

Síndrome de Prader Willi en un recién nacido con hipotonía muscular

(Prader-Willi syndrome in a newborn baby with hypotonia)

Ricardo J Hernández Herrera,* Felipe J Rodríguez Herrera,* Jesús Membrilla Mondragón**

RESUMEN

Se presenta un niño de tres meses con síndrome de Prader Willi (SPW). Este caso de SPW se debió a una delección intersticial del cromosoma 15: 46, XY, del 15 (q11-q13). Reunió siete puntos de los criterios de Holm para el diagnóstico y su detección temprana permitirá un mejor pronóstico.

Palabras claves: Síndrome de Prader Willi.

SUMMARY

A case of three months age baby with Prader-Willi syndrome (PWS) is presented, the case was related to with an interstitial deletion of the 15 chromosome: 46 XY, deletion 15 (q11-q13). The seven points of the criteria of Holm's were satisfied for the diagnosis, and an early detection will allow a better prognostic.

Key words: Prader Willi syndrome.

Como es del conocimiento de los lectores, el síndrome de Prader Willi (SPW) es un desorden neuroconductual con hipotonía neonatal, obesidad, alteraciones dismórficas, hipogonadismo, retardo mental y alteraciones de la conducta; está frecuentemente relacionado con delección intersticial de seis megabases de origen paterno, en el cromosoma 15 región q11-q13.¹ También, quienes conocen de esta anomalía genética saben que existen dos subtipos de delecciones: la conocida como tipo I, que involucra una microdelección de 6.5 megabases (Mb) y la tipo II que involucra una delección pequeña (5.3 Mb).²

La delección es de origen paterno en 75% de los casos con 15 q11-q13, y en los 25% restantes se debe a disomía materna uniparental: que implica dos copias del cromosoma proveniente de la madre y ninguna por parte del padre, en tanto que en la delección tipo II, se

observa en el 2 a 5% de los casos restantes y es ocasionado de manera secundaria por defectos del imprinting.³

El diagnóstico temprano de esta anomalía permite la intervención oportuna para el control de la alimentación y la posible atención por un grupo multidisciplinario, sin embargo, la edad promedio para el diagnóstico, de acuerdo a un estudio previo en 19 pacientes reporta que la media de edad fue de 36 meses;⁴ otros autores⁵ han informado que el rango de detección varía entre los cinco meses de edad hasta los 60 años, por lo que el tamizaje temprano puede aumentar la frecuencia de casos diagnosticados en pacientes con obesidad, hipogonadismo y retardo mental. Por otra parte, el diagnóstico molecular confirma el SPW, usando sonda para DNA específicas en el *loci* de la ribonucleoproteína nuclear pequeña del polipéptido N (SNRPN) para identificar la delección 15 q11-q13.⁶

REPORTE DE CASO

El caso que aquí se presenta es el de un recién nacido de sexo masculino cuya madre de 27 años tenía su primer hijo. El control prenatal fue adecuado y presentó polihidramnios (ILA 26), por lo que recibió inductores

* Médico Pediatra. Servicio Médico del Municipio San Pedro, N.L.
** Médico Residente.



Figura 1. a. Ojos almendrados, azules. b. Dolicocefalia (signo de cabeza en gota). c. Criptorquidia bilateral. d. hipotonía muscular.

para maduración pulmonar habiendo iniciado con trabajo de parto prematuro y sangrado transvaginal. El niño nació por cesárea a la semana 32, su peso al nacer fue de 1,620 g, con Apgar de 8-9, su piel era clara, con ojos azules (Figura 1a), tenía dolicocefalia (Figura 1b), con presencia de hipotonía muscular (Figura 1c) y criptorquidia bilateral (Figura 1d). La biometría y el PCR fueron normales y se le inició, por vía oral, alimentación con sonda orogástrica.

A la semana de vida presentó tono muscular disminuido y letargia, su perfil tiroideo fue normal y a las tres semanas se encontraba aún sin succión. Se le solicitó tamiz metabólico ampliado que reportó concentración alta de galactosa, inicialmente de 6.8 U/g; en el control se redujo a normal, con 2.3 U/g. El lactato era de 5 mg/dL (4.5-19 mg/dL) y el amonio se registró entre 10 y 74 mmol/L (7-35 mmol/L), la creatincinasa varió entre 78 y 110 IU/L (25-192 IU/L), y el TAC fue normal.

Al mes de su tratamiento su peso era de 2,630 g y toleraba bien por la vía oral la succión, iniciando su recuperación ponderal. Luego se hizo estudio con el Accuscreen normal, pero los potenciales auditivos evocados tuvieron una respuesta a partir de 60 dB. La eco-sonografía renal y transfontanelar fueron normales. El examen de orina, la gasometría, las pruebas de función hepática y el aminograma fueron normales. El cariotipo se informó con microdeleción en los brazos largos del cromosoma 15 (q11-q13) correspondiendo la región involucrada a la que está asociada al síndrome de Prader Willi. La prueba de FISH confirmó que en este niño se debía al tipo de microdeleción intersticial en los brazos

largos del cromosoma 15 y específicamente en la región 15 q11-q13 con un complemento citogenético 46, XY, y FISH del 15 (q11-q13) (SNRPN-PLMx2).

DISCUSIÓN

De acuerdo con Holm y col. la incidencia del SPW es de 1/12,000 a 1/15,000 recién nacidos y se considera la causa más común de obesidad de origen genético; hay pocos informes acerca de niños que hayan sido diagnosticados en la etapa neonatal y se recomienda el empleo de los criterios clínicos propuestos por Holm,⁷ quien considera que en los menores de tres años se deben de tomar como criterio a partir de cinco puntos para que pueda pensarse en esta enfermedad, tomando en cuenta que la media de edad para su detección es de 36 meses.⁸ La hipotonía muscular en los neonatos con SPW es uno de los síntomas que hacen pensar en esta enfermedad, pues la frecuencia de ésta en los niños con SPW ocurre en 6 a 12% de los casos.⁹⁻¹¹

Por otra parte, es importante estudiar si el origen de la delección es paterno o materno, así como reconocer la disomía uniparental,¹² ya que permite diferenciar a los niños que pueden manifestar problemas en su desarrollo psicomotor. A este último, el coeficiente intelectual en los niños en los que la delección proviene del padre (61%) se ha observado que su cociente intelectual (CI) es ≥ 70 , y si provienen de la disomía uniparental materna 9.5% tienen un CI ≥ 70 .¹³

Otros autores mencionan que el diagnóstico temprano y la intervención apropiada en los niños es responsabilidad de un equipo multidisciplinario, y para un mejor pronóstico se debe ayudar a prevenir enfermedades del tracto respiratorio y la obesidad, mejorando así el crecimiento y desarrollo de los niños.¹⁴⁻¹⁶ Por otra parte, se debe pensar en la posibilidad de este diagnóstico, en los niños neonatos con hipotonía central: aún en ausencia de otros estigmas.¹⁷ Hay también diferencias en sus características clínicas, según que ésta sea la TI o la TII, y es más probable que haya hipogonadismo, manos pequeñas e hipopigmentación si proviene del padre;¹⁸ así, los del tipo I adquieren el habla después que los del tipo TII. Por otro lado, los que provengan de la UPD tienen talla más baja e inicio más temprano de la deambulación que aquéllos que provienen del padre, de ser así, éstos presentan convulsiones con mayor frecuencia.¹⁹

CONCLUSIONES

En el caso que nos ocupa el SPW fue por una delección intersticial de los brazos largos del cromosoma 15: 46, XY, FISH del 15 (q11-q13) (Figura 2). El niño de este es-

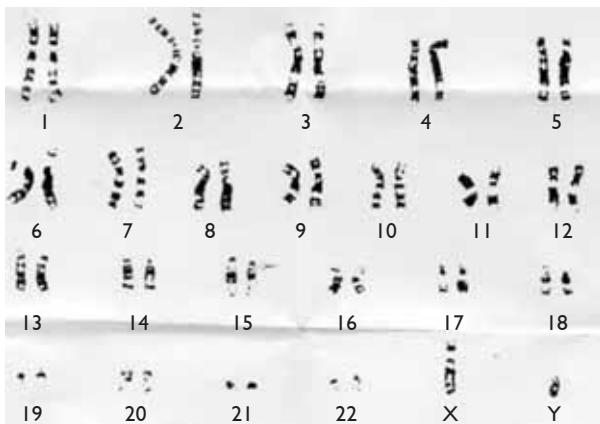


Figura 2. Cariotipo con microdeleción intercalar en el brazo largo del cromosoma 15.

tudio reunió siete puntos de los criterios de Holm (para la sospecha diagnóstica) y su detección temprana permitió hacer evaluaciones al equipo multidisciplinario que estudió este caso, logrando un mejor pronóstico que puede mejorar su calidad de vida.

Es conveniente reafirmar que el diagnóstico del SPW debe ser considerado en todo neonato que presente: hipotonía muscular, pobre succión, retraso en el desarrollo psicomotor y su crecimiento corporal, así como estudiar las características físicas de este síndrome, ya que entre más temprano se detecten los casos mejor será el pronóstico para el niño.

Referencias

- Jiang YH, Wauki K, Liu Q, Bressler J, Pan Y, Kashork C et al. Genomic analysis of the chromosome 15 q11-q13 Prader-Willi syndrome region and characterization of transcripts for GOLGA8E and WHCD1L1 from the proximal breakpoint region. *BMC Genomics* 2008; 9: 50.
- Butler MG, Fischer W, Kibiryeva N, Bittel DC. Array comparative genomic hybridization (aCGH) analysis in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet* 2008; 146(7): 854-60.
- Bittel DC, Kibiryeva N, Butler MG. Expression of 4 genes between chromosome 15 breakpoints 1 and 2 and behavioral outcomes in Prader-Willi syndrome. *Pediatrics* 2006; 118: e1276-83.
- Bacheré N, Diene G, Delagnes V, Molinas C, Moulin P, Tauber M. Early diagnosis and multidisciplinary care reduce the hospitalization time and duration of tube feeding and prevent early obesity in PWS infants. *Horm Res* 2008; 69: 45-52.
- Gunay-Aygun M, Schwartz S, Heeger S, O'Riordan MA, Cassidy SB. The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. *Pediatrics* 2001; 108: E92.
- Pangkanon S. Molecular diagnosis of Prader-Willi syndrome. *J Med Assoc Thail* 2003; 86: S510-6.
- Holm VA, Cassidy SB, Buttler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman B et al. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics* 1993; 91: 398-402.
- Cortés F, Allende M, Barrios A, Curotto B, Santa María L, Barraza X et al. Caracterización clínico-genético-molecular de 45 pacientes chilenos con Síndrome de Prader Willi. *Rev Méd Chile* 2005; 133: 33-41.
- Paro-Panjan D, Neubauer D. Congenital hypotonia: is there an algorithm? *J Child Neurol* 2004; 19: 439-42.
- Richer LP, Shevell MI, Miller SP. Diagnostic profile of neonatal hypotonia: an 11-year study. *Pediatr Neurol* 2001; 25: 32-7.
- Trifirò G, Livieri C, Bosio L, Gargantini L, Corrias A, Pozzan G, Crinò A; Neonatal hypotonia: don't forget the Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatr* 2003; 92(9): 1085-9.
- Erdel M, Schuffenhauer S, Buchholz B, Barth U, Köchl S, Utermann B et al. Routine screening for microdeletions by FISH in 77 patients suspected of having Prader-Willi or Angelman syndromes using YAC clone 273A2 (D15S10). *Hum Genet* 1996; 97: 784-93.
- Torrado M, Araoz V, Baialardo E, Abraldes K, Mazza C, Krochik G et al. Clinical-etiologic correlation in children with Prader-Willi syndrome (PWS): an interdisciplinary study. *Am J Med Genet* 2007; 143: 460-8.
- Maggio MC, Corsello M, Piccione M, Piro E, Giuffrè M, Liotta A. Neonatal presentation of Prader Willi syndrome. Personal records. *Minerva Pediatr* 2007; 59: 817-23.
- Nolan ME. Anticipatory guidance for parents of Prader-Willi children. *Pediatr Nurs* 2003; 29: 427-30, 451.
- Eiholzer U, Whitman BY. A comprehensive team approach to the management of patients with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17: 1153-75.
- Miller SP, Riley P, Shevell MI. The neonatal presentation of Prader-Willi syndrome revisited. *J Pediatr* 1999; 134: 226-8.
- Lin HY, Lin SP, Chuang CK, Chen MR, Yen JL, Lee YJ et al. Genotype and phenotype in patients with Prader-Willi syndrome in Taiwan. *Acta Paediatr* 2007; 96: 902-5.
- Varela MC, Kok F, Setian N, Kim CA, Koiffmann CP. Impact of molecular mechanisms, including deletion size, on Prader-Willi syndrome phenotype: study of 75 patients. *Clin Genet* 2005; 67: 47-52.
- Butler MG, Bittel DC, Kibiryeva N, Talebzadeh Z, Thompson T. Behavioral differences among subjects with Prader-Willi syndrome and type I or type II deletion and maternal disomy. *Pediatrics* 2004; 113: 565-73.

Correspondencia:

Dr. Ricardo Hernández Herrera
Padre Mier 321 Pte., Centro, Monterrey N.L.
Teléfono móvil: 044811-3246119
E-mail: richdzher@hotmail.com