

**Braulio Girela Serrano (1), María Pilar Calvo Rivera (2), Óscar Herreros (3)**

(1) MIR de Psiquiatría, Hospital Santa Ana, Motril, Granada

(2) MIR de Psiquiatría, Complejo Hospitalario Universitario de Granada

(3) Psiquiatra Facultativo Especialista de Área, USMIJ, Complejo Hospitalario Universitario de Granada

*Comorbilidad psiquiátrica en el síndrome de Prader-Willi. A propósito de un caso de trastorno bipolar atípico*

*Psychiatric comorbidity in Prader-Willi syndrome. A case of atypical bipolar disorder*

---

**RESUMEN**

El síndrome de Prader-Willi (SPW) es un conocido trastorno del neurodesarrollo de origen genético secundario a la falta de expresión de los genes de la región 15q11-q13 del alelo de procedencia paterna, con una prevalencia estimada de 1:25000 nacimientos. Se caracteriza por la presencia de dismorfia, talla baja, hipogonadismo, sobrepeso, y un fenotipo conductual consistente en problemas de aprendizaje, retraso mental variable, rituales, estereotipias y comportamientos compulsivos, dermatilomanía, rabietas frecuentes, irritabilidad, e hiperfagia. El SPW también se asocia con un mayor riesgo de problemas psiquiátricos, entre los que destacan por su gravedad las psicosis y los trastornos afectivos.

Se presenta el caso clínico de un varón de 12 años afecto de SPW en el que aparece de forma brusca un cuadro psicótico atípico de carácter recurrente, discutiéndose tanto su filiación diagnóstica como la intervención terapéutica a la luz de la literatura científica publicada.

**Palabras clave:** Síndrome de Prader-Willi, Trastorno Bipolar, Psicosis Cicloide, Litio.

**ABSTRACT**

Prader-Willi syndrome (PWS) is a known neurodevelopmental genetic disorder secondary to lack of expression of the genes of the 15q11-q13 region

allele of paternal origin, with an estimated prevalence of 1:25000 births. It is characterized by the presence of dysmorphia, short stature, hypogonadism, overweight, and a behavioral phenotype with learning disabilities, mental retardation, rituals, stereotypies and compulsive behaviors, skin-picking, frequent tantrums, irritability, and hyperphagia. The SPW is also associated with an increased risk of psychiatric symptoms, most notably by its severity psychoses and affective disorders.

It is presented the case of a 12-years-old male diagnosed with SPW in which suddenly appears an atypical psychotic episode, discussing both its diagnosis and therapeutic intervention in the light of the published scientific literature.

**Keywords:** Prader-Willi syndrome, Bipolar Disorder, Cycloid Psychosis, Lithium

**INTRODUCCIÓN**

El síndrome de Prader-Willi (SPW) es un conocido (aunque raro por su frecuencia) trastorno del neurodesarrollo de origen genético secundario a la falta de expresión de los genes de la región 15q11-q13 del alelo de procedencia paterna por pérdida o inactivación, debido bien a una delección de novo en el cromosoma 15 paterno (q11-13) (70%), bien a una disomía uniparental materna (mUPD) del cromosoma 15 (25%) (con ambas copias de la región 15q11-q13 procedentes de la madre

e inactivadas), bien a defectos en la impronta génica o traslocaciones en la región PWS (5%). Dicha región se regula por un mecanismo de impronta (metilación) específica de los genes de procedencia materna, que los silencia. Así, la ausencia de la región paterna, ya sea por una deleción o por una impronta anormal que la inactive, bloquea la expresión de ambos alelos y determina la aparición del síndrome (1).

El SPW tiene una prevalencia estimada de 1:25000 nacimientos. Se caracteriza por la presencia de dismorfia, talla baja, hipogonadismo, sobrepeso desde los 2 años de edad, y un fenotipo conductual consistente en problemas de aprendizaje, retraso mental variable con un coeficiente intelectual promedio de 60 a 70, rituales, estereotipias y comportamientos compulsivos, dermatilomanía, rabietas frecuentes, irritabilidad, e hiperfagia (2). Las personas afectadas difieren en los síntomas presentados y en la gravedad de los mismos según la causa genética del SPW y la localización precisa y el tamaño de la deleción. Los comportamientos maladaptativos y la dermatilomanía son más comunes en las personas con deleción de la región paterna, pero la gravedad de compulsiones no es diferente entre los subtipos genéticos (3).

El SPW también se asocia con un mayor riesgo de problemas psiquiátricos (4,5), entre los que destacan por su gravedad las psicosis y los trastornos afectivos (desde depresión mayor hasta trastorno bipolar) (6). No obstante, los trastornos psiquiátricos que más frecuentemente se presentan en niños y adolescentes son los trastornos externalizantes (trastorno oposicionista-desafiante, TDAH, trastornos de la conducta), fobias específicas, la ansiedad por separación, y las compulsiones (sobre todo la acumulación o hoarding y los rituales relacionados con la higiene) (5).

Los individuos que presentan el subtipo genético mUPD son más propensos a desarrollar trastornos psiquiátricos (4), aunque hay diferencias sobre su prevalencia en los estudios realizados. Un amplio estudio (n=119) realizado en 2007 informa de una prevalencia del 65% en adultos con mUPD frente al 28% en adultos con deleción paterna (7). Más de la mitad estos pacientes adultos con síntomas psiquiátricos presentan trastornos psicóticos.

Dado que la mayoría de los estudios que describen los problemas psiquiátricos se han realizado en adultos con un amplio rango de edad, la presencia y progresión de los problemas psiquiátricos en la infancia en el SPW sigue siendo escasa. La edad de inicio de los trastornos

psicóticos varía en general entre los 13 y 19 años (6), aunque hay casos descritos en la literatura científica por debajo de estas edades (5).

## CASO CLÍNICO

### *Anamnesis*

Varón de 12 años de edad ingresado en el Servicio de Pediatría de un Hospital General por presentar un síndrome confusional agudo de instauración brusca, con febrícula, desorientación témporo-espacial y alteraciones comportamentales (momentos de decaimiento e hipersomnias que se alternan con periodos de irritabilidad y agitación psicomotriz, en rápida sucesión y varias veces al día), para despistaje inicial de encefalitis aguda, u otra etiología causal.

### *Antecedentes Personales Médicos*

Sin alergias medicamentosas conocidas.

Embarazo controlado, sin incidencias. Nacimiento a las 42 semanas mediante cesárea. Peso al nacer de 2.640 grs. Presentó hipotonía y falta de succión en el periodo neonatal, estableciéndose entonces una sospecha diagnóstica de Síndrome de Prader-Willi (SPW), que se confirma mediante estudio de genética molecular (se ignora la variante).

Intervenciones quirúrgicas: amigdalectomía, orquidopexia.

En tratamiento con somatostatina entre los 12 meses y los 8 años, cuando se suspende por presentar apnea obstructiva del sueño.

Obesidad mórbida (110 kg) en seguimiento por Endocrinología Pediátrica.

Síndrome de Apnea Obstructiva de Sueño en seguimiento por Neumología Pediátrica.

Seguimiento rutinario por Neurología Pediátrica.

### *Antecedentes Personales Psiquiátricos*

Seguimiento ambulatorio en la Unidad de Salud Mental Infanto-Juvenil (USMIJ) de referencia desde los 8 años por presentar un Trastorno del Neurodesarrollo secundario al SPW, con retraso mental leve, alteraciones comportamentales e impulsividad relacionadas con la hiperfagia (síntoma característico del SPW), baja tolerancia a la frustración, y un síndrome hiperquinético sintomático.

Tratamiento previo al ingreso: Lisdexanfetamina dimesilato 70 mgrs (desde hace un año, para el control

del síndrome hiperquinético, la hiperfagia, la baja tolerancia a la frustración y la impulsividad, bien tolerado y con buena respuesta), aripiprazol oral 15 mg 1-0-1 (como tratamiento sintomático para las alteraciones comportamentales, bien tolerado y con buena respuesta), y topiramato 50 mg 1/2-0-1/2 (pautado en Neuropediatria por la hiperfagia).

No existen antecedentes familiares psiquiátricos.

#### *Enfermedad Actual*

El paciente es llevado por su familia al Servicio de Urgencias de su Hospital General de referencia por un cuadro de inicio brusco caracterizado por febrícula, desorientación en tiempo y espacio, discurso incoherente, decaimiento del estado general, tendencia al sueño, inapetencia y adinamia que se alternan con crisis de agitación y auto/heteroagresividad, sin pérdida de conciencia acompañante ni alteraciones sensorio-perceptivas. Nunca antes había presentado episodios similares.

#### *Exploración Física*

Se procede al ingreso del paciente por el Servicio de Pediatría para estudio, filiación diagnóstica y tratamiento. A lo largo del mismo se realizan diversas pruebas complementarias:

- Tóxicos en orina: negativo
- Coprocultivo: negativo
- Serologías en sangre: negativas
- Tasas plasmáticas de topiramato: en rango infraterapéutico
- TAC craneal :sin hallazgos
- RM craneal: sin hallazgos
- EEG: normal

Tras una semana de ingreso, y ante la negatividad de las pruebas complementarias y la persistencia del cuadro motivo de ingreso sin cambios aparentes, se realiza desde Pediatría solicitud de Interconsulta con Psiquiatría.

#### *Exploración Psicopatológica*

En una primera exploración el paciente se encuentra parcialmente desorientado en tiempo y espacio, presenta una agitación psicomotriz episódica, sin desencadenantes aparentes y que cede espontáneamente, hipersomnias, irritabilidad, labilidad emocional con llanto fácil, y un discurso incoherente por momentos. Persiste la alternancia, en rápida sucesión y varias veces al día, de

episodios de decaimiento e hipersomnias con episodios de irritabilidad a agitación psicomotriz. Sin alteraciones sensorio-perceptivas aparentes.

Tras dicha valoración del paciente, se recomienda iniciar tratamiento psicofarmacológico sintomático con olanzapina (10 mg cada 12 hrs.) más midazolam nasal de rescate, con el que se obtiene una respuesta parcial. Se recomienda igualmente proseguir despistaje somático.

En los 4 días posteriores persiste el cuadro sin apenas cambios, pero tras estos se produce una remisión completa del mismo en 48 horas, procediéndose desde Pediatría al alta hospitalaria del paciente para continuar el estudio diagnóstico de forma ambulatoria (sin otro diagnóstico más allá de su ya conocido SPW).

Tratamiento al alta: aripiprazol oral 10 mg 1-0-1; olanzapina 10 mg 0-0-1; topiramato 50 mg 1-0-1.

Tras el alta se integra al paciente en el Hospital de Día de la USM-IJ con asistencia diaria para observación, y tras una semana (la semana que sigue al alta) sin cambios, se decide su alta del mismo para reincorporarse a su centro escolar y seguir control ambulatorio.

#### *Evolución*

Aproximadamente un mes tras el alta, la familia vuelve a consultar por la reaparición brusca de cuadros de mareo (con giro de objetos), con conciencia conservada y decaimiento posterior, tras los cuales el paciente se queda con los ojos cerrados y somnoliento. Se despierta agresivo y con conductas inhabituales en él, hiperfagia mucho mayor de lo habitual, confusión témporo-espacial, no reconocimiento de familiares cercanos, discurso incoherente e importante agresividad. La duración total del episodio es de 7-10 días, y es de inicio y fin bruscos y aparentemente espontáneos, sin desencadenantes, ni cambios a los que se pueda atribuir la remisión. Dicho episodio se repite, con iguales características clínicas, con una periodicidad mensual. Desde la consulta ambulatoria de Neuropediatria se descarta etiología neurológica tras repetir EEG y RMN sin cambios (ambas pruebas normales).

Tras la conclusión del despistaje somático desde Pediatría, y ante la persistencia sin cambios de estos episodios, se decide en la USM-IJ tras un tercer episodio añadir a su tratamiento psicofarmacológico (aripiprazol oral 10 mg 1-0-1; olanzapina 10 mg 0-0-1; topiramato 50 mg 1-0-1) Carbonato de Litio 400 mgr. (inicialmente 1/2-0-1/2), con buena tolerancia. Tras la introducción del

litio el paciente presenta un nuevo episodio como los ya descritos, si bien su madre lo percibe como menos intenso y más breve que los anteriores, decidiéndose entonces incrementar la dosis de Litio 400 mg a 1-0-1. Tras dicho incremento, en el momento actual, el paciente se encuentra estable y asintomático, sin presentar recurrencias durante los últimos 3 meses.

Aunque es pronto para confirmar de forma definitiva la estabilización del paciente, podemos considerar esta evolución como favorable, puesto que previo a la introducción del litio los episodios se habían presentado indefectiblemente con una periodicidad mensual durante cuatro meses consecutivos. En la actualidad se ha procedido ya a la retirada de la olanzapina, y se valora la posibilidad a medio plazo de iniciar la reducción del aripiprazol y reintroducir la lisdexanfetamina.

#### Diagnóstico

- Síndrome de Prader-Willi.
- Trastorno Bipolar atípico (psicosis cicloide).

#### Tratamiento actual

Aripiprazol oral 10 mg 1-0-1  
Topiramato 50 mg 1-0-1  
Litio Carbonato 400 1-0-1

## DISCUSIÓN

En los pacientes con la variante mUPD del SPW, el Trastorno Bipolar tiene características atípicas (8), presentándose los episodios agudos con síntomas confusionales y remitiendo en pocos días. Esta atipicidad ha llevado a la más ajustada denominación de Psicosis Cicloides (8,9).

El término de Psicosis Cicloides se ha usado en los últimos años para describir episodios psicóticos usualmente agudos y transitorios, con síntomas muy cambiantes en días o incluso horas, y habitualmente con restitutio ad integrum. Se usa sobre todo para denominar psicosis sustancialmente diferentes a las esquizofrenias o los trastornos bipolares en tanto en cuanto tienen causas somáticas reconocibles (síndromes como el Prader-Willi o el Kleine-Levin, psicosis post-ictales o post-migrañas, etc.), y sus episodios agudos duran días a lo sumo (9).

Los episodios psicóticos presentan frecuentemente síntomas confusionales (de los que se deriva la mayor dificultad diagnóstica), síntomas psicóticos (delirios y alucinaciones), lenguaje incoherente o difícil de

entender, agitación, insomnio, y alteraciones de la conducta, todo ello de inicio agudo y abrupto. Y, como ya se ha mencionado, se ha descrito en el SPW una mayor vulnerabilidad para desarrollar episodios de este tipo desde el inicio de la adolescencia. Si bien su tratamiento farmacológico es aún controvertido, puesto que se basa mayormente en los resultados obtenidos en series de casos, parece que los psicofármacos eutimizantes, como el Litio, se postulan como primera línea (10), lo que inicialmente parece confirmarse en nuestro caso.

Una de las herramientas principales para la identificación temprana de los trastornos psiquiátricos entre pacientes con SPW es vigilar los cambios en los patrones de comportamiento de los pacientes, ya que la existencia de un deterioro o aparición de un nuevo comportamiento en un paciente puede sugerirnos la presencia de un trastorno psiquiátrico subyacente (11). Con el fin de prevenir recaídas de los síntomas psicóticos en fase pre-psicótica, especialmente en caso de aumento de peso, es necesario la realización de revisiones periódicas y reajustes del tratamiento farmacológico (12).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Buiting K. Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome. *Am J Med Genet C: Semin Med Genet* 2010; 154C: 365-76.
2. Dykens EM, Lee E, Roof E. Prader-Willi syndrome and autism spectrum disorders: an evolving story. *J Neurodev Disord* 2011; 3: 225-237.
3. Dyckens EM, Cassidy SB, King BH. Maladaptive behavior differences in Prader-Willi syndrome due to paternal deletion versus maternal uniparental disomy. *Am J Ment Retard* 1999; 104: 67-77.
4. Sinnema M, Boer H, Collin P, Maaskant MA, van Roozendaal KE, Schrandt-Stumpel CT, Curfs LM. Psychiatric illness in a cohort of adults with Prader-Willi syndrome. *Res Dev Disabil* 2011; 32: 1729-35.
5. Lo ST, Collin PJ, Hokken-Koelega AC. Psychiatric disorders in children with Prader-Willi syndrome. Results of a 2-year longitudinal study. *Am J Med Genet A* 2015; 167A: 983-91.
6. Vogels A, Matthijs G, Legius E, Devriendt K, Fryns JP. Chromosome 15 maternal uniparental disomy and psychosis in Prader-Willi syndrome. *J Med Genet* 2003; 40: 72-73.
7. Soni S, Whittington J, Holland A, et al. The course

- and outcome of psychiatric illness in people with Prader–Willi syndrome: implications for management and treatment. *J Intellect Disabil Res* 2007; 51: 32-42.
8. Williams J, Hill PA. *Handbook for the assessment of children's behaviours*. Oxford: Wiley-Blackwell; 2012.
  9. Peralta V, Cuesta MJ. Cycloid psychosis. *Int Rev Psychiatry* 2005; 17: 53-62.
  10. Verhoeven WM, Curfs LM, Tuinier S. Prader-Willi syndrome and cycloid psychoses. *J Intellect Disabil Res* 1998; 42: 455-62.
  11. Goldstone A, Holland A, Hauffa B, Hokken-Koelega A, Tauber M. Recommendations for the diagnosis and management of Prader–Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4183-97.
  12. Benarroch F, Hirsch HJ, Genstil L, Landau YE, Gross-Tsur V. Prader–Willi syndrome: medical prevention and behavioral challenges. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2007; 16: 695-708.