

Facultad de Ciencias Médicas «Comandante Manuel Fajardo»

## **Síndrome de Prader Willi. Presentación clínica de dos pacientes y revisión de la literatura**

Dra. Nuris Rodríguez Vargas,<sup>1</sup> Dra. Tania Martínez Pérez,<sup>2</sup> Dr. Rolando Martínez García,<sup>3</sup> Lic. Victoria Calvo Luaces,<sup>4</sup> y Dr. Lázaro Guerrero Guerrero<sup>5</sup>

### **RESUMEN**

El síndrome de Prader Willi es una afección de niños y jóvenes caracterizada por obesidad, baja talla, oligofrenia, llanto débil o gemido, hipoplasia de los escrotos, testículos no descendidos, entre otros. En la pubertad se asocia a un desarrollo demorado e incompleto y a la aparición de diabetes mellitus y elevada excreción de gonadotropina. Presentamos en este trabajo a dos pacientes que cumplen estos criterios clínicos y que fueron estudiados en el Policlínico Docente «19 de Abril». Se realiza una breve revisión bibliográfica del síndrome.

*Palabras clave:* Trastornos genéticos del neurodesarrollo, hipogonadismo, obesidad, síndrome de Prader Willi.

En 1956, Labbart y Willi describieron en Suiza un síndrome caracterizado por obesidad, baja talla, oligofrenia y acromicria que generalmente estaba precedido por amiotonía infantil. Una variante del estigma degenerativo fue detectada en niños y jóvenes con hipoplasia de escrotos y testículos no descendidos retenidos en la región inguinal o abdominal y existían además antecedentes de llanto débil y retardado al nacer, dificultad para la succión y desarrollo tardío e incompleto en la pubertad. Se unió a estas manifestaciones clínicas la aparición de una diabetes mellitus juvenil con aumentada excreción de gonatropina.

Estos autores, conjuntamente con Falcón, describieron el síndrome en el 8.º Congreso Internacional de Pediatría. En 1961, Prader y Willi presentaron un análisis de 14 pacientes en el II Congreso Internacional sobre Retraso Mental y apuntaron en su estudio, que estos pacientes presentaban generalmente bajo peso al nacer y que los movimientos fetales disminuían en el último trimestre del embarazo. En este trabajo se exponen dos casos que presentan estas características clínicas.

## PRESENTACIÓN DE DOS CASOS

### Caso 1

Paciente A. M. P, historia clínica 758577, de 4 1/2 meses de edad, raza blanca, del sexo masculino, con antecedentes de poco movimiento fetal y llanto débil al nacer (gemido). Los hallazgos clínicos más importantes en el interrogatorio fueron:

- a) Antecedentes patológicos prenatales, natales y postnatales (APNP): Movimientos fetales disminuidos durante los tres últimos meses de embarazo, parto eutócico, llanto débil al nacer.
- b) Antecedentes patológicos personales (APP): Un ingreso al mes de nacido por bronconeumonía.
- c) Desarrollo psicomotor (DPM): Succión débil, llanto débil. No sostiene aun la cabeza.

En el examen físico encontramos:

#### a) Regional.

- Cara: Implantación baja de las orejas e hipertelorismo.
- Región inguinal: Se palpa tumoración bilateral de consistencia blanda, de unos 2 cm. de diámetro, movibles, no dolorosas.
- Genitales externos: Bolsas escrotales vacías (escroto plano).

#### b) Por aparatos.

- Aparato respiratorio. Polipnea leve, no tiraje. Murmullo vesicular normal en ambos campos pulmonares. Frecuencia respiratoria de 76 r/ min.
- Aparato cardiovascular. Ruidos cardíacos rítmicos y bien golpeados. No se auscultan soplos. Frecuencia cardíaca de 100 lat/min.
- Aparato Neurológico. Hipotonía muscular generalizada. Arreflexia osteotendinosa y cutáneo mucosa.

En el examen físico se detectó hipotonía generalizada, arreflexia osteotendinosa, escroto plano, tumoración inguinal bilateral compatible con testículo no descendido y pene pequeño. Se realizaron estudios complementarios con los resultados siguientes:

- Exploración ósea: normal.
- Edad ósea: Se corresponde con la de un recién nacido.
- Radiografía de tórax: normal.
- Hemograma, orina, heces fecales: normales.
- Glicemia: normal.
- Biopsia muscular: No se observa alteraciones histológicas.
- Aldolasa: normal.
- Transaminasa oxalacética: normal.

- Transaminasa pirúvica: normal.
- Calcio, fósforo y fosfatasa alcalina: normales.
- Colesterol: normal.
- Biopsia muscular: no se apreciaron alteraciones histológicas.
- Laringoscopia directa: Buena motilidad de región glótica. Regiones supraglótica e infraglótica normales.
- Cromatina sexual: Sexo genético negativo.

## Caso 2

Paciente G. L. A., historia clínica 758899, de 9 meses de edad, raza blanca, sexo masculino y antecedentes obstétricos de pérdida de líquidos 2 días anteriores al parto. Al nacer el llanto era demorado y presentó cianosis, por lo que recibió oxigenoterapia. Fue traído ahora al centro porque a los padres les preocupa que notan que «progresá muy poco», su llanto no es fuerte y a pesar de su edad no se sienta ni se mantiene sentado.

- a) APNP: Ruptura prematura de membranas. Parto eutócico. Llanto demorado al nacer, cianosis generalizada, aplicación de oxigenoterapia.
- b) APP: No.
- c) DPM: Sostuvo la cabeza a los 4 meses. Sonrisa social desde los 5 meses. Se moviliza poco, se vira en la cama actualmente lo cual no es frecuente, no se sienta espontáneamente y cuando lo sientan no se sostiene.

En el examen físico encontramos:

- a) Regional.
  - Cara: Aumento del diámetro interpupilar (hipertelorismo). Presenta estrabismo divergente bilateral.
  - Abdomen: Globuloso, suave depresible. No visceromegalia. Timpanismo a la percusión.
  - Genitales externos: Pene pequeño. Bolsas escrotales vacías (escroto plano). Testículos no descendidos.
- b) Por aparatos.
  - Neurológico. No sigue los objetos con la vista. Presenta reflejo pupilar con buena respuesta a la luz. No sostiene bien los objetos. La presión palmar es débil, transitoria. Presenta hipotonía generalizada. Arreflexia patelar bilateral. Reflejo de Babinski presente.

Los estudios complementarios presentaron alteraciones significativas, tales como la edad ósea no existió a aparición de los núcleos de osificación. El electroencefalograma de sueño fue normal, radiografía de cráneo con cierre total de la fontanela anterior y las suturas

presentes. Los resultados del hemograma, la eritrosedimentación, serología y orina fueron normales.

En la laringoscopia directa fueron hallazgos de interés las cuerdas vocales con discreta hipotonía en sus movimientos, la epiglotis fue normal; sexo genético con resultado negativo; dermatoglifos con conteo total de crestas de 154, suma de la línea ab 77, falta trirradio d, clinodactilia, no compatible con dermatoglifos anormales conocidos.

## DISCUSIÓN

Ambos pacientes presentaron criterios clínicos y resultados de estudios complementarios compatibles con el diagnóstico de síndrome de Prader Willi, y sus principales manifestaciones coincidentes fueron las siguientes:

- Cráneo facial: desviación de la cisura palpebral.
- Miembros y otras: manos y pies pequeños, obesidad, hipogenitalismo, diabetes mellitus.
- Disfunción muscular: hipotonía desde la primera infancia.
- Deficiencia mental: presente.
- Estatura baja: presente.
- Transmisión genética: presente.

El síndrome de Prader Willi es un defecto multisistémico debido a una rara alteración citogenética del neurodesarrollo y un inusual fenotipo de la conciencia.<sup>1,2</sup> Son característicos la elevada excreción de gonadotropina, disminución de los niveles séricos de hormona del crecimiento relacionada con una disfunción hipotálamo-hipofisaria<sup>3-6</sup> y en estudios recientes se ha demostrado el aumento de la actividad de la monoamino oxidasa (MAO-B).<sup>7</sup>

El síndrome de Prader Willi y el síndrome de Angelman son trastornos del neurodesarrollo<sup>8</sup> que actualmente son citados con frecuencia en la literatura porque presentan mecanismos genéticos interrelacionados, cuya alteración se localiza en el cromosoma 15q11-13.<sup>9</sup>

En el 50 % a 60 % de los casos de síndrome de Prader Willi se puede detectar una delección intersticial de la banda q12 en el brazo largo del cromosoma 15, q11q13, correspondiente en todos los casos al cromosoma 15 de origen paterno.<sup>9</sup>

La base molecular de este síndrome se sitúa en el contexto de la imprintación. Se supone que un gen o un grupo de genes del cromosoma 15 materno sufren la imprintación y quedan silenciados, de modo que el único alelo funcional es el del cromosoma paterno.

Hoy se conoce que este gen juega un papel principal en el centro de regulación de este código genético, lo cual ha sido demostrado mediante el estudio de embriones humanos en

todas las etapas de este período y se ha demostrado que la expresión monoalélica de los alelos paternos ocurre en el estadio de cuatro células.<sup>2,10</sup>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM. Nelson Tratado de Pediatría. Vol. 1, 2 y 3. 15a ed. Ciudad de La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 1995.
2. Cotram R, Kumar V, Collins T. Patología Estructural y Funcional. 6a ed. España: Mc Graw Hill Interamericana de España S.A.; 1999.
3. Grosso S, Cioni M, Buoni S, Perzzi L, Pucci L, Berardi R. Growth hormone secretion in Prader Willi Syndrome. J Endocrinol Invest. 1998; 21(7): 418-22.
4. Wollman HA, Schultz U, Grower ML, Ranke MB. Reference values for height and weight in Prader Willi Syndrome based on 315 patients. Eur J Pediatric. 1998; 157(8): 634-42.
5. Cappa M, Raguso G, Palmiotto T, Faedda A, Guerreri F, Neri G, *et al.* The Growth hormone to hexarelin in patients with Prader Willi Syndrome. J Endocrinol Invest. 1998; 21(8): 501-5.
6. Berkow R, Fletcher A. The Manual MERCK of Diagnosis and Therapy. 16 th ed. Rahway, N. J.: Editorial Board; 1992.
7. Akefeldt A, Manson JE. Is monoamino oxidasa activity elevated in Prader Willi Syndrome? Eur Child Adolesc Psychiatry. 1998; 7(3): 163-5.
8. Tager-Flusberg H, Boshart J, Baron-Cohen S. Reading the windows to the soul: evidence to domain specific sparing in Williams syndrome. Cogn Neurosci/ 1998; 10(5): 631-9.
9. Buchholz T, Jackson J, Robson R. Evaluation of Methylation analysis for diagnostic testing in 258 referrals suspected of Prader Willi and Angelman Syndromes. Human Genet. 1998; 103 (5): 535-9.
10. Huntris J, Daniels R, Bolton V, Monk M: Imprinted expression of SNRPN in human preimplantation embryos. Am J Hum Genet. 1998; 63(4): 1009-14.

Recibido: 8 de julio de 2004. Aprobado: 15 de noviembre de 2005.

*Dra. Nuris Rodríguez Vargas.* Calle Zapata y D, Municipio Plaza de la Revolución. Vedado, Ciudad de La Habana.

Correo electrónico: [nuris@infomed.sld.cu](mailto:nuris@infomed.sld.cu)

<sup>1</sup>Especialista de II Grado en Pediatría. Profesor Auxiliar de Pediatría.

<sup>2</sup>Especialista de I Grado en Pediatría. Profesor Asistente de Pediatría.

<sup>3</sup>Especialista de I Grado en Bioestadística. Profesor Instructor.

<sup>4</sup>Licenciada en Enfermería.

<sup>5</sup>Especialista de I Grado en Medicina Interna. Profesor Asistente.