiento del pene y las bolsas escrotales, y mejora el tono y la masa muscular, puede producir cierto grado de agresividad. La infertilidad es característica en el SPW.

Las mujeres suelen tener caracteres sexuales secundarios normales (mamas, vello pubiano) pero presentan amenorrea u oligomenorrea. Los estrógenos son esen-

ciales para la maduración y mineralización de los huesos en ambos sexos. El tratamiento con estrógenos es recomendado, especialmente en aquellas jóvenes que han logrado perder significativa cantidad de peso debido al riesgo de osteoporosis y fracturas.

El control de la natalidad debe ser tenido en cuenta ya que existen 2 casos de mujeres con SPW reportados que tuvieron descendencia, una, un niño normal y la otra, un niño con el síndrome de Angelman (18) **Obesidad:** La ganancia de peso desproporcionada comienza entre los 2 y los 5 años de edad aproximadamente y la ingesta de alimentos debe ser controlada desde temprana edad para prevenir la obesidad y evitar complicaciones como; diabetes, condiciones cardíacas y problemas respiratorios.

La dieta de mantenimiento en estos niños debe ser con un 60% de las calorías normales requeridas para un niño normal de la misma edad, ya que el requerimiento calórico de estos niños está reducido. Esto es atribuido a la composición anormal de su cuerpo, con más masa grasa y menos masa muscular y también, en la mayoría de los casos, a que la actividad está reducida.

No se conoce el mecanismo exacto de la hiperfagia, pero bien documentada la falta de saciedad. Los medicamentos que suprimen el apetito como; Diethylpropion, Phendimetrazin y Sibutramine se han usado en casos de extrema obesidad con resultados variados.

Otros medicamentos, como el Xenical que disminuye el 30% de absorción de las grasas, pueden ocasionar una deficiencia de vitaminas liposolubles. En general estas drogas solo funcionan parcialmente y por periodos de corta duración (3-7)

**Somnolencia:** Existe cierta tendencia a dormir durante el día con muchos periodos de siestas. Existe cierta relación entre los síntomas y la calidad del sueño. Entre los diferentes problemas en el patrón del sueño en el SPW se incluyen: patrón de sueño anormal, apnea de tipo obstructiva, hipoventilación y narcolepsia. El descenso significativo del grado de oxigenación está directamente relacionado con el grado de obesidad.

**Desarrollo intelectual y conducta:** El retraso del desarrollo sicomotor es común en estos niños. El coeficiente intelectual (IQ) suele ser de aproximadamente 65-70. La mayoría de los niños tienen problemas de aprendizaje y concentración. Los niños con el SPW presentan a menudo problemas de conducta (70-100%) (3) Hasta el momento no se conoce un medicamento que sea realmente efectivo para el tratamiento de la conducta obsesivo-compulsiva. Se han usado inhibidores de la reutilización de la serotonina y otras drogas como Bupiriona con resultados variados.

**Estatura baja:** Es común la talla baja en el SPW (80-100%). El tamaño del nacimiento suele ser normal. Los niños PW tienen deficiencia de hormona de crecimiento (GH) y de otras proteínas como; IGF-1, IGFBP3 y GHBP, característico de los niños sin SPW pero con deficiencia de GH. En resumen se puede concluir que el cuadro clínico, bioquímico y de masa corporal es comparable al de los niños con deficiencia de GH.

**Tabla 1.** Características de niños con obesidad, SPW y deficiencia de hormona de crecimiento

	Obesidad Exógena	Deficiencia de Hormona del Crecimiento	SPW
Velocidad del crecimiento	Normal o ↑	↓	↓
Maduración ósea	↑	↓	↓
IGF-I	↑	↓	↓
GH-BP	↑	Normal o ↓	Normal o ↓
Grasa Corporal (%)	↑	↑	↑
Desarrollo Sexual	Normal o ↑	↓	↓
Secreción de H del Crecimiento	↓	↓	↓

La tabla 1 muestra una comparación de las características de los niños con obesidad, SPW y deficiencia de hormona de crecimiento.

La deficiencia de GH en los niños con SPW se atribuye al mal funcionamiento del Hipotálamo. Se recomienda el tratamiento de estos niños con la hormona de crecimiento para mejorar la velocidad de crecimiento, disminuir la masa grasa y aumentar la masa y el tono muscular (3, 19, 20)

También mejora la función respiratoria, la actividad muscular, los niveles de colesterol y aumenta la densidad ósea. La altura final llega a la normal en muchos casos, pero se necesitan aún estudios más concluyentes. Los efectos adversos de la hormona de crecimiento están siendo estudiados y pueden citarse dos; la escoliosis, por el crecimiento acelerado (80% de pacientes con SPW) (Lindgren A-C.) Esta puede verse también en niños con SPW no tratados con GH en etapas de crecimiento rápido.

Por lo tanto, se debe controlar la escoliosis en todo niño con SPW sea o no tratado con GH. La GH disminuye la sensibilidad de la Insulina lo cual puede aumentar el riesgo de desarrollar Diabetes Mellitus no insulino-dependiente. Aunque el SPW parece no estar asociado a un riesgo mayor de Diabetes per sé, se recomiendan controles de glucosa e insulina en los pacientes con SPW, sean o no tratados con GH (3,19)

La Administración de Alimentos y Drogas (FDA) aprobó en junio del 2000 el uso de GH para pacientes con el síndrome de Prader Willi, sin necesidad de demostrar deficiencia de GH. La dosis recomendada es de 0,24 mg/Kg/semana, en inyección subcutánea o intramuscular, dividida en 6 o 7 días a la semana. La edad de comienzo del tratamiento es discutida, existen grupos que están comenzando el tratamiento después de los 6 meses de edad, para mejorar la hipotonía, pero aún

no hay resultados concluyentes, en general se recomienda comenzar después de los 2 años (3)

## REPORTE DE LOS CASOS

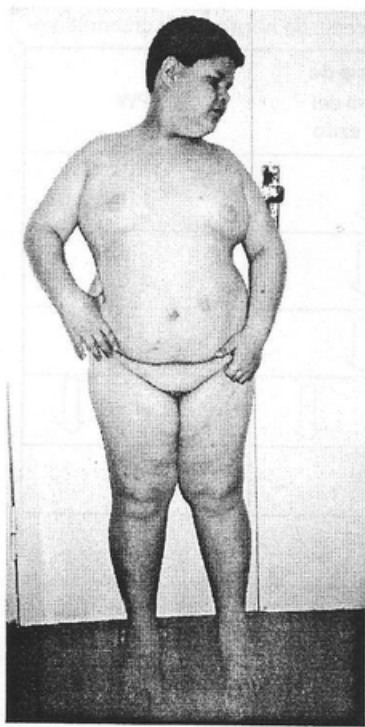
**CASO 1-** Paciente de sexo masculino de 12 años y 2 meses de edad que consulta por obesidad, retraso mental e hipogonadismo. El niño es el producto del segundo embarazo de una pareja joven, no consanguínea, tiene 2 hermanos (mellizos) y una hermana, sanos. No hay antecedentes familiares, antecedentes patológicos ni de ingestión de medicamentos durante el embarazo. Prenatal: la madre refiere movimientos escasos. Nace por operación cesárea (por cesárea anterior) a las 39 semanas. Al nacer: peso: 2600 grs. perc. 3

No presentó llanto espontáneo al nacer, no necesitó O<sub>2</sub> ni incubadora, no presentó convulsiones ni ictericia. Alimentación: pecho materno, succión muy débil, pero no requirió sonda nasogástrica. Presentó retraso del desarrollo sicomotor aunque recibió estimulación temprana desde los 37 días. Hipotonía que dura hasta los 3 años aproximadamente. A los 4 años comienza la hiperfagia y el aumento de peso. Duerme mucho y tiene obsesión por la comida. Es de carácter alegre y perseverante con los temas que le interesan.

EXAMEN FISICO: Talla: 1, 46m perc. 50 CC: 54cm. perc. 50 Peso: 78 Kg. perc. >97

Cabeza: diámetro biparietal disminuido. Ojos almendrados. No visceromegalia. Ruidos cardiacos normales. Genitales: pene de 6cm. Criptorquidia derecha, testículo izquierdo en ascenso. Desarrollo genital: grado 1 de Tanner. A los 5 años se opera de criptorquidia derecha, cirugía que no tiene éxito. Manos y pies pequeños. Obesidad más de tronco. Fig.2

El niño se encuentra en tratamiento dietético y asiste a escuela especial, habla, camina, es sociable, aún no lee.



**Figura 2. Caso 1.** Obesidad (más de tronco) e hipogenitalismo.



**Figura 3. Caso 2.** Ojos almendrados, diámetro biparietal disminuido, obesidad más de tronco y lesiones de rascado en antebrazo.

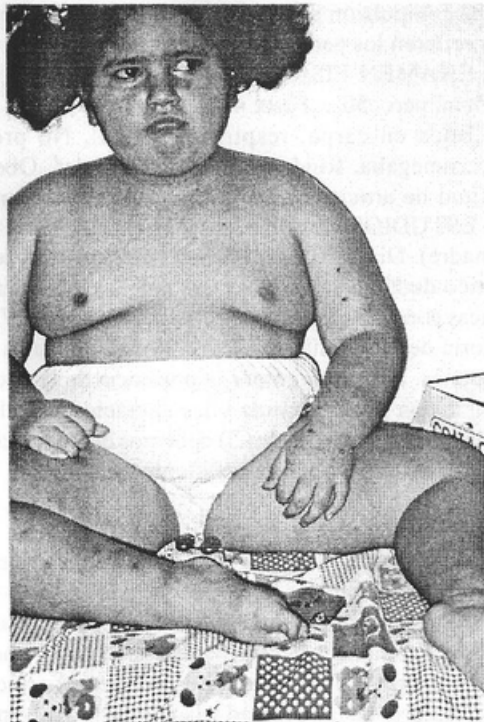
Recibió hormona de crecimiento por un año. Su conducta está bien manejada. El niño asiste regularmente a los controles médicos. La familia está bien informada, asesorada y es muy colaboradora. ESTUDIOS: TAC de cráneo: normal. Estudio cromosómico de alta resolución: normal. RMN de cerebro: normal. Perfil tiroideo: normal. Diagnóstico clínico: Síndrome de Prader Willi. No se realizaron los estudios específicos por motivos económicos.

**CASO 2-** Paciente de sexo masculino de 10 años y 9 meses de edad que consulta por obesidad, retraso mental e hipogenitalismo. El niño es el producto del tercer embarazo de una pareja joven, no consanguínea, tiene 2 hermanos y una hermana, sanos. No hay antecedentes familiares, no hay antecedentes patológicos ni de ingestión de medicamentos durante el embarazo. Prenatal: la madre refiere movimientos escasos. Nace por operación cesárea (por sufrimiento fetal) a los 8 meses. Al nacer: peso: 2650 grs. perc. 3 No succionó, sonda nasogástrica durante 30 días, no precisó O<sub>2</sub>, ni incubadora, no presentó convulsiones ni ictericia. Presentó retraso del desarrollo sicomotor, fue alimentado con cucharita hasta el año, ya que no succionaba. A los 6 años comienza la hiperfagia y el aumento de peso, antes era muy delgado e hipotónico. EXAMEN FISICO: Talla: 1, 36m perc. 25-CC: 52cm. perc. 25 Peso: 72 Kg. perc. >97. Cabeza: diámetro biparietal disminuido. Ojos almendrados de inclinación mongoloide. No visceromegalia. Ruidos cardiacos normales. Obesidad más de tronco. Genitales: pene de 5 cm. Criptorquidia bilateral. Desarrollo genital: grado 1 de Tanner. Manos y pies pequeños. Múltiples lesiones de rascado en brazos y piernas. Saliva pegajosa. Fig.3 El niño se encuentra muy obeso, sin tratamiento dietético. La madre refiere que es muy nervioso y pelea por la comida. No asiste a escuela especial, habla, camina, es de carácter arisco. Nunca recibió GH por motivos económicos. El niño está mal manejado y no asiste regularmente a los controles médicos. ESTUDIOS: CI: 38. Ecografía abdominal y renal: normal. Diagnóstico clínico: Síndrome de Prader Willi. No se realizaron los estudios específicos por motivos económicos.

**CASO 3-** Paciente de sexo masculino de 5 años de edad que consulta por obesidad y retraso mental severo. El niño es el producto del duodécimo embarazo de una madre de 45 años, padre de 55 años, es el octavo hijo del mismo padre. Tiene 9 hermanos sanos (5 mujeres y 4 varones). Antecedentes familiares; dos abortos espontáneos, una hermana del padre tiene retraso mental (RM), no es obesa. Dos sobrinas maternas tienen RM, no-obesidad. Antecedentes patológicos del embarazo: Hipertensión arterial y Diabetes gestacional, tratada con Alfa Metil Dopa y dieta. Tomaba Ergotamina para las frecuentes cefaleas. Prenatal: la madre refiere movimientos escasos. Nace por operación cesárea (por sufrimiento fetal) a las 32 semanas. Peso al nacer: no hay datos. No presentó llanto espontáneo al nacer, utilizó O<sub>2</sub>, respirador, incubadora y sonda nasogástrica durante 6 meses que estuvo internado en terapia intensiva. No presentó convulsio-



**Figura 4. Caso 3.** Obesidad, ojos almendrados, manos y pies pequeños (brazo derecho amputado).



**Figura 5. Caso 4.** Obesidad, ojos almendrados, lesiones de rascado en brazo y piernas, manos y pies pequeños.

nes ni ictericia. Luego sigue muy hipotónico y hasta los 2 años no regulaba la temperatura y hacía fiebre sin causa aparente. Al año y 2 meses; primera convulsión (con fiebre) luego siguió convulsionando 2-3 veces por día (sin fiebre), tratado con Ácido Valproico. Presenta obesidad desde los 4 años. Marcado retraso del desarrollo sicomotor, no se sienta, no habla, no camina. Tos con catarro desde los 6 meses. Hace bronquitis a repetición. Saliva pegajosa y espesa.

**EXAMEN FISICO:** Talla: 1, 02m perc. 10 CC: 48cm.< -2DS Peso: 29 Kg. perc. >97

**Cabeza:** diámetro biparietal disminuido. Ojos almendrados. Boca: dientes en mal estado. No visceromegalia. Ruidos cardiacos normales. Genitales: pene pequeño. Criptorquidia bilateral. Desarrollo genital: grado 1 de Tanner. Mano izquierda pequeña, brazo derecho amputado por encima del codo, debido a una infección de su cateterización venosa durante su internación en terapia intensiva. Pies pequeños. Obesidad más de tronco. Fig.4.

**Sistema nervioso:** presenta hipertonia, más de miembros inferiores. El niño tiene un retraso sicomotor severo, no característico del SPW, atribuido al daño sufrido por el cerebro por sufrimiento fetal, prematuridad y primeros 6 meses de vida en respirador. El niño está con tratamiento dietético, hace fisioterapia 2 veces por semana. Aún no recibió GH. Es de carácter alegre y hasta ahora, fácil de manejar. Asiste regularmente a los controles médicos. **ESTUDIOS:** TAC de cráneo: escaso parénquima de densidad conservada, espacios subaracnoideos frontales ensanchados. Perfil tiroideo: normal. Radiografía de mano: edad ósea normal. **Diagnósticos clínicos:** Síndrome de Prader Willi más parálisis cerebral. No se realizaron estudios específicos para el SPW por motivos económicos.

**CASO 4-** Paciente de sexo femenino de 5 años y 6 meses de edad que consulta por obesidad y retraso mental severo. La niña es el producto del cuarto embarazo de una pareja joven, no consanguínea, tiene 2 hermanos y una hermana, sanos, todos de diferentes padres. Antecedentes familiares; una sobrina materna con RM, no-obesidad. Antecedentes patológicos del embarazo: un accidente de moto y hemorragia a los tres meses, no recuerda los medicamentos ingeridos durante el embarazo. Prenatal: la madre refiere movimientos escasos. Nace en un parto normal a los 9 meses. Al nacer: peso: 2700 grs. perc. 3-10 La madre refiere que la niña estaba azul y no recibió O<sub>2</sub>, no utilizó incubadora, no presentó convulsiones, ni ictericia. No succionaba, se le goteó la leche en la boca hasta los 6 días. Luego succionó el biberón con dificultad. Presentó retraso del desarrollo sicomotor, no camina, dice palabras sueltas. Hipotonía desde el nacimiento hasta los 2 años ( $\pm$ ), edad en que comienza a subir de peso. Es oxígeno dependiente (por hipoplasia pulmonar). **EXAMEN FISICO:** Talla: 1, 00m perc. 3 CC: 50cm. perc. 25-50 Peso: 34, Kg. perc. >97

**Cabeza:** diámetro biparietal disminuido. Ojos



**Figura 6. Caso 5.** Obesidad, diámetro biparietal disminuido, manos pequeñas.

almendrados. Boca pequeña, dientes en mal estado. No presentó visceromegalia. Ruidos cardiacos normales. Obesidad, más de tronco. Genitales: hipoplasia de clítoris. Manos y pies pequeños. Múltiples lesiones de rascado en brazos y piernas. Saliva pegajosa. Fig.5 No recibe tratamiento dietético, fisioterapia, ni recibe educación especial por motivos socio- económicos. No asiste a los controles médicos. La niña fallece por complicaciones respiratorias, según refieren los padres. ESTUDIOS: Radiografía de tórax: Hipoplasia pulmonar (según refiere la madre) Diagnóstico clínico: Síndrome de Prader Willi. No se realizaron los estudios específicos por motivos económicos.

**CASO 5-** Paciente de sexo femenino de 5 años y 11 meses de edad que consulta por obesidad y retraso mental. La niña es el producto del cuarto embarazo de una pareja joven, no consanguínea, tiene 2 hermanos y 1 hermana sanos. Antecedentes familiares; el padre y una tía paterna son obesos. No hay antecedentes patológicos, ni de ingestión de medicamentos durante el embarazo. Prenatal: no hay datos. Nace en un parto normal a los 9 meses. Al nacer: peso: 2700 grs. perc. 3-10. Talla: 51 cm. perc. 50-75

No requirió O<sub>2</sub>, ni incubadora, no presentó convulsiones, ni ictericia. No succionaba, a los 20 días se internó por desnutrición severa. Fue alimentada con sonda nasogástrica y empezó a succionar a las 3 semanas. Al mes y medio tuvo un episodio convulsivo (no recuerda si febril o no) no fue medicada con anticonvulsivantes. Presentó retraso del desarrollo sicomotor e hipotonía, camina, habla. EXAMEN FISICO: Talla: 1, 20 perc. 75

C: 50,5cm. perc. 50 Peso: 40 Kg. perc. >97. Cabeza: diámetro biparietal disminuido. Ojos almendrados. Boca pequeña, dientes en muy mal estado. No visceromegalia. Ruidos cardiacos normales. Obesidad más de tronco. Genitales: hipoplasia de clítoris. Manos y pies pequeños. Saliva espesa. Fig.6. La niña no recibe tratamiento dietético, ni educación especial, hasta el momento es de carácter alegre y aunque algo caprichosa, es manejable. No asiste regularmente a los controles médicos. ESTUDIOS: No se realizaron los estudios específicos por motivos económicos. Diagnóstico Clínico: Síndrome de Prader Willi.

**CASO 6-** Paciente de sexo femenino de 3 años y 2 meses de edad que consulta por obesidad, compulsión por la comida, trastornos del lenguaje, hipotonía e hiperactividad. La niña es el producto del primer embarazo de una pareja joven, no consanguínea, tiene 1 hermana sana. No hay antecedentes familiares. No hay antecedentes patológicos, ni de ingestión de medicamentos durante el embarazo. Prenatal: la madre refiere movimientos fetales normales. Nace en un parto normal a los 9 meses de embarazo.

Al nacer: peso: 4250 grs. perc. 97. Talla: 51 cm. perc. 50-75

No utilizó O<sub>2</sub>, ni incubadora, no presentó convulsiones, ni ictericia. Alimentación: pecho materno, succión normal. Fue obteniendo las pautas del desarrollo sicomotor en tiempo normal. Habla, pero no pronuncia bien las palabras. Se rasca mucho picaduras y heridas. Tiene compulsión por la comida y es muy nerviosa (según refieren los padres)

EXAMEN FISICO: Talla: 1, 07 perc. 97 CC: 50,5cm. perc. 50....Peso: 40 Kg. perc. >97

Boca en carpa, respiración bucal. No presentó visceromegalia. Ruidos cardiacos normales. Obesidad. Laxitud de articulaciones pequeñas. Genitales: normales. ESTUDIOS: TAC de cráneo: normal (según refiere la madre). Diagnóstico clínico: Este es un caso de diagnóstico dudoso, ya que no tiene muchas de las características consideradas criterios clínicos para el SPW como, historia de hipotonía, genitales normales, manos y pies pequeños. Sin embargo por la presencia de la obesidad, compulsión por la comida y las alteraciones de la conducta (no tiene estudio de CI) debemos descartar el SPW. El estudio específico está pendiente.

### CONCLUSIÓN

El síndrome de Prader Willi es un desorden genético complejo en el que los pacientes presentan muchos problemas, pero también tienen potencial para desarrollar muchas habilidades si son diagnosticados y tratados en forma temprana y adecuada. Los problemas principales son el control de la obesidad y la conducta. Ellos pueden obtener una calidad de vida buena y llegar a la adultez, aunque generalmente siempre con control familiar cercano (1,3). Se reportan estos 6 casos, en que los diagnósticos fueron tardíos, para resaltar el hecho de que todos los niños ya presentaban obesidad en el momento de la

consulta, lo que pudo haber sido evitada si el diagnóstico hubiera sido más temprano. La conducta de la mayoría de estos niños también presentaba problemas para el niño y la familia y el caso 6 falleció por mal manejo familiar y complicaciones respiratorias. Solo dos de los niños recibieron estimulación temprana y un solo paciente recibió hormona de crecimiento. Todos los casos menos el 6, presentaron bajo peso e hipotonía al nacer, los casos 2, 3, 4 y 5 requirieron sonda nasogástrica para ser alimentados ya que no succionaban.

Con estos datos se debía investigar el Síndrome de Prader Willi como primer diagnóstico, ya que el análisis específico, en la actualidad, es relativamente simple y no muy costoso. Al realizar el diagnóstico precoz en los niños que nacen hipotónicos se facilita mucho el tratamiento y manejo de los mismos y se evita estudios innecesarios, que se realizan en los infantes hipotónicos como; electromiografía, biopsia muscular, resonancia magnética de cerebro, estudios costosos y algunos dolorosos o molestos para el niño.

El asesoramiento genético familiar solo puede realizarse cuando se tiene un diagnóstico de certeza y aunque la mayoría de los casos se debe a una delección del cromosoma 15 paterno y en ese caso el riesgo de recurrencia es <1%, en el caso de que haya un defecto de impronta, el riesgo de recurrencia (RR) en la familia es del 50%. En caso de disomía uniparental, el RR es menor al 1% y en caso de translocaciones balanceadas y otras anomalías cromosómicas, hasta del 25% (1-3)

Es sabido que en el Paraguay el problema socio-económico es una traba muy importante para el diagnóstico, tratamiento y manejo de los niños con problemas genéticos, por lo tanto es muy importante la educación de la población y de los profesionales médicos en el sentido de ahorrar recursos en estudios que puedan ser innecesarios y solicitar aquellos considerados de absoluta necesidad luego de un criterioso y profundo examen clínico del paciente, estudio de antecedentes familiares, del embarazo, parto y de los primeros meses del niño.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1- Cassidy SB. Prader Willi Syndrome. [Geneclinics. www.geneclinics.org](http://www.geneclinics.org)
- 2- Driscoll D.J. The Genetics of Prader Willi Syndrome. Pharmacia International Growth Database. Report.2002;(20): 5-10
- 3- Angulo M. Síndrome de Prader Willi. Guía para profesionales y familiares. Winthrop University Hospital. New York.2002.p. 1-13
- 4- Buyse M. Birth Defects Encyclopedia. Center for Birth Defects Information Services, Inc. Blackwell Scientific Publications. 1990:1408-11.
- 5- Kenneth J. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation W.B. Saunders Company 5ª Edición USA: W. B. Saunders Company 1997.p.202-5.
- 6- Gorlin R, Cohen M, Hennekam R. C.M. Syndromes of the head and the neck. Oxford University. 4ª Ed. USA: Oxford University Press 2001.p.419-22.
- 7- Rimoin D, Connor J, Pyeritz R. Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics. 3ª Ed. USA: Editorial Churchill Livingstone. 1997.p.1007-8.
- 8- Jorde L, Carey J, White R. Medical genetics USA: Mosby. 1995.p.74-5, 121-2.
- 9- McKusick V. Prader Willi Syndrome. Min Number 176270. On line Mendelian inheritance in man. The John Hopkins University Press. 2004. USA. [www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM)
- 10- Salvador J, Carrera J. Síndromes congénitos malformativos. España: Editorial Masson, S.A. 1995.p.213-4.
- 11- Donaldson M. Natural History of Prader Willi Syndrome. Pharmacia International Growth Database. Report 2002;(20): 11-21
- 12- Bettio D. Fish Analysis in Prader Willi and Angelman Syndrome Patients. American Journal of Medical Genetics.1995;56:224-8.
- 13- Buiting K. Inherited Deletions in the Angelman and Prader Willi syndromes define an imprinting center on human chromosome 15. Nature Genetics.1995;9: 395-400.
- 14- Kenerknecht I. Differentiated recurrence risk estimation in Prader Willi Syndrome. Clinical Genetics.1992;41:303-8.
- 15- Galán F. Interstitial Deletion without a classic Prader Willi Phenotype. American Journal of Medical Genetics.1991;38:532-4.
- 16- Malcolm S, Donlon T. Report and abstracts of the Second International Workshop on Human Chromosome 15 Mapping. England, February 18-20, 1994. Cytogenet Cell Genet 1994;67(1):1-22
- 17- Lerer I. Molecular Diagnosis of Prader Willi Syndrome: Parent of origin Dependent methylation sites and non isotopic detection of (CA)<sub>n</sub> Dinucleotide Repeat Polymorphisms. American Journal of Medical Genetics.1994;52:79-84.
- 18- Wavelength. The International Newsletter of the Prader Willi Syndrome Organization. 2001;1(2):3
- 19- Lindgren A. On behalf of the KIGS International Board. Growth Hormone Treatment in Prader Willi Syndrome. Experience from KIGS. Pharmacia International Growth Database. Report.2002;(20):35-8
- 20- Ritzén E. Effects of Growth Hormone on Metabolism and Body Composition in Prader Willi Syndrome. Report.2002;(20):39-44