

SINDROME DE PRADER-WILLI - GUIA 2005 PARA FAMILIARES Y PROFESIONALES

Dr Moris A. Angulo, Winthrop University Hospital, New York

Permission for reprint courtesy of PWSA-USA

Cual es el síndrome de Prader-Willi (SPW)?

SPW es una condición genética descrita por primera vez en 1956 por 3 doctores suizos Prader, Labhart, y Willi. Ellos describieron un grupo pequeño de niños con obesidad, estatura baja, testículos no descendidos y deterioro mental con historia de hipotonía (Bajo tono muscular) en el período neonatal. Muchas otras características de SPW han sido descritas desde entonces. El reconocimiento de esta condición ha crecido substancialmente gracias a los criterios diagnósticos clínicos desarrollados por la Dra. Holm en 1993 y los avances de la biología molecular. SPW es actualmente, considerado como la causa genética mas frecuente de obesidad, con una incidencia aproximada de 1 en 10,000 a 15,000 recién nacidos. Este síndrome ocurre igualmente tanto en varones como en hembras y se vé en individuos de toda raza. Las personas con SPW comparten algunas pero no todas las características y síntomas. Muchas de sus características resultan de un malfuncionamiento de cierta área del cerebro, conocida como hipotálamo. Además de controlar temperatura, conducta y el apetito, el hipotálamo controla la liberación de varias hormonas secretadas por la glándula pituitaria anterior, las cuales incluye, la hormona del crecimiento (GH), gonadotropinas (FSH/LH), hormona estimulante de la tiroides (TSH), prolactina y hormona corticoadrenal (ACTH). Estas hormonas son fundamentales para obtener un crecimiento adecuado, desarrollo sexual y también para otras funciones vitales del cuerpo. (figura 1).

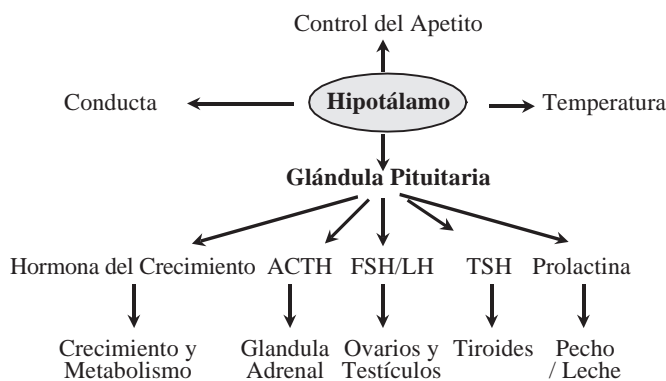


Figura 1. Función del hipotálamo y su relación con la glándula pituitaria.

Manifestaciones clínicas:

Los individuos con SPW tienen usualmente características comunes que varían en cuanto al número y la gravedad. El cuadro clínico puede cambiar con la edad.

Período Neonatal: Los neonatos con SPW son usualmente muy “flácidos”, con llanto débil o ausente. El tono muscular débil es un hallazgo casi universal. Los infantes carecen de la expresión facial, característica del recién nacido, el tono muscular es tan débil que les ocasiona dificultades para succionar el biberón durante las primeras semanas de vida. No es inusual que estos niños requieran técnicas especiales de alimentación. Debido a la misma hipotonía muscular, estos niños no se mueven mucho dentro del útero materno (en el 80% -90% de los casos), lo cual resulta en un alto porcentaje (20% al 30%) de presentaciones podálicas. Otras características incluye dolicocefalia (Cabeza elongada) con un pecho angosto, ocasionando un incremento de la proporción de la cabeza con el pecho. La frente es estrecha con igual nivel de curvatura superior e inferior de los ojos, los labios son muy delgados y con las comisuras hacia abajo, la saliva es muy abundante y viscosa, el pene y el saco escrotal es pequeño y los testículos usualmente no descendidos. En las hembras es de hacer notar la hipoplasia (de menor tamaño) de los pliegues genitales internos (labia minora), como también del clítoris. Las manos y pies usualmente son pequeños, pero aún en aquellos casos de tamaño normal, la parte lateral de las manos e interna de las piernas es recta, careciendo de la curvatura normal (figura 2).

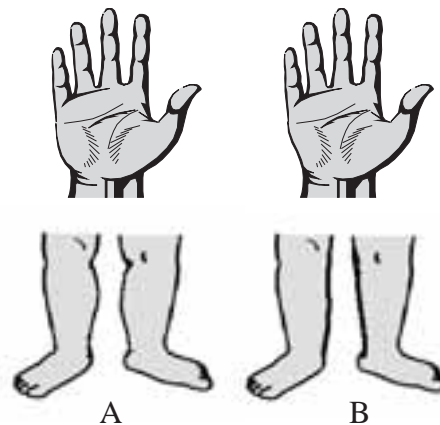


Figura 2. Comparación de los bordes de las manos y de las piernas en condiciones normales (A) y SPW (B).

Periodo Infantil: Muchas de las características previamente descritas son más fáciles de reconocer durante este período. El tono muscular puede mejorar durante este período al extremo que ya no se requieran técnicas de alimentación especial en la mayoría de los niños afectados.

A pesar de la mejoría en la actividad motora, siempre existe un retraso en comparación con niños normales. Las dificultades con la articulación y la expresión del lenguaje, resultan en un atraso significativo del habla y tono agudo de la voz.

El Período de la niñez: Ocurre a los 2 a 3 años de edad y se caracteriza por el aumento del apetito y la ganancia excesiva del peso. Los niños pueden comenzar a hablar durante este período y exhibir problemas de conducta, incluyendo berrinches ocasionados usualmente cuando se les niega alimentación excesiva. Los niños con SPW tienen excesiva adiposidad (tejido grasoso) y disminución de la masa muscular, independiente de su peso. Los problemas de la articulación de palabras pueden persistir y un número pequeño de estos niños puede tener una personalidad autista. Somnolencia, tolerancia al dolor, tendencia a pellizcarse como también una disminución en la velocidad del crecimiento, son características comunes en este período. A pesar de que un 5% de niños con SPW pueda asistir a escuelas de educación regular hasta un nivel secundario, siempre existen otros problemas de aprendizaje. Las matemáticas es una de sus debilidades, como lo son la escritura, organización de pensamientos y la memoria de corta duración. Lectura y capacidades artísticas no son afectadas.

La adolescencia y la edad adulta: Problemas de la respiración y del sueño, tales como una desaturación de oxígeno e hipoventilación, pueden surgir como resultado de la obesidad asociada con poca actividad física. Estos problemas sin embargo, se pueden ver tanto en niños como en adultos. Los problemas de conducta, retraso del aprendizaje, y berrinches pueden llegar a ser más notables durante la adolescencia. La velocidad del crecimiento y el desarrollo sexual es muy retrasado en la mayoría de ellos, debido a una baja producción de hormonas sexuales. La estatura final es aproximadamente 155 cm. (61.3 pulgadas) y 148 y cm. (58.5 pulgadas) en los varones y hembras respectivamente. Recientemente, se ha demostrado que la mayoría de niños y adultos con SPW no producen cantidades suficiente de hormona del crecimiento, de manera que tratamiento con esta

hormona por periodos prolongados puede mejorar la altura final. Otras características incluyen la incidencia alta de escoliosis (40 - 80%), la cual puede empeorar con la edad. Sin importar el IQ, estos individuos necesitan supervisión las 24 horas del día, para evitar la ingesta de comidas innecesarias. La perseverancia por la búsqueda de alimentos, problemas de conducta y del intelecto, impide que se desenvuelvan por sí solos en el medio ambiente normal. Los individuos con SPW y especialmente aquellos con pérdida marcada de peso, tienen alto riesgo de osteoporosis y fracturas óseas.

Niños que necesitan ser evaluados por SPW:

Cualquier recién nacido con hipotonía de origen desconocido y niños obesos con baja talla, infantilismo sexual y cierto grado de retraso mental, deben ser evaluados. La obesidad es muy frecuente durante la niñez en SPW y puede llegar a convertirse en el problema mas grave de la salud en los adultos. Obesidad que resulta de una ingesta aumentada de calorías en un niño normal, se conoce como Obesidad Exógena y contrario a los niños con SPW es asociada con una talla normal o alta. Niños con obesidad y talla baja por lo tanto tienen que ser evaluados para descartar problemas endocrinos o genéticos tales como SPW, especialmente aquellos niños con cierto grado de retraso mental. La combinación de problemas genéticos e endocrinos también puede ocurrir simultáneamente. El siguiente esquema (figura 3) puede ser muy útil para los padres y a profesionales en la evaluación inicial del niño obeso.

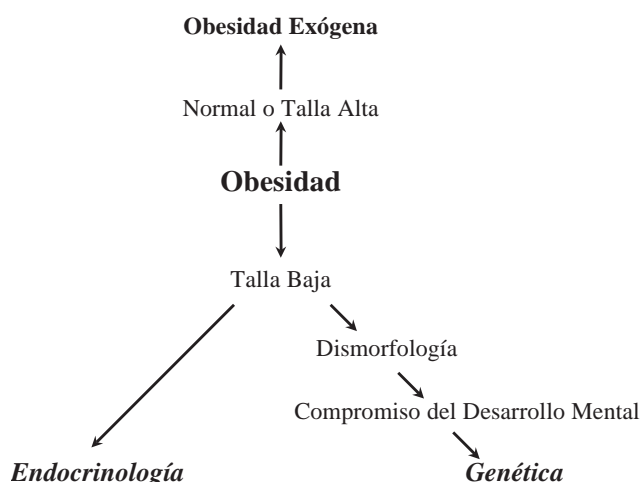


Figura 3. Evaluación clínica del niño obeso.

Aspectos Genéticos del Síndrome de Prader-Willi

Evaluación y diagnóstico del SPW inicialmente y por muchos años fue basado en las manifestaciones clínicas. Debido a la variedad en la presentación del cuadro clínico, muchos de estos niños en el pasado no fueron diagnosticados y como consecuencia la incidencia se consideraba más baja que en la actualidad.

Mediante estudios cromosómicos de alta resolución en 1981, se demostró que pequeñas deleciones del brazo largo del cromosoma 15 (15q11-q13) causaban el SPW en aproximadamente 60 a 70% de los casos. Análisis de los cromosomas de ambos padres mostraban estructuras normales sin deleciones.

Posteriormente con los avances en biología molecular, se demostró que tal microdelección ocurría nada más que en el cromosoma 15 heredado del padre y que en 25% de los casos afectados recibían ambas copias del cromosoma 15 de la madre (Disomía uniparental de la madre, conocida como DUP) y ninguna del padre.

Un pequeño porcentaje de los casos de SPW, son causados por otros mecanismos incluyendo defectos de imprinting, pequeñas deleciones y translocaciones que comprometen la región crítica del SPW en el cromosoma 15 de origen paterno. SPW es de las primeras condiciones genéticas en el ser humano atribuibles a una microdelección cromosómica y alteraciones del “imprinting” genómico. En resumen el SPW resulta de la ausencia de expresión de genes paternos localizados en el brazo largo del cromosoma 15 (15q11- q13) a través de varios mecanismos genéticos (figura. 4).

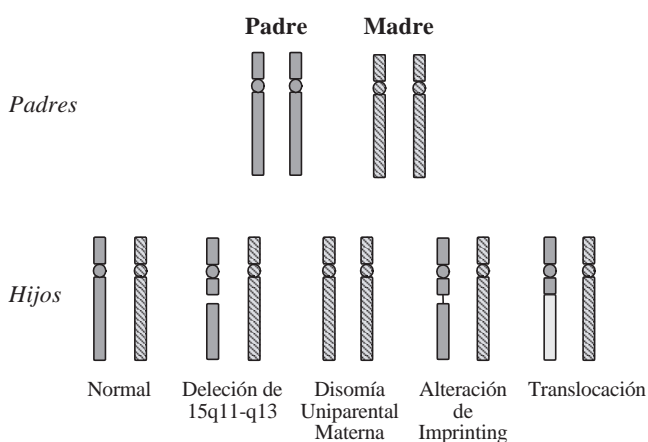


Figura 4. Alteraciones del cromosoma 15 que pueden causar SPW

La expresión de genes del padre en la región 15q12-q13 son importantes para el desarrollo normal del hipotálamo del niño. Contrario a la forma tradicional Mendeliana de la herencia genética, los genes que sufren “imprinting” son expresados en forma diferente, dependiendo del origen paterno. Los genes son las unidades fundamentales de la herencia y se componen de ADN (ácido Deoxirribonucleico).

Los genes de cada célula se encuentran en los cromosomas, los cuales son en cierta forma moléculas gigantes de ADN. La molécula del ADN a través del ARN (ácido Ribonucleico) conocido como ARN mensajero (ARNm) envía la información genética para la síntesis de proteínas (figura 5).

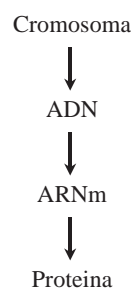


Figura 5. Síntesis de Proteínas

La ausencia o los cambios del ADN esencial (Mutaciones) alteran la cascada normal ADN-ARNm - síntesis de proteínas. Las modificaciones del ADN en las células germinales (ovulo y esperma) a través de metilación u otro mecanismo, se conoce como “IMPRINTING”. Bajo condiciones normales los genes en el cromosoma 15q11-q13 materno de las células germinales, reciben una metilación excesiva y por lo tanto inactivación. En el padre por el contrario ocurre una de-metilación (perdida de grupos metilos) y como consecuencia activación de la región 15q11-q12 en las células germinales. Normalmente cada niño que nace hereda los genes activos de la región de SPW del cromosoma 15q11-q13 paterno y la región inactiva del cromosoma materno.

Cierto número de genes se han descubierto en la región crítica del cromosoma 15q11-q13 incluyendo *SNURF-SNRPN* los cuales sufren imprinting con metilación excesiva en la madre y de-metilación en el padre. El SPW por lo tanto ocurre como consecuencia de la ausencia o alteraciones de la región crítica de SPW en el cromosoma 15 del padre (figura 6).

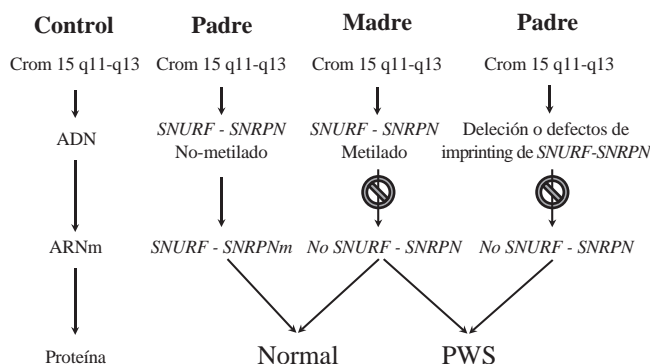


Figura 6. Metilación y Expresión de los genes usando sondas de *SNRPN*. La presencia de solamente *SNURF-SNRPN* (ADN) metilado o ausencia de *SNURF-SNRPN_m* (ARN) confirma el diagnóstico de SPW.

Técnicas de Diagnóstico

1 Análisis cromosómico de alta resolución (HRCa): esta técnica se basa en el análisis de células blancas (linfocitos) de la sangre y puede detectar una pequeña delección del brazo largo del cromosoma 15 (15q11-13) en aproximadamente 50-60% de los pacientes afectados con SPW. Ciertas deleciones muy pequeñas pueden escapar a esta técnica y dar resultados falsos negativos o falsos positivos.

2 Hibridación in situ fluorescente (FISH): esta técnica fue creada después del descubrimiento de ciertos genes en la región de 15q11-q13 y puede detectar con mayor certeza la presencia o ausencia de la delección, a través de ciertas sondas tales como *D15S10* y *SNRPN*. Esta técnica tiene mas aplicación científica/clínica y puede detectar 70% de las personas con SPW.

3 Metilación de ADN: es la causa más conocida de imprinting. Esta técnica utiliza enzimas de restricción y sondas específicas incluyendo *SNURF-SNRPN* y *PW71B* que reconocen ADN con exceso y bajo grado de metilación. El patrón de metilación varía de acuerdo al origen paterno o materno. Los genes sobremetilados en el ADN son inactivos y como consecuencia no siguen la cascada normal en la síntesis de proteínas. Normalmente la región crítica de SPW en el brazo largo del cromosoma 15 de origen materno es sobremetilado (inactivo) y el paterno desmetilado (activo). Análisis con esta técnica

que muestran solamente bandas sobremetiladas de origen materno implica que los genes paternos están ausentes (delección), defectuosos (defectos del centro de imprinting) o son el resultado de una disomía paternal materna (DUP) lo cual confirma el diagnóstico del SPW. A pesar de que esta técnica no detecta la alteración causante, la metilación de ADN es considerado como un examen muy eficiente, detectando aproximadamente un 99 % de los casos de SPW. Si los resultados de análisis con metilación se reportan normales, es bien probable que el sujeto no tiene SPW.

4 Expresión del ARN: esta técnica utiliza transcriptasas de reversión y reacción de polimerasas en cadena para detectar la presencia o ausencia de expresión del ARN mensajero (ARNm), tales como *SNURF-SNRPN_m* u otros genes en la región crítica del SPW. La presencia de *SNURF-SNRPN_m*, significa que el gene es activo y se puede expresar normalmente. Basado en el principio que la metilación inactiva y bloquea la expresión normal de los genes, la ausencia de *SNURF-SNRPN_m* confirma el diagnóstico de SPW. Esta técnica, al igual que la anterior es muy efectiva en el diagnóstico de SPW, pero tampoco detecta la alteración específica causante del síndrome.

Ambas pruebas, metilación de ADN y expresión de ARN detectan aproximadamente el 99% de los casos de SPW. Una vez confirmado el diagnóstico por cualquiera de estas dos técnicas, pruebas adicionales como FISH serán necesarias para poder distinguir los casos de delección. Análisis de cromosomas puede ser también necesario en aquellos pacientes con el cuadro clínico de SPW y pruebas normales de metilación. Recientes reportes en la literatura muestran que las deleciones en el síndrome pueden dividirse en dos subtipos (I y II) basados en el tamaño. En las deleciones más grandes (Subtipo I), se espera mayor pérdida de genes importantes que podrían afectar aun más el fenotipo y la conducta. Sin embargo, mayor numero de niños y adultos deben ser estudiados antes de sacar semejante conclusiones.

Asesoría Genética

La mayoría de los casos de SPW ocurren en una forma esporádica. El riesgo de tener otro niño afectado sin embargo, depende del mecanismo causante de la pérdida o la alteración del material genético en el cromosoma 15q11-q13 heredado del padre (Tabla 1)

Tabla 1. Riesgo de otro niño con SPW en base al mecanismo causante.

% de Pacientes	Mecanismo General	Riesgo
70%	Delección de la región SPW/AS	Menos del 1%
25%	Disomía Uniparental (DUP)	Menos del 1%
<5%	Defecto del Imprinting	Hasta el 50% *
<1%	Translocaciones Balanceadas y otras anomalías cromosómicas	Hasta un 25% para SPW

*Si el padre saludable lleva la mutación del imprinting.

Existe una Cura o Tratamiento para Personas con SPW?

El síndrome de Prader-Willi es una condición genética para la cual no existe curación alguna. El reconocimiento y la intervención temprana sin embargo, pueden mejorar el pronóstico. Los niños que nacen con bajo tono muscular, son evaluados en la actualidad no solo por neonatólogos y neurólogos sino también por genetistas. Con este enfoque de equipo se espera que mayor número de niños poder ser diagnosticados más tempranamente y prevenir de esa manera la obesidad y sus complicaciones.

Hipotonía: el bajo tono muscular afecta la succión normal del biberón al extremo que medidas especiales de alimentación tales como tubos nasogástricos son comunes durante los primeros días de vida. Como consecuencia de las dificultades en proveer una alimentación adecuada, estos niños pueden aún perder peso durante los primeros meses de vida. Muchas veces para poder mantener una ganancia de peso apropiada, la intervención de nutricionistas familiarizados con el síndrome puede ser necesario. Durante este período se recomienda también la terapia física para mejorar el tono muscular.

A través de una biopsia muscular en una niña de 5 meses con hipotonía se demostró que padecía de un defecto mitocondrial causado por deficiencia

del Complejo III en la cadena respiratoria. Los padres de esta niña, como también el pediatra neurólogo, reportaron cierta mejoría en el desarrollo motor después de la administración de Coenzima Q10 a los 7.5 meses de edad. Debido a ganancia excesiva de peso asociada con otras características a la edad de dos años, se demostró que tenía el SPW con DUP. El tono muscular mejoro pero todavía debajo de lo normal para su edad. Basado en este caso y otros reportes aislados, muchos padres están usando esta modalidad de tratamiento en sus niños sin ninguna supervisión profesional y con resultados muy variables.

A pesar de ser una observación muy optimista, estudios adicionales son necesarios para verificar si este defecto mitocondrial es en verdad parte de SPW o es solamente una coincidencia, como también los beneficios del tratamiento con Coenzima Q10.

Hipogonadismo: los signos del desarrollo sexual incompleto pueden estar presentes desde el nacimiento y típicamente el varoncito puede tener el pene y el saco escrotal pequeño con testículos no descendidos, mientras que las niñas tienen el clítoris y los pliegues vaginales más pequeños de lo usual. El hipogonadismo (infantilismo sexual) es debido al malfuncionamiento del hipotálamo. El hipotálamo es la región del cerebro que controla la glándula pituitaria que produce gonadotropinas (FSH y LH) las cuales estimulan las gónadas (ovarios y testículos). Las gonadotropinas son indispensables en el desarrollo y funcionamiento de las gónadas como también para la producción de hormonas sexuales (andrógenos, estrógenos y progestágenos) y otras proteínas (activinas e inhibinas) en ambos sexos.

La incidencia de criptorquidismo (testículos no descendidos) en recién nacidos normales es de 3.4% y persiste en un 0.7% de los niños después del primer año de edad, mientras que en SPW el 88% de ellos tienen los testículos sin descender. El descenso espontáneo de los testículos después del primer año de vida es muy raro en niños con o sin el síndrome de Prader-Willi. Pacientes que no reciben tratamiento temprano o aquellos tratados durante o después de la pubertad tienen el riesgo de tumores testiculares.

Las gonadotropinas son importantes durante el tercer trimestre del embarazo para el descenso testicular y la producción de hormonas sexuales necesarias para el aumento del tamaño del pene. La concentración baja de gonadotropinas en SPW se considera como uno de los factores causantes de testículos no descendidos y genitales pequeños.

El tratamiento hormonal con gonadotropina coriónica humana (hCG), es efectivo en aproximadamente 30% de niños con testículos no descendidos.

Los niveles de testosterona aumentan con el tratamiento de hCG, lo cual facilita el proceso quirúrgico cuando sea necesario para descender los testículos. La producción de testosterona por sus propios testículos ayuda además al aumento del tamaño del pene y del saco escrotal como también a la mejoría del tono y la masa muscular.

El tratamiento médico debe considerarse antes de intervenciones quirúrgicas de los testículos no descendidos (figura 7).

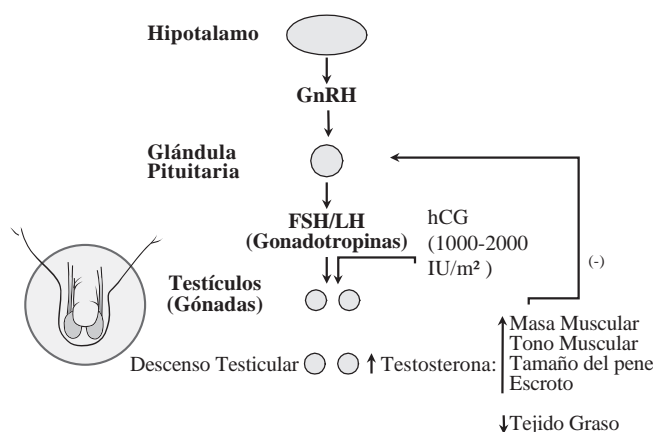


Figura 7. Función del eje hipotalámico-pituitario-gonadal y efectos de la hCG en los testículos.

La administración de testosterona bajo la supervisión de endocrinólogos puede ser usada también en varones con genitales pequeños. La administración de andrógenos tales como testosterona en adolescentes y adultos con sobrepeso puede aumentar el tamaño de los pechos (ginecomastia) debido al aumento de estrógenos en el tejido graso.

Administración concomitante de inhibidores de aromatasa, una enzima responsable de la transformación de andrógenos en estrógenos en el tejido graso puede dar mejores resultados.

La infertilidad es característica de SPW. Un reporte a finales del siglo pasado de un embarazo y parto normal en una joven con SPW, causó mucho impacto y ciertas dudas en cuanto a la asesoría genética impartida a los pacientes con SPW y sus familias.

Es importante recordar que la presencia de características sexuales secundarias, tales como los pechos, vello axilar y púbico y ciclo menstrual normal, deben considerarse como un índice de funcionamiento normal del eje hipotalámico-pituitario-gonadal y por lo tanto como un riesgo de embarazo en SPW. Los estrógenos son esenciales para la maduración y mineralización de los huesos en ambos sexos. El tratamiento con estrógenos es recomendado, especialmente en aquellas jóvenes que han logrado perder significativa cantidad de peso debido al riesgo de osteoporosis y fracturas.

Obesidad: a menos que la ingesta de alimentos se controle adecuadamente, la mayoría de estos niños inician con una ganancia de peso desproporcionada a los 2 o 5 años de edad. Es recomendable una dieta baja en calorías con la proporción normal de nutrientes. El propósito de controlar la ingesta de calorías a temprana edad es para prevenir la obesidad y sus complicaciones tales como diabetes, problemas cardíacos y respiratorios.

Los niños que han perdido peso deben ser mantenidos con una dieta de aproximadamente un 60% de las calorías requeridas para un niño normal de la misma edad. La ingesta de 8 a 9 Kcal. por cada centímetro de la talla, puede muchas veces producir pérdida lenta del peso, mientras que 10 a 11 Kcal pueden ser suficientes para mantener una ganancia de peso adecuada para la edad.

Leptina, una proteína producida por las células del tejido adiposo, descubierta a mediados de los 90 causó muchas esperanzas para la investigación en el control de la obesidad. Estudios en ciertos animales de experimentación que carecían del gene que controla la síntesis de leptina, perdieron el apetito y gran cantidad de peso después de la administración de dicha proteína.

Desafortunadamente, los niveles de leptina en la obesidad humana, con o sin SPW, se encuentran aumentados en proporción a su grasa corporal. Es-

tudios similares con administración de leptina en seres humanos no alteró el apetito ni causó ninguna pérdida de peso. De manera que en estos momentos solo podemos concluir que leptina no controla el apetito, sino que es un índice de la cantidad de la grasa corporal.

En 1999, se demostró la presencia de la circulación sanguínea de una pequeña proteína, Ghrelin (22 amino ácidos) secretada por células del estómago que aumentaban la secreción de hormona del crecimiento. Después de la administración de ghrelin en seres humanos para evaluar la secreción de hormona del crecimiento, incidentalmente se observó un aumento del apetito. Estudios posteriores en animales de experimentación y seres humanos, han demostrado un aumento del apetito y de la ingesta de alimentos después de inyecciones endovenosas de ghrelin. Contrario a la leptina, los niveles de ghrelin son más bajos en los obesos que en personas de peso normal y aumentan en la circulación durante los periodos de ayunas.

En la actualidad se considera ghrelin como una hormona liberadora de hormona del crecimiento y estimulante del apetito.

Estudios preliminares han demostrado que los niveles de ghrelin en el SPW están más elevados de lo normal y no presentan el descenso que normalmente se espera después de la ingesta de alimentos. Reporte reciente en un pequeño número de adultos con SPW, demuestra una disminución de los niveles sanguíneos de ghrelin pero no del apetito después de la administración de somatostatina. Estudios en número más grande de individuos con SPW, incluyendo adultos y niños será necesario para evaluar la efectividad de sustancias que disminuyen la producción y acción de ghrelin. PYY es otro péptido secretado por el intestino después de la ingesta de alimentos.

Inmediatamente después de la secreción, PYY actúa en el cerebro, específicamente en el hipotálamo para disminuir el apetito. Niños y adultos con SPW tienen niveles más bajos de lo normal. Estudios preliminares demuestran que la administración de PYY a individuos obesos y de peso normal, disminuye el apetito en un 30%. Efectos de PYY en SPW no se han reportado al momento de esta publicación.

Medicamentos que suprimen el apetito tales como Diethylpropion (Tenuate), Phendimetrazin (Melfiat)

y Sibutramine (Meridia) se han usado en casos de extrema obesidad con resultados variados. La mayoría de estas drogas anorexígenas solo funcionan parcialmente por períodos de corta duración y no se recomiendan para niños menores de 12 años. Otros medicamentos usados para el control de la obesidad, incluye Xenical (Orlistat) lo cual interviene con la acción de la lipasa intestinal, disminuyendo así la absorción de un 30% de las grasas presente en los alimentos. Este tipo de medicamento se conoce como bloqueador de absorción de grasa y pueden ocasionar como consecuencia una deficiencia de vitaminas liposolubles y también efectos colaterales como urgencia de ir al baño con más frecuencia.

Somnolencia: Pacientes con SPW padecen de un problema intrínscico del sueño caracterizado por somnolencia y anomalías del REM (movimiento rápido de los ojos), probablemente debido a un malfuncionamiento del hipotálamo. Excesivo sueño durante el día (ESD) desde la edad temprana es muy común en SPW. No es inusual que estos niños tengan dificultad respiratoria y ronquen más de lo normal mientras duermen. Problemas del sueño descritos en SPW incluyen: patrón de sueño anormal, apnea de tipo obstructiva, hipoventilación y narcolepsia. Aunque los pacientes con SPW se duermen rápidamente, ellos se despiertan con mucha frecuencia por períodos cortos asociados con movimiento rápido de los ojos (REM).

Obesidad sin importar la causa se encuentra asociada con problemas respiratorios durante el sueño, más específicamente apnea de tipo obstructivo e hipoventilación alveolar. La incidencia y severidad de hipoventilación alveolar está relacionado con el grado de obesidad. Disminución de la capacidad pulmonar y escoliosis son factores que predisponen a una hipoxemia (disminución del oxígeno) y también hipoventilación durante el sueño. Los individuos con SPW tienen además una disminución de la respuesta normal a el exceso de dióxido de carbono y a la disminución de oxígeno. Defectos de respiración durante el sueño pueden diagnosticarse con Múltiples Pruebas del Sueño Latente (MSLT) incluyendo un Polisomnografía. Muchos de estos síntomas pueden mejorar con pérdida significativa de peso.

Es importante reconocer sin embargo que en un buen número de pacientes persiste la somnolencia durante el día a pesar de la pérdida de peso, lo cual sugiere un problema intrínscico primario o de origen central. Varias formas de terapia se han descrito para manejar los problemas relacionados con el sueño. Identificación temprana y manejo es importante para evitar complicaciones posteriores incluyendo cor-pulmonale, causa común de fatalidad en SPW. La apnea de origen obstructivo se encuentra corrientemente asociada con una resistencia de las vías respiratorias superiores como resultado de amígdalas o adenoides de gran tamaño, falta de relajación de los músculos de la respiración y de anomalías anatómicas de las vías respiratorias. El tratamiento de apnea obstructiva en niños con SPW no difiere del proporcionado a individuos sin SPW; en esa forma, niños con agrandamiento de las amígdalas deben ser intervenidos quirúrgicamente. Los riesgos durante procedimientos quirúrgicos se deben más que todo al estado general de salud antes de la intervención. La mayoría de complicaciones no son el resultado de la anestesia general sino del pobre control del estado de conciencia después de la sedación. Muchas veces la sedación prologada no es complicación de la anestesia sino un componente de la apnea central común en estos niños. Las complicaciones después de cirugía son impredecibles en niños y adultos con SPW, es recomendable por lo tanto mantenerlos por lo menos un día después de intervenciones quirúrgicas para observación.

Desarrollo Intelectual y de Conducta: el retraso en el desarrollo psicomotor es muy común en niños con SPW. A pesar de que el coeficiente de inteligencia (IQ) es de aproximadamente 70 en la mayoría de estos individuos, el rango puede variar de un grado severo de retraso mental a lo normal y se estima que un 40% de ellos tienen un retraso entre los niveles bajos de lo normal. La mayoría de los niños afectados, sin importar su nivel de inteligencia tienen múltiples discapacidades incluyendo problemas de aprendizaje y concentración. Los niños con SPW a menudo presentan problemas de conducta (70-100%) como resultado de las frustraciones asociadas con el síndrome. Los

problemas de conducta pueden manifestarse tan temprano como a los dos años de edad. Ellos son muy creativos para poder conseguir alimentos y poder consumirlos en grandes cantidades y en una forma secreta.

Otros problemas incluyen agresiones físicas y verbales, mentir, tomar cosas ajenas y ocasionarse lesiones de la piel después de muchos rasguños. Los berrinches y otros problemas de conducta de corta duración relacionados con alimentos o sin motivo alguno son también comunes. El manejo de la conducta debe ser en una forma integral como una parte de un plan de educación individualizada.

Personas que de una u otra forma contribuye en la educación de estos niños, deben ser informados acerca del síndrome y de las técnicas necesarias para el manejo de la conducta para poder proporcionar un mejor ambiente de aprendizaje. Los problemas de conducta pueden empeorar en los adolescentes y adultos. Hasta el momento no se conoce un medicamento que sea realmente efectivo para controlar los problemas de conducta. Inhibidores selectivos de la reutilización de serotonina (SSRIs) tales como Prozac, Paxil y otras drogas como Buspirona para el manejo de conductas obsesivas-compulsivas se han utilizado con resultados variados. Inhibidores de la reutilización de serotonina no causan ganancia excesiva de peso durante los primeros 6 meses, sin embargo posibilidades de ganar peso después de un año de uso se han mencionado. Individuos con SPW son más susceptibles a una retención de líquidos al extremo de presentar intoxicación acuosa con síntomas neurológicos.

Anticovulsivos utilizados para problemas de conducta incluyendo ácido valproico (Depakote) y Oxcarbazepina (Trileptal) pueden bajar los niveles de sodio y causar problemas serios, de modo que es recomendable medir los electrolitos sanguíneos, especialmente el sodio en pacientes que toman tales medicamentos. Restricción de líquidos se recomienda en casos de intoxicación acuosa primaria o secundaria. Niveles de sodio menos de 127 mEq/L pueden causar convulsiones. Adultos con SPW usualmente requieren supervisión durante sus labores. Los padres deben planear con anticipación los trámites legales de poder antes de que lleguen a la edad adulta.

Estatura Baja: la talla baja es común en SPW (80-100%) a pesar de que el tamaño al nacimiento es usualmente normal. Los niños con SPW muestran una disminución en la velocidad del crecimiento durante la niñez temprana, de manera que la mayoría de adultos se encuentran abajo de la curva de crecimiento normal.

La causa de la estatura baja en SPW era inicialmente desconocida. Estudios clínicos preliminares en los 70s indicaban sin embargo que la causa podría ser una deficiencia en la secreción de la hormona del crecimiento (GH). Estos hallazgos aunque interesantes, se prestaban a la duda debido a que niños obesos normales tienen también disminuida la secreción de esta hormona y por lo tanto los resultados anormales de secreción podrían ser causados por la obesidad en sí y no por una verdadera deficiencia de la hormona del crecimiento. Reportes subsecuentes y más recientes realizados en un número más grande de niños con SPW incluyendo obesos y de peso normal, demuestran que ellos no solo tienen deficiencia de hormona de crecimiento sino que también deficiencia de otras proteínas como IGF-1, IGFBP3 y GHBP características de aquellos niños sin SPW y con deficiencia de la hormona del crecimiento.

En resumen se puede concluir que el cuadro clínico, bioquímico y de masa corporal es comparable al de los niños con deficiencia de hormona del crecimiento (Tabla 2).

	Obesidad Exógena	Deficiencia de Hormona del Crecimiento	PWS
Velocidad del crecimiento	Normal o ↑	↓	↓
Maduración ósea	↑	↓	↓
IGF-I	↑	↓	↓
GH-BP	↑	Normal o ↓	Normal o ↓
Grasa Corporal (%)	↑	↑	↑
Desarrollo Sexual	Normal o ↑	↓	↓
Secreción de H. del Crecimiento	↓	↓	↓

Tabla 2. Comparación de las características de niños con Obesidad, Deficiencia de Hormona del Crecimiento (IGHD) y SPW.

Estos datos indican que la secreción disminuida de GH en niños de SPW no es secundaria a su obesidad sino a una deficiencia verdadera como resultado de malfuncionamiento del hipotálamo. Tratamiento con hormona del crecimiento en niños con SPW y deficiencia comprobada de GH a través de pruebas de estimulación, se ha practicado en muchos lugares de los Estados Unidos de América y otros países europeos con resultados similares. La velocidad del crecimiento en niños normales con deficiencia aislada de hormona del crecimiento (IGHD) y niños con SPW después de 4 años de tratamiento fué la misma en ambos grupos (Figura 8).

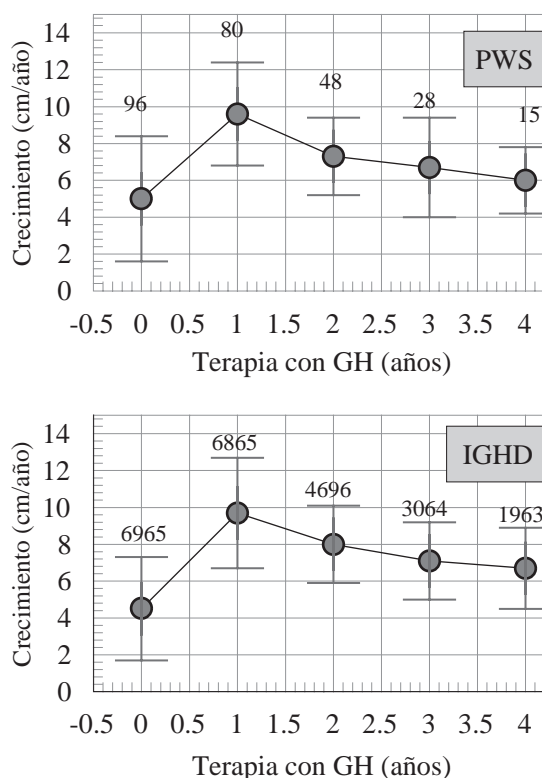


Figura 8. Velocidad del crecimiento en niños con SPW y Deficiencia Aislada de Hormona del Crecimiento (IGHD).

Además de un aumento en la talla, GH mejora la masa y el tono muscular, gasto de energía, densidad ósea y el desarrollo sexual y produce a una disminución de la grasa corporal. La figura 9 demuestra los cambios físicos y de composición corporal en un niño de 9 años después de dos años de tratamiento con hormona del crecimiento.

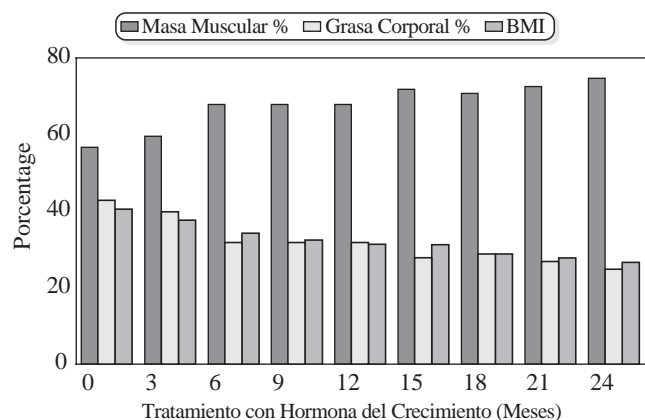


Figura 9. Cambios físicos y de composición corporal después de tratamiento con GH

Resultados preliminares en nuestra institución demuestran que 20 de 21 niños con SPW que completaron su tratamiento con GH alcanzaron una talla normal en la curva del crecimiento. Estudios sin embargo con mayor número de participantes serán necesarios para sacar conclusiones en cuanto a la altura final de los adultos con SPW. Los efectos adversos posibles del tratamiento de GH en niños con SPW se estudian actualmente. Se considera que el riesgo de escoliosis o aumento de la misma pueden notarse durante el tratamiento con GH. Es importante hacer notar que niños sin SPW pueden presentar una exacerbación de escoliosis durante periodos rápidos de crecimiento independiente de que reciban o no GH. Es recomendable por lo tanto que todos los niños con SPW sean evaluados por escoliosis ya sea que reciban o no la hormona del crecimiento.

La hormona del crecimiento disminuye la sensibilidad a la insulina, la cual puede aumentar mas aun el riesgo de Diabetes Mellitus tipo 2 característica de personas obesas. Aunque SPW no parece estar asociado con un riesgo aumentado de Diabetes Mellitus per sé, todos niños con SPW y obesos, deben ser controlados con niveles periódicos de glucosa é insulina en el plasma sin importar el uso de GH.

Finalmente y gracias a la información abundante en la literatura que demuestra que niños con SPW son deficientes de hormona del crecimiento; la Administración de Alimentos y Drogas (FDA) aprobó en Ju-

nio del año 2000, el uso de GH para niños con SPW que tengan baja talla o disminución del crecimiento, sin la necesidad de efectuar pruebas diagnósticas. Cierta duda en cuanto al uso de GH emergió cuando se reportaron independientemente en varios países un total de 13 niños con SPW que fallecieron mientras recibían hormona del crecimiento.

A pesar de que nunca se ha demostrado, una de las posibilidades a consideración fue la hipertrofia (agrandamiento) del tejido linfático en las vías respiratorias por la hormona del crecimiento, que pudo complicar aun mas la hipoventilación y apnea obstructiva presente en estos niños. Todos niños que fallecieron eran obesos y 10 (77%) de ellos presentaban cuadro clínico de insuficiencia respiratoria. Interesante de notar es que de 27 niños con SPW (reportados a la Asociación de SPW de USA) que fallecieron sin recibir la hormona del crecimiento, 24 (88%) eran obesos y 21 (77%) tenían además insuficiencia respiratoria. Similares resultados se reportaron en Europa en 23 niños con SPW que fallecieron sin recibir hormona del crecimiento. Independiente del uso o no de hormona del crecimiento, individuos con SPW sufren con más frecuencia de complicaciones mas serias del sistema respiratorio que la población en general. Niños y adultos con SPW están predispuestos a problemas respiratorios por varias razones, especialmente debido a la debilidad de los músculos respiratorios y a una disminución del diámetro de la faringe. En la actualidad no se ha demostrado con certeza que la hormona del crecimiento produce o empeora los problemas de la respiración y del sueño característico de estos. En general se debe tener conciencia clara que debido a la obesidad y compromiso respiratorio, el riesgo de mortalidad es más alto de lo normal.

Diagnostico temprano y manejo adecuado del bajo tono muscular, problemas respiratorios y del sueño en infantes, como también la prevención de obesidad en los niños mayores pueden prevenir muchas de las complicaciones. Los estudios de apnea durante el sueño deben realizarse cuando sean indicados, no necesariamente para considerar tratamiento con la hormona del crecimiento.

Para cualquier información el Dr. Angulo puede localizarse al

Winthrop University Hospital
 Pediatric Endocrine and Medical Genetics
 120 Mineola Blvd. Suite 210
 Mineola, NY 11501
 TEL. (516) 663-3090, FAX (516) 663-3070
 E-mail: mangulo@winthrop.org

