

ABORDAJE INTEGRAL DEL SÍNDROME DE PRADER WILLI EN LA EDAD ADULTA

J. SOLÀ¹, G. GIMÉNEZ-PEREZ²

¹*Servicio de Medicina Interna y* ²*Unidad de Diabetes, Endocrinología y Nutrición. Hospital de Sabadell. Institut Parc Taulí. Universitat Autònoma de Barcelona.*

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Prader-Willi (SPW) es una alteración genética no hereditaria poco frecuente, con una incidencia aproximada de entre 1:15.000¹ y 1:25.000² recién nacidos vivos, que ocasiona una afectación multisistémica, con manifestaciones físicas y mentales, caracterizadas por disminución de la actividad fetal, obesidad, hipotonía muscular, talla baja, manos y pies pequeños, hipogonadismo hipogonadotrófico, retraso mental y alteraciones del comportamiento. El síndrome fue descrito inicialmente por J. L. Down en 1887 en una paciente a la que diagnosticó de “polisarcia”. Posteriormente Prader, Labhart y Willi en 1956 describieron otros nueve casos y dieron nombre al síndrome³.

Ha sido en los últimos 25 años en los que se ha producido un progreso remarcable en la comprensión del SPW. Se ha reconocido el amplio espectro de sus manifestaciones clínicas y de su historia natural, se han establecido y validado sus criterios diagnósticos⁴, se han desarrollado tratamientos como la hormona de crecimiento y psicofármacos que han mejorado la calidad de vida de los pacientes con SPW, y se han identificado las bases genéticas del síndrome. En 1980 Ledbetter descubrió la existencia de una microdelección de la región 15q11-q13^{5,6}, y tres años más tarde Butler y Nicholls observan el fenómeno de impronta genómica en los pacientes con SPW⁷. La alteración

genética condiciona una disfunción hipotalámica⁸ que es la responsable del complejo cuadro clínico que caracteriza a este síndrome.

El SPW se caracteriza por un retraso mental leve o moderado que condiciona el rendimiento escolar y laboral así como el grado de autonomía de cada paciente. Durante la etapa fetal y de lactancia cursa con hipotonía que se manifiesta por la disminución de los movimientos fetales, alteraciones del parto y dificultades en la alimentación. A esta edad también se manifiesta un hipogonadismo con criptorquidia e hipoplasia de genitales. Durante la infancia se manifiesta la hiperfagia característica del SPW, y se inicia la obesidad y el retraso de crecimiento, así como los trastornos respiratorios y de somnolencia, y los trastornos de conducta.

Mientras ha aumentado mucho el conocimiento y manejo de los niños con SPW, se conoce mucho menos la evolución del síndrome en el adulto. En este artículo abordaremos de una forma integral el SPW en la edad adulta, afrontando los principales retos de su manejo: la obesidad como principal causa de movilidad y mortalidad en el adulto con SPW, las anomalías del sueño y los trastornos respiratorios tan frecuentes en los pacientes con SPW y su abordaje terapéutico, el hipogonadismo y los trastornos hipotalámicos con sus consecuencias, y los trastornos psicológicos y de comportamiento que tanto inciden en la calidad de vida de los pacientes con SPW.

GENÉTICA EN EL SPW

El SPW es una enfermedad genética compleja causada por diferentes mecanismos genéticos que resultan en la ausencia física o funcional de genes que se expresan sólo a partir del cromosoma 15 paterno, y que no pueden ser complementados al estar estos mismos genes silenciados en el cromosoma 15 materno. Esta misma delección también causa otra enfermedad genética, el síndrome de Angelman, con la diferencia que en este caso la delección se produce en el cromosoma 15 materno. Los mecanismos genéticos responsables del SPW son:

Delección paterna de la región 15q11-q13

Es la alteración cromosómica más frecuente, observándose en el 70% de los pacientes con SPW. Implica la pérdida en el cromosoma 15 paterno de un fragmento de ADN de 4 Mb que contiene genes responsables del SPW. Ocurre de novo en la línea germinal masculina y no tiene origen hereditario.

Disomía uniparental materna

Se observa en un 20-25% de pacientes con SPW. Fue demostrada por Nicholls et al. en 1989 al estudiar casos de SPW en los que no había una evidencia citológica de delección⁹. Implica la herencia de dos cromosomas 15 de la madre y ninguno del padre. Ocurre por error en el reparto de cromosomas durante la división celular, y puede ser debida a varios mecanismos: **1) Corrección de una trisomía 15:** Este mecanismo fue confirmado por Purvis-Smith et al. en 1992¹⁰. Un oocito femenino con dos cromosomas 15 fecundado por un espermatozoide normal que produce un cigoto con trisomía 15, corregida por una no-disyunción mitótica. Si se produce la pérdida del cromosoma 15 de origen paterno, en un tercio de los casos, se manifestará

como un SPW por disomía uniparental materna, mientras que en los otros dos tercios resultará un embrión normal. **2) Corrección de una monosomía 15:** Un error de no-disyunción meiótica en la línea germinal masculina produciría un espermatozoide nulisómico (sin cromosoma 15), que fecundado por un oocito normal produce un cigoto monosómico con sólo el cromosoma 15 materno. Es un cigoto no viable, pero la duplicación mitótica del cromosoma 15 materno causaría la disomía uniparental materna, dando lugar al SPW. **3) Complementación gamética:** Es el mecanismo más infrecuente. Descrita por primera vez por Park et al.¹¹ en 1998. Se produciría por la no-disyunción simultánea del cromosoma 15 en ambos progenitores, con la fecundación de un oocito disómico por parte de un espermatozoide nulisómico, formándose un cigoto con dos cromosomas 15 maternos, desarrollándose un feto con SPW por disomía uniparental materna.

Defecto de impronta

Se observa sólo en un 1% de pacientes con SPW. Es la consecuencia de la herencia de un cromosoma 15 paterno con impronta materna. Ocurre por un error en el mecanismo de cambio de impronta materna a paterna en la línea germinal masculina. Impide que se expresen genes que deberían haberse activado en la región SPW¹².

DIAGNÓSTICO

Hasta hace poco, el diagnóstico del SPW se basaba en los hallazgos clínicos del síndrome. Los primeros criterios diagnósticos se propusieron en 1981 basándose en la prevalencia de síntomas reportados por los padres de aproximadamente 100 pacientes con SPW¹³. En 1993, expertos en el SPW

propusieron unos criterios diagnósticos divididos en tres categorías: criterios mayores, criterios menores y hallazgos de soporte, que daban lugar a un sistema de puntuación en la que se otorga un punto para cada uno de los criterios mayores y medio punto para los menores (Tabla 1). Debido a que los síntomas del SPW cambian dramáticamente con la edad, se estableció un score para cada grupo de edad. Hasta los 3 años de edad se necesitan 5 puntos para el diagnóstico, de los que 4 deben ser por criterios mayores. A partir de los 3 años se necesitan 8 puntos, debiendo corresponder 5 de ellos a criterios mayores⁴. En la actualidad, el diagnóstico genético es ampliamente accesible, lo cual ha modificado el valor de los criterios clínicos en el diagnóstico del SPW, habiéndose establecido unos criterios de sospecha que obligan al despistaje del SPW mediante estudio genético⁴. (Tabla 2)

La estrategia diagnóstica en lo referente al estudio genético de los pacientes con sospecha clínica de SPW (algoritmo 1) se basaría en hacer un cariotipo para reconocer reorganizaciones cromosómicas y un estudio de metilación como test inicial de screening, dado que tiene la ventaja de detectar la mayoría de defectos moleculares involucrados en el SPW (delecciones, disomía uniparental y defectos de impronta), pero no permite diferenciar entre estas etiologías^{14,15}. Si el test de metilación es normal se descartaría el SPW, y si está alterado se debe realizar una técnica de hibridación in situ fluorescente (FISH) empleando sondas específicas¹⁶. En los casos en que no se observa una delección en el FISH se realizará el análisis de microsatélites. Esta técnica permite diferenciar si ambos cromosomas provienen del mismo origen parental (disomía uniparental materna), o si su origen es biparental (defecto de impronta por exclusión)¹⁷.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL SPW EN EL ADULTO:

FENOTIPO

Los pacientes con SPW tienen un fenotipo característico, con una frente estrecha (con diámetro bifrontal disminuido)¹⁸, ojos ovalados con inclinación antimongoloide, epicantus y estrabismo¹⁹, micrognatia, labio superior delgado, saliva viscosa, manos y pies pequeños (acromicria) con dedos afilados y sindactilia²⁰, problemas dentales por defectos del esmalte, escoliosis y cifosis, edad ósea retrasada y talla pequeña²¹. No obstante, existe una variabilidad notable en el fenotipo del SPW.

Una hipopigmentación en relación a sus familiares directos se observa en el 70% de pacientes con SPW. Varios autores^{22,23} remarcan que este signo se da exclusivamente en los pacientes con deleciones y está ausente en aquellos con disomía materna. Los pacientes con SPW tienen también un fenotipo característico debido a su hipogonadismo, con criptorquidia bilateral, pene pequeño y escroto hipoplásico en niños y labios hipoplásicos en niñas, con escaso desarrollo de los caracteres sexuales secundarios²⁴.

REPERCUSIONES ORGÁNICAS EN LA EDAD ADULTA

1. MORTALIDAD

Los pacientes con SPW tienen una disminución de la esperanza de vida, con una tasa de mortalidad que en algunas series supera el 3% anual. Las

principales causas de muerte son la hipertermia y las infecciones respiratorias durante la infancia, y la insuficiencia respiratoria, las enfermedades cardiovasculares precoces en relación con la obesidad y los trastornos digestivos en la edad adulta²⁵. Presumiblemente, si se logra un buen control de la obesidad y de los factores de riesgo asociados los pacientes con SPW pueden tener una esperanza de vida larga.

2. OBESIDAD

La mayoría de repercusiones orgánicas en el paciente adulto con SPW se relacionan con la obesidad marcada que suelen padecer. Pese a que en la primera infancia existen dificultades en la alimentación y falta de medro debido a la hipotonía marcada que les impide succionar bien, a partir de los 3-4 años se inicia una gran tendencia a la obesidad, debida fundamentalmente a dos factores: por un lado una disfunción hipotalámica que ocasiona una ausencia de sensación de saciedad, y una ingesta desaforada de alimentos y, por otro lado, un metabolismo basal anómalo con unas necesidades energéticas muy bajas para su edad y estatura (aproximadamente 7-8 Kcal./cm. de estatura)¹³. Estos dos condicionantes, unidos a los trastornos caracterológicos habituales en los adolescentes y adultos con SPW, hacen del tratamiento de la obesidad un problema muy complejo, siendo habitual la presencia de obesidad mórbida desde la infancia, que puede ocasionar repercusiones orgánicas graves en el adulto joven.

Aunque no está totalmente aclarada la fisiopatología de la obesidad en el SPW, hay estudios que muestran un aumento de los niveles de ghrelina circulante, hormona orexígena, y que estos niveles no disminuyen

adecuadamente tras la ingesta²⁶. También se ha observado un retraso significativo en la activación del hipotálamo tras la ingesta de glucosa en los pacientes con SPW respecto a obesos voluntarios en imágenes de resonancia magnética funcional, confirmando la probable disfunción de la saciedad a nivel hipotalámico en los pacientes con SPW²⁷.

Independientemente de la obesidad, el SPW se acompaña de alteraciones típicas de la composición corporal. Característicamente presentan una masa magra reducida^{28,29} y un aumento del porcentaje de grasa corporal³⁰ respecto a poblaciones control con normopeso u obesidad. Aparentemente, estas alteraciones se acentuarían con la edad²⁹. En general se acepta que estas alteraciones estarían en parte relacionadas con un déficit de GH y de hecho, diversos estudios han mostrado el beneficio de tratar a los niños con SPW con GH, lográndose una mejoría en la composición corporal, la utilización de la grasa, la agilidad y potencia física y mejoría en el crecimiento^{31, 32, 33}. No está suficientemente evaluada la utilidad de la GH en el paciente adulto ya obeso con SPW, pero hay estudios preliminares que muestran que los adultos con SPW pueden presentar un déficit parcial de GH, y que el tratamiento con GH logra un descenso significativo de la grasa corporal y un incremento de la masa muscular sin efectos secundarios adversos³⁴, así como efectos beneficiosos en la velocidad y flexibilidad mental y la motricidad³⁵.

El tratamiento de la obesidad se basa en la restricción calórica acompañada de un programa de ejercicio físico. Debido a la misma naturaleza del SPW suele ser necesaria la implementación de medidas que interfieran con la libre disponibilidad de alimentos para evitar la tentación de la comida³⁶. Aunque no existen estudios que evalúen su utilidad se considera que la utilización de

casas tuteladas y centros residenciales suelen ser eficaces para controlar el peso y la comorbilidad asociada³⁷. En cuanto a la utilización de la cirugía bariátrica se ha mostrado eficaz sólo en casos aislados³⁸, y se debe reservar para casos muy seleccionados de obesidad mórbida.

3. FACTORES DE RIESGO VASCULAR

Diabetes mellitus tipo 2 (DM-2)

La prevalencia de DM-2 en el SPW oscila entre un 20 y 40%^{20,39} en las diferentes series siendo la edad media de inicio a los 20 años⁴⁰. Obviamente, la obesidad es un factor etiopatogénico fundamental en la diabetes asociada al SPW, sin embargo, diversos estudios han puesto de manifiesto una disminución de la capacidad secretora de insulina y una conservación relativa de la sensibilidad a la insulina respecto a pacientes con obesidad no sindrómica⁴¹. Aunque estos datos puedan sugerir la necesidad de un tratamiento temprano con insulina en la DM-2 asociada a SPW, en general no se recomienda un abordaje terapéutico diferente al de la DM-2 no sindrómica⁴². El porcentaje de pacientes diabéticos tratados con insulina es de todos modos elevado, superando el 50% en la mayoría de series³⁹. Debido a su baja prevalencia es difícil valorar si el perfil de complicaciones asociadas a DM-2 es diferente en los pacientes con SPW sin embargo, de los casos publicados no parecen desprenderse diferencias significativas al respecto⁴³.

Hipertensión arterial

La obesidad y el SAOS incrementan la incidencia de hipertensión arterial en los pacientes con SPW. La prevalencia es de un 40% aproximadamente⁴⁴.

Debido a la coexistencia de factores de riesgo vascular (obesidad, diabetes), es importante la monitorización de la TA en estos pacientes, y hacer tratamiento antihipertensivo cuando sea necesario.

Dislipemia

Es más frecuente que en la población general, pero este incremento es atribuible a la obesidad que presentan. Existen, sin embargo, algunos datos diferenciales respecto a la obesidad no sindrómica. Así, parece que, al menos en mujeres con SPW, la presencia de hipertrigliceridemia es menos frecuente. Este hecho se ha relacionado con una menor prevalencia de insulinoresistencia y una menor tendencia a la deposición de grasa intrabdominal⁴⁵.

4. PROBLEMAS RESPIRATORIOS

Insuficiencia ventilatoria restrictiva

Secundaria a debilidad de la musculatura respiratoria. Se produce incluso en niños no obesos⁴⁶. En las pruebas funcionales respiratorias se observa una disminución de la CVF y del FEV1, un aumento del volumen residual, y unas presiones inspiratorias y espiratorias máximas (PI_{max} y PE_{max}) marcadamente reducidas⁴⁶. Esta hipotonía y debilidad muscular también facilitan las infecciones respiratorias recurrentes, que se dan casi en el 50% de pacientes adultos con SPW⁴⁰. Cuando la PE_{max} se reduce a < 40 cm. H₂O, los pacientes no pueden respirar profundamente o toser eficientemente, y son incapaces de eliminar las secreciones de la vía respiratoria superior⁴⁷.

La fisioterapia y el ejercicio para mejorar la fuerza de la musculatura torácica puede ser muy útil para mejorar la capacidad para eliminar las secreciones y el funcionalismo pulmonar. Por otro lado, la escoliosis, que en un 15% de pacientes con SPW puede ser grave, agrava la insuficiencia ventilatoria restrictiva que padecen.

Trastorno respiratorio central con alteración del patrón de sueño e hipersomnias diurnas de origen central

La hipersomnia diurna de origen central es muy frecuente en pacientes con SPW. Estudios electrofisiológicos realizados en estos pacientes muestran que el síndrome de apnea del sueño tiene un papel secundario en la hipersomnia del SPW, y que la narcolepsia tampoco juega un papel importante en la mayoría de pacientes. Es probable que la hipersomnia en el SPW sea atribuible principalmente a una disfunción hipotalámica primaria que provoca una alteración del patrón del sueño y una hipersomnia diurna central⁴⁸. Algunos estudios proponen que un déficit de actividad de la neocórtex puede contribuir a las anomalías respiratorias observadas en el SPW provocando un déficit de desarrollo del centro respiratorio, dado que el centro respiratorio en desarrollo es particularmente sensible a una pérdida de actividad de la neocórtex⁴⁹.

Síndrome de apneas obstructivas del sueño (SAOS) secundario a obesidad-hipoventilación

Se relaciona directamente con la obesidad⁵⁰. Agrava el trastorno respiratorio central que ya padecen, produciéndose desaturaciones importantes durante la noche que pueden poner en peligro la vida del paciente con SPW. En un

estudio de pacientes con SPW que presentaron insuficiencia respiratoria hipercápnica se observó que las saturaciones de oxígeno (Sat.O₂) nocturnas globales medias fueron del 82% y las Sat.O₂ mínimas del 41.5% de media. Después de un tratamiento con CPAP nocturna pasaron a ser del 95.5% y las mínimas de 84.5%⁵¹.

El tratamiento de elección sería la reducción de peso y, si ello no es posible o el SAOS es severo con desaturaciones graves, estaría indicado el tratamiento con CPAP nocturna que se ha mostrado efectiva en los pacientes con SPW⁵¹.

Infecciones respiratorias recurrentes

Se producen en un porcentaje importante de pacientes con SPW (40-50%). La hipotonía, la debilidad de la musculatura respiratoria y la dificultad para expectorar provocan un aumento notable de las infecciones respiratorias, que son una de las principales causas de hospitalización y morbi-mortalidad en el SPW²⁵. Los cultivos de esputo, un tratamiento antibiótico adecuado y las medidas preventivas con fisioterapia y ejercicio para reforzar la musculatura respiratoria son las principales actuaciones a realizar.

5. TRANSTORNOS DIGESTIVOS

Dilatación aguda gástrica

Los pacientes con SPW pueden comer grandes cantidades de alimentos debido a su apetito insaciable. Además presentan gran dificultad para vomitar y un umbral de dolor muy elevado⁴. Debido a estas tres circunstancias, es relativamente frecuente un cuadro clínico de dilatación aguda gástrica, que

puede ser muy grave, acompañándose en ocasiones de necrosis gástrica y peligro de muerte por sepsis o coagulación intravascular diseminada⁵². Ante un paciente con SPW que presente vómitos y un cuadro de aparente gastroenteritis hay que descartar una dilatación gástrica aguda que puede ser letal²⁵. Es posible que este cuadro se relacione con una homeostasis gástrica anormal, pero no se conocen bien sus causas⁵².

También son más difíciles de diagnosticar, y potencialmente peligrosas, las apendicitis perforadas o perforaciones intestinales o gástricas, debido al umbral de dolor alto⁴.

6. ALTERACIONES ENDOCRINOLÓGICAS

Hipogonadismo hipogonadotrófico

La presencia de un mayor o menor grado de hipogonadismo es extremadamente frecuente en el SPW, aunque el cuadro clínico presenta una heterogeneidad considerable desde casos con desarrollo gonadal totalmente ausente hasta casos con desarrollo prácticamente normal³⁹. El hipogonadismo hipogonadotrófico por disfunción hipotalámica es la norma⁵³, aunque existen casos descritos de hipogonadismo hipergonadotrófico en general por disfunción testicular asociada a criptorquidia⁵⁴. En varones la presencia de criptorquidia es prácticamente constante y frecuentemente bilateral. En general los testes son pequeños y se acompañan de hipoplasia escrotal. Las mujeres suelen presentar genitales externos hipoplásicos, incluso con ausencia de labios menores y clítoris. En solo la mitad de los casos se presentará menarquia espontánea en general tardía y con una mayoría de ciclos menstruales anovulatorios⁵⁵. La presencia de adrenerquia

precoz caracterizada por la aparición de vello pubiano y axilar es relativamente frecuente⁵⁶. Aunque existen dos casos publicados de pubertad precoz⁵⁵ en general los pacientes presentan una pubertad retrasada e incompleta. Existen casos en que se alcanza una maduración gonadal completa por encima de los 20 años de edad³⁹. A pesar de que la infertilidad es lo habitual, se han notificado casos aislados de embarazos viables⁵⁷. En este caso existe la posibilidad que la descendencia presente el síndrome de Angelman por inactivación del material genético del cromosoma 15 de origen materno⁵⁸.

El tratamiento del hipogonadismo no difiere del tratamiento habitual no existiendo estudios sistemáticos en pacientes con SPW. En ausencia de dichos estudios se recomienda un tratamiento individualizado en base a la repercusión orgánica que el déficit de hormonas sexuales provoque y la tolerancia de cada paciente en concreto³⁹.

Déficit de hormona de crecimiento

Se considera que entre un 50 y 90% de los niños con SPW presentan déficit de GH entre moderado y severo³⁹. Dada la presencia concomitante de obesidad en la mayoría de casos, la distinción entre un déficit de GH real y un déficit funcional en relación a la obesidad es difícil. Sin embargo, diversas características clínicas del síndrome como la presencia de osteopenia, la talla baja y la composición corporal, parámetros analíticos como la disminución de los niveles de IGF-I e IGFBP-3^{59, 60}, el resultado de los estudios de intervención con GH en niños^{31, 32} y la misma base fisiopatológica del síndrome apoyan la existencia de un déficit real de GH. El tratamiento con GH está aprobado en España para niños afectados de

SPW antes del cierre epifisario⁶¹. El estudio del déficit de GH en adultos con SPW es mucho menos exhaustivo. Se han descrito disminución de IGF-I total y libre, disminución de IGF-II e incremento de IGFBP-1 que apoyarían la existencia de un déficit parcial de GH⁶². En un único estudio piloto se han descrito efectos beneficiosos del tratamiento con GH en adultos con SPW sobre la composición corporal.^{34, 35}

7. OTROS TRANSTORNOS FRECUENTES

Mala regulación de la temperatura

Los pacientes con SPW, especialmente en la infancia, presentan una inestabilidad en la temperatura por disfunción hipotalámica⁶³. Es frecuente que sean hospitalizados por “fiebre de origen desconocido”^{63,64}, y los problemas de hipertermia en la infancia pueden ser graves.

Osteoporosis

Al contrario de lo que ocurre en la obesidad no sindrómica, la osteoporosis suele ser precoz y frecuente⁶⁵. Se ha relacionado con el hipogonadismo y déficit de GH presentes en el SPW. Debido a la misma se han descrito fracturas secundarias a traumatismos leves en pacientes con SPW⁴. Es necesario monitorizar su existencia, y se aconseja practicar densitometría ósea en la edad adulta joven, promover el ejercicio físico, y un aporte adecuado de vitamina D y calcio.

Problemas buco-dentales

Los jóvenes con SPW tienen problemas dentales por defectos del esmalte, higiene dental pobre, rechinar frecuente de dientes y saliva espesa y pegajosa, por lo que los trastornos buco-dentales son muy frecuentes⁶⁶. Es recomendable

prestar atención a la higiene buco-dental y controles frecuentes por el odontólogo⁶⁷.

Dificultad en la evaluación de síntomas

Los pacientes con SPW tienen una alta incidencia de somatizaciones y de enfermedades facticias. Además, tienen una alta tolerancia al dolor, ausencia de vómitos y mala regulación de la temperatura corporal. Ello hace que muchos síntomas se sobreexpresen y otros puedan quedar ocultos, especialmente en casos de infecciones, por lo que es necesario apoyarse en exploraciones complementarias para que no pasen desapercibidas enfermedades que pueden ser graves y muy poco sintomáticas en estos pacientes²⁵.

Reacciones adversas a los medicamentos

Los pacientes con SPW pueden tener reacciones adversas a dosis habituales de fármacos. Hay que extremar la precaución con los medicamentos en estos pacientes, especialmente con los fármacos psicotropos, dado que pueden agravar la somnolencia y los problemas respiratorios habituales en ellos. También se han descrito casos de intoxicación por agua, debido al consumo excesivo de líquidos y al uso concomitante de fármacos⁶⁸.

Autolesiones por rascado de la piel

Es muy frecuente que los pacientes con SPW se hurguen la piel, haciéndose excoriaciones y lesiones⁶⁹, y también es frecuente que se muerdan las uñas y se hurguen el recto⁷⁰. Son frecuentes las úlceras, sobre todo en las piernas (22%), que tardan en curarse por la automanipulación. El tratamiento de este hábito es habitualmente frustrante. El topiramato se ha utilizado con resultados contradictorios.

8. TRANSTORNOS DE CONDUCTA

Aunque una descripción pormenorizada de los trastornos de conducta en el SPW está fuera de los propósitos de esta revisión, debido a la alta frecuencia de trastornos neuropsicológicos y de conducta de los pacientes con SPW es necesario hacer referencia a los mismos.

Inteligencia y trastornos adaptativos

El cociente de inteligencia (CI) medio para los pacientes con SPW se sitúa alrededor de 70, y es más alto que en otros síndromes con retraso mental. Aunque en algún caso el CI es normal, la conducta adaptativa no es normal, con un nivel adaptativo que siempre está por debajo de su CI⁷¹. Entre los trastornos conductuales más frecuentes podemos mencionar: hiperfagia, rascado compulsivo, testarudez, obsesiones, rabietas, conductas de oposición, impulsividad, labilidad emocional y somnolencia diurna⁷². Estos trastornos de conducta se dan en grado variable, pero generalmente comprometen su adaptación al sistema escolar y a la integración con sus compañeros, por lo que algunos autores consideran al SPW entre los trastornos generalizados del desarrollo o trastornos del espectro autista⁷³.

Trastornos obsesivo-compulsivos

Los trastornos obsesivo-compulsivos son constantes si incluimos la compulsión alimentaria^{74,75}, pero incluso fuera del ámbito de la alimentación son muy frecuentes, incluyendo comportamientos rituales, insistencia en las rutinas, repetición de frases o actos, acumulación y hurto de objetos, rascado de la piel y ordenamiento de objetos⁷⁶.

Trastornos psicóticos

La prevalencia de síntomas psiquiátricos es alta entre los pacientes con SPW. La elevada frecuencia de trastornos psicóticos ha sido descrita por varios autores^{77,78}, y ha sido confirmada recientemente por estudios sistemáticos longitudinales poblacionales⁷⁹, observándose que estos trastornos psicóticos son mucho más frecuentes en los pacientes con SPW por disomía uniparental materna, sugiriendo la existencia de un fenotipo psicopatológico propio de la misma⁸⁰. La clínica es característica y se ha denominado de formas diversas, como, por ejemplo, psicosis cicloide. Se caracteriza por una edad de comienzo temprana y recidivas frecuentes.

Trastornos afectivos

Los trastornos afectivos como depresión, distimia y ansiedad son también más frecuentes en el SPW, pero parecen relacionarse más con las dificultades relacionales que con el síndrome en sí. Los trastornos de control de impulsos son muy frecuentes, especialmente la intolerancia a la frustración, siendo también frecuente la conducta disruptiva con destrozos en el entorno y la agresión física⁷².

Manejo de los trastornos psiquiátricos y conductuales

No disponemos de ensayos clínicos controlados que nos permitan evaluar la eficacia y efectos adversos de los diversos tratamientos farmacológicos y psicoterapéuticos en el SPW. Los psicofármacos se prescriben para el alivio sintomático, son seguros y relativamente eficaces, reduciendo especialmente la compulsividad y los episodios agresivos⁷². Para controlar las conductas disruptivas y los síntomas psicóticos se suelen utilizar antipsicóticos atípicos como la risperidona y la olanzapina⁷². Los ansiolíticos deben ser utilizados con precaución para no empeorar los problemas respiratorios.

La psicoterapia individual no es útil, y las técnicas grupales están especialmente indicadas en pacientes que están institucionalizados. Las técnicas conductuales centradas en la supresión de conductas maladaptativas y en la promoción de pautas útiles para interactuar con el entorno se han mostrado eficaces en algunos casos. En el momento actual son indispensables las actuaciones educativas precoces por profesionales educadores expertos en SPW, con apoyo psicológico a cuidadores y familiares, y con actuaciones específicas cuando surgen problemas de comportamiento o psicóticos.

TABLA 1: Criterios diagnósticos para el SPW

Criterios mayores:

1. Hipotonía central neonatal e infantil
2. Problemas de alimentación en la infancia con dificultad para ganar peso
3. Obesidad después de los 12 meses y antes de los 6 años.
4. Fenotipo facial característico, con dolicocefalia, diámetro bifrontal disminuido, ojos en forma de almendra, boca pequeña
5. Hipogonadismo: hipoplasia genital, con maduración gonadal incompleta a los 16 años
6. Retraso global del desarrollo en menores de 6 años. Retraso mental moderado a partir de los 6 años
7. Hiperfagia, obsesión por la comida
8. Delección 5q11-13 u otros defectos citogenéticos incluyendo disomía materna

Criterios menores:

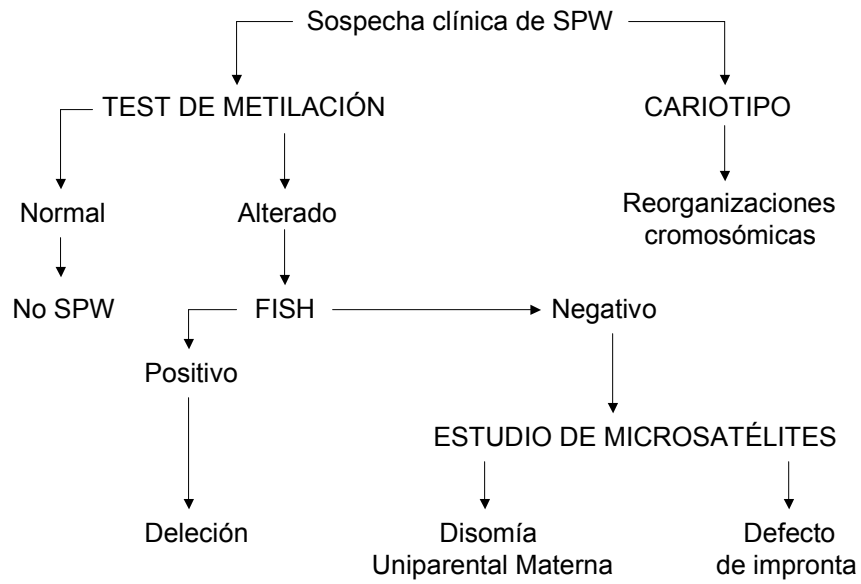
1. Movimientos fetales disminuidos. Letargia infantil, llanto débil
2. Problemas característicos de comportamiento (rabietas, arranques violentos y comportamiento obsesivo-compulsivo, tendencia a discutir, disconforme, inflexible, manipulador, posesivo y terco; tenaz, ladrón y mentiroso... (Son necesarios 5 ó más síntomas)).
3. Trastorno del sueño o síndrome de apnea del sueño
4. Talla baja (en ausencia de tratamiento con hormona del crecimiento)
5. Hipopigmentación
6. Manos y/o pies pequeños para su edad y talla
7. Manos estrechas
8. Anomalías oculares (estrabismo, miopía)
9. Saliva viscosa, con costras en bordes de la boca
10. Defectos en la articulación de las palabras
11. Hurgarse la piel

Tabla 2. Criterios clínicos para la realización del estudio genético de SPW

Edad de evaluación	Características suficientes para solicitar el estudio genético
Hasta los 2 años	Hipotonía con succión débil
2-6 años	Hipotonía con succión débil
	Retraso global del desarrollo
6-12 años	Historia de hipotonía con succión débil (la hipotonía suele persistir)
	Retraso global del desarrollo
	Ingesta excesiva (hiperfagia, obsesión por la comida) con obesidad central si no se controla
Mayores de 12 años	Disfunción cognitiva; habitualmente retraso mental leve
	Ingesta excesiva (hiperfagia, obsesión por la comida) con obesidad central si no se controla
	Hipogonadismo hipotalámico y/o problemas típicos de comportamiento (incluyendo rabietas y características obsesivo-compulsivas)

ALGORITMO 1:

Protocolo diagnóstico



BIBLIOGRAFÍA

1. Burd L, Vesely B, Martsolf J, Kerbeshian J. Prevalence study of Prader-Willi syndrome in North Dakota. *Am J Med Genet.* 1990;37:97-99.
2. Butler MG. Prader-Willi syndrome: current understanding of cause and diagnosis. *Am J Med Genet.* 1990;35:319-32.
3. Prader A, Labhart A, Willi H. Ein Syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptorchismus und Oligophrenie nach Myatonieartigem Zustand im Neugeborenenalter. *Schweiz Med Wschr.* 1956;86:1260-61.
4. Gunay-Aygun M, Schwartz S, Heeger S, O'Riordan MA, Cassidy SB. The changing purpose of Prader-Willi clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. *Pediatrics.* 2001 Nov;108(5):E92 -.
5. Ledbetter DH, Mascarello JT, Riccardi VM, Harper VD, Airhart SD, Strobel RJ. Chromosome 15 abnormalities and the Prader Willi syndrome: a follow up report of 40 cases. *Am J Hum Genet.* 1982;34:278-85.
6. Ledbetter DH, Riccardi VM, Airhart SD, Strobel RJ, Keenan BS, Crawford JD. Deletions of chromosome 15 as a cause of the Prader-Willi syndrome. *N Engl J Med.* 1981;304:325-9.
7. Butler MG, Palmar CG. Parenteral origin of chromosome 15 deletion in Prader-Willi syndrome. *Lancet.* 1983; I:285-6.
8. Swaab DF. Prader-Willi syndrome and the hypothalamus. *Acta Paediatr.* 1997;Suppl 423:50-4.
9. Nicholls RD, Knoll JH, Butler MG, Karam S, Lalande M. Genetic imprinting suggested by maternal heterodisomy in non-deletion Prader-Willi syndrome. *Nature.* 1989;342:281-85.
10. Purvis-Smith SG, Saville T, Manass S, Yip MY, Lam-Po-Tang PR, Duffy B, et al. Uniparental disomy 15 resulting from 'correction' of an initial trisomy 15. *Am J Hum Genet.* 1992;50:1348-50.
11. Park JP, Moeschler JB, Hani VH, Hawk AB, Belloni DR, Noll WW, et al. Maternal disomy and Prader-Willi syndrome consistent with gamete complementation in a case of familial translocation (3;15)(p25;q11.2). *Am J Med Genet.* 1998;78:134-9.
12. Ohta T, Gray TA, Rogan PK, Buiting K, Gabriel JM, Saitoh S, et al. Imprinting-mutation mechanisms in Prader-Willy syndrome. *Am J Hum Genet.* 1999;64:397-413.
13. Holm VA. The diagnosis of Prader-Willi syndrome. In: Holm VA, Sulzbacher S, Pipes PL, eds. *The Prader-Willi Syndrome.* Baltimore MD, University Park Press. 1981:27-36.
14. Kubota T, Sutcliffe JS, Adarhya S, Gillessen-Kaesbach G, Christian SL, Horsthemke B et al. Validation studies of SNRPN methylation as a diagnostic test for Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet.* 1996;66:77-80.
15. Zeschnick M, Lich C, Buiting K, Doerfler W, Horsthemke B. A single-tube PCR test for the diagnosis of Angelman and Prader-Willi syndrome based on allelic methylation differences at the SNRPN locus. *Eur J Hum Genet.* 1997;4:94-8.
16. Kuwano A, Mutirangura A, Dittrich B, Buiting K, Horsthemke B, Saitoh S, et al. Molecular dissection of the Prader-Willi/Angelman syndrome region

- (15q11-q13) by YAC cloning and FISH analysis. *Hum Mol Genet.* 1992;1:417-25.
17. Camprubí C. Genética en el síndrome de Prader Willi. Estrategia diagnóstica. Ponencias y comunicaciones. II Congreso Nacional del Síndrome de Prader-Willi. Barcelona. 2004; 55-57.
 18. Hall BD, Smith DW. Prader-Willi syndrome: a resume of 32 cases including an instance of affected first cousins, one of whom is of normal stature and intelligence. *J Pediatr.* 1972;81:286-93.
 19. Creel DJ, Bendel CM, Wiesner GL, Wirtschafter JD, Arthur DC, King RA. Abnormalities of the central visual pathways in Prader-Willi syndrome associated with hypopigmentation. *New Eng J Med.* 1986;314:1606-9.
 20. Greenswag LR. Adults with Prader-Willi syndrome: a survey of 232 cases. *Dev Med Child Neurol.* 1987;29:145-52.
 21. Butler MG, Meaney FJ. An anthropometric study of 38 individuals with Prader-Labhart-Willi syndrome. *Am J Med Genet.* 1987;26:445-55.
 22. Hittner HM, King RA, Riccardi VM, Ledbetter DH, Borda RP, Ferrell RE, et al. Oculocutaneous albinoidism as a manifestation of reduced neural crest derivatives in the Prader-Willi syndrome. *Am J Ophtal.* 1982;94:328-37.
 23. Butler MG. Hypopigmentation: a common feature of Prader-Labhart-Willis syndrome. *Am J Hum Genet.* 1989;140-6.
 24. Stephenson JBP. Prader-Willi syndrome: neonatal presentation and later development. *Dev Med Child Neurol.* 1980;22:792-5.
 25. Schrandt-Stumpel CT, Curfs LM, Sastrowijoto P, Cassidy SB, Schrandt JJ, Fryns JP. Prader-Willi syndrome: causes of death in an international series of 27 cases. *Am J Med Genet.* 2004;124A:333-8.
 26. DelParigi A, Tschop M, Heiman ML, Salbe AD, Vozarova B, Sell SM, et al. High circulating ghrelin: a potential cause for hyperphagia and obesity in prader-willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:5461-64.
 27. Shapira NA, Lessig MC, He AG, James GA, Driscoll DJ, Liu Y. Satiety dysfunction in Prader-Willi syndrome demonstrated by fMRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005 ;76 :260-2.
 28. Schoeller DA, Levitsky LL, Bandini LL, Dietz WW, Walczak A. Energy expenditure and body composition in Prader-Willi syndrome. *Metabolism.* 1988;37:115-20.
 29. Brambilla P, Bosio L, Manzoni P, Pietrobelli A, Beccaria L, Chiumello G. Peculiar body composition in patients with Prader-Labhart-Willi syndrome. *Am J Clin Nutr.* 1997;65:1369-74.
 30. Eiholzer U, Blum WF, Molinari L. Body fat determined by skinfold measurement is elevated despite underweight in infants with Prader-Labhart-Willi syndrome. *J Pediatr.* 1999;134:222-5.
 31. Lee PDK, Wilson DM, Routree L, Hintz RL, Rosenfeld RG. Linear growth response to exogenous growth hormone in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet.* 1987;28:865-7.
 32. Angulo M, Castro-Magana M, Mazur B, Canas JA, Vitollo PM, Sarrantonio M. Growth hormone secretion and effects of growth hormone therapy on growth velocity and weight gain in children with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1996;9:393-400.

33. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB. Growth hormone improves body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader-Willi syndrome: A controlled study. *J Pediatr.* 1999;134:215-21.
34. Hoybye C. Endocrine and metabolic aspects of adult Prader-Willi syndrome with especial emphasis on the effect of growth hormone treatment. *Growth Horm IGF Res.* 2004;14:1-15.
35. Hoybye C, Thoren M, Bohm B. Cognitive, emotional, physical and social effects of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 2005 ;49 :245-52.
36. Hoffman CJ, Aultman D, Pipes P. A nutrition survey of and recommendations for individuals with Prader-Willi syndrome who live in group homes. *J Am Diet Assoc.* 1992;92:823-30.
37. Kaufman H, Overton G, Leggott J, Clericuzio C. Prader-Willi syndrome: effect of group home placement on obese patients with diabetes. *South Med J.* 1995 Feb;88(2):182-4.
38. Kobayashi J, Kodama M, Yamazaki K, Morikawa O, Murano S, Kawamata N, et al. Gastric bypass in a Japanese man with Prader-Willi syndrome and morbid obesity. *Obes Surg.* 2003;13:803-5.
39. Burman P, Ritzen EM, Lindgren AC. Endocrine dysfunction in Prader-Willi syndrome: a review with special reference to GH. *Endocr Rev.* 2001;22:787-99
40. Butler JV, Whittington JE, Holland AJ, Boer H, Clarke D, Webb T. Prevalence of, and risk factors for, physical ill-health in people with Prader-Willi syndrome: a population-based study. *Dev Med Child Neurol.* 2002;44:248-55.
41. Schuster DP, Osei K, Zipf WB. Characterization of alterations in glucose and insulin metabolism in Prader-Willi subjects. *Metabolism.* 1996; 45:1514-20.
42. Kaufman H, Overton G, Leggott J, Clericuzio C. Prader-Willi syndrome: effect of group home placement on obese patients with diabetes. *South Med J.* 1995;88:182-4.
43. Bassali R, Hoffman WH, Chen H, Tuck-Muller CM. Hyperlipidemia, insulin-dependent diabetes mellitus, and rapidly progressive diabetic retinopathy and nephropathy in Prader-Willi syndrome with del (15) (q11.2q13). *Am J Med Genet.* 1997;71:267-70.
44. Vogels A, Fryns JP. Age at diagnosis, body mass index and physical morbidity in children and adults with the Prader-Willi syndrome. *Genet Couns.* 2004;15:397-404.
45. Goldstone AP, Thomas EL, Brynes AE, Bell JD, Frost G, Saeed N, et. al. Visceral adipose tissue and metabolic complications of obesity are reduced in Prader-Willi syndrome female adults: evidence for novel influences on body fat distribution. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4330-8.
46. Hákonarson H, Moskovitz J, Daigle KL, Cassidy SB, Cloutier, MM. Pulmonary function abnormalities in Prader-Willi syndrome. *J Pediatr.* 1995;126:565-70.
47. O'Donohue WJ Jr, Baker JP, Bell GM, Muren O, Parker CL, Patterson JL Jr. Respiratory failure in neuromuscular disease. *JAMA.* 1976;235:733-6.

48. Manni R, Politini L, Nobili L, Ferrillo F, Livieri C, Veneselli E, et al. Hypersomnia in the Prader Willi syndrome: clinical-electrophysiological features and underlying factors. *Clin Neurophysiol.* 2001;112:800-5.
49. Ren J, Lee S, Pagliardini S, Gerard M, Stewart CL, Greer JJ, et al. Absence of Ndn, encoding the Prader-Willi syndrome-deleted gene *necdin*, results in congenital deficiency of central respiratory drive in neonatal mice. *J Neurosci.* 2003;23:1569-73.
50. Clift S, Dahlitz M, Parkes JD. Sleep apnoea in the Prader-Willi syndrome. *J Sleep Res.* 1994;3:121-6.
51. Smith IE, King MA, Siklos PW, Shneerson JM. Treatment of ventilatory failure in the Prader-Willi syndrome. *Eur Respir J.* 1998 ;11 :1150-2.
52. Wharton RH, Wang T, Graeme-Cook F, Briggs S, Cole RE. Acute idiopathic gastric dilatation with gastric necrosis in individuals with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet.* 1997;73:437-41.
53. Bray GA, Dahms WT, Swerdloff RS, Fiser RH, Atkinson RL, Carrel RE. The Prader-Willi syndrome: a study of 40 patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 1983;62:59-80.
54. Garty B, Shuper A, Mimouni M, Varsano I, Kauli R. Primary gonadal failure and precocious adrenarche in a boy with Prader-Labhart-Willi syndrome. *Eur J Pediatr.* 1982;139:201-3.
55. Crino A, Schiaffini R, Ciampalini P, Spera S, Beccaria L, Benzi F, et. al. Hypogonadism and pubertal development in Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr.* 2003;162:327-33.
56. Kauli R, Prager-Lewin R, Laron Z. Pubertal development in the Prader-Labhart-Willi syndrome. *Acta Paediatr Scand.* 1978;67:763-7.
57. Akefeldt A, Tornhage CJ, Gillberg C. A woman with Prader-Willi syndrome gives birth to a healthy baby girl. *Dev Med Child Neurol.* 1999;41:789-90
58. Schulze A, Mogensen H, Hamborg-Petersen B, Graem N, Ostergaard JR, Brondum-Nielsen K. Fertility in Prader-Willi syndrome: a case report with Angelman syndrome in the offspring. *Acta Paediatr.* 2001;90:455-9.
59. Eiholzer U, Stutz K, Weinmann C, Torresani T, Molinari L, Prader A. Low insulin, IGF-I and IGFBP-3 levels in children with Prader-Labhart-Willi syndrome. *Eur J Pediatr.* 1998;157:890-3.
60. Corrias A, Bellone J, Beccaria L, Bosio L, Trifiro G, Livieri C, et. al. GH/IGF-I axis in Prader-Willi syndrome: evaluation of IGF-I levels and of the somatotroph responsiveness to various provocative stimuli. Genetic Obesity Study Group of Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology. *J Endocrinol Invest.* 2000 Feb;23(2):84-9.
61. Generalitat de Catalunya. Criteris d'indicació i seguiment del tractament amb hormona de creixement. [citado el 20-Septiembre-2005] Disponible en: <http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/pdf/cautnex2004.pdf>
62. Hoybye C, Frystyk J, Thoren M. The growth hormone-insulin-like growth factor axis in adult patients with Prader Willi syndrome. *Growth Horm IGF Res.* 2003 Oct;13(5):269-74.
63. Cassidy SB, McKillop JA. Temperature regulation in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet.* 1991;41:528.
64. Wise MS, Zohbi H, Edwards M, Byrd LK, Guttmacher AE, Greenberg F. Hyperthermia in infants with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet.* 1992;42:262-3.

65. Rubin K, Cassidy SB. Hypogonadism and osteoporosis. In: Management of Prader-Willi Syndrome. Greenswag LR, Alexander RC, eds. New York, NY:Springer-Verlag. 1988:23-33.
66. Hart PS. Salivary abnormalities in Prader-Willi syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 1998;842:125-31.
67. Salako NO, Ghafouri HM. Oral findings in a child with Prader-Labhart-Willi syndrome. *Quintessence Int.* 1995;26:339-41.
68. Robson WL, Shashi V, Nagaraj S, Norgaard JP. Water intoxication in a patient with the Prader-Willi syndrome treated with desmopressin for nocturnal enuresis. *J Urol.* 1997;157:646-7.
69. Symons FJ, Butler MG, Sanders MD, Feurer ID, Thompson T. Self-injurious behaviour and Prader-Willi syndrome: behavioral forms and body locations. *Am J Ment Retard.* 1999;104:260-9.
70. Campeotto F, Naudin C, Viot G, Dupont C. Automutilation rectale, rectorragies et syndrome de Prader-Willi. *Arch Pediatr.* 2001 ;8 :1075-7.
71. Whittington J, Holland A, Webb T, Butler J, Clarke D, Boer H. Academic underachievement by people with Prader-Willi syndrome. *J Intellect Disabil.* 2004 ;48 :188-200.
72. Dykens EM, Shah B. Psychiatric disorders in Prader-Willi syndrome: epidemiology and management. *CNS Drugs.* 2003;17:167-78.
73. Einfeld SL, Smith A, Durvasula S, Florio T, Tonge BJ. Behavior and emotional disturbances in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet.* 1999;82:123-7.
74. Dykens EM, Leckman JF, Cassidy SB. Obsessions and compulsions in Prader-Willi syndrome. *J Child Psychol Psychiatry.* 1996;37:995-1002.
75. State M, Dykens EM, Rosner B, Martin A, King BH. Obsessive-compulsive symptoms in Prader-Willi and "Prader-Willi-Like" patients. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1999;38:329-34.
76. Clarke DJ, Boer H, Whittington J, Holland A, Butler J, Webb T. Prader-Willi syndrome, compulsive and ritualistic behaviours: the first population-based survey. *Br J Psychiatry.* 2002 ;180 :358-62.
77. Verhoeven WMA, Curfs LMG, Tuinier S. Prader-Willi syndrome and cycloid psychosis. *J Intellect Disabil Res.* 1998 ;42 :455-62.
78. Descheemaeker MJ, Vogels A, Govers V, Borghgraef M, Willekens D, Swillen A, et al. Prader-Willi syndrome: new insight in the behavioural and psychiatric spectrum. *J Intellect Disabil Res.* 2002 ;46 :41-50.
79. Vogels A, De Hert M, Descheemaeker MJ, Govers V, Devriendt K, Legius E, et al. Psychotic disorders in Prader Willi syndrome. *Am J Med Genet.* 2004;127:238-43.
80. Verhoeven WMA, Tuinier S, Curfs LMG. Prader-Willi syndrome: the psychopathological phenotype in uniparental disomy. *J Med Genet.* 2003;40:e112.