Residência RP Pediátrica
Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Pediatria

RELATO DE CASO

Insuficiencia respiratoria grave en el síndrome de Prader-Willi: Relato de caso

Severe respiratory insufficiency in Prader-Willi syndrome: A case report

Lislânia Machado Pereira Lopes[1], Ronald de Melo Costa[2], Nathanael Machado Coelho Neto[1], Júlia Duarte Costa[3], Paula Leite de Araújo[1], Thamires Campos de Oliveira Gomes[1], Carlos Júnior Machado Lopes[4], Cássio Victor Machado Lopes[4]

Palabras-clave: insuficiencia respiratoria, neumonía, síndrome de Prader-Willi.

Resumen

Los autores describen el caso de una niña del sexo femenino, 06 años, diagnosticada en el periodo neonatal con Síndrome de Prader-Willi (SPW) que evolucionó para insuficiencia respiratoria grave, debido a neumonía adquirida en la comunidad. Paciente obesa, necesitó ventilación invasiva prolongada y cuidados intensivos. SPW es un desorden genético resultante de la ausencia de expresión de los genes paternos en el cromosoma número 15. Tiene como síntomas comportamentales la hiperfagia y la compulsión alimentar, constituyendo la causa genética más común de obesidad. Este estudio tiene por objetivo llamar la atención para SPW, su complicación y los riesgos mayores de la mortalidad de los niños con ese síndrome: la Insuficiencia Respiratoria consecuente de la hipotonía muscular y la obesidad característica en esos pacientes. Por fin, el artículo permite la discusión de sus manifestaciones clínicas y el abordaje de este importante factor de riesgo.

Keywords: pneumonia, Prader-Willi syndrome, respiratory insufficiency.

Abstract

The authors describe the case of a female child, 6 years, diagnosed in the neonatal period with Prader-Willi syndrome (PWS) that evolved to severe respiratory failure due to community-acquired pneumonia. Patient obese, required prolonged invasive ventilation and intensive care. PWS is a genetic disorder resulting from the absence of expression of paternal genes on chromosome number 15 whose behavioral symptoms to hyperphagia and binge eating, being the most common genetic cause of obesity. This study aims to draw attention to PWS and its complications with increased risk in mortality of children with this syndrome: respiratory failure resulting muscle hypotonia and obesity characteristic of these patients. Finally, the article provides a discussion of its clinical manifestations and the approach of this important risk factor.

[1] Medico - Residente de pediatría, Governador Valadares, MG, Brasil.
[2] Médico especialista en pediatría. - Preceptor de la residencia de pediatría del Hospital Municipal de Governador Valadares, Governador Valadares, MG, Brasil.
[3] Estudiante - Académica de medicina, Governador Valadares, MG, Brasil.
[4] Medico, Governador Valadares, MG, Brasil.

Dirección:
Lislânia Machado Pereira Lopes.
Hospital Municipal de Governador Valadares. Rua Afonso Pena, nº 1669, Apt 101, Barrio Esplanada, Governador Valadares - MG. Brasil. CEP: 35020-010. E-mail: lislania@hotmail.com

Residência Pediátrica 2017;7(1):21-24.

INTRODUCCIÓN

En 1956, Prader, Labhar y Willi describieron una condición con fenotipo constituido por baja estatura, obesidad, hipogonadismo, retardo mental e hipotonía en la infancia, denominada Síndrome de Prader-Willi. La prevalencia de la SPW es de aproximadamente 1 para cada 10.000 a 30.000 nacimientos, afectando igualmente a ambos los sexos. Es una enfermedad compleja, multisistémica con disfunción endócrina- hipotalámica.

Se caracteriza por dos fases distintas: en la primera, el recién nacido presenta hipotonía, dificultad en la alimentación con poca o ninguna succión, hipogonadismo, características peculiares como ojos almendrados, diámetro bifrontal disminuido, cantos de la boca hacia abajo y retraso del desarrollo neuropsicomotor. La hipotonía no es progresiva y tiende a mejorar entre 8 y 11 meses de edad. A continuación, se inicia la segunda fase, en la cual la hiperfagia y obesidad predominan[1].

En relación con el tratamiento de la SPW, se ha demostrado un interés creciente en el manejo de condiciones asociadas a un pronóstico desfavorable, fundamentalmente la obesidad[2]. La insuficiencia ventilatoria parece ser una causa frecuente de muerte, más comúnmente por apnea obstructiva[3].

RELATO DE CASO

Paciente K.K.G.B, sexo femenino, 06 años, 62kg, natural de Boston (EEUU), residente en Galiléia (MG), admitida en el Hospital de Urgencias infantil del Hospital Municipal de Governador Valadares (HMGV), el día 14/02/16, con cuadro de insuficiencia respiratoria. En la admisión, se encontraba con cianosis central y disnea. La madre relataba fiebre baja no medida y tos productiva, hace 02 días. Sin otras quejas.

Al examen, presentaba agitación, que intercalada con periodos de somnolencia, verbalización, transpiración, sin fiebre. Aparato cardiovascular: ritmo cardíaco regular en dos tiempos, con ruidos normofonéticos sin soplos. Frecuencia cardíaca: 134 bpm. Presión arterial: 130/50 mmHg; Aparato respiratorio: ronquidos de transmisión y silbos espaciados. Frecuencia respiratoria: 53irpm. Saturación de oxígeno del 87% en aire ambiente. Abdomen: globoso, normotenso, sin visceromegalias. Aparato genitourinario: genital externo femenino, sin alteraciones.

Fue instalada oxigenoterapia, a través de máscara facial con depósito, con mejora de la saturación de oxígeno para el 93%. Solicitados radiografía de tórax en Posteroanterior, que evidenció infiltraciones alveolares difusas bilaterales y exámenes de laboratorio con los siguientes resultados: Hemoglobina 14,0 g/dL, Hematócrito 43%, Leucocitos 29.300/ mm^3, Bastoncillos 23%, Segmentados 68%, linfocitos 10%, plaquetas 260.000/ mm^3, Proteína C Reactiva (PCR) 140,7mg/dL, potasio 5,7 mmol/L, sodio 143 mmol/L, triglicéridos 95mg/dL, calcio 10,1mg/dL, colesterol total 226 mg/dL, Gama glutamil transferasa 120U/L, urea 18mg/dL y creatinina de 0,6 mg/dL.

Admitida con diagnóstico de neumonía comunitaria e iniciada la aplicación de amoxicilina con clavulanato endovenoso.

Historial Patológico Precedente

Niño portador de síndrome de Prader-Willi diagnosticado en el periodo neonatal. Internado en la Unidad de terapia intensiva por 2 meses. Recibió oxigenoterapia domiciliar hasta los 2 años de vida por apnea e hizo seguimiento con la neuróloga y endocrinóloga hasta los 6 años. Portadora de epilepsia. En uso de Puran T4 50mcg/día y fenobarbital 100mg/día.

El segundo día de internación, fue instituida ventilación mecánica invasiva, debido a empeora del estándar respiratorio y radiológico, siendo diagnosticado con Síndrome del Incómodo Respiratorio Agudo (SIRA) (Figura 1). Exámenes mostrando leucocitosis importante con desvío y elevación del PCR. Iniciados Levofloxacin y Clindamicina. Se mantuvo estable, hemodinámicamente, sedada y con medicaciones de uso crónico. Enviada a la UCI *[Unidad de Cuidados Intensivos]* pediátrica, donde permaneció por 23 días necesitando parámetros ventilatorios elevados (Presión inspiratoria: 34; PEEP: 10; FIO_2: 0,7; Volumen: 200 ml).



Figura 1. Niño portador de la SPW, con obesidad mórbida, en VM, debido a insuficiencia respiratoria grave.

En la admisión en la UCI, presentó empeora radiológica, de laboratorio y fiebre. Inició tratamiento para sepsis por neumonía asociada a Ventilación Mecánica (VM) con Meropenem y Polimixina, mantenidos por 10 días. Evolucionó con mejora progresiva. Extubada, permaneció en Ventilación No Invasiva (VNI) por pocas horas y desde entonces en catéter nasal a 1-2 L/m.

Como intercurrencias durante internación, presentó moniliasis en región del pañal y en región cervical, siendo iniciada Nistatina tópica. Presentó empeora de las lesiones, con diseminación para dorso. Iniciada Fluconazol 150mg. En seguimiento con la endocrinología para control del apetito, hizo uso de Topiramato 50mg/día.

Niño enviado a la enfermería. Clínicamente estable, después del 26º día de internación. Recibió alta hospitalaria, con seguimiento en ambulatorio y medicaciones de uso continuo.

Principales resultados de exámenes de laboratorio durante la internación hospitalaria (Tabla 1).

Tabla 1. Principales resultados de exámenes de laboratorio durante la internación hospitalaria.

Exámenes de Laboratorio	Días de internación						
	1º	4º	5º	8º	11º	14º	25º
Leucocitos Totales (x 10^3/mm³)	29,3	15,7	-	-	-	24,0	13,0
Bastoncitos (%)	23	19	-	-	-	10	7
Segmentados (%)	68	54	-	-	-	60	50
Linfocitos (%)	10	17	-	-	-	25	35
Hemoglobina (g/dL)	14,0	11,6	-	-	-	10,0	12,4
Hematócrito (%)	43	35,7	-	-	-	32	-
Plaquetas (x 10^3/mm³)	260	245	-	-	-	-	41.5
Proteína C Reactiva (mg/dL)	140,7	88,5	-	46,4	-	160	17,7
Gasometría Arterial							
pH			7,33	7,42	7,44		
pO_2 (mmHg)			72	68	81		
pCO_2 (mmHg)	-	-	47,4	38	30,8	-	-
Bicarbonato (mEq/L)			23	24,8	22,4		
Base Excess			0,8	0,4	3		

DISCUSIÓN

Datos recientes indican que la principal causa de mortalidad en la SPW es la insuficiencia respiratoria o insuficiencia cardiorrespiratoria. En muchos casos, la muerte parece ser desencadenada por infección pulmonar aguda (neumonía) y como factor contribuyente, la disminución del esfuerzo respiratorio y reflejos compensatorios por la hipotonía del síndrome[4]. Individuos con SPW tienen una tasa de mortalidad del 3% al año. En relación con individuos con retraso de desarrollo neuropsicomotor u obesidad debido a otras causas, el riesgo relativo de muerte es seis veces mayor[5].

Su etiología trascurre de tres mecanismos diferentes: deleción, disomía uniparental (20 al 25%) y defecto en el centro de *imprinting* (1 a 2%). Aproximadamente el 75% de los casos presentan microdeleción en la región 15q11.2-q13 de origen paterna, susceptible de detección apenas por estudios citogenéticos de alta resolución o por la hibridización in situ por fluorescencia (FISH)[6,7].

El diagnóstico es hecho en el 99% de los afectados por la prueba de metilación del gene SNRPN/SNURE, capaz de demostrar la deleción, la disomía uniparental y defectos en el centro de *imprinting*, en la región crítica del cromosoma 15. Sin embargo, para conocer el mecanismo exacto de ese síndrome, hay necesidad de realizar un estudio de marcadores polimórficos, que es capaz de identificar los tres mecanismos citados[6,7].

Los criterios de diagnósticos clínicos se establecieron por Holm et. al.[8], 1993, siendo, para niños menores de 3 años, un total de 5 puntos (3 criterios necesariamente mayores) y para niños mayores de 3 años, la suma de 8 puntos (4 criterios mayores). Criterios mayores (1 punto cada): hipotonía central, dificultad alimentar, obesidad precoz, facies característica, hipogonadismo, retardo mental. Criterios menores (0,5 punto cada): disminución de los movimientos fetales, disturbio típico del comportamiento, apnea del sueño, baja estatura, hipopigmentación, manos y pies pequeños, exotropía, miopía, saliva espesa, problemas en la articulación de la habla, hábito de pellizcar la piel. Criterios de soporte (ningún punto): alto umbral a dolor y vómitos, inestabilidad térmica, escoliosis y/o cifosis, adrenarquia precoz, osteoporosis, habilidad especial para rompecabezas, estudios neuromusculares normales[6].

La hipotonía grave se observa en forma consistente al nacimiento y durante el periodo neonatal, por consiguiente se deben considerar SPW todos los casos inexplicables. El peso de nacimiento, el largo y el índice de masa corporal de esos niños son 15-20% menores que sus hermanos no afectados (a pesar de que muchas veces aún en la franja normal), indicando que el crecimiento es anormal, en el prenatal. La hipotonía prenatal, generalmente, resulta en disminución del movimiento fetal, en el aumento de la incidencia de la posición fetal anormal y en la necesidad de asistencia al parto vaginal o cesariano[9].

Como el diagnóstico, en general, se establece después del inicio de la obesidad, se debe pensar en la requisición de la prueba genética en neonatos y lactantes con hipotonía y dificultad en la succión y algunas de las características fenotípicas del síndrome. Eso podrá contribuir para el diagnóstico precoz, disminuyendo la utilización de recursos invasivos y a veces de difícil interpretación, como la electroneuromiografía y la biopsia muscular[1].

Siendo la causa genética más común de obesidad y ésa de difícil control, puede haber, a largo plazo, disturbios del

sistema cardiovascular (hipertensión arterial, tromboflebitis, edema crónico de miembros inferiores, arteriosclerosis precoz), diabetes melito tipo II, además de apneas del sueño e insuficiencia cardiorrespiratoria[10]. Así, la paciente en cuestión desarrolló insuficiencia respiratoria después de infección pulmonar, teniendo como factores agravantes las comorbilidades asociadas del síndrome.

Individuos con SPW tienen disturbios respiratorios importantes, incluyendo apnea central y obstructiva del sueño, anormal excitación, ritmo circadiano alterado, durante el sueño REM y reducción de su latencia, respuesta anormal a hipercapnia, así como somnolencia diurna excesiva[3,8].

La hipoventilación central, normalmente, causa problemas con somnolencia diurna y, si significativa, puede desencadenar la hipertensión pulmonar. Individuos con SPW pueden correr ese riesgo, debido a la disminución del tono muscular, obesidad excesiva y, posiblemente, disminución de la activación neural para respirar. El caso clínico presentado demuestra que, después del cuadro de SDRA, el niño tuvo dificultad de asumir parámetros respiratorios, teniendo la obesidad como un factor de complicación y la disminución del tono muscular. La misma permaneció en periodo prolongado en VM[11].

La apnea obstructiva del sueño es muy conocida por ocurrir en la SPW en el 50-100% de los casos, así como en otros síndromes con hipotonía, tales como el síndrome de Down. Esto resulta, cuando hay dificultad en la entrada de aire a los pulmones, debido a la obstrucción de las vías aéreas, llevando a una hipoventilación alveolar. Estos individuos, generalmente poseen respiración ruidosa y ronquido asociado con periodos de calma, donde no se nota ninguna circulación de aire. La apnea obstructiva no tratada puede tener complicaciones graves, incluyendo la muerte[11,12].

Por lo tanto, la patogénesis de los problemas respiratorios en la SPW parece ser de origen multifactorial, yendo más allá de la hipotonía muscular, contribuyendo todavía para el desorden, la alteración del control respiratorio, con baja respuesta a la elevación del CO_2 (hipoventilación), la cifoescoliosis (15%) y el diámetro reducido de las vías aéreas superiores, causando obstrucción, ya sea por el dimorfismo facial (como ejemplo el retrognatismo) e/o hiperplasia tonsilar, entre otros[11].

Otros problemas asociados a dificultades respiratorias en el paciente son el reflujo gástrico crónico y la aspiración. El reflujo se debe investigar en niños con problemas respiratorios crónicos, fundamentalmente los que poseen apnea obstructiva[11].

Los casos de infección pulmonar, debido al reflujo y la aspiración broncopulmonar son comunes, justificando su ocurrencia por la fisiopatología y factores asociados. Identificar las posibles etiologías orienta a nosotros al uso adecuado del antibiótico.

Infelizmente, ningún medicamento o tratamiento quirúrgico ha mostrado eficacia a largo plazo. La prevención de la obesidad y sus complicaciones constituye uno de los mayores retos de ese síndrome, preconizándose un control dietético riguroso y la práctica precoz de actividad física. El uso de la hormona de crecimiento se mostró benéfico, pero es todavía controvertido[6].

Debido a preocupaciones con muerte súbita por empeora, agravio de la obstrucción respiratoria al inicio del crecimiento, después del tratamiento hormonal con GH, se propuso por Eiholzer et al.[4,12] y col. que los exámenes de polisomnografía y la evaluación para hipertrofia de amígdalas y adenoides se realizasen antes y después de 6 a 12 semanas de su inicio.

Dada la complejidad de factores involucrados en la SPW, desde físicos a alteraciones mentales, se debe proponer un seguimiento multiprofesional, que busque el bienestar del paciente y de su familia. En conjunto, los programas de inmunizaciones deberán estar incluidos, previniendo así las principales complicaciones que son las infecciones respiratorias.

REFERENCIAS

1. Fridman C, Kok F, Koiffmann CP. Hypotonic infants and the Prader-Willi Syndrome. J Pediatr (Rio J). 2000;76(3):246-50. DOI: http://dx.doi.org/10.2223/JPED.66
2. Carvalho DF, Cercato C, Almeida MQ, Mancini MC, Halpem A. Aborda¬gem terapêutica da obesidade na Síndrome de Prader-Willi. Arq Bras Endocrinol Metab. 2007;51(6):913-9. DOI: http://dx.doi.org/10.1590/ S0004-27302007000600004
3. Smith IE, King MA, Siklos PW, Shneerson JM. Treatment of ventilatory failure in the Prader-Willi syndrome. Eur Respir J. 1998;11(5):1150-2. DOI: http://dx.doi.org/10.1183/09031936.98.11051150
4. Eiholzer U, Lee PDK. Medical Considerations in Prader-Willi Syndrome. In: Butler MG, Lee PDK, Whitman BY, eds. Management of Prader-Willi Syndrome. 3rd ed. New York: Springer; 2006. p. 97-152
5. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. Genet Med. 2012;14(1):10-26.
6. Kim CA, Albano LMJ, Bertola DR. Síndromes com obesidade. In: Kim CA, Albano LMJ, Bertola DB. Genética na Prática Pediátrica. Barueri: Manole; 2010. p. 351-7.
7. McCandless SE; Committee on Genetics. Clinical report-health supervi¬sion for children with Prader-Willi syndrome. Pediatrics. 2011;127(1):195- 204. PMID: 21187304 DOI: http://dx.doi.org/10.1542/peds.2010-2820
8. Holm V, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY, Greenberg F. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. Pediatrics. 1993;91:398-402
9. Miller JL. Approach to the child with prader-willi syndrome. J Clin En¬docrinol Metab. 2012;97(11):3837-44. DOI: http://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-2543
10. Cassidy SB, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. Eur J Hum Genet. 2009;17(1):3-13.
11. Loker J. Respiratory Problems in Prader-Willi Syndrome. Prader-Willi syndrome Association. 2006. [citado 2017 Fev 23]. Disponível em: http://pwsaofwi.org/wp-content/uploads/2013/03/Apnea-by-Dorn-and-Loker.pdf
12. Eiholzer U. Deaths in children with Prader-Willi syndrome. A contri¬bution to the debate about the safety of growth hormone treatment in children with PWS. Horn Res. 2005;63(1):33-9. DOI: http://dx.doi.org/10.1159/000082745