

# Trastorno psicótico en el síndrome de Prader-Willi: a propósito de un caso

PEREDA BIKANDI, M.; ANTIZAR MORO, I.; QUEREJETA AYERDI, I. y ANDONEGI ALDAY J. I.

Servicio de Psiquiatría. Hospital de Gipuzkoa. Complejo Hospitalario Donostia. San Sebastián.

Psychotic disorder in Prader Willi syndrome: a case report

## Resumen

En el Síndrome de Prader-Willi los principales síntomas psiquiátricos son las alteraciones conductuales y la clínica obsesivo-compulsiva relacionada con la alimentación, lo cual está ampliamente recogido en la literatura. Sin embargo, las manifestaciones psicóticas en este síndrome son hallazgos infrecuentes. En el caso clínico que se presenta se produce esta asociación. Con relación a esto se realiza una revisión bibliográfica (Medline, EmBase, Cochrane) de los últimos años sobre el SPW y su comorbilidad con patología psiquiátrica.

Palabras clave: Síndrome de Prader-Willi. Trastorno psicótico y diagnóstico dual.

## Summary

In the Prader-Willi Syndrome the psychiatric symptoms are fundamentally behavioral disorders and obsessive-compulsive symptoms in relation with food. These aspects have been published previously. Nevertheless, psychotic manifestations in this syndrome are infrequent. Let us present a case of this comorbidity and a bibliographic review in last years (Medline, EmBase, Cochrane) was done about this association.

Key words: Prader Willi Syndrome. Psychotic disorder and dual diagnosis.

El síndrome de Prader-Willi (SPW) se describe en la literatura médica en 1956 por Prader, Labhart y Willi (1). En la actualidad, el SPW es de difícil diagnóstico; infradiagnosticado en los niños, y sobrediagnosticado en adultos obesos con retraso mental. Esta dificultad radica en la carencia de un signo patognomónico y en su evolución en fases con características clínicas diferentes en cada una de ellas. Raramente se puede diagnosticar antes de los dos o tres años.

Su incidencia estimada es de 1/25.000 nacidos vivos. Constituye 1% de los retrasos mentales (2).

En un 70% de los casos hay una delección en el brazo largo del cromosoma 15 [del 15(q11q13)]. El 30% restante no se puede diagnosticar empleando únicamente un diagnóstico genético (3, 4).

El descontrol en la alimentación es la manifestación conductual más frecuente. Son habituales: labilidad afectiva, descontrol de impulsos, síntomas obsesivos-compulsivos y autoagresiones. Las manifestaciones psicóticas son poco frecuentes.

## CASO CLÍNICO

Varón de 31 años que ingresa en el Servicio de Psiquiatría del Hospital de Gipuzkoa.

Antecedentes personales: En el embarazo movimientos fetales disminuidos. Parto inducido, el recién nacido precisó reanimación con oxígeno. Tuvo que ser alimentado con cuentagotas o cucharilla. En la primera infancia «muy tranquilo» y con excesivo apetito, en la exploración médica se objetivó retraso psicomotor, hipotonía, obesidad, trastorno de la marcha y criptorquidia.

A los diez años tiene su primer ingreso presentando obesidad marcada (mayor del percentil 97), pies y manos pequeños; hipertelorismo, estrabismo, paladar ojival, dientes mal implantados y boca séptica, vello pubiano, testículo derecho del tamaño de un guisante, sin palparse el teste izquierdo.

- Radiología: escoliosis dorso lumbar; cráneo normal; irregularidad en cartílago de crecimiento de ambos cótilos, subluxación de cadera femoral derecha y cabezas femorales muy planas.

- EEG: inmadurez bioeléctrica cerebral normal.
- Exploración oftalmológica: estrabismo convergente alternante de 25 dioptrías prismáticas.

- Hemograma, fórmula, bioquímica rutina, fosfatasas, proteínas totales, lípidos, lipidograma, colesterolina, analítica de orina: normales. Orina de 24 horas con ácido úrico, creatinina e hidroxiprolina: normales. Cortisol basal con algunas determinaciones bajas.

- Test de metopirona: aumento del cortisol de forma normal, sin aumento de ACTH, y aumento insuficiente de 17-OH. Test de Pregnyl: no hay aumento de testosterona, lo que sugiere insuficiencia testicular en la producción de testosterona. Test LH-RH: normal.

Se diagnostica de SPW y se instaura dieta hipocalórica y la práctica diaria de ejercicio físico.

Con once años precisa una osteotomía-varización de fémur y osteotomía de iliaco.

En la adolescencia precisa orquiectomía bilateral y tratamiento hormonal sustitutivo.

A los 23 años ingresa en Medicina Interna y se le diagnostica anemia microcítica ferropénica por ingesta crónica de AAS para el alivio de molestias ortopédicas. Al alta se añade hierro por persistencia de la anemia. A los 25 años se realiza una gastroscopia, objetivándose hernia hiatal, úlcus esofágico y estenosis moderada, con biopsia normal.

Con 28 años se detecta síndrome de Apnea Obstruc-tiva del Sueño. Se inicia el tratamiento con presión posi-tiva continua de la vía respiratoria (CPAP).

Antecedentes familiares: Convive con los padres. A destacar padre afecto de demencia.

Enfermedad actual: Con 30 años y al dejar de pasear a diario con su padre por la enfermedad de éste, permanece más tiempo en casa, aumenta la ingesta de comida entre horas, y aumenta de peso. Está más nervioso, con conductas inhabituales. El médico de Atención Primaria añade Bromacepam a su tratamiento y deriva al paciente al psiquiatra, que instaura tratamiento con Fluoxetina 40 mg/día, y Alprazolam 1 mg/día. El paciente no tolera la dosis de Fluoxetina y se reduce a 20 mg/día. A las pocas semanas se agravan los trastornos de conducta: hiperfonía, repetición continua de palabras y frases, la familia le nota «extraño», habla desde el balcón de su casa con una persona imaginaria de la calle a la que recrimina «no hagas el perro», se estira en el sillón «para sujetarme», tira objetos al suelo, sube encima de ellos realizando movi-mientos extraños... La aparición de un cuadro de rigidez generalizada asociado motiva el ingreso en Neurología, suspendiéndose toda la medicación y procediéndose al estudio:

- Exploración física y neurológica: constantes norma-les, consciente, orientado en el tiempo, no en el espacio, PICNR, Babinsky bilateral, siendo el resto lo esperable dados sus antecedentes.

- Hemograma, bioquímica, gasometría, enzimas he-páticas, hormonas tiroideas, cortisol: normal.

- Radiografía de tórax: escoliosis ya conocida. TC cra-neal: dentro de la normalidad.

- EEG: trazado  $\beta$  generalizado de mediano voltaje, sin diferencia sectorial ni focalidad.

- Exploración psiquiátrica: consciente, orientado, abordable, poco colaborador, con mirada fija, postura forzada, inquieto, con estereotipias motoras, afecto apla-nado y asintónico. Discurso en tono agudo, tangencial, con verbigeraciones, disgregado, responde sólo a deter-minadas preguntas. Soliloquios aislados que impresionan de secundarios a alucinaciones auditivas. Tras unos días

de ingreso comienza a presentar episodios de agitación que se controlan con neurolépticos intramusculares y a verbalizar espontáneamente ideación delirante extrava-gante: «tengo siete personas dentro», «tengo que matar a seis para quedarme yo», «mis ojos son los de un muer-to»... Se inicia tratamiento con Risperidona a dosis inicia-les de 3 mg/día y Cloracepato 15 mg/día, evolucionando hacia un cuadro de mutismo, oposiciónismo pasivo, in-hibición psicomotriz y rigidez en forma de flexibilidad cérica. El paciente asiente ocasionalmente al ser interro-gado sobre posibles alucinaciones auditivas.

Ante la ausencia de causa neurológica que explique la clínica, se traslada a Psiquiatría. A los días admite alu-cinaciones auditivas de carácter imperativo, de larga evolución, angustiantes, refiere ideación delirante extra-ña, ideación delirante de posesión («convivo con otros seres»), persisten las estereotipias motoras. Impresiona de sobredación e impregnación neurolépti-ca, a pesar de la baja dosis de Risperidona, ante lo cual se opta por suspenderla y disminuir la dosis de benzo-diacepinas. Tras este cambio en la medicación desapa-rece la sobredación y el parkinsonismo, se muestra más activo, más colaborador, persistiendo las alucina-ciones auditivas, la ideación delirante, las estereotipias y manierismos. Se inicia tratamiento con Olanzapina a dosis de 7,5 mg/día. En la evolución las estereotipias de-saparecen, aunque la ideación psicótica no cede total-mente, la tolera mejor y se muestra tranquilo, aborda-ble, adecuado, sin trastornos de conducta en el Servi-cio. Tras dos semanas de ingreso y tras un permiso de fin de semana, en el que el paciente presenta su funcio-namiento basal previo, se le da de alta hospitalaria, con el diagnóstico de trastorno psicótico no especificado, con control posterior psiquiátrico ambulatorio, mante-niéndose tratamiento farmacológico con Olanzapina 7,5 mg y Cloracepato 10 mg.

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Se proponen tres tipos de criterios diagnósticos para el SPW, que tienen en cuenta los cambios que presenta la clínica a lo largo del desarrollo del individuo (3).

### Criterios mayores

- Hipotonía central neonatal e infantil. Es el signo más precoz, constante y de detección más sencilla. Dificultades para la succión que mejora en el segundo semestre y suele desaparecer el segundo año. EMG, enzimas mus-culares y biopsia muscular: normales. La velocidad de conducción del nervio motor periférico es una explora-ción útil para descartar enfermedad neuromuscular.
- Problemas de alimentación en la infancia con lenta ga-nancia ponderal y retraso en el crecimiento (5).
- Excesiva o rápida ganancia de peso con respecto a la ganancia de altura entre los doce meses y los seis años, con obesidad central.

- **Facies característica:** diámetro bifrontal estrecho, ojos almendrados, estrabismo, desviación de la comisura bucal, estrecho labio superior, orejas anguladas y dolicocefalia (6).
- **Hipogonadismo.** Diferentes criterios dependiendo de la edad. Hipoplasia genital y maduración gonadal incompleta o retrasada en ausencia de terapia hormonal sustitutiva después de los 16 años.
- **Desarrollo global retrasado** junto con retraso mental moderado y problemas de aprendizaje. El CI medio es 70, lo que es alto en comparación con otros retrasos mentales de etiología genética. Este CI no se corresponde con los niveles de funcionamiento global alcanzado por estos pacientes debido a los problemas que suponen los trastornos de conducta y alimentación.
- **Hiperfagia,** atracones alimenticios, obsesión por la comida. Excesivo apetito, sensación de saciedad disminuida que se atribuye a disfunción hipotalámica, búsqueda de comida (incursiones en las basuras, robos en tiendas de alimentación, ingerir comida para mascotas, podrida o congelada) y obsesión por la comida y la alimentación. Existe una especial predilección por alimentos ricos en carbohidratos (7). La preocupación por la comida aparece entre los dos y los seis años de edad, y se mantiene a lo largo de la vida. En ausencia de medidas dietéticas conduce a obesidad que por sus repercusiones cardiorespiratorias es la principal causa de morbi-mortalidad en estos pacientes.
- **Anormalidades cromosómicas** en el brazo largo del cromosoma 15. Junto a la delección 15 (q11 q13), también se han encontrado otras anomalías citogenéticas o moleculares en el cromosoma 15.

#### Criterios menores

- **Disminución de los movimientos fetales** o letargia infantil o llanto débil en la infancia que mejora con la edad. Atribuibles a la hipotonía. Desde el nacimiento la «apatía» y la inactividad son notables. Lo más característico es el llanto, que asemeja a un «chirrido».
- **Trastorno o apnea del sueño.** Obstructiva, central o ambas que a veces desaparece con la pérdida de peso. Se relaciona más con el ciclo sueño-vigilia o con disfunción hipotalámica que con el IMC (8).
- **Hipopigmentación.** Piel y cabellos más rubios que su familia en el 50% de los casos.
- **Pies y manos pequeños.**
- **Manos estrechas** con el borde cubital recto.
- **Anormalidades oculares.** Estrabismo convergente, errores de refracción, hipermetropía, miopía.
- **Trastornos de conducta.** Rabieta, arrebatos de violencia, conducta obsesivo-compulsiva, tendencia a ser argumentativo, perseverante, opositor, rígido, mentiroso, manipulador, obstinado y posesivo. La perseverancia verbal y sus conductas fastidiosas son los síntomas más característicos. No parece que estos trastornos de conducta estén relacionados con el CI (9).

- **Estatura baja.** En relación con un nivel insuficiente de hormona del crecimiento.
- **Saliva gorda y viscosa.**
- **Defectos en la articulación de las palabras.** Lo más frecuente es la rinolalia.
- **Autolesiones.** Sobre todo en la piel, aparecen en el 81% de los pacientes (10).

#### Criterios clínicos que apoyan el diagnóstico

Umbral elevado para el dolor. Umbral elevado para los vómitos. Inestabilidad en la regulación térmica y sensibilidad para la temperatura alterada. Escoliosis y cifosis. Osteoporosis. Aumento de la actividad de la corteza suprarrenal. Inusual habilidad con los rompecabezas.

### ASPECTOS NEUROBIOLÓGICOS

El hipogonadismo, la corta estatura, el trastorno del apetito, la disregulación térmica, el hipercortisolismo y el elevado umbral para el dolor, sugieren una alteración hipotalámica (11). No se han objetivado lesiones identificables a este nivel, ni en la hipófisis, salvo en algunos estudios postmortem en los que se ha hallado una disminución del número de neuronas secretoras de oxitocina en el núcleo paraventricular hipotalámico (12-14).

Los estudios de neuroimagen revelan diferentes alteraciones: disminución de la mielinización y del tamaño del troncoencéfalo, ligera ventriculomegalia y leve atrofia de la corteza frontal (15).

### ASPECTOS PSIQUIÁTRICOS

Las alteraciones de la alimentación son las manifestaciones conductuales más frecuentes, pero no las únicas. Comportamiento impulsivo, labilidad emocional, autoagresiones, mentiras y síntomas obsesivo-compulsivos son frecuentes. Existe un riesgo aumentado de padecer trastornos depresivos. A estas alteraciones conductuales, que son criterios diagnósticos, se las puede considerar un diferenciado «fenotipo conductual» asociado a este trastorno (16).

Comparando el SPW con otros retrasos mentales no especificados y con el Síndrome de Down, se observa que en los tres grupos las mentiras y las rabieta aparecen con la misma frecuencia, mientras que autoagresiones, impulsividad, obsesiones, problemas del sueño, fatiga, hipoactividad y perseverancia verbal, diferencian los SPW con un 90% de exactitud (17).

Menos del 1% los individuos con retraso mental cumplen además criterios de TOC. Con relación a las obsesiones y compulsiones, un estudio con 91 pacientes con SPW (18) en el que se excluyen las conductas obsesivas relacionadas con la alimentación, observó que las conductas de acumulación y ordenación de objetos de acuerdo a ciertas reglas eran las más frecuentes. En comparación

con pacientes diagnosticados de TOC, se ha comprobado que en los SPW son más frecuentes las conductas de acumulación, mientras que en los TOC lo son los rituales de comprobación y las obsesiones de contenido religioso.

Se ha observado (19) que hasta un 50% de los pacientes pueden padecer trastornos depresivos o de ansiedad que cumplen criterios DSM-IV. Es necesario tener en cuenta estas posibilidades diagnósticas a la hora de evaluar correctamente las conductas de estos pacientes, pues se puede atribuir a su fenotipo conductual (terquedad, mentiras, pereza...) lo que en realidad es un cuadro depresivo o ansioso.

El retraso mental no afecta por igual a todas las áreas. La capacidad de comprensión y lectura supera a las habilidades aritméticas y pueden tener una gran capacidad perceptiva espacial, que demuestran en su habilidad con los rompecabezas y puzzles (20).

La asociación de la psicosis con el SPW parece más debida al azar que a las consecuencias propias del síndrome. Hay que tener en cuenta que en los individuos con retraso mental, la prevalencia de trastornos psicóticos es cinco veces superior a la de la población general. No debemos olvidar los problemas de diagnóstico que presentan estos pacientes, principalmente por las dificultades de expresión de experiencias subjetivas complejas que pueden ser necesarias para esclarecer el diagnóstico. La asociación entre el retraso mental y el trastorno psicótico se puede deber a diversas razones: la anormalidad estructural que conduce al retraso mental favorece el desarrollo de la psicosis, las dificultades de adaptación al entorno y el rechazo social son fuentes de estrés que conducen a la psicosis, etc., siendo lo más probable la interacción de varios factores. Se han comparado pacientes con SPW con retrasos mentales de otra etiología, hallándose que en los SPW los trastornos afectivos, frecuentemente acompañados de clínica psicótica, eran más frecuentes, mientras que la esquizofrenia y el trastorno delirante tenían la misma prevalencia (21).

En los pocos casos descritos de asociación de SPW con cuadros psicóticos, no parecen existir factores precipitantes a nivel psicológico o social (22).

## DISCUSIÓN

Es probable que lo más llamativo de este caso sea el tardío diagnóstico del cuadro psicótico. Esto no ha de extrañarnos si tenemos en cuenta varias premisas: por un lado, el realizar un diagnóstico psiquiátrico en este tipo de pacientes suele resultar complicado, dadas las dificultades de expresión de experiencias subjetivas que presentan; por otro, la existencia de un Síndrome, como en este caso un síndrome de Prader-Willi, con sus alteraciones conductuales propias, puede enmascarar o justificar otro tipo de manifestaciones clínicas que pueden formar parte de otra patología y, por otro lado, la baja frecuencia de la asociación de cuadros psicóticos en el síndrome de Prader-Willi, que puede ocasionar que el clínico no tenga presente esta comorbilidad.

En este caso, un acontecimiento estresante en su entorno, que altera su rutina, hace aflorar unas complejas alteraciones conductuales que sobrepasan la tolerancia de su medio familiar y que conducen a un ingreso psiquiátrico. Durante los 21 días de ingreso hospitalario, y en las condiciones de observación y control que esto permite, se pone en evidencia la existencia de la clínica psicótica hasta entonces inadvertida, y por tanto no diagnosticada. En el transcurso del ingreso el paciente puede manifestar la existencia de alucinaciones auditivas de años de evolución y de una ideación delirante extravagante que explica las más recientes alteraciones conductuales. Es probable que manifestaciones conductuales previas fueran atribuidas a la clínica propia del SPW, cuando podían deberse al cuadro psicótico subyacente.

Otro aspecto relevante en este caso es la alta susceptibilidad del paciente a los efectos extrapiramidales de la Risperidona, a dosis muy bajas. Sin embargo la Olanzapina se ha mostrado eficaz en el control de la sintomatología psicótica con un bajo perfil de efectos secundarios.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Prader A, Labhart A, Willi H. Ein syndrom von adipositas, kleinwuchs, kryptorchismus und oligophrenie nech myotonicertigem zustand in neugeborenenalter. *Schweiz Med Wochenschr* 1956;86:1260-1.
2. Kaplan J, Fredrickson PA, Richardson JW. Sleep and breathing in patients with the Prader-Willi syndrome. *Mayo Clin Proc* 1991;66:1124-6.
3. Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY, Greenberg F. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatric* 1993;91:398-402.
4. Battaglia A, Gurrieri F, Bertini E, Bellacosa A, Pomponi MG, Paravatou-Petsotas M, et al. The inv dup (15) syndrome: A clinically recognizable syndrome with altered behavior, mental retardation and epilepsy. *Neurology* 1997;48:1081-6.
5. Cabezuelo-Huerta G, Frontera-Izquierdo P. El crecimiento somático en el diagnóstico precoz del síndrome de Prader-Labhart-Willi. *An Esp Pediatr* 1983; 18:33-7.
6. Schaedel R, Poole AE, Cassidy SB. Cephalometric analysis of the Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet* 1990;36:484-7.
7. Fieldstone A, Zipf WB, Schwartz HC, Bernston GG. Food preferences in Prader-Willi syndrome, normal Weight and obese controls. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:1046-52.
8. Richdale AL, Cotton S, Hibbit K. Sleep and behaviour disturbance in Prader-Willi Syndrome: a questionnaire study. *J Intellect Disabil Res* 1999;43:380-92.
9. Akefeldt A, Gilberg C. Behavior and personality characteristics of children and young adults with Prader-Willi syndrome: a controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:761-9.

10. Symons FJ, Butler MG, Sanders MD, Feure ID, Thompson T. Self-injurious behavior and Prader-Willi syndrome: Behavioral forms and body locations. *Am J Mental Retard* 1999;104:260-9.
11. Miller L, Angulo M, Price D, Taneja S. MR of the pituitary in patients with Prader-Willi syndrome: size determination and imaging findings. *Pediatr Radiol* 1996;26:43-7.
12. Swaab DF, Purba JS, Hofman MA. Alterations in the hypothalamic paraventricular nucleus and its oxytocin neurons in the Prader-Willi syndrome: a study of five cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:573-9.
13. Swaab DF. Prader-Willi syndrome and the hypothalamus. *Acta Paediatr Suppl* 1997;423:50-4.
14. Insel TR. A neurobiological basis of social attachment. *Am J Psychiatry* 1997;154:726-35.
15. Hashimoto T, Mori K, Yoneda Y, Yamaue T, Miyazaki M, Harada M, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of the brain in patients with Prader-Willi syndrome. *Pediatr Neurol* 1998;18:30-5.
16. Martin A, State M, Koenig K, Schultz R, Dykens EM, Cassidy SB, Leckman JF. Prader-Willi syndrome. *Am J Psychiatry* 1998;155:1265-73.
17. Dykens EM, Kasari C. Maladaptive behavior in children with Prader-Willi syndrome, Down syndrome and nonspecific mental retardation. *Am J Ment Retard* 1997;102:228-37.
18. Dykens EM, Leckman JF. Obsession and compulsions in Prader-Willi syndrome. *J Child Psychol Psychiatry* 1996;37:995-1002.
19. Dykens EM. Prader Willi syndrome: genetic, behavioral and treatment issues. *Child Adolesc Psychiatr Clin North Am* 1996;5:913-27.
20. Dykens EM. Prader Willi syndrome: Toward a behavioral phenotype. *Neurodevelopmental disorders: contributions to a new framework from the cognitive neurosciences*. En: Tager-Flusberg H, ed. Cambridge, Mass: MIT Press; ¿?
21. Beardsmore A, Dorman T, Cooper SA, Webb T. Affective psychosis and Prader-Willi Syndrome. *J Intellect Disabil Res* 1998;42:463-71.
22. Clarke DJ. Prader-Willi Syndrome and psychoses. *Br J Psychiatry* 1993;163:680-4.

Correspondencia:  
M. Pereda Bikandi  
Servicio de Psiquiatría  
Hospital de Guipúzcoa  
P.º Dr. Beguiristain, 115  
20014 San Sebastián