

Hallazgos polisomnográficos en niños con síndrome de Prader-Willi

Tania Margarita Silva-Cruz,* Gabriel Eugenio Cruz-Zorrilla,† Alejandro Alejandro-García,* María del Carmen Cano-Salas,* Martha Guadalupe Torres-Fraga,* José Luis Carrillo-Alduenda* 

*Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México;

†Clínica Somnoscan, San Pedro Garza, García, Nuevo León, México.

RESUMEN. Antecedentes: El síndrome de Prader-Willi es un desorden genético con múltiples factores de riesgo para desarrollar trastornos respiratorios del dormir. El objetivo del trabajo es describir los hallazgos polisomnográficos de niños con síndrome de Prader-Willi atendidos en la Clínica de Trastornos Respiratorios del Sueño del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México.

Material y métodos: Se revisaron registros clínicos del 01/enero/2005 al 31/diciembre/2015. Se incluyeron menores de 18 años de edad, con diagnóstico genético de síndrome de Prader-Willi, estudiados por polisomnografía nocturna. Se eliminaron polisomnografías con tiempo total de sueño menor a cuatro horas y/o eficiencia de sueño menor a 70%. **Resultados:** Se identificaron 4 niños, la mayoría en la adolescencia, todos con obesidad y múltiples comorbilidades. Tres pacientes cumplieron criterio de algún trastorno respiratorio del dormir. Así, 1 presentó hipoventilación durante el sueño, 1 hipoventilación durante el sueño + apnea obstructiva y un tercero con apnea central. **Conclusiones:** Los trastornos respiratorios del dormir son altamente frecuentes entre los paciente con síndrome de Prader-Willi, el trastorno más frecuente fue el síndrome de hipoventilación durante el sueño.

Palabras clave: Síndrome de Prader-Willi, hipoventilación, apnea del sueño.

Polysomnographic findings in children with Prader-Willi syndrome

ABSTRACT. Background: Prader-Willi syndrome (PWS) is a genetic disorder with multiple risk factors to develop sleep disorders of breathing (SDB). The aim of the study is to describe the polysomnographic findings of children with PWS treated at the Respiratory Sleep Disorders Clinic INER. **Material and methods:** Clinical records were reviewed from January 01, 2005 to December 31, 2015. Children under 18 years of age with genetic diagnosis of PWS studied by nocturnal polysomnography were included. Polysomnograms were eliminated with total sleep time less than 4 hours and/or sleep efficiency less than 70%. **Results:** Four children were identified, mostly in adolescence, all with obesity and multiple comorbidities. Three patients met the criterion of some SDB, 1 had hypoventilation during sleep, 1 hypoventilation during sleep + obstructive apnea and another with central apnea. **Conclusions:** The SDB are highly frequent among patients with PWS, the most frequent disorder was hypoventilation syndrome during sleep.

Key words: Prader-Willi syndrome, hypoventilation, sleep apnea.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Prader-Willi o síndrome de Prader-Willi-Labhart (SPW) es un desorden genético multisistémico descrito por primera vez por Prader *et al.* en 1956;¹ es causado por una alteración del cromosoma 15 q11-q13 y clínicamente se caracteriza por obesidad, hipotonía

muscular, hipogonadismo, disfunción hipotalámica y retraso psicomotor. Afecta a 1 de cada 10,000 a 30,000 nacidos vivos, por lo que se estima que existen entre 350,000 a 400,000 individuos con este padecimiento a nivel mundial.²

Los pacientes con SPW comúnmente tienen trastornos del sueño asociados en especial con trastornos respiratorios del dormir (TRD). La obesidad les condiciona síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), mientras que la hipotonía muscular puede ocasionar hipoxemia e hipoventilación relacionada al sueño. En México se desconoce la prevalencia de este padecimiento y sus consecuencias.

Autor para correspondencia:

José Luis Carrillo Alduenda, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México.
Correo electrónico: jl.carrillo14@hotmail.com

Trabajo recibido: 29-I-2018; aceptado: 23-II-2018

El objetivo del presente trabajo es describir los hallazgos polisomnográficos de niños con SPW atendidos en la Clínica de Trastornos Respiratorios del Sueño del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) Ismael Cosío Villegas de la Ciudad de México.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio fue aprobado por los comités de Ciencia y Bioética en investigación institucional con número C04-18. Se revisaron los registros de la Clínica de Trastornos Respiratorios del Sueño del INER desde el 01 enero 2005 hasta el 31 de diciembre 2015. Se incluyeron niños menores de 18 años de edad, con diagnóstico genético de SPW, estudiados por polisomnografía (PSG) nocturna. El montaje utilizado en el servicio incluye electroencefalograma (F_4M_1 , C_4M_1 y O_2M_1), electrooculograma bilateral, electromiografía de mentón, electromiografía tibial anterior, flujo respiratorio por cánula de presión nasal, flujo respiratorio por sensor térmico oro-nasal, CO_2 exhalado, ronquido, electrocardiograma (DII), esfuerzo inspiratorio por movimiento en tórax y abdomen (pletismografía por inductancia) y pulsioximetría. Todas las PSG se calificaron siguiendo las recomendaciones de la Academia Americana de Medicina del Sueño vigentes.³ Se excluyeron a los niños con sospecha o diagnóstico clínico de SPW y aquellos que fueron estudiados con poligrafía respiratoria o

monitor simplificado. Se eliminaron aquellos registros con un tiempo total de sueño inferior a 4 horas y/o con eficiencia de sueño menor al 70%. Del expediente se extrajeron variables sociodemográficas, arquitectura de sueño, eventos respiratorios y tratamiento con presión positiva. La obesidad se definió como un índice de masa corporal $\geq P95$ esperado para la edad y género, de acuerdo a las curvas de la Organización Mundial de la Salud y/o un Z Score ≥ 2 .⁴ Los diagnósticos de los TRD se realizaron de acuerdo con los criterios de la Tercera Clasificación Internacional de los Trastornos de Sueño.⁵ La hipoventilación durante el sueño se definió como la elevación de por lo menos 10 mmHg del EtCO₂ por arriba de la medición basal con el paciente en reposo, supino y despierto con un pico máximo ≥ 45 mmHg (ajustado para la altitud de la Ciudad de México). Las variables se expresaron de acuerdo a su tipo y distribución. Se empleó estadística descriptiva.

RESULTADOS

Cuatro niños cumplieron los criterios de inclusión y exclusión, no se eliminó a ningún caso, la mayoría en la adolescencia y todos con obesidad, sus características generales y comorbilidades se presentan en las tablas 1 y 2.

De las 4 PSG, 2 se hicieron bajo el formato de noche basal y 2 en noche dividida, la eficiencia de sueño fue

Tabla 1. Características generales de los pacientes.

	Género	Edad	Edad Dx SPW	Peso	Talla	IMC	Z Score	Obesidad
Paciente 1	H	11	11	72	1.36	38.9	2.65	Sí
Paciente 2	M	10	9	45	1.3	26.6	2	Sí
Paciente 3	H	5	S/D	28	1.12	22.3	2.68	Sí
Paciente 4	M	11	6	55	1.33	31	2.26	Sí

Abreviaturas: Dx SPW = diagnóstico del síndrome de Prader-Willi, H = hombre, IMC = índice de masa corporal (peso/talla²), M = mujer, S/D = sin datos.

Tabla 2. Comorbilidades.

	Hipertrofia amigdalina	Retrognatia	Comorbilidades
Paciente 1	No	No	Hipotonía muscular, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia tricuspídea, diabetes mellitus insulino dependiente, hipertensión arterial pulmonar
Paciente 2	Sí	No	Hipotonía muscular
Paciente 3	No	Sí	Hipotonía muscular, hipotiroidismo congénito (en tratamiento), comunicación interauricular, hipertensión arterial pulmonar, hipoplasia de cuerpo calloso
Paciente 4	No	No	Hipotonía muscular

buenas; en general, se observó un incremento en sueño superficial; es decir, en las fases 1 y 2 de sueño de no movimientos oculares rápidos (N1 y N2), sueño profundo conservado o fase 3 de sueño de no movimientos oculares rápidos (N3) y disminución de sueño R (sueño de movimientos oculares rápidos [MOR]), (tabla 3).

Los pacientes 1, 2 y 3 cumplieron criterio diagnóstico de algún TRD, la frecuencia fue de 75%, el trastorno más frecuente fue hipoventilación durante el sueño, diagnosticado en 2 de los 4 pacientes (frecuencia de 50%), sólo los pacientes 1 y 3 recibieron tratamiento con un dispositivo de presión positiva. Los hallazgos de eventos respiratorios, diagnósticos y tratamientos se detallan en la tabla 4.

DISCUSIÓN

Existen pocos estudios clínicos en la edad pediátrica en los que se investigue la asociación entre el SPW y los trastornos del sueño, la mayoría de estos estudios son en pacientes adultos y usualmente con número de pacientes reducido. De la información desprendida de este artículo, destaca que se refieren muy pocos niños con SPW para PSG a la Clínica de Trastornos Respiratorios del Sueño del INER. Así, en 10 años de registros,

sólo se localizaron 4 casos que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión. Este estudio, además, expone la alta frecuencia de los TRD en esta población.

La arquitectura de sueño ya ha sido evaluada con anterioridad en niños con SPW. En un estudio con 30 pacientes diseñado para evaluar el impacto de la terapia con hormona de crecimiento sobre la arquitectura de sueño, Verrillo *et al.* reportaron una disminución en sueño N2 y sueño R.⁶ Estos datos coinciden parcialmente con nuestros hallazgos, pues nuestros pacientes mostraron un incremento en el sueño superficial (N1 + N2) más una disminución de sueño R; esta diferencia está explicada por la alta frecuencia de TRD en nuestros sujetos, lo cual puede modificar la macro y microarquitectura de sueño.

El TRD más frecuente en nuestros pacientes fue la hipoventilación durante el sueño; sin embargo, este hallazgo es diferente a otras series. Khayat *et al.*, en un estudio retrospectivo longitudinal de 28 niños con SPW con mediana de edad 0.9 años (intervalo intercuartilar 0.5 a 1.1), reportaron síndrome de apnea central en 15 casos (53%) y ninguna hipoventilación; aunque, el índice de apnea central disminuyó con el paso del tiempo de 6.6 h⁻¹ a 2.3 h⁻¹ en 2 años de seguimiento, esta discrepancia puede explicarse por las diferencias de

Tabla 3. Arquitectura de sueño.

	Formato PSG	Eficiencia de sueño %	Latencia a sueño N (minutos)	Latencia a sueño R (minutos)	N1 % TST	N2 % TST	N3 % TST	R % TST
Paciente 1	Dividido	81.2	0.5	70	40.4	22.2	16	21.4
Paciente 2	Basal	89.3	2	161	5.5	54.9	26.9	12.7
Paciente 3	Dividido	84.1	10	60.5	4.1	22.3	57.7	15.9
Paciente 4	Basal	94.9	3	59	21.2	35.5	19.2	24.1

Abreviaturas: N = sueño de no movimientos oculares rápidos, PSG= polisomnografía, R = sueño de movimientos oculares rápidos, TST = tiempo total de sueño.

Tabla 4. Eventos respiratorios, diagnóstico polisomnográficos y tratamiento.

	IAH	IAO	IAC	SpO ₂ promedio	EtCO ₂ máx	Diagnósticos	Tratamiento
Paciente 1	0	0	0	64.3	55	Síndrome de hipoventilación durante el sueño	VMNI + oxígeno
Paciente 2	37.8	12.8	25	83	45	Síndrome de apnea central del sueño	No
Paciente 3	6.8	5.8	1	90	49.9	Síndrome de apnea obstructiva del sueño + síndrome de hipoventilación durante el sueño	VMNI
Paciente 4	0.4	0	0.4	91	41	Sin trastornos respiratorios del dormir	No

Abreviaturas: EtCO₂ = CO₂ exhalado, IAC = índice de apnea central, IAH = índice de apnea hipopnea, IAO = índice de apnea obstructiva, VMNI = ventilación mecánica no invasiva.

edad entre los sujetos incluidos. En nuestros estudios, los pacientes fueron en su mayoría adolescentes vs. los lactantes incluidos en este estudio; y es este factor de riesgo (la edad) el más importante para presentar apneas centrales.⁷

La prevalencia de apneas obstrutivas entre pacientes con SPW es variable dependiendo de la serie reportada, pero siempre por arriba del 1-2% descrita en población abierta pediátrica⁸ y del 37% reportada en niños obesos.⁹ Casi siempre se presenta después de los 2 años de edad, momento en el cual el niño con SPW pasa de un período de falla en el crecimiento y baja ingesta alimentaria (atribuida a debilidad de los músculos masticadores) a una etapa de hiperfagia y su consecuente obesidad (secundaria a alteraciones del control apetito-saciedad). En una revisión sistemática que incluyó 224 niños con SPW diagnosticados por PSG, se encontró una prevalencia de SAOS del 80% no asociada a la edad (la prevalencia en el grupo de edad entre 7 y 14 años fue del 76%).¹⁰

En el presente estudio sólo se encontró un caso con SAOS y con un índice de apnea hipopnea leve-moderado, a pesar de que todos los pacientes tuvieron obesidad. Esta ausencia de correlación entre el índice de masa corporal y el índice de apnea hipopnea ya se ha reportado con anterioridad y sugiere que la hipotonía muscular de la vía aérea superior, las alteraciones musculoesqueléticas y las endocrinopatías podrían ser la causa de estos eventos obstrutivos;^{11,12} cabe destacar que este paciente con SPW + SAOS era el único con hipotiroidismo, y este último representa un factor de riesgo independiente e importante para desarrollar SAOS en esta población.¹³

Los síndromes de hipovenitilación, que representan el hallazgo más frecuente en esta serie de casos, han sido poco descritos en los pacientes con SPW, algunos pacientes incluso cumplen criterio diagnóstico de hipovenitilación central de inicio tardío con disfunción hipotalámica;⁵ la hipovenitilación durante el sueño en este grupo de pacientes es de origen multifactorial. Sin embargo, además de la obesidad y el SAOS, parece que son otros factores como hipotonía muscular, alteraciones musculoesqueléticas, una respuesta alterada a la hipercapnia¹⁴ y la disfunción hipotalámica los generadores de esta alteración; en especial, la disfunción hipotalámica podría alterar la secreción de hipocretinas y disminuir el impulso ventilatorio, generando así hipovenitilación central.¹⁵

En relación al tratamiento con presión positiva, 2 de nuestros pacientes recibieron un dispositivo de ventilación mecánica no invasiva (VMNI) para tratar primordialmente el síndrome de hipovenitilación durante el sueño (uno de ellos presentó SAOS concomitante). Si bien no

es fácil iniciar este tipo de terapias, el buen apego a largo plazo es posible.¹⁶ El tratamiento de los TRD en presencia de SPW es variable, dependiendo de los recursos de cada centro. Con respecto a apneas centrales, la conducta generalizada es oxígeno nocturno¹⁷ y vigilancia, y algunos centros proponen adenoamigdalectomía como tratamiento de las apneas obstrutivas,¹⁸ pero la prevalencia de SAOS residual es del 41%.¹⁰

Las limitaciones del estudio son el reducido número de pacientes y desconocer si se encontraban bajo tratamiento de reemplazo con hormona de crecimiento, la cual puede modificar la evolución de los TRD.¹⁹ No obstante, en todos los casos se utilizó el estándar de diagnóstico tanto para el SPW como para la evaluación del sueño, lo cual nos da información confiable de la asociación entre los dos trastornos.

CONCLUSIONES

Los trastornos respiratorios del dormir son altamente frecuentes entre los paciente con SPW que son referidos a la Clínica de Trastornos Respiratorios del Dormir del INER, el trastorno más frecuente fue el síndrome de hipovenitilación durante el sueño y el tratamiento más utilizado fue VMNI.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

- Prader A, Labhart A, Willi H. *Ein Syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptorchismus und Oligophrenie nach myotonieartigem Zustand im neugeborenenalter*. Schweiz Med Wochenschr 1956;86:1260-1261.
- Butler M, Hanchett J, Thompson T. *Clinical findings and natural history of Prader-Willi syndrome*. In: Butler M, Phillips L, Whitman B, editors. *Management of Prader-Willi syndrome*. USA: Springer Verlag New York; 2006. p. 3-48.
- Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, Quan S. *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology, and technical specifications*. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
- Centro Nacional de Estadísticas de Salud en colaboración con el Centro Nacional para la Prevención de Enfermedades Crónicas y Promoción (2000). Fecha de consulta: 28 de enero, 2018. Accesible en: <http://www.cdc.gov/growthcharts>.
- American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders*. 3rd ed. Darien IL. USA: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
- Verrillo E, Bruni O, Franco P, et al. *Analysis of NREM sleep in children with Prader-Willi syndrome and the effect of*

- growth hormone treatment.* Sleep Med 2009;10(6):646-650. doi: 10.1016/j.sleep.2008.07.001.
- 7. Khayat A, Narang I, Bin-Hasan S, Amin R, Al-Saleh S. *Longitudinal evaluation of sleep disordered breathing in infants with Prader-Willi syndrome.* Arch Dis Child 2017;102(7):638-642. doi: 10.1136/archdischild-2016-311298.
 - 8. Bonuck KA, Chervin RD, Cole TJ, et al. *Prevalence and persistence of sleep disordered breathing symptoms in young children: year a 6-population-based cohort study.* Sleep 2011;34(7):875-884. doi: 10.5665/SLEEP.1118.
 - 9. Bin-Hasan S, Katz S, Nugent Z, et al. *Prevalence of obstructive sleep apnea among obese toddlers and preschool children.* Sleep Breath 2018;22(2):511-515. doi: 10.1007/s11325-017-1576-4.
 - 10. Sedky K, Bennett DS, Pumariega A. *Prader Willi syndrome and obstructive sleep apnea: co-occurrence in the pediatric population.* J Clin Sleep Med 2014;10(4):403-409. doi: 10.5664/jcsm.3616.
 - 11. Pavone M, Caldarelli V, Khirani S, et al. *Sleep disordered breathing in patients with Prader-Willi syndrome: A multicenter study.* Pediatr Pulmonol 2015;50(12):1354-1359. doi: 10.1002/ppul.23177.
 - 12. Giordano L, Toma S, Palonta F, et al. *Obstructive sleep apnea in Prader-Willi syndrome: risks and advantages of adenotonsillectomy.* Pediatr Med Chir 2015;37(2):pmc.2015.107. doi: 10.4081/pmc.2015.107.
 - 13. 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(5):E92.
 - 14. Arens R, Gozal D, Omlin KJ, et al. *Hypoxic and hypercapnic ventilatory responses in Prader-Willi syndrome.* J Appl Physiol 1994;77(5):2224-2230.
 - 15. Nevsimalova S, Vankova J, Stepanova I, Seemanova E, Mignot E, Nishino S. *Hypocretin deficiency in Prader-Willi syndrome.* Eur J Neurol 2005;12(1):70-72.
 - 16. Doshi A, Udwadia Z. *Prader-Willi syndrome with sleep disordered breathing: effect of two years nocturnal CPAP.* Indian J Chest Dis Allied Sci 2001;43(1):51-53.
 - 17. Urquhart DS, Gulliver T, Williams G, Harris MA, Nyunt O, Suresh S. *Central sleep-disordered breathing and the effects of oxygen therapy in infants with Prader-Willi syndrome.* Arch Dis Child 2013;98(8):592-595. doi: 10.1136/archdischild-2012-303441.
 - 18. Pavone M, Caldarelli V, Khirani S, et al. *Sleep disordered breathing in patients with Prader-Willi syndrome: A multicenter study.* Pediatr Pulmonol 2015;50(12):1354-1359. doi: 10.1002/ppul.23177.
 - 19. Berini J, Spica Russotto V, Castelnovo P, et al. *Growth hormone therapy and respiratory disorders: long-term follow-up in PWS children.* J Clin Endocrinol Metab 2013;98(9):E1516-1523. doi: 10.1210/jc.2013-1831.