



Mi Universidad

Ensayo

Alexander Solórzano Monzón

Síndrome de Prader Willi

Parcial IV

Genética Humana

Qfb. Hugo Nájera Mijangos

Medicina Humana

Semestre III

Comitán de Domínguez Chiapas a 21 de noviembre de 2024

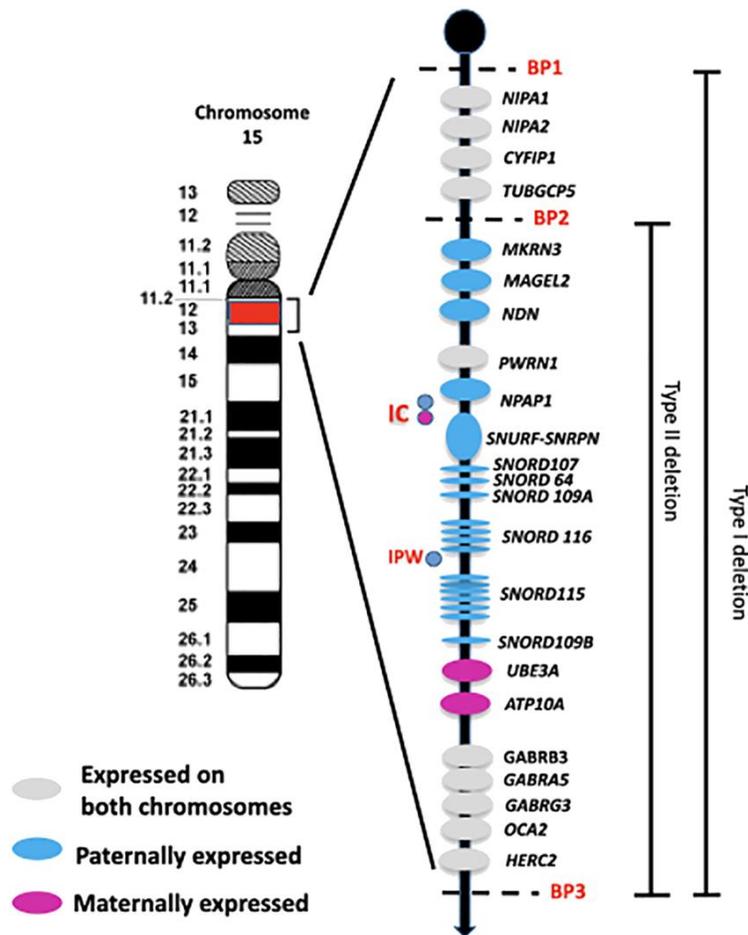
Introducción

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.

Etiología

El origen genético de este síndrome ha sido mapeado a la región cromosómica 15q11.2-13.3. se subdividen en zonas, delineadas por puntos comunes de delección, que son denominados BP1, BP2 y BP3 (del inglés breakpoints). La primera zona, localizada entre BP1 y BP2, incluye los genes no improntados GCP5, CYFIP1, NIPA1 y NIPA2. La segunda zona está delimitada por BP2 y BP3 e incluye los genes de impronta paterna MKRN3, MAGEL2, NDN, SNURF-SNRPN, SNORD107, SNORD109A, SNORD109B, SNORD115 y SNORD116 y más distalmente los genes de impronta materna UBE3A, IBW y UBE3A.

La mayoría de los casos de SPW están causados por grandes deleciones de todo el locus 15q11.2-13.3. En aproximadamente 60% de los casos se trata de deleciones paternas, el 36% resultan de disomías uniparentales, el 3% de mutaciones de impronta que resultan en un estado de impronta materna y en el 1% de microdeleciones de SNORD116. El SNORD116 (del inglés small nucleolar RNA116)



Epidemiología

El SPW es el primer desorden relacionado con impronta genómica en ser reconocido con una prevalencia de 1 entre 10 000 y 1 entre 30 000, 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 % y además es la causa sindrómica más frecuente de obesidad mórbida

Clínica

Se caracteriza clínicamente por hipotonía muscular, dificultad para succionar y retraso en el crecimiento en la etapa neonatal y posteriormente, hipogonadismo, hiperfagia, obesidad mórbida, discapacidad intelectual y alteraciones conductuales.

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.

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.



Hipogonadismo. El exceso de peso produce varias alteraciones en el sistema reproductor. La relación entre la obesidad y la disfunción gonadal es multifactorial.

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. La etapa de la pubertad es tardía e incompleta

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

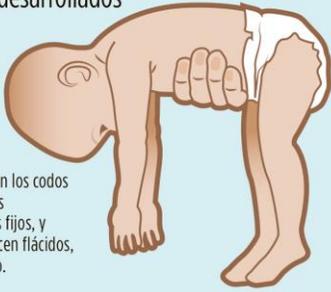
El hipogonadismo es de origen hipotalámico y generalmente hay hipogonadotropismo con disminución de testosterona o estrógeno y disminución de las hormonas folículo estimulante y luteinizante en ambos sexos.

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. La hipotonía es de origen central y ya sea leve o moderada, ésta persiste durante toda la vida.

CARACTERÍSTICAS EN BEBÉS

Los signos y síntomas que pueden estar presentes desde el nacimiento son:

- Reflejo de succión deficiente
- Capacidad de respuesta deficiente
- Genitales subdesarrollados
- Poco tono muscular



Los bebés descansan con los codos y las rodillas extendidos libremente, sin tenerlos fijados, y cuando se les alza parecen flácidos, como muñecas de trapo.

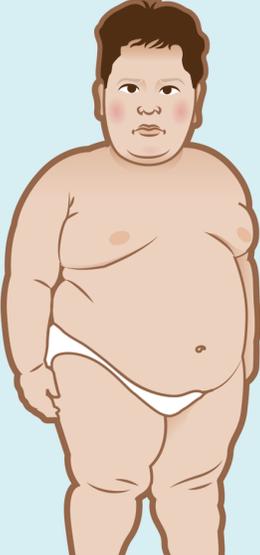
Retraso cognitivo. Se asocia con problemas de aprendizaje, del habla y de desarrollo del lenguaje; que se agravan aún más por los problemas psicológicos y de comportamiento.

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.

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.

EN NIÑOS Y ADULTOS

Algunas de las características más comunes son:



- Incapacidad intelectual leve o moderada
- Desarrollo físico deficiente
- Antojo constante de alimentos, que causa un aumento de peso rápido
- Órganos sexuales subdesarrollados
- Trastornos del sueño
- Retraso del desarrollo motor

Diagnóstico

Clínico. Los criterios diagnósticos para el SPW fueron desarrollados por Holm y colaboradores en 1993.

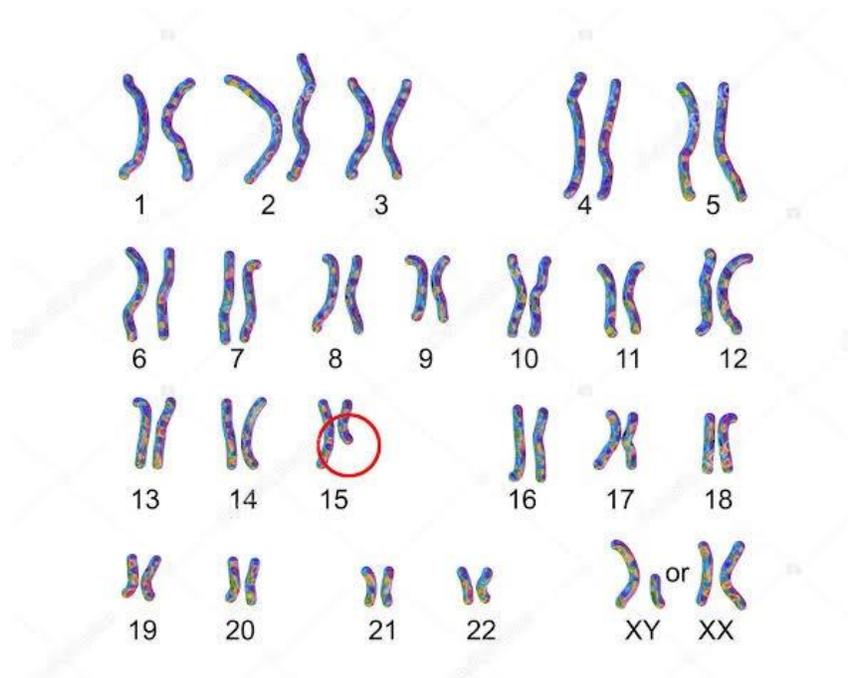
Los criterios mayores son calificados con valor de un punto cada uno y los menores con medio punto cada uno. Para niños menores de tres años se requieren cinco puntos para el diagnóstico, cuatro de ellos deben ser criterios mayores. Para los mayores de tres años se requieren ocho puntos, conformados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

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 centripeta,

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.

Criterios menores: movimientos fetales disminuidos y letargia infantil, que mejoran con la edad; típicos trastornos de conducta (obsesivacompulsiva), 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.

Laboratorio. 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 deleciones, ya que puede dar falsos negativos o falsos positivos. Se puede realizar como prueba complementaria pero no confirmatoria.



Hibridación fluorescente in situ (fish). Esta técnica está disponible y es capaz de detectar la presencia de alguna deleción en 15q11-q13.5. No obstante, a pesar de ser más efectiva en

la búsqueda de microdeleciones, no detecta disomías uniparentales ni mutaciones de impronta.

Diferencial. El síndrome de Angelman (también presenta hipotonía y dificultades de alimentación), 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. Estudios recientes proponen incluir entre los diagnósticos diferenciales al síndrome ROHHAD

Tratamiento

Hay que llevar un abordaje integral, principalmente desde 5 perspectivas: 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.

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, se requiere que los alimentos sean supervisados y limitados de acuerdo con las necesidades dietéticas del paciente.

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.

C) Orientación psicoemocional. Cada etapa de la vida para los individuos con síndrome de Prader-Willi implica distintos retos sociales y conductuales, dada a 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.

d) Manejo quirúrgico. 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.

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.

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 amígdaloaladoidea suelen ser elementos que se tratan abordan por parte de endocrinología.

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.

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.

Artículo

Síndrome de Prader Willi

Prader-Willi Syndrome

Marta Ramon-Krauel

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

Resumen

El síndrome de Prader Willi es una enfermedad genética multisistémica y compleja con discapacidad intelectual. Está causada por la pérdida o inactivación de genes paternos en la región q11-q13 del cromosoma 15. El manejo de estos pacientes requiere de un equipo

multidisciplinar experto y altamente especializado. El tratamiento con hormona de crecimiento, la estimulación precoz y las pautas de alimentación y ejercicio iniciados de forma temprana han cambiado el curso clínico de esta enfermedad. Esta mini revisión pretende resumir el manejo de estos pacientes durante la edad pediátrica.

Palabras clave: [Síndrome de Prader Willi](#)

Introducción

El síndrome de Prader Willi (SPW) es una enfermedad genética con discapacidad intelectual, multisistémica y compleja. Está causada por la pérdida o inactivación de genes paternos en la región q11- q13 del cromosoma 15. Su incidencia es de 1:15.000 a 1:25.000 recién nacidos

El SPW presenta unas manifestaciones características, pero existe mucha variabilidad de presentación en cada persona afecta. Durante los primeros meses de vida es habitual que presenten dificultades en la succión, hipotonía, excesivo letargo y fallo de medro. Posteriormente aparecen otras manifestaciones como son retraso del desarrollo, dificultades de aprendizaje y trastornos de conducta como rabietas y actitudes obsesivas y poca tolerancia a la frustración. Se asocia a una hiperfagia marcada y ausencia de control en la ingesta acompañado de otros trastornos endocrinos, lo que conduce a una obesidad importante con complicaciones que conllevan a un empeoramiento de la calidad de vida y aumento de la mortalidad.

Diagnóstico

El diagnóstico temprano es clave ya que el manejo precoz por un equipo multidisciplinar altamente especializado mejora su pronóstico.

El conocimiento de las características clínicas de estos pacientes ya en edades tempranas por parte de los pediatras es fundamental y, gracias a esto, a lo largo de los años se ha ido logrando un diagnóstico cada vez más precoz.

Ante la sospecha clínica debemos proceder al estudio genético. Como hemos mencionado anteriormente el SPW se produce por una falta de expresión de genes paternos en la región 15q11-q13. Los genes de estas regiones están fisiológicamente regulados por impronta con

el alelo materno silenciado. Si el alelo paterno está ausente, defectuoso o silenciado se produce el SPW. Con un análisis del estado de metilación del ADN en las regiones críticas de Prader Willi se llega al diagnóstico en más del 99% de los casos. Sin embargo, se requiere de más estudios para la tipificación del subtipo. En la mayoría de los casos el SPW está causado por delección paterna (70-75%) o por disomía uniparental materna (DUPm) (20-25%). Los defectos de impronta o translocaciones son infrecuentes.

Características clínicas del SPW

En el SPW existe una disfunción hipotalámica que explica gran parte de los síntomas incluyendo la hiperfagia severa, la dificultad en la regulación térmica, el alto umbral para el dolor, las apneas centrales del sueño, los déficits hormonales como el déficit de hormona de crecimiento (GH) y gonadotropinas, la talla baja, la alteración de la composición corporal con mayor masa grasa y menor masa magra, y los trastornos cognitivos y del comportamiento.

Alteraciones endocrinas

Déficit de hormona de crecimiento Se estima que el 80% de los niños tienen un déficit de GH y éste persiste en la edad adulta en más del 30% de los casos. El déficit de GH conlleva a una talla baja y, además, igual que ocurre en los niños con déficit de GH, hay un cambio en la composición corporal con mayor masa grasa y menor masa magra. Sin embargo, los estudios demuestran que los beneficios en talla y composición corporal son iguales en todos los pacientes con SPW independientemente de que se demuestre o no un déficit en los test de estímulo.

Hipogonadismo

En el SPW se produce un hipogonadismo con un componente central pero también se produce una disfunción gonadal primaria. En niños en el 80-90% de los casos se manifiesta ya en la infancia por criptorquidia uni o bilateral, hipoplasia escrotal y en ocasiones asocia micropene. En las niñas la hipoplasia genital pasa más desapercibida. En la pubertad en la mayoría de varones y en muchas mujeres es frecuente la falta de desarrollo puberal o que

se produzca un desarrollo puberal incompleto y en las mujeres suele haber amenorrea. Siempre que exista fallo gonadal debe hacerse tratamiento hormonal sustitutivo, lo que aplica a la mayoría de varones y en mujeres se aboga por individualizar la terapia siguiendo los niveles de inhibina B en plasma. La fertilidad suele estar afectada, pero debe considerarse medidas anticonceptivas en el caso de las mujeres en que la fertilidad pudiera estar conservada.

Aunque lo más frecuente es la pubertad retrasada o fallo gonadal en algunos casos se produce una pubertad adelantada.

Hipotiroidismo

La frecuencia en la que ocurre el hipotiroidismo varía según las series, pero en niños está descrito hasta un 20-30% de los casos. La mayoría son hipotiroidismos centrales, aunque también hay casos de hipotiroidismos primarios. Se recomienda realizar un despistaje anual.

Insuficiencia adrenal

Existe un aumento de la mortalidad temprana y se estima un 3% de mortalidad antes de los 30 años. Se cree que algunas de estas muertes súbitas podrían ser producidas por una insuficiencia adrenal. Teóricamente los niños con SPW podrían tener una insuficiencia adrenal central por su desregulación hipotalámica. No existen recomendaciones claras de cómo y cuándo hacer despistaje, pero las guías recomiendan suplementar con corticoides en caso de enfermedad importante o cirugía.

Además, suelen desarrollar una pubarquia precoz o adelantada, aunque se desconoce el mecanismo.

Obesidad y complicaciones asociadas

En los niños con SPW existen muchos factores que favorecen la adiposidad:

1. Presentan ya al nacimiento una menor masa magra y mayor masa grasa,

2. Las alteraciones en la regulación del apetito,
3. Tienen un gasto calórico 30% inferior a niños de su misma edad
4. Los déficits hormonales, especialmente el déficit de GH,
5. La hipotonía y la falta de masa muscular que dificulta la realización de ejercicio.

La obesidad y la distribución de esta grasa corporal de forma anómala conllevan a complicaciones metabólicas. Aproximadamente el 25% de los pacientes con SPW desarrollan diabetes tipo 2 y la media de aparición es alrededor de los 20 años de edad.

Por todo ello una dieta saludable hipocalórica con supervisión y restricción del acceso a alimentos y el aumento de la actividad física deben ser el pilar del tratamiento ya desde el primer año de vida, una vez resuelta la fase inicial de fallo de medro, con el objetivo de prevenir el desarrollo de la obesidad.

Alteraciones en la mineralización ósea

La densidad mineral ósea disminuida y un alto riesgo de osteoporosis y fracturas. Es importante controlar los factores de riesgo sobre los que podemos actuar como reponer los déficits hormonales, recomendar actividad física y mantener unos niveles adecuados de vitamina D y una ingesta apropiada de calcio. El tratamiento con hormona de crecimiento también ha demostrado mejorías en la densidad mineral ósea

Alteraciones clínicas no endocrinológicas

Dado que el pediatra endocrinólogo suele ser el actor principal en el manejo de estos niños debemos conocer también el resto de manifestaciones clínicas.

Hipotonía y retaso psicomotor

Todos los pacientes presentan hipotonía y disminución de la masa muscular y es especialmente marcada en los primeros meses de vida por lo que la estimulación precoz es imprescindible para mejorar su tono muscular.

Dificultades en la alimentación

La mayoría de los casos al nacer presentan dificultades en la alimentación que pueden llegar a precisar alimentación por sonda nasogástrica para evitar el fallo de medro. Esto se debe a una pobre succión por falta de tono muscular de los músculos de la boca que posteriormente conlleva también a dificultades en el lenguaje. Es por ello que deben ser referidos a una nutricionista y a una logopeda especializada lo antes posible.

Apneas del sueño

Presentan apneas del sueño central además de apneas obstructivas. Es imprescindible realizar una polisomnografía (PSG) antes y después de iniciar tratamiento con GH. Deben ser valorados por un otorrinolaringólogo y en caso de ser necesario debe procederse a una amigdalectomía/adenoidectomía. En caso de persistencia de las apneas deben ser referidos a un neumólogo con experiencia ya que pueden precisar soporte ventilatorio nocturno.

Escoliosis y otros problemas ortopédicos

Con frecuencia presentan escoliosis y pies planos por lo que deben ser evaluados anualmente por un traumatólogo/ortopeda infantil.

Coeficiente intelectual, trastornos de la conducta y trastornos psiquiátricos

El coeficiente intelectual varía entre 50 y 85%. Estudios recientes muestran que el tratamiento con hormona de crecimiento mejora el coeficiente intelectual a largo plazo.

En el primer año de vida los niños con SPW son muy sociables. Posteriormente aparecen alteraciones en el comportamiento como rabietas, actitudes obsesivo compulsivas, cambios de humor, rascado agresivo de la piel.

En algunos casos durante la adolescencia desarrollan trastornos psiquiátricos de tipo psicótico o afectivo. Es imprescindible el seguimiento por neurología y un equipo de salud mental, además del soporte del médico y el entorno del paciente.

Abordaje clínico y tratamiento

Dado que el SPW es una enfermedad rara y requiere de un equipo multidisciplinar experto y altamente especializado, se recomienda que el seguimiento de estos pacientes sea en un centro que disponga de un equipo multidisciplinar con experiencia en su manejo.

El tratamiento con hormona de crecimiento, la estimulación precoz y las pautas de alimentación y ejercicios iniciados de forma temprana han cambiado el curso clínico de esta enfermedad.

El tratamiento con hormona de crecimiento debe iniciarse lo antes posible y los estudios demuestran el beneficio de iniciar antes de los dos años de edad, momento en que puede iniciarse la obesidad.

Antes del inicio del tratamiento debe hacerse una valoración clínica minuciosa, una analítica completa, una edad ósea y una PSG además de una valoración por el otorrinolaringólogo. Como hemos mencionado anteriormente no precisamos de un test de estimulación de GH.

El tratamiento con GH a largo plazo ha demostrado aportar beneficios y ser una terapia segura en pacientes con Prader Willi. En particular se ha demostrado un efecto positivo de esta terapia en composición corporal, crecimiento, fuerza muscular y tolerancia al ejercicio y capacidad cognitiva.

El tratamiento con GH en niños con SPW es seguro siempre que hagamos una estrecha monitorización. En particular seguimiento clínico y PSG por la posibilidad de apneas y tratamiento oportuno en caso de ser necesario. Debemos monitorizar los niveles de glucosa, insulina y HbA1C. La escoliosis no suele ser contraindicación de tratamiento, pero debemos hacer un seguimiento por el equipo de traumatología-ortopedia.

La dosis recomendada es de 0,035 mg/kg/día pero en el caso de obesidad deberá ajustarse por la superficie corporal (1 mg/m²/día). En caso de niños menores a 2 años iniciamos con dosis más bajas y aumentamos a dosis completa en 3-6 meses.

Los estudios muestran que la mejoría de la composición corporal se mantiene en la vida adulta si continuamos con el tratamiento con GH y que, en cambio, hay un claro deterioro si se suspende. Sin embargo, la mayoría de pacientes adultos con SPW no cumplen los criterios de tratamiento con GH, como ocurre en el caso de España.

Debemos tener en cuenta que el tratamiento con GH está contraindicado si: IMC $>+3DE$, diabetes mellitus mal controlada, apneas severas mal controladas, si tienen un cáncer activo o una psicosis activa.

Bibliografía

- Mercado, M. (2021). Epigenética del síndrome de Prader-Willi: un buen ejemplo de medicina traslacional. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 106-107. Obtenido de http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/download/4158/3872
- Ramon-Krauel, M. (2018). Síndrome de Prader Willi. *Revista Española Endocrinología y Pediatría* . Obtenido de <https://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E27/P1-E27-S1670-A485.pdf>
- Rossana Borges Cauch, J. D. (2019). Manifestaciones clínicas asociadas al síndrome de Prader-Willi. *Revista Biomédica*. Obtenido de <https://www.scielo.org.mx/pdf/revbiomed/v30n1/2007-8447-revbiomed-30-01-13.pdf>