

Manifestaciones clínicas asociadas al síndrome de Prader-Willi

Rossana Borges Cauich, Jesús Dzul Hernández, Montserrat Rodríguez Huchim, Guillermo Pérez Correa, Nina Méndez Domínguez

Escuela de Medicina, Universidad Marista de Mérida, Yucatán, México.

ABSTRACT

Clinical Manifestations Associated with Prader-Willi Syndrome

Prader-Willi syndrome (PWS) is a genetic disorder that affects neurodevelopment, which, despite its low frequency, deserves to be considered a clinically relevant disorder since it is the most frequent cause of genetically derived obesity. The clinical manifestations that derive from SPW correlate to those from a hypothalamic dysregulation, so that, understanding the importance and implication of the hypothalamic involvement, the wide range of manifestations that can present with variable severity and whose complications in turn affect the health can be understood. and long-term socialization affecting the quality of life of patients with PWS. An accurate diagnosis can discriminate this syndrome from other genetic disorders and from non-genetic pathologies that affect hypothalamic function, while also allowing to estimate the severity in a specific patient and the risk of repetition in other family members. Therefore, the present descriptive review is aimed to describe the clinical manifestations of Prader-Willi syndrome to guide the clinical diagnosis; the signs and symptoms that can differentiate this syndrome from other disorders, as well as presenting a description of the actual diagnostic techniques that can allow a prompt and precise diagnosis, and thus, translate in a comprehensive and timely approach of the patients with PWS.

RESUMEN

El síndrome de Prader-Willi (SPW) es un trastorno genético, que afecta el neurodesarrollo que, a pesar de su baja frecuencia, merece ser considerado como un trastorno de relevancia clínica al ser la causa más frecuente de obesidad de origen genético. Las manifestaciones clínicas que derivan de SPW tienen origen en la desregulación hipotalámica,

Historial del artículo

Recibido: 2 may 2018

Aceptado: 2 oct 2018

Disponible online: 1 ene 2019

Palabras clave

hipotonía; Prader-Willi; hiperfagia; hipogonadismo hipogonadotrópico; dismorfias craneofaciales.

Keywords

hypotonia; Prader-Willi Syndrome; hyperphagia; hypogonadotropic hypogonadism; craniofacial dysmorphism

Copyright © 2019 por autores y Revista Biomédica.

Está trabajo esta licenciado bajo las atribuciones de la Creative Commons (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

*Autor para correspondencia:

Diego Jesús Encalada-Salazar, Escuela de Medicina, Universidad Marista de Mérida, Yucatán, México.

correo electrónico: diego_enca23@hotmail.com

<http://revistabiomedica.mx>.

por lo que al comprender la trascendencia e implicación de ésta se entenderá la amplia gama de manifestaciones que pueden presentarse con severidad variable y cuyas complicaciones a su vez afectan la salud y socialización a largo plazo lo que influye sobre la calidad de vida de los pacientes con SPW. El diagnóstico preciso permite distinguir este síndrome de otros trastornos genéticos y de otras patologías que afectan la función hipotalámica a la vez que posibilita estimar la gravedad de las manifestaciones y el riesgo de repetición en una misma familia. Por ello, esta revisión se presenta con el objetivo de describir las manifestaciones clínicas del síndrome de Prader-Willi que orienten la sospecha clínica, las similitudes que comparte éste con otros trastornos, así como dar a conocer las técnicas de diagnóstico disponibles que favorecen el abordaje de los pacientes y facilitar su manejo integral oportunamente.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Prader-Willi (SPW) es un raro desorden genético que compromete la salud, socialización y calidad de vida de quienes la padecen. El SPW recibió este nombre en honor a los doctores Andrea Prader, Heinrich Willi y Alexis Labhart, quienes en 1956 describieron los signos y síntomas que lo componen, aun cuando su descripción inicial se atribuye al Dr. John Langdon Down a finales del siglo XIX. (1-3)

El SPW ocurre en 1/10,000 a 1/20,000 nacidos vivos, afecta a ambos sexos por igual y no se ha reportado que tenga predominio en ninguna etnia o grupo humano en particular. El riesgo de repetición en una misma familia se considera bajo, estimándose menor al 0,1 %. (4, 5)

La gama de manifestaciones clínicas del SPW se han atribuido a una probable disfunción o insuficiencia hipotalámica, cuya vía fisiopatogénica involucraría la afectación en la regulación de las funciones vitales incluyendo la saciedad, el hambre, el ciclo circadiano o las conductas agresivas de los núcleos hipotalámicos. Las expresiones fenotípicas asociadas a SPW no se limitan a las alteraciones metabólicas, sino que involucran un déficit cognitivo

y un espectro conductual atípico caracterizado por una baja inteligencia emocional y un comportamiento impulsivo e irascible que se va acentuando con la edad y haciéndose más frecuente conforme pasa el tiempo. La conducta atípica y el déficit cognitivo conductual afectan las relaciones interpersonales, lo que genera el aislamiento de las personas que padecen SPW incluso en el ambiente familiar, lo cual limita su independencia y calidad de vida. (6)

La disfunción hipotalámica permitiría explicar las manifestaciones clínicas que caracterizan al SPW. Sin embargo, son pocos los estudios que han logrado identificar el daño orgánico, mientras las autopsias de portadores de SPW no han revelado anomalías macroscópicas ni microscópicas propias de la enfermedad que se correlacionen clínicamente, sin embargo, las muestras de tejido hipotalámico en modelos murinos sugieren, que el SPW involucra tanto la pérdida como la inflamación neuronal hipotalámica (1, 2, 7, 8)

Con base en lo anteriormente expuesto, la presente revisión se ofrece con el fin de describir las manifestaciones clínicas del síndrome de Prader-Willi que orienten la sospecha clínica, las similitudes de éste con otros trastornos, así como dar a conocer las técnicas de diagnóstico disponibles que permitan el abordaje adecuado de los pacientes y facilitar su manejo integral oportunamente.

DESCRIPCIÓN CLÍNICA

Los individuos afectados por el SPW presentan rasgos faciales caracterizados por ojos almendrados, frente estrecha, labio superior delgado y boca girada hacia abajo, manos y pies muy pequeños. Debido a las anomalías hipotálamo-hipofisarias, en los primeros años de vida los afectados por este síndrome cursan con hipotonía grave, a la cual se suma con el paso del tiempo la hiperfagia, lo que se traduce en una composición corporal atípica con poco desarrollo muscular e incremento en la masa grasa.

El SPW constituye la causa más frecuente de obesidad de origen genético.(9) La cual por sí misma está asociada a riesgos para la salud, lo que hace más complejo el cuadro clínico de los pacientes quienes son incapaces de controlar su

apetito (hiperfagia), en consecuencia el consumo de alimentos excede el límite de lo necesario, lo cual en muchos casos repercute en el estilo de vida de los pacientes, el nivel de control y cuidado que padres o tutores le imponen a los jóvenes se podría traducir desde una talla de peso cerca de lo normal, hasta extremos como la obesidad mórbida, un síntoma que está directamente relacionado con muchas enfermedades crónico degenerativas. Los pacientes con SPW debutan con obesidad en la etapa de lactante o preescolar, pero hacia el final de la etapa preescolar se agrava con la hiperfagia que corresponde a una ausencia de saciedad de origen hipotalámico. (10-12)

Un paciente con SPW, suele clasificarse con obesidad mórbida y/o central, una más riesgosa que la otra, sin embargo, ambas son enfermedades crónicas. (4)

Hipogonadismo. El exceso de peso produce varias alteraciones en el sistema reproductor. La relación entre la obesidad y la disfunción gonadal es multifactorial y en ella pueden estar implicados tanto factores centrales como periféricos. Sin embargo, la disfunción gonadal asociada con el SPW parece mediada por mecanismos diferentes a los asociados a la obesidad, (13) ya que normalmente son más graves las manifestaciones morfológicas.

En ambos sexos, el hipogonadismo se manifiesta como hipoplasia genital a lo largo de la vida, desarrollo puberal incompleto e infertilidad en la gran mayoría. En los hombres, el pene puede ser pequeño, pero lo más característico es un escroto pequeño hipoplásico, más rugoso y poco pigmentado. La criptorquidia unilateral o bilateral está presente en el 80-90%. En las mujeres, los labios y el clítoris son generalmente hipoplásicos. La etapa de la pubertad es tardía e incompleta. El hipogonadismo es de origen hipotalámico y generalmente hay hipogonadotropismo con disminución de testosterona o estrógeno y disminución de las hormonas folículo estimulante y luteinizante en ambos sexos. (14)

Hipotonía y función neurológica. La hipotonía es prenatal en el inicio y suele manifestarse como disminución del movimiento fetal, posición fetal

anormal en el parto y mayor necesidad de parto asistido o cesárea. En la infancia, hay disminución del movimiento y letargia con disminución de la excitación espontánea, llanto débil y reflejos pobres, incluyendo una mala succión que conduce a dificultades de alimentación temprana y un lento aumento de peso. Los reflejos del tendón profundo a menudo se salvan. La alimentación asistida a través de un tubo de alimentación y / o pezones especiales con tiempos de alimentación aumentados son invariablemente necesarios. La hipotonía es de origen central y ya sea leve o moderada, ésta persiste durante toda la vida. (15)

Retraso cognitivo. El grado de disfunción cognitiva varía ampliamente de un niño a otro. Se asocia con problemas de aprendizaje, del habla y de desarrollo del lenguaje; que se agravan aún más por los problemas psicológicos y de comportamiento. (8)

Las personas con el SPW son descritas como testarudas, astutas, manipuladoras, irritables, de humor lábil, coléricas, tendientes a explosiones temperamentales y ataques de rabia que pueden incluir agresividad hacia sí mismos y los demás, perseverantes, centrados en sí mismos y exigentes. La mentira y el hurto también son frecuentes junto con posibles dificultades emocionales e interpersonales. Estos síntomas pueden complicarse con alteraciones psicopatológicas más graves. El fenotipo endomórfico se presenta con distinto grado de severidad según los sujetos. Sus capacidades pueden variar desde una inteligencia normal en un 5%, a una deficiencia mental profunda en el 6% de los sujetos. Diferentes aspectos del entorno, la cultura y el medio también condicionan la evolución diferenciada de estos sujetos, lo que explica, en parte, la existencia de una gran disparidad entre cada una de estas personas, que pese a ello poseen numerosos rasgos comunes. (16)

DIAGNÓSTICO

Esta compleja patología con frecuencia presenta un diagnóstico clínico difícil, pues existen diferencias de acuerdo con la severidad en la expresión fenotípica. En todo caso, el diagnóstico debe confirmarse mediante estudios genéticos. (16)

Los criterios diagnósticos para el SPW fueron desarrollados por Holm y colaboradores en 1993. Los criterios mayores son calificados con valor de un punto cada uno y los menores con medio punto cada uno. Para niños menores de tres años se requieren cinco puntos para el diagnóstico, cuatro de ellos deben ser criterios mayores. Para los mayores de tres años se requieren ocho puntos, conformados por al menos cinco criterios mayores. Los hallazgos de apoyo sólo incrementan o disminuyen el nivel de sospecha diagnóstica. (17)

Los criterios mayores son: hipotonía neonatal o infantil, con succión pobre y mejoría con la edad; problemas de alimentación y/o fallo en la ganancia de peso, con necesidad de alimentación por sonda u otras técnicas especiales de alimentación; rápida ganancia de peso entre los doce meses y los seis años de edad, que causa obesidad centrípeta, polifagia; hallazgos faciales característicos como son diámetro bifrontal estrecho, fisuras palpebrales en forma de almendra y comisuras labiales hacia abajo; hipogonadismo (hipoplasia genital; labios menores y clítoris pequeños, escrotos hipoplásicos y criptorquidia en varones); pubertad retardada; infertilidad; retardo en el desarrollo; retraso mental de ligero a moderado; trastornos del aprendizaje. (18)

Criterios menores: movimientos fetales disminuidos y letargia infantil, que mejoran con la edad; típicos trastornos de conducta (obsesiva-compulsiva), además trastornos del sueño, rigidez y apnea durante el sueño; talla baja a los quince años; hipopigmentación; manos y pies pequeños para su edad; manos estrechas, con borde ulnar recto; esotropía, miopía; saliva espesa y viscosa; defecto en la articulación de palabras. (18)

Hiperfagia y obesidad. Con el avance en la ciencia y tecnología, las técnicas de diagnóstico genético se han vuelto cada vez más precisas y sofisticadas, ello ha permitido que, en la actualidad, el diagnóstico de SPW pueda realizarse tempranamente. (5)

Optimizar y adelantar la edad del momento diagnóstico permite iniciar tempranamente el tratamiento multidisciplinario con énfasis en las intervenciones nutricionales y la compensación hormonal que favorecen un mejor crecimiento

y desarrollo. (19) La terapia con hormona del crecimiento ofrece ventajas para el crecimiento y desarrollo y su aporte desde la infancia temprana permite aliviar la hipotonía y optimizar el nivel de energía y el metabolismo. (19)

A pesar de que hasta la fecha no existe medicamento alguno que alivie en su totalidad los problemas del comportamiento, se considera que los medicamentos que mejor controlan la compulsión e hiperfagia son los inhibidores específicos de la recaptación de serotonina, que además ofrecen el beneficio de aliviar la compulsión por autolesionar la piel. (20) Controlar la hiperfagia y compulsión en los pacientes con SPW les da mayor oportunidad de tener un peso saludable y mejora la socialización, por lo cual también mejora la esperanza y calidad de vida de los pacientes, equiparándose a la de los individuos con retraso mental leve y pudiendo alcanzar hasta los 71 años. Es relevante mencionar que las causas de fallecimiento entre los pacientes con SPW derivan principalmente de la obesidad mórbida y la comorbilidad y sus complicaciones. (21)

Diagnóstico molecular. Los criterios de diagnóstico clínico ya mencionados fueron publicados antes de que se dispusiera de pruebas de laboratorio completas para SPW. Actualmente el diagnóstico no debe basarse únicamente en criterios clínicos, sino que debe integrarse análisis moleculares que permitan una etiología específica. Los expertos coinciden en señalar que el diagnóstico debe basarse en criterios clínicos confirmados posteriormente mediante análisis genético. (22)

Manifestaciones clínicas. Las alteraciones genéticas que originan el SPW tienen como causa común la pérdida o inactivación de genes paternos en la región cromosómica 15q 11-q13, sin embargo, se han identificado hasta el momento tres mecanismos distintos: 1) delección paterna, 2) disomía uniparental materna y 3) mutación de Impronta.

Cerca del 70% de todos los casos de SPW ocurren por delección paterna, lo que implica que la aportación cromosómica paterna está ausente. En la gran mayoría la delección no corresponde a ninguna conducta prevenible, no se sospecha al estudiar a los

padres y tampoco existe un riesgo incrementado de que se repita en otros hijos de una misma pareja. (2)

La disomía uniparental materna (UPD), ocurre en un 25% de los casos y en ella, durante la etapa inicial el paciente inicia su desarrollo con trisomía del cromosoma 15, para posteriormente perder el paterno que tiene como resultado el mismo efecto que una delección. Aunque existen dos copias del cromosoma 15 de la madre, los genes de la región SPW están improntados para no expresarse cuando provienen de la madre. El error en este caso comienza con un cromosoma extra de la madre por lo que es más frecuente en hijos de mujeres que están al final de su vida reproductiva. Los productos de estas gestaciones suelen tener otros trastornos genéticos adicionales. (23)

La mutación de Impronta ocurre en menos del 5% de los casos y en ella, los genes del padre de la zona SPW del cromosoma 15 están presentes, pero no se expresan porque el proceso de impronta que genera la activación es defectuoso. El cromosoma 15 se localiza en la misma zona de los genes improntados. De tal suerte, que en una mutación afectando dicha zona, no se produce la impronta y los genes paternos se afectan. Una mutación puede aparecer aleatoriamente o estar presente en el cromosoma del padre que heredó de su madre, por lo que él no presentaría SPW (ya que corresponde al cromosoma 15 materno), pero existiría un 50% de posibilidad de que dicho padre pudiera heredar la delección a su hijo o hija. Los hermanos del padre también podrían ser portadores de esa delección y heredarla a su prole. (24)

Paralelamente a los hallazgos sobre SPW, se observó que una enfermedad clínicamente distinta, el síndrome de Angelman (SA) presentaba las mismas alteraciones moleculares, pero de origen materno. Estos hechos condujeron a relacionar el mecanismo de impronta genómica (imprinting) con estos síndromes. Es importante considerar en el diagnóstico diferencial temprano la distinción entre SPW y el síndrome de Angelman. (23)

La delección del cromosoma 15q fue reportada inicialmente en 1981 por Ledbetter y cols. mediante el análisis de cromosomas de alta resolución, pero

se encontró que no estaba presente en todos los individuos con SPW. En 1983, Butler y Palmer informaron que el cromosoma 15 era normal en cada uno de los padres de niños con SPW y demostraron, usando patrones de tinción de polimorfismos del cromosoma 15. Esto sugirió que el progenitor del origen de una aberración cromosómica influyó en el fenotipo. El análisis de los casos de SPW en los que no hubo delección del cromosoma 15, utilizando marcadores de ADN clonados específicos para la región 15q11-q13, mostró que algunos individuos habían heredado dos cromosomas 15 de su madre; ya que, la región 15q11-q13 debe heredarse de cada progenitor para el desarrollo normal.

Análisis cromosómico. Es necesaria una muestra sanguínea para observar si el cariotipo del individuo es normal o presenta deformaciones cromosómicas que pudieran afectar a la región del SPW. Es conveniente realizar el cariotipo de alta resolución, sin embargo, este análisis es insuficiente para detectar todas las delecciones, ya que puede dar falsos negativos o falsos positivos. Se puede realizar como prueba complementaria pero no confirmatoria. (25)

Metilación del dna. El análisis de metilación del DNA es, frecuentemente, la primera prueba molecular utilizada para SPW, debido a que se puede utilizar para diagnosticar todas las clases moleculares, sin embargo, no es útil para distinguir entre éstas. (19) La prueba de metilación del ADN más ampliamente utilizada se dirige al extremo 5' del *locus SNURF - SNRPN*. (19-20) La región promotora de *SNRPN* está metilado en el alelo reprimido materno y no lo está en el alelo paterno. En los pacientes con SPW este gen no se expresa (se ha perdido o está inactivo) y por tanto no hay RNAm del gen *SNRPN*. Se emplea la técnica de RT-PCR para medir la presencia o ausencia de RNAm. (26)

Hibridación fluorescente in situ (fish). Esta técnica está disponible y es capaz de detectar la presencia de alguna delección en 15q11-q13.5 También nos permite diferenciar entre una delección intersticial y una causada por una translocación, siendo alrededor del 70 a 75% más frecuente la primera. (27)

Se realiza a partir de una muestra sanguínea. Tras cultivo se hacen extensiones de cromosomas

metafásicos. Se emplean las sondas D15S10 y SNRPN, además de una sonda centromérica como control de hibridación. Con un microscopio de fluorescencia se valoran en la preparación unas 50 metafases para cada una de las sondas empleadas, observando si la deleción está presente o ausente. (25)

Si es positivo a la presencia de deleción se confirma el SPW causado por deleción y en caso de ausencia de deleción no se descarta el SPW. (25)

No obstante, a pesar de ser más efectiva en la búsqueda de microdeleciones, no detecta disomías uniparentales ni mutaciones de impronta.

Estudio de microsatélites. En este estudio es necesario el DNA del paciente y de los padres, se emplea la técnica PCR para amplificar fragmentos del genoma. De igual manera el diagnóstico se realiza en combinación con la técnica de FISH, confirmando si se ha producido o no una deleción. Esta técnica usa marcadores polimórficos (microsatélites) para seguir la herencia de los cromosomas 15. Determinando la herencia biparental o disomía uniparental materna (UPD). También puede detectar si existe una deleción al no observarse marcadores paternos. (4, 28)

Amplificación de sondas dependiente de ligandos (mlpa). Es un método reciente, basado en PCR, de cuantificación relativa del número de copias normales y anormales de DNA de hasta 40 secuencias genómicas diferentes. (29)

Aproximadamente el 99% de los casos de SPW se detectan con este ensayo. Debido a la detección simultánea del número de copias y del estado de metilación, MS-MLPA puede diferenciar entre SPW causado por deleción paterna y aquellos causados por UPD materna o ID (defectos de impronta). Si no hay deleción, el análisis de polimorfismo de ADN será necesario para diferenciar entre UPD materna e ID. Sin embargo, MS-MLPA reconocerá algunas supresiones y deleciones de IC que abarcan el clúster de genes SNORD116. (30)

Diagnóstico diferencial. Es importante considerar diversos diagnósticos diferenciales en los cuales los pacientes pueden cursar con manifestaciones clínicas semejantes. El abordaje por los especialistas genetistas es crucial para el diagnóstico y para el asesoramiento genético.

La hipotonía infantil es un signo que pudiera derivar de causas tanto centrales como periféricas y puede presentarse en modalidad sindrómica o aislada, por ello es importante diferenciar el SPW de origen genético.

El síndrome de Angelman se debe considerar si el diagnóstico se realizó en un lactante mediante FISH, ya que el SA también presenta hipotonía y dificultades de alimentación. El SA también es frecuentemente causada por una deleción 15q11.2-q13 (70%), pero en el cromosoma 15 materno. Por lo tanto, todos los bebés menores de dos años con una deleción deben someterse a pruebas de metilación del ADN para distinguir entre SA y SPW. Un subconjunto de personas con síndrome X frágil puede volverse hiperfágico y obeso. Un número de otras condiciones asocian obesidad y discapacidad del desarrollo, incluyendo UPD 14, síndrome de Cohen, síndrome de Bardet-Biedl, síndrome de Alstrom, duplicaciones de 3p25.3-p26.2 y de Xq27.2-ter y deleciones 1p36, 6q16.2, y 10q26. (24)

Estudios recientes proponen incluir entre los diagnósticos diferenciales al síndrome ROHHAD que involucra la disfunción hipotalámica, hipoventilación y desregulación autonómica, coincidiendo con el fenotipo de SPW, pero sin la etiología genética. (31) También por la similitud en el fenotipo es importante distinguir entre SPW y las enfermedades autoinmunes de la pituitaria. (32)

TRATAMIENTO

Un objetivo fundamental en el manejo del síndrome de Prader-Willi radica en controlar la obesidad y su comorbilidad en los individuos que lo padecen mediante cinco diferentes tipos de intervenciones que se consideran complementarias y forman parte del abordaje integral de los pacientes: a) la farmacológica, b) el manejo nutricional c) la orientación psicoemocional, d) la quirúrgica, y eventualmente e) el manejo de la comorbilidad.

a) Tratamiento farmacológico. En este caso el tratamiento de predilección es suministrar la hormona de crecimiento (somatotropina) recombinante humana que se utiliza como terapia sustitutiva permitiendo un aumento significativo en la altura,

la velocidad de crecimiento y una disminución en el porcentaje de grasa corporal. Su eficacia mejora cuando su administración se inicia antes de los tres años de vida. (33) Su empleo está contraindicado en pacientes con infección del tracto respiratorio relativamente leve, apnea del sueño, hipertrofia de amígdalas, hipoventilación, aspiración respiratoria y apnea derivada de la misma obesidad, debido a que la hormona de crecimiento acelera estas condiciones preexistentes ocasionando muerte súbita sobre todo en niños. (24)

b) Manejo nutricional. Es importante que el ambiente alimentario de los pacientes con SPW sea saludable y restringir el acceso a más comida de la recomendable, como resultado de su tendencia a la hiperfagia, se requiere que los alimentos sean supervisados y limitados de acuerdo con las necesidades dietéticas del paciente. En todos los casos es recomendable el seguimiento por parte de nutriólogos expertos. (25)

Los hábitos saludables en cuanto a las conductas sedentarias y el ejercicio físico pueden ser moldeados desde etapas muy tempranas por parte de la familia, ello aporta reducir la debilidad muscular y la adiposidad. (22, 34)

c) Orientación psicoemocional. Cada etapa de la vida para los individuos con síndrome de Prader-Willi implica distintos retos sociales y conductuales, mismos que pueden complicarse ante su predisposición nata a la ansiedad, agresividad y dificultad para desenvolverse en sociedad, por lo que la orientación psicológica y psiquiátrica se vuelven una necesidad dependiendo de la severidad con la cual se presenten dichos trastornos, aun cuando no existen en la actualidad guías precisas para su manejo en pacientes con SPW. (28, 33, 34)

d) Manejo quirúrgico. La razón por la cual los pacientes con síndrome de Prader-Willi no pueden bajar de peso por sí solos con una simple dieta es porque están condicionados por la hiperfagia y resulta complicado tener que luchar contra la naturaleza de la enfermedad, por ello para lograr una reducción de peso evidente, el régimen hipocalórico estricto se acompaña de cirugía bariátrica como el baipás yeyuno ileal o la gastrectomía subtotal que ha

mostrado resultados satisfactorios en la disminución de peso. (26)

Ya que un 80% de los niños con SPW presentan criptorquidia, hipogonadismo y cáncer testicular, es importante considerar la intervención quirúrgica durante los primeros meses de vida. (33)

e) Manejo de complicaciones y comorbilidad. La apnea del sueño a consecuencia de la obesidad suele requerir un manejo específico y ser abordada por especialistas del área de la neumología. La saliva pegajosa y la hipertrofia obstructiva amígdalo-adenoides suelen ser elementos que se tratan abordan por parte de endocrinología 24. Las alteraciones ortopédicas, principalmente en articulaciones y desviaciones de la columna vertebral, suelen requerir manejo ortopédico y fisioterapéutico. Las alteraciones oftalmológicas suelen ser comunes, por lo cual se recomiendan revisiones periódicas y manejo específico de las alteraciones visuales una vez detectadas. Finalmente, la salud bucal suele estar afectada por los hábitos alimentarios de los pacientes y la deficiencia en la producción de saliva propia del síndrome, por lo que las medidas preventivas no deben ser subestimadas. (24)

DISCUSIÓN

La importancia de un diagnóstico temprano repercute en el estado de salud de los pacientes con este síndrome, por ello, el uso de las herramientas mencionadas debe ser apoyado con pruebas moleculares, que precisen la etiología y con ello ofrecer un tratamiento más efectivo, personalizado y multidisciplinario. En la actualidad los servicios de salud pública no incluyen la detección de SPW en el tamiz neonatal básico, por ello muchos neonatos que no son diagnosticados pueden sufrir e incluso morir por desnutrición (debido a la hipotonía), ya que muchos de ellos necesitan de alimentación asistida. Este hecho afecta a las regiones más pobres que no disponen de recursos para brindarles atención médica a sus hijos.

Si bien el manejo del síndrome de Prader-Willi basado en hormona del crecimiento es aprobado en diversos países, pues muestra ventajas en términos de reducción de las manifestaciones clínicas, pospone la

aparición de secuelas y con ello, favorece una mejor calidad de vida en los pacientes, es importante tomar en cuenta que, como con cualquier farmacoterapia, existen la probabilidad de efectos secundarios, incluyendo la escoliosis, diabetes, convulsiones, dolor de cabeza, apnea y muerte súbita. La severidad de estos efectos adversos pone aún en duda su seguridad, en algunos países, por lo cual deben tomarse en cuenta en la decisión y dosificación del tratamiento de Prader-Willi. (35-37)

Las pruebas actuales apoyan la opinión de que el reemplazo con GH para el PWS ejerce un efecto beneficioso sobre los aspectos físicos, la cognición y el fenotipo conductual tanto en la población pediátrica como en la adulta. Sin embargo, hay poca literatura sobre temas relacionados con el papel de la terapia de GH en el cuidado de estos pacientes durante toda la vida. En este sentido, se requiere investigación adicional para mejorar nuestra comprensión sobre la fisiopatología del eje GH/IGF-I a lo largo de la vida de los pacientes con el SPW. También se necesita un conocimiento más detallado de los objetivos terapéuticos de la administración de GH, con el fin de optimizar la gestión clínica para los pacientes. Al mismo tiempo, debería aclararse el papel de las terapias asociadas (esteroides sexuales, tratamiento dietético, fisioterapia) en los efectos de la administración de GH. Dado que la mayoría de los estudios actuales no tienen seguimiento, se recomienda enfáticamente una vigilancia a largo plazo de los beneficios y riesgos del tratamiento con GH para la población con SPW, a fin de obtener datos definitivos sobre la seguridad de la administración de ésta.(36,37)

CONCLUSIÓN

El diagnóstico preciso y temprano del SPW es fundamental para iniciar un tratamiento oportuno, limitar el daño y finalmente, proporcionar una mejor calidad de vida a los pacientes.

Es importante que, primeramente, exista una sospecha diagnóstica muy temprana, mediante la correcta identificación del cuadro clínico y que se establezcan los diagnósticos diferenciales, pues de este modo se estará permitiendo una primera aproximación al diagnóstico, pero en todos los

casos es imprescindible el diagnóstico genético, el cual deriva del correcto empleo de técnicas complementarias que se encuentran en continua actualización.

REFERENCIAS

1. Cassidy S. Genetics of Prader-Willi syndrome. In Greenswag LR, Alexander RC, eds. Management of Prader-Willi syndrome. 2 ed. New York: Springer Verlag; 1959. p. 18. <https://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22237428>.
2. Nicholls RD, Knoll JHM, Butler MG, Karam, S & Lalonde, M. Genetic imprinting suggested by maternal heterodisomy in non-deletion Prader-Willi syndrome. *Nature*. 1989;342, 281-285. DOI: <https://doi.org/10.1038/342281a0>
3. Ward O. John Langdon Down: the man and the message. *Down Syndrome Research and Practice*. 1999;6(1):19-24. <https://pdfs.semanticscholar.org/ff80/0fd17f5c672ef6596be5e42213d644d121c6.pdf>.
4. Driscoll DJ, Migeon BR. Sex difference in methylation of single-copy genes in human meiotic germ cells: implications for X chromosome inactivation, parental imprinting, and origin of CpG mutations. *Somat Cell Mol Genet*. 1990;16:267-82. PMID: 1694309.
5. Bittel DC, Butler MG. Prader-Willi syndrome: clinical genetics, cytogenetics and molecular biology. *Expert Rev Mol Med*. 2005;7(14):1-20. 10.1017/S1462399405009531. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16038620>
6. Poley-Wolf J, Lam BY, Larder R, Tadross J, Rimmington D, Bosch F, et al. Hypothalamic loss of Snord116 recapitulates the hyperphagia of Prader-Willi syndrome. *J Clin Invest*. 2018;128(3). DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI97007>
7. Bochukova EG, Lawler K, Croizier S, Keogh JM, Patel N, Strohbehn G, et al. A Transcriptomic Signature of the Hypothalamic Response to Fasting and BDNF Deficiency in Prader-Willi Syndrome. *Cell Reports*. 2018;22(13):3401-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.03.018>.
8. Prader A. Ein syndrom von adipositas, kleinwuchs, kryptorchismus und oligophrenie nach myatonieartigem zustand im neugeborenenalter. *Schweiz Med Wochenschr*. 1956;86:1260-1. DOI: <https://ci.nii.ac.jp/naid/10019494016/>
9. Butler MG, Kimonis V, Dykens E, Gold JA, Miller J, Tamura R, et al. Prader-Willi syndrome and early-onset morbid obesity NIH rare disease consortium: A review of natural history study. *Am J Med Gen Part A*. 2018;176(2):368-75. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38582>

10. Rodriguez JA, Zigman JM. Hypothalamic loss of Snord116 and Prader-Willi syndrome hyperphagia: the buck stops here? *Journal of Clinical Investigation*. 2018;128(3):900-2. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI97007>
11. Poley-Wolf J, Yeo GS, O'Rahilly S. Impaired prohormone processing: a grand unified theory for features of Prader-Willi syndrome? *J Clin Invest*. 2017;127(1):98-9. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI91307>
12. Purtell L, Qi Y, Campbell L, Sainsbury A, Herzog H. Adult-onset deletion of the Prader-Willi syndrome susceptibility gene Snord116 in mice results in reduced feeding and increased fat mass. *Transl Pediatr*. 2017;6(2):88. DOI: <https://doi.org/10.21037/tp.2017.03.06>
13. Bakker N, Wolffenbuttel K, Looijenga L, Hokken-Koelega A. Testes in infants with Prader-Willi syndrome: human chorionic gonadotropin treatment, surgery and histology. *J Urol*. 2015;193(1):291-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.07.113>
14. Kalsner L, Chamberlain SJ. Prader-Willi, Angelman, and 15q11-q13 duplication syndromes. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(3):587-606. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2015.03.004>
15. Mejlachowicz D, Nolent F, Maluenda J, Ranjatoelina-Randrianaivo H, Giuliano F, Gut I, et al. Truncating mutations of MAGEL2, a gene within the Prader-Willi locus, are responsible for severe arthrogryposis. *Am J Human Genet*. 2015;97(4):616-20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2015.08.010>
16. Pérez L, Muñoz-Ruata J, García E. El Síndrome de Prader-Willi: Características Cognitivas e Implicaciones Educativas. *Psicología Educativa*. 16(1): 41-50. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3434919>
17. Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY, et al. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics*. 1993;91(2):398-402. PMID: [8424017](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8424017/)
18. Taboada N, Lardoeyt R. Criterios para el diagnóstico clínico de algunos síndromes genéticos. *Rev Cubana de Pediatría*. 2003; ene-abr 75(1). http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75312003000100007&script=sci_arttext&tlng=pt
19. Paterson W, Donaldson M. Growth hormone therapy in the Prader-Willi syndrome. *Arch Disease Child*. 2003;88(4):283-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/adc.88.4.283>
20. Dimitropoulos A, Feurer I, Roof E, Stone W, Butler M, Sutcliffe J, et al. Appetitive behavior, compulsivity, and neurochemistry in Prader-Willi syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2000;6(2):125-30. DOI: [https://doi.org/10.1002/98-2779\(000\)6:2<125::AID-MRDD6>3.0.CO;2-T](https://doi.org/10.1002/98-2779(000)6:2<125::AID-MRDD6>3.0.CO;2-T)
21. Butler MG, Manzardo AM, Heinemann J, Loker C, Loker J. Causes of death in Prader-Willi syndrome: Prader-Willi Syndrome Association (USA) 40-year mortality survey. *Genet Med*. 2017;19(6):635. DOI: <https://doi.org/10.1038/gim.2016.178>
22. Bar C, Diene G, Molinas C, Bieth E, Casper C, Tauber M. Early diagnosis and care is achieved but should be improved in infants with Prader-Willi syndrome. *Orphanet journal of rare diseases*. 2017;12(1):118. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0673-6>
23. Kim Y, Lee H-M, Xiong Y, Sciaky N, Hulbert SW, Cao X, et al. Targeting the histone methyltransferase G9a activates imprinted genes and improves survival of a mouse model of Prader-Willi syndrome. *Nat Med*. 2017;23(2):213. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.4257>
24. Angulo M, Butler M, Cataletto M. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J Endocrinol Invest*. 2015;38(12):1249-63. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40618-015-0312-9>
25. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales. El síndrome de prader-Willi, guía para familias y profesionales. 1999, pp. 35-39. Edita: Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales, Secretaría General de Asuntos Sociales, IMSERSO. www.imserso.es/InterPresent2/groups/imserso/.../356guia_sndrome_prader_Willi.pdf
26. Santoro SL, Hashimoto S, McKinney A, Mosher TM, Pyatt R, Reshmi SC, et al. Assessing the Clinical Utility of SNP Microarray for Prader-Willi Syndrome due to Uniparental Disomy. *Cytogenetic and genome research*. 2017;152(2):105-9. DOI: <https://doi.org/10.1159/000478921>
27. Glenn CC, Saitoh S, Jong MT et al: Gene structure, DNA methylation, and imprinted expression of the human SNRPN gene. *Am J Hum Genet* 1996; 58: 335– 346. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1914536>
28. Kubota T, Das S, Christian SL, Baylin SB, Herman JG, Ledbetter DH: Methylation-specific PCR simplifies imprinting analysis. *Nat Genet* 1997; 16: 16–17. <https://www.nature.com/articles/ng0597-15>
29. Estrada H, Fernández L, Rivera C, Grether P. MLPA (Amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples) en el diagnóstico perinatal rápido de las principales aneuploidias. *Perinatol Reprod Hum* 2012; 26 (3): 172-179 http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-53372012000300002
30. Thuilleaux D, Laurier V, Copet P, Tricot J, Demeer G, Mourre F, et al. A model to characterize psychopathological features in adults with Prader-willi syndrome. *Am J Med Genet Part A*. 2018;176(1):41-7. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38525>
31. Barclay SF, Rand CM, Nguyen L, Wilson RJ, Wevrick R, Gibson WT, et al. ROHHAD and Prader-Willi syndrome

- (PWS): clinical and genetic comparison. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2018;13(1):124. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0860-0>
32. Grugni G, Crinò A, De Bellis A, Convertino A, Bocchini S, Maestrini S, et al. Autoimmune pituitary involvement in Prader–Willi syndrome: new perspective for further research. *Endocrine*. 2018:1-4. DOI: <https://doi.org/10.1186/1687-9856-2013-14>
 33. Goldstone A, Holland A, Hauffa B, Hokken-Koelega A, Tauber M, PWS SCatSEMotCCoPW. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metabolism*. 2008;93(11):4183-97. <https://academic.oup.com/jcem/article/93/11/2627225>.
 34. Cassidy SB. Prader-Willi syndrome. *Journal of medical genetics*. 1997;34(11):917-23. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1051120/pdf/jmedgene00253-0037.pdf>.
 35. Tauber, M., Diene, G., & Molinas, C. (2016). Sequelae of GH Treatment in Children with PWS. *Pediatr Endocrinol Rev* 14(2), 138. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28508607>.
 36. Grugni G, Sartorio A, Crinò A. Growth hormone therapy for Prader–Willi syndrome: challenges and solutions. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12: 873-881. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27330297>.
 37. Craig, M. E., Cowell, C. T., Larsson, P., Zipf, W. B., Reiter, E. O., Albertsson Wikland, K., Ranke, M. B., Price, D. A. Growth hormone treatment and adverse events in Prader–Willi syndrome: data from KIGS (the Pfizer International Growth Database). *Clin Endocrinol*. 2006;65: 178-185. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02570.x>

Cuadro 1. Tipo de alteraciones genéticas descritas y frecuencia hallada entre los pacientes (3).

Tipo	Frecuencia
Deleción de novo en el cromosoma 15 paterno.	70%
Disomía uniparental del cromosoma 15 materno.	25%
Alteración de la impronta genómica.	4%
Reorganizaciones cromosómicas (translocaciones, inversiones).	1%

