

Fenotipos conductuales en el síndrome de Prader-Willi

L. Rosell-Raga

BEHAVIOURAL PHENOTYPES IN PRADER-WILLI SYNDROME

Summary. Introduction. *The behavioural phenotype of Prader-Willi syndrome (PWS) is defined by a neurological profile and a characteristic pattern of behavioural disorders which include cognitive deficits, learning difficulties and behavioural problems, which increase with age, both in number and gravity.* Method. *We review the behavioural phenotype of the cases of PWS in the Valencian Community, together with their peculiar behaviours, and analyse how these generate family and social problems.* Conclusion. *The description of a 'peculiar' behaviour opens up new horizons when understanding and treating PWS, both from a pharmacological and neuropsychological perspective.* [REV NEUROL 2003; 36 (Supl 1): S153-7]
Key words. Behavioural problems. Neurocognitive disorders. Obesity. Prader-Willi syndrome. Social problems.

INTRODUCCIÓN

Desde que los doctores Prader, Labhart y Willi, en 1956, describieran por primera vez el síndrome de Prader-Willi (SPW), muchos de los rasgos se han atribuido a una probable insuficiencia del hipotálamo, que tiene gran importancia en el control de las llamadas funciones homeostáticas, entre las que cabe destacar el hambre, la sed, los ciclos del sueño y la regulación de la temperatura corporal. El hipotálamo libera hormonas hacia la glándula pituitaria y controla la liberación de otras hormonas, como la hormona del crecimiento, las hormonas sexuales (gonadotropinas) y las hormonas tiroideas, que controlan la relación metabólica basal. Ello explica muchas de las características típicas del SPW [1], como por ejemplo:

- Apetito voraz.
- Obesidad.
- Talla corta.
- Hipertermia.
- Hipogonadismo.
- Somnolencia diurna.

Sin embargo, los pocos estudios sobre autopsias en el hipotálamo no han hallado anomalías macroscópicas ni microscópicas, que expliquen los rasgos clínicos de este desorden.

La causa de SPW es un defecto de base genética. Se observó, en primer lugar, que la presencia de pequeñas deleciones en el brazo largo del cromosoma 15 causaba el SPW. Butler y Palmer (1983) determinaron que la deleción se localizaba en el cromosoma 15 procedente del padre. Posteriormente, Nicholls (1989), al analizar la región 15q 11-q13 mediante técnicas moleculares, pudo observar que algunos pacientes presentaban sólo regiones del cromosoma 15 procedentes de la madre y ninguna del padre; a esta situación se la llamó disomía uniparental materna [2].

Paralelamente a estos estudios, se observó que una enfermedad clínicamente distinta, el síndrome de Angelman, presentaba las mismas alteraciones moleculares, pero de origen materno. Estos hechos condujeron a relacionar el mecanismo de impronta genómica (*imprinting*) con estos síndromes.

Las alteraciones genéticas que originan el SPW tienen como causa común la pérdida o inactivación de genes paternos en la región 15q 11-q 13 del cromosoma 15. El tipo de alteraciones genéticas descritas hasta el momento y la frecuencia hallada entre los pacientes son las que se indican en la tabla [3].

Actualmente, y tras varios estudios realizados, podemos afirmar que el fenotipo conductual se define, junto al perfil neurológico citado, por un patrón característico de alteración de la conducta, que abarca déficit cognitivos, dificultades del aprendizaje y problemas de comportamiento, el cual aumenta con la edad, tanto en cantidad como en gravedad [4] y afecta a las siguientes áreas:

- Área social.
- Área familiar.
- Área cognitivoconductual.
- Área emocional.

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión clínica de los trastornos asociados y de los fenotipos conductuales más conflictivos que nos podemos encontrar en los diferentes períodos evolutivos en los afectados por el SPW identificados actualmente de la Comunidad Valenciana, así como la influencia de éstos en la familia.

METODOLOGÍA

Se realizó una entrevista clínica a 31 familias y sus respectivos hijos con el diagnóstico genético confirmado, que comprendía las siguientes cuestiones o apartados:

- Anamnesis clínica, donde se recogen datos evolutivos, escolares, sociales y psicológicos de los afectados.
- Cuestionario de trastornos asociados [5], realizado por la AVSPW, donde se muestran diferentes problemas neurocognitivos, conductuales y emocionales.
- Historia escolar.

En cuanto a los afectados, se realizó observación directa en los programas de convivencia (respiros y campamentos) y en las sesiones terapéuticas, tanto de forma individual como en grupo.

Los intervalos de edades de los sujetos que componen la muestra son: seis sujetos de período neonatal (de 0 a 3 años), siete de edad infantil y escolar (de 4 a 10 años), cinco de edad escolar y etapa adolescente (11 a 16 años) y 13 entre la adolescencia y la vida adulta (de 17 a 28 años).

RESULTADOS

Se describen los resultados obtenidos en las diferentes entrevistas, que confirman el fenotipo conductual adscrito al SPW y los trastornos asociados más comunes que se dan en la práctica clínica, que son objeto del mayor número de consultas por parte de las familias y, como consecuencia, de intervención.

Recibido: 14.01.03. Aceptado: 15.01.03.

Asociación del Síndrome Prader Willi de la Comunidad Valenciana. Valencia, España.

Correspondencia: Dra. Laura Rosell. Valle de Laguar, 10-43. E-46009 Valencia. E-mail: laurorosell@ono.com

© 2003, REVISTADENEUROLOGÍA

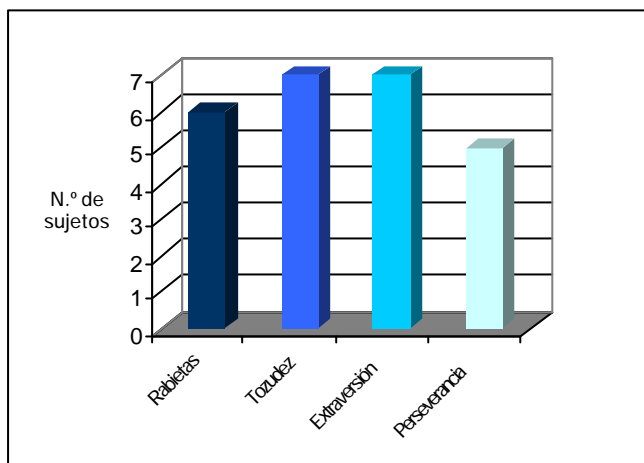


Figura 1. Problemas conductuales en la infancia.

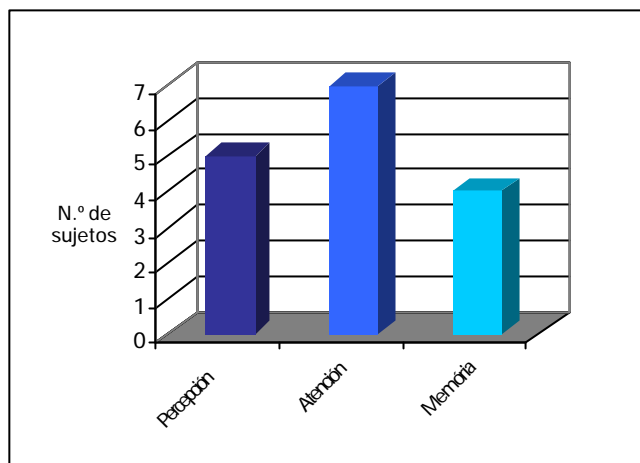


Figura 2. Problemas neurocognitivos en la infancia/edad escolar.

Tabla. Tipo de alteraciones genéticas descritas y frecuencia hallada entre los pacientes.

	Frecuencia
Delección <i>de novo</i> en el cromosoma 15 paterno	70%
Disomía uniparental del cromosoma 15 materno	25%
Alteración de la impronta genómica	4%
Reorganizaciones cromosómicas (translocaciones, inversiones)	1%

Desde la Neuropsicología, los fenotipos conductuales más conflictivos que nos podemos encontrar en los diferentes períodos evolutivos y que se han descritos en la literatura [6], son los siguientes:

– Infancia:

- a) Rabietas.
- b) Se molestan con facilidad.
- c) Extravertidos.
- d) Tercos.

– Adolescencia:

- a) Interacción social pobre.
- b) Obsesiones/perseverancia.
- c) Hurtos (comida).
- d) Agresividad.
- e) Comen demasiado.

– Edad adulta:

- a) Interacción social pobre.
- b) Trastornos obsesivos.
- c) Explosiones.
- d) Hurtos (comida).
- e) Mentiras.
- f) Agresividad.
- g) Síntomas psicóticos.
- h) Sentimiento de infelicidad, tristeza.
- i) Ansiedad.
- j) Comen demasiado.

En la práctica clínica, los problemas más comunes que presentan los SPW en la etapa infantil y escolar son, en un 100% de los casos, problemas de conducta. Se ven diferentes trastornos, como rabietas, tozudez, extraversión y perseverancia, que son los que más quejas suscitan en el seno familiar.

También un 100% presentan trastornos neurocognitivos, en el ámbito del lenguaje, memoria, función conceptual, rendimiento académico, atención y funcionamiento visuoespacial [7], que se detectan en los centros educativos y en las terapias individualizadas; los más comunes son los problemas perceptivos, los problemas atencionales y los problemas de memoria.

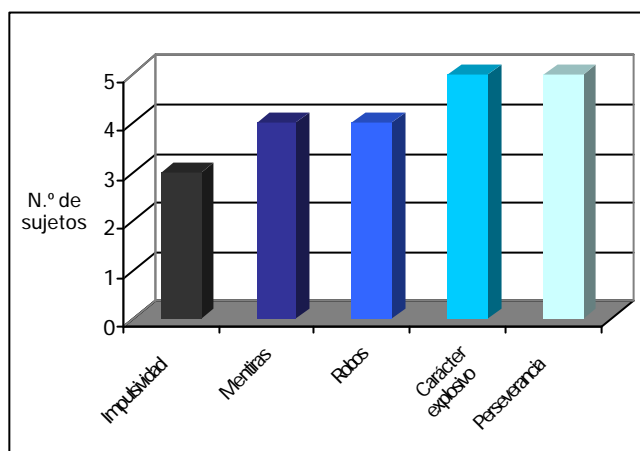


Figura 3. Problemas conductuales en la edad escolar y adolescencia.

El 42,85% de la población infantil con SPW presenta problemas sociales, entendidos como falta de ‘amiguitos’ de la misma edad, aislamiento escolar y falta de interacción con sus iguales.

En la figura 1 se muestran los problemas de conducta y en la figura 2, los neurocognitivos más frecuentes en el período escolar.

En el intervalo de edades comprendido entre 11 y 16 años, las quejas más frecuentes de las familias son todavía problemas de conducta y problemas sociales, cuya complejidad y frecuencia es mayor que la que presentan en la infancia, pues su capacidad de interactuar socialmente es deficiente y precaria; se produce así un mayor apego familiar, cuya consecuencia se traduce en un mayor número de tensiones familiares. También nos encontramos problemas neurocognitivos.

El 100% de los afectados de SPW de este intervalo de edad presenta problemas de conducta, como mentir o robar comida; son impulsivos, de carácter explosivo y perseverantes (Fig. 3). El 80% presenta problemas neurocognitivos, como falta de atención, problemas de memoria, rigidez mental y problemas en la comprensión lectora (Fig. 4). El 60% presenta problemas en su interacción social.

Una vez han llegado a la vida adulta, los problemas conductuales persisten y, junto con los problemas sociales y las perspectivas de futuro, son las demandas más frecuentes de las familias; aunque a estas edades los padres se quejan de que ven a sus hijos tristes e infelices.

El 100% presentan problemas de conducta: mienten, roban, son obsesivos, perseverantes, impulsivos, de carácter explosivo y agresivos (Fig. 5).

El 100% tienen problemas sociales y también problemas neurocognitivos, como rigidez mental, falta de comprensión de las normas sociales, problemas de memoria, falta atención y pobre comprensión lectora (Fig. 6). En esta edad surgen los problemas emocionales (Fig. 7).

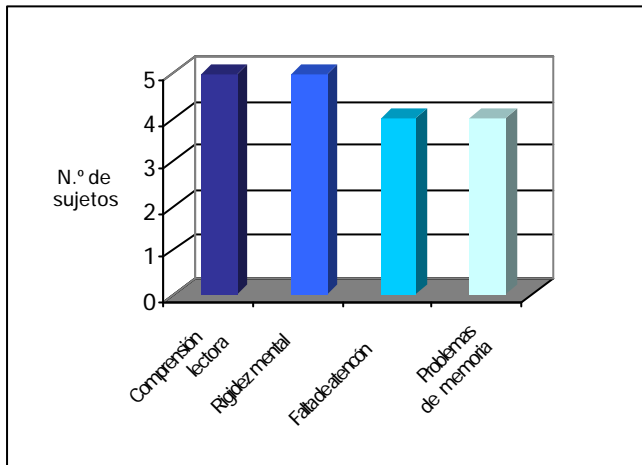


Figura 4. Problemas neurocognitivos en la edad escolar y adolescencia.

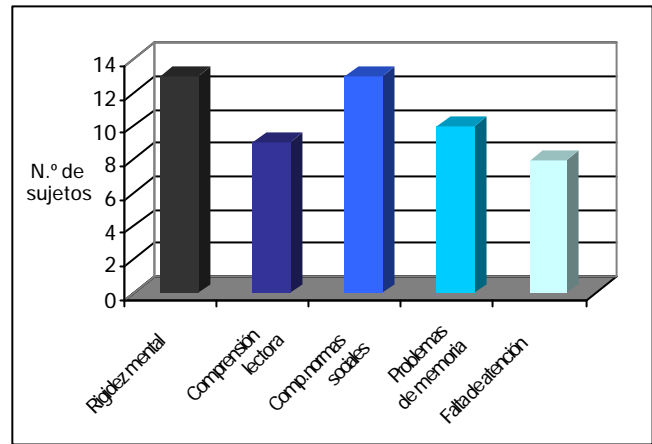


Figura 6. Problemas neurocognitivos en la adolescencia y la vida adulta.

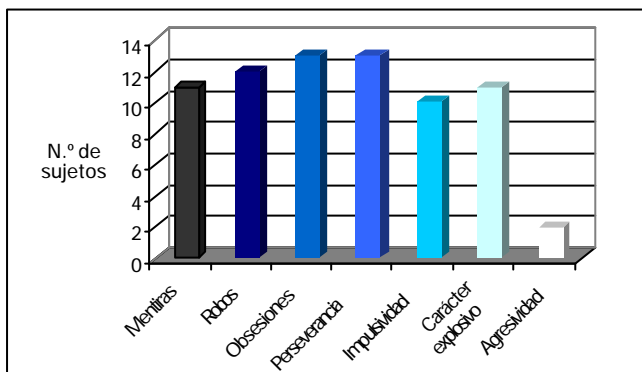


Figura 5. Problemas de conducta en la adolescencia y la vida adulta.

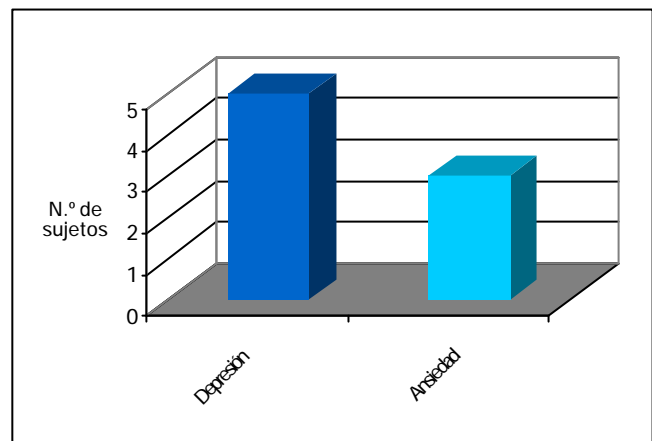


Figura 7. Problemas emocionales en la adolescencia y la vida adulta.

DISCUSIÓN

Particularidades comportamentales en el SPW

Cada vez hay más investigaciones que ponen de manifiesto nuevos comportamientos y problemas que presentan los afectados de SPW y que anteriormente no se describían, como se refleja la mayor relevancia de 'las dificultades sociales' que presentan en la mitad de su niñez. A pesar de su deseo de tener 'amiguitos', tienen dificultades para mantener y establecer relaciones amistosas con otros niños de su edad.

Un origen de sus problemas puede radicar en su cognición social, sobre todo en comprender determinadas claves sociales y afectivas y en juzgar e interpretar las comunicaciones y conductas de otras personas. La capacidad de comprender el concepto de intención al interpretar las palabras y conductas de otras personas lo adquieren en la adolescencia, y no siempre, a diferencia de los niños con desarrollo normal, que adquieren estas habilidades de cognición social entre los 7 y 10 años de edad. [8]. Esto hace que tengan problemas para comprender cómo se sienten los demás, lo que produce un déficit de resolución de problemas interpersonales; ello ocasiona muchas veces relaciones destructivas y conflictivas con familiares y compañeros. Los afectados de SPW tienen dificultades específicas para predecir la conducta de las personas, en función de las representaciones de éstas, cuando las representaciones no coinciden con la realidad [9].

Otro aspecto a considerar dentro de los problemas sociales serían los problemas de comunicación que presentan. Aunque en la mayoría de los casos sí que realizan funciones comunicativas (como

comentar, narrar, incluso, en algunos casos argumentar), para ellos la comunicación es una actividad difícil, sobre todo en la adolescencia, porque no se produce con la espontaneidad, la flexibilidad, y la fluida facilidad con la que surge en otras personas, como cita Riviere, en los trastornos comunicativos de los autistas [10].

Por ello, encontramos alterados los aspectos pragmáticos del lenguaje, tal como describió Artigas al hablar de los trastornos del habla en autistas [11].

Los afectados de SPW presentan dificultades a la hora de guardar el turno de palabras; ellos toman el papel de eternos habladores, sin tener en cuenta la reciprocidad que se debe producir entre el hablante y el oyente. Tampoco saben predecir cuándo termina el turno de su interlocutor para poder intervenir ellos; estas capacidades interpretativas se ven afectadas en el SPW. Tampoco son capaces de iniciar conversaciones, tienen afectadas sus habilidades lingüística y necesitan ayuda externa para saber qué tienen que decir y cómo decirlo. Esta capacidad no se ve afectada cuando el tema de conversación hace referencia a la 'comida'.

Indiscutiblemente, no saben identificar en qué momento la atención del interlocutor está en disposición de permitir una actitud receptiva; incluso suelen ser perseverantes con algunas preguntas.

En cuanto al lenguaje figurado, como anteriormente se expuso, presentan dificultad a la hora de entender a la otra persona; también les resulta difícil tener que interpretar más allá de lo que se dice, interpretar lo que se quiere decir. Respecto a las clarifi-

caciones, de lo único que son capaces es de repetir la misma pregunta una y otra vez, para comprobar si hemos entendido y recibido su mensaje.

Después de considerar los problemas sociales, comentamos otros comportamientos que hemos observado, que son los mismos que se describen en el síndrome disejecutivo (trastorno de la atención, aumento de la distracción, dificultad para captar el conjunto de una situación compleja y la capacidad para trabajar mediante procedimientos rutinarios) o los que se dan cuando las funciones ejecutivas se afectan; es decir, podemos describir a los PW como personas apáticas, que no saben diseñar planes, les da igual lo que hacer y les cuesta organizar los pasos elementales de las acciones; además, no saben controlar los impulsos y tienen problemas de atención y de memoria inmediata.

Tampoco presentan flexibilidad cognitiva; por eso, se bloquean cuando hay cambios no esperados, no son personas espontáneas ni con autocontrol, y sí muy perseverantes [12]. Estos comportamientos se han observado y analizado en las terapias y en los programas de convivencia

Problemas familiares

Las demandas de la familia varían en función del momento evolutivo en el que se encuentren sus hijos; las demandas y dudas más frecuentes y que mayor angustia provocan en la infancia y en la edad escolar son aquellas que tienen que ver con la capacidad intelectual del niño.

Conforme pasa el tiempo, dejan de preocuparse por el cociente intelectual (CI) y dicha preocupación se sustituye por los problemas de comportamiento, de lenguaje y de salud; empiezan a darse cuenta de que controlar su dieta no es tarea fácil y requiere mucho esfuerzo por parte de todo el entorno familiar y social del niño. Este problema, junto con la preocupación por el futuro de su hijo, persiste a lo largo de toda la vida.

El control de peso y de la dieta genera problemas asociados en las familias, debido a que dicho control condiciona la forma de vida; no pueden tener nunca comida a su alcance, porque la roban; las despensas tienen que cerrarse con llave, porque, si no es así, les crea un estado de ansiedad continuo e intentan buscar el momento en el que puedan disponer de 'esa' comida. No pueden acudir con frecuencia a eventos sociales ni permanecer en ellos, dado que el comportamiento de los afectados por el SPW empeora cuando acuden a lugares donde la celebración se da 'en torno a la mesa'. En esos momentos son conscientes de que con la utilización de sus armas, es decir, si son perseverantes y emplean una conducta disruptiva, van a conseguir su objetivo, porque los padres no son capaces de aguantar ni de mantenerse firmes en la adecuada respuesta a sus hijos.

Todas estas circunstancias hacen que los eventos sociales sean momentos de atención preventiva y requieran un plan de intervención programada de antemano, y obliguen a estrategias de afrontamiento. Por ello, generan focos de estrés psicológico tan potentes que, en la mayoría de las ocasiones, surgen problemas de pareja, o bien familiares o bien de ansiedad, depresión y estrés.

Los hermanos se sienten celosos por la excesiva atención que requieren los afectados, lo que provoca otro foco de tensiones familiares [13].

CONCLUSIONES

El fenotipo conductual que presenta el SPW se hace más relevante en cuanto a los problemas comportamentales descritos y su gravedad a raíz de la adolescencia, momento en el cual puede ser imprescindible un tratamiento farmacológico.

Se han descrito problemas sociales, trastornos en la comunicación, problemas neurocognitivos, así como nuevos comportamientos y/o trastornos asociados, como los referidos en el estudio de Gross-Tsur et al [14], que ponen de manifiesto los problemas de impulsividad e hiperactividad que presentan muchos afectados por el SPW. Por otra parte, los trabajos que presentaron Whitman y Vogels en sus ponencias del último congreso mundial del SPW, celebrado en Minnesota, EE UU, en 2001, relacionaron la clínica de los niños con SPW con la del espectro autista [15]. Todo esto nos muestra facetas novedosas desde el punto de vista clínico, respecto a la posibilidad de utilizar diversas alternativas terapéuticas farmacológicas para cada tipo de sintomatología dominante, lo que representaría un logro para el mejor manejo específico de cada paciente.

Estos avances, además, abren nuevas hipótesis de investigación: cabría la posibilidad de plantearse si es sólo la disfunción del hipotálamo la causante de los problemas más comunes en el SPW o si hay otras áreas cerebrales afectadas, que son las que originan otros problemas asociados que, hasta la fecha, han permanecido en segundo lugar; ello es el origen de nuevas investigaciones en curso, que permitirán comprender mejor a los afectados por el SPW y, por lo tanto, el momento óptimo a la hora de intervenir en cada caso.

En el citado congreso mundial del SPW, Dikens concluyó que en los últimos 10 años la calidad de la investigación había mejorado muchísimo; pero, sobre todo en los últimos 5 años, los científicos conductuales han centrado su investigación no sólo en los aspectos más específicos y comunes del síndrome, sino en aquellos más generales. Por lo tanto, las investigaciones se centrarían más en los trastornos asociados y se daría cabida a otros especialistas, como los pedagogos terapéuticos, que podrían llevar a cabo otro tipo de programas de investigación.

Por nuestra parte, lo más característico que nos hemos encontrado en la intervención respecto a la práctica clínica no son los problemas típicos que se describen en la literatura, ni los problemas de conducta, pues éstos se dan más en contextos familiares y escolares y muchos mejoran con técnicas de modificación de conducta y con medicación en la edad adulta; se trata, en cambio, de la presencia de un comportamiento peculiar que es de gran ayuda para comprender conductas que pueden parecer desprovistas de sentido y ante las cuales buscamos explicaciones que provengan de su entorno y de la educación recibida, aunque realmente son comportamientos 'normales' de un paciente de SPW. Tener en cuenta este tipo de comportamientos nos ayudará a entender mejor el SPW y a ofertar a los afectados las oportunas estrategias de intervención.

BIBLIOGRAFÍA

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.
2. Nicholls RD, Knoll JHM, Butler MG, Forum S, Shook D, Glatt K, et al. Uniparental disomy for chromosome 15 in the PWS. Am J Hum Genet 1989; 45 (Suppl): 209.
3. Poyatos-Andújar D, Guitart-Feliubadaló M, Coll-Sandiumenge MD. El SPW: guía para familias y profesionales; 1999. p. 30.
4. Barbara Y, Whitman, Myers S, Carret A, Allen D. Estudio controlado sobre el tratamiento de la hormona del crecimiento. The Endocrinologist 2000; 10: 31.
5. Cuestionarios realizados por la AVSPW, extraídos del American Psychiatric Associate. Manual Diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV, breviario). Barcelona: Masson; 1995.
6. Dykens EM, Cassidy SB. Correlates of maladaptive behaviour in children and adults with PWS. Am J Med Genet 1995; 60: 546-9.

7. Etchepareborda MC. La neuropsicología infantil en el próximo milenio. *Rev Neurol* 1999; 28 (Supl 2): S70-6.
8. Sullivan K, Tager-Flusberg H. La comprensión superior en los adolescentes SPW. *The Endocrinologist* 2000; 10: 38-40.
9. Brice JA. Intervenciones conductuales y psicométricas en personas con SPW. *The Endocrinologist* 2000; 10: 27-30.
10. Rivière A, Martos J. El tratamiento del autismo, nuevas perspectivas; 1997. p. 84-5.

**FENOTIPOS CONDUCTUALES
EN EL SÍNDROME DE PRADER-WILLI**

Resumen. Introducción. *El fenotipo conductual del síndrome de Prader-Willi (SPW) se define por un perfil neurológico y un patrón característico de alteración de conducta que abarca déficit cognitivos, dificultades del aprendizaje y problemas de comportamiento, que aumentan con la edad, tanto en cantidad como en gravedad.* Desarrollo. *Se realiza una revisión del fenotipo conductual de los SPW de la Comunidad Valenciana, así como de sus comportamientos peculiares, y se analiza cómo éstos generan problemas familiares y sociales.* Conclusión. *La descripción de un comportamiento 'peculiar' nos abre nuevos horizontes a la hora de comprender y tratar al SPW, tanto desde un abordaje farmacológico como neuropsicológico.* [REV NEUROL 2003; 36 (Supl 1): S153-7]

Palabras clave. Obesidad. Problemas de conducta. Problemas sociales. Síndrome de Prader-Willi. Trastornos neurocognitivos.

11. Artigas J. El lenguaje en los trastornos autistas. *Rev Neurol* 1999; 28 (Supl 2): S118-23.
12. Artigas J. Las fronteras del autismo. *Rev Neurol Clin* 2001; 2: 211-24.
13. Waters J. Social life and relationships. *Articles PWSA (UK)* 1996; 5: 28.
14. Gross-Tsur V, Landau YE, Benarroch F, et al. Cognition, attention, and behavior in Prader-Willi syndrome. *J Child Neurol* 2001; 16: 288-90.
15. Whitman BY, Vogels A. International PWS Conference. *Psychology & Psychiatry* 2001; 37: 40.

**FENÓTIPOS COMPORTAMENTAIS
NA SÍNDROMA DE PRADER-WILLI**

Resumo. Introdução. *O fenótipo comportamental da síndrome de Prader-Willi (SPW) define-se por um perfil neurológico e um padrão característico de alteração do comportamento que inclui défices cognitivos, dificuldades de aprendizagem e problemas de comportamento; aumentam com a idade, tanto em quantidade como em gravidade.* Desenvolvimento. *Revisão do fenótipo comportamental dos SPW da Comunidade Valenciana, assim como dos seus comportamentos peculiares, e analisa-se de que forma estes geram problemas familiares e sociais.* Conclusão. *A descrição de um comportamento 'peculiar' abre-nos novos horizontes no momento de compreender e tratar a SPW, quer sob uma abordagem farmacológica, quer neuropsicológica.* [REV NEUROL 2003; 36 (Supl 1): S153-7]

Palavras chave. Obesidade. Perturbações neurocognitivas. Problemas de comportamento. Problemas sociais. Síndrome de Prader-Willi.