



## Asociación Madrileña Síndrome de Prader Willi

La siguiente presentación corresponde a la realizada por la Dra. Suzanne B. Cassidy en la VI Conferencia Internacional SPW (Rumanía, Junio 2007)

*Los textos han sido traducidos T. Travesedo y adaptado por la AMSPW, para uso y difusión en su sitio web, con la autorización de la autora. La responsabilidad de la exactitud de la traducción es exclusivamente de la AMSPW*

*“Cuanto más sepamos, mejor podremos atender a las personas con SPW, sus familias y cuidadores serán más felices, y el futuro de aquellos que están en contacto con el SPW estará más lleno de esperanza”*

www.amspw.org

1

## Síndrome de Prader-Willi Una Visión de Conjunto

Suzanne B. Cassidy, M.D.  
Professor of Pediatrics (Genetics)  
University of California, San Francisco  
U.S.A.

*VI Conferencia Internacional SPW  
Cluj-Napoca, Rumania  
Junio 2007  
Parte I*

www.amspw.org

2

## Prevalencia del SPW

**1/10.000 - 1/25.000**

Es uno de los 10 trastornos más comunes  
dentro de una clínica genética

www.amspw.org

3

## Temas para esta Presentación

- Descripción de las manifestaciones del SPW y una aproximación a su manejo
- Conocimiento en la actualidad sobre la causa del SPW

*Con mi agradecimiento a los pacientes cuyas fotos son usadas como ilustraciones, y a sus familias*

*S. Cassidy*

www.amspw.org

4

## Recomendaciones acerca del Manejo del SPW

- Material presentado basado en:
  - Literatura Médica
  - Conversaciones con otros expertos
  - Mi opinión personal, basada en 28 años de experiencia e investigaciones con muchas familias
- Están publicados muy pocos estudios sobre manejo
- Otros médicos igualmente competes, tratarán los problemas de forma diferente (mencionaré alguna de estas aproximaciones)
- Algunas veces, un único individuo reacciona de formas diferentes a la media

## Variabilidad

- **Síndrome** = colección de síntomas que se encuentran juntos a la vez, más a menudo de lo que sería posible si fuera casualidad
  - No siempre cada persona tiene todos los síntomas
  - El grado de severidad de cada síntoma, es bastante variable
  - En la mayoría, la gravedad de cada síntoma no determina la gravedad de los demás síntomas
  - Las características de la familia y el tipo de vida, influyen en la apariencia, habilidades y conductas
- Hay personas que pueden tener problemas o síntomas que no estén relacionados con el SPW

## Síndrome Prader-Willi: Características Principales

- **Hipotonía infantil** y letargo, succión débil y crecimiento escaso
- **Aspecto característico**
- **Obesidad**
- **Corta estatura**
- **Déficit de hormonas sexuales** (genitales pequeños, pubertad incompleta)
- **Cierto grado de retraso**
- **Problemas de conducta**

## Hipotonía en el SPW

- Hipotonía es resistencia pobre a la gravedad
- Presente en todos los casos
- Debido a problemas en el cerebro (hipotonía central)
  - Los músculos están formados con normalidad y funcionan bien si son estimulados
- Comienza en el periodo prenatal, más severa en la etapa de recién nacido
- Mejora gradualmente, pero nunca es normal

## Consecuencias de la Hipotonía Central

### Antes de Nacer:

- Escaso movimiento del feto
- Posición y duración anormal del parto
- Necesitan ayuda para un parto asistido, con cesárea a menudo

www.amspw.org

9

## Consecuencias de la Hipotonía: Infancia

- Letargo, movimientos débiles
- Llanto débil
- **Succión débil** ocasionando una alimentación pobre
- Escaso desarrollo (debido al esfuerzo para alimentarse)
- Retraso de habilidades motoras
- Mayor incidencia de estrabismo (bizquera)



www.amspw.org

10

## Consecuencias de la Hipotonía: Niñez y Edad Adulta

- Menor tamaño de los músculos
- Composición corporal anormal (mayor cantidad de grasa)
- Pobre coordinación
- Actividad disminuida
- Curvatura de columna (escoliosis)



www.amspw.org

11

## Manejo de la Hipotonía

- Compensar la succión débil
  - Alimentación especial
  - Tetinas especiales
  - Alimentación frecuente
- Terapia física y ocupacional
  - Atención Temprana: organismos de apoyo hasta los 3 años
  - Sistema Escolar: a partir de los 3 años
- Mucha estimulación de los padres
- Mucho ejercicio en cuanto el niño pueda moverse
- No existe medicación eficaz probada para la hipotonía

www.amspw.org

12

## CoQ10 e Hipotonía en SPW

- La Co-Enzima Q10 (CoQ10) es un producto natural del cuerpo que recoge los residuos tóxicos del oxígeno
- Su cantidad es reducida, en las personas con escaso gasto energético, disfunción muscular y trastornos del metabolismo
- Muchos padres y algunos pediatras (en USA) están tratando a sus hijos con CoQ10
  - Algunos sugieren que produce un aumento de la actividad, del desarrollo y del tono muscular
  - Otros dicen que no tiene ningún efecto
- No hay publicado ningún estudio sobre su uso
- No se conocen efectos adversos serios, si se usa en la dosis recomendada

www.amspw.org

13

## Aspecto Facial Característico

- Frente estrecha
- Ojos “almendrados”, a veces rasgados hacia arriba
- Puente nasal estrecho
- Boca con las comisuras hacia abajo, con labio superior delgado



No todos tienen esta apariencia típica, y la herencia familiar tiene gran influencia

www.amspw.org

14

## Rasgos Físicos Adicionales

- Manos cortas, estrechas con dedos conicos
- Pies cortos, amplios
- Hombros inclinados
- Pantorrillas rectas
- Pigmentación disminuida respecto a la familia (~1/3)
- La coloración esta asociada con la disminución de la visión y el estrabismo



www.amspw.org

15

## Obesidad en SPW

- **Es la mayor causa de enfermedad y muerte en SPW**
- La grasa es sobre todo “central” (abdomen, nalgas y músculos) y escasa en manos y pies



www.amspw.org

16

## Factores que Contribuyen a la Obesidad

- **Compulsión por comer en exceso (hiperfagia)**
  - Pérdida del sentido de la saciedad, aparentemente debido al mal funcionamiento del hipotálamo en el cerebro
  - Mecanismos biológicos todavía no determinados
- **Menores necesidades caloricas**
  - Pobre tono muscular (hipotonía)
  - Baja estatura
  - Escasa actividad
- **Alto umbral para vomitar y alto umbral del dolor**

## Hiperfagia: Características y Consecuencias

- Aparece después del 1 año de edad
  - Como media, entre los 2 y 4 años
  - Normalmente, después de mejorar la severa hipotonía
  - A menudo, de forma repentina
- Comer excesivamente
  - Con intensidad variable, búsqueda de comida casi constantemente
  - Voracidad, comen alimentos desagradables, fisgando, robando, mintiendo sobre la comida y el dinero para comprarla
- La hiperfagia está presente incluso si el peso o la ingesta de comida está controlado a su alrededor
- No puede ser controlada de forma voluntaria
- El grado de severidad es bastante variable

## Consecuencias Médicas Hiperfagia y Obesidad en SPW

- Problemas cardiopulmonares (*síndrome de Mr. Pickwick*): afecta el corazón y la respiración
- Mayor riesgo de diabetes tipo II
- Apnea del sueño obstructiva
- Problemas gastro-intestinales
  - Atragantamientos (¡cuidado con los perritos calientes!)
  - Estreñimiento/Diarrea
  - Problemas de vesícula (~10% de los adultos)
  - Dilatación gástrica/ necrosis/hernias

## Circunstancias de la Necrosis Gástrica

- Normalmente, un estómago relativamente pequeño
  - A menudo ocurre tras un historial de gran obesidad, seguido de una gradual y significativa pérdida de peso en un régimen de pocas calorías (*a menudo, en pisos tutelados*)
- +/- episodio conocido de atracón, frecuentemente, en un acontecimiento especial
- Horas después, ataque agudo con estos síntomas:
  - **Quejas de dolor de estómago**
  - **± Distensión abdominal evidente**
  - **Vómito**
- Repentina enfermedad grave o incluso muerte con sepsis o pérdida de sangre relacionada con necrosis gástrica y hernia

## Características del SPW que Predisponen a la Necrosis Gástrica

- Hiperfagia, sin relación con el peso o la dieta
- Significativa pérdida de peso, a menudo en la edad adulta cuando están en centros residenciales
- Alto umbral del dolor, enmascarando los síntomas
- Alto umbral para vomitar
- Frecuentemente Gastroparesis (*debilidad del estómago*)
  - Un estómago débil conlleva retraso en la digestión
- Causa muy probable:
  - Pérdida del tono muscular del estómago y disminución de los músculos, en un estómago encongado tras una reducción de peso

## Precauciones Relativas a la Necrosis Gástrica

- Sospeche de los síntomas de un aparente “virus gastrointestinal” sin que haya habido exposición al virus
- Cualquier vómito o dolor abdominal requiere una evaluación inmediata
- Controle estrechamente a las personas con SPW (sobre todo a los delgados) después de un “atacón”, observando síntomas de dilatación gástrica o dolor abdominal
  - Las fiestas y vacaciones suponen un riesgo especial
- Los síntomas pueden aparecer y solucionarse – no todos fallecen a causa de estos problemas

## Patogénesis de la Hiperfagia

- Trastorno de la sensación de saciedad (*Holland; Zipf & Bernston*)
  - Comerán sin interrupción durante una hora
  - Comen cantidades enormes sin sentirse “llenos” o encontrarse mal
  - A la media hora quieren comer de nuevo
- No hay relación conocida con otros problemas hormonales o psicológicos
  - No hay pruebas de niveles anormales de leptina (regula la sensación de saciedad) o su receptor en el SPW
  - Niveles de ghrelin (péptido inductor del apetito) extremadamente altos en el SPW (no en otras causas de obesidad); pero disminuye adecuadamente al comer o al tomar somatostatina

## Manejo de la Obesidad en el SPW

- En la actualidad, no existe tratamiento farmacológico para la hiperfagia
- Tratamiento quirúrgico
  - La reciente revisión de informes de resultados (*sobre todo de cirujanos*) muestra un alto porcentaje de complicaciones, a veces letales, y un escaso éxito de pérdida de peso a largo plazo (Scheimann, 2006)
  - No hay ensayos clínicos

## Manejo de la Obesidad

- Dieta baja en calorías
  - Sobre 10 kcal/cm de altura, o ~1.000 kcal/día
  - Asegure la absorción adecuada de vitaminas y calcio
  - Consultar con un dietista, es de gran ayuda
- Ejercicio/actividad física frecuente y perseverante
  - Mínimo ½ hora al día
  - Más ejercicio hace posible mayor ingesta de calorías (o mayor pérdida de peso)

## Manejo de la Obesidad

- Aleje tentaciones
  - Asegure la cocina, supervisión en colegio y trabajo
  - No tenga comida de alto contenido calórico en casa
  - Comidas regulares (y *aperitivos*)
  - Compense los extras en la siguiente comida
  - Planifique cuidadosamente las salidas, fiestas, y comidas fuera de casa
- Apunte el peso regularmente (*semanalmente*)
- Recompense éxitos y obediencia
- Revisión periódicas (*con médico y/o dietista*)



## Crecimiento en SPW - Sin Intervención -

- Al nacer generalmente es normal
- Déficit en el desarrollo en la edad preescolar
- Porcentaje de crecimiento normal o ralentizado en los primeros 10 años, normalmente < media de altura (dependiendo de la altura de los padres)
- Falta de “estirón” en la pubertad
- Estatura corta con respecto a la familia
  - Varones promedio: 155 cm
  - Mujeres promedio: 148 cm

## Hormona de Crecimiento (GH) en SPW

- El déficit de GH está bien demostrado en el SPW
  - Las pruebas de niveles de GH muestran una respuesta menor
  - Niveles de IGF-1 relativamente bajo (promedio: -1.5 SD)
  - Composición corporal anómala (masa grasa muy alta, masa magra escasa)
- Tiene incidencia en:
  - Baja estatura
  - Composición corporal alterada (mayor masa grasa)
  - Masa muscular reducida
  - Osteopenia
  - Menor energía, actividad física y agilidad
  - Obesidad

www.amspw.org

29

## Sustitución Hormona de Crecimiento en SPW

### Resultados de ensayos controlados realizados en > 100 pacientes

- Aumento rápido y espectacular de la velocidad de crecimiento
- Mejora de la composición corporal
  - Aumento de la masa magra (densidad ósea y tamaño del músculo)
  - Disminución de la masa grasa (efecto lipolítico)
  - Aumento del gasto energético
  - Aumento de las habilidades motoras, fuerza, agilidad y resistencia
  - Mejora de la fuerza muscular en la respiración

www.amspw.org

30

## Reemplazo de GH Hormona de Crecimiento

### Efectos Físicos

- Aumento de la estatura final
- Aumento del tamaño del músculo
- Mayor tamaño de manos y pies
- Forma del cuerpo más normalizada
- Apariencia facial más normalizada, si se empieza pronto

www.amspw.org

31



## Normalización de la Apariencia Facial Sin GH Tratado con GH



www.amspw.org

33



## Tratamiento con GH Posibles Problemas

- Inyección diaria (*raramente un problema*)
- Preocupación sobre si causa o empeora la escoliosis (*hay estudios que muestran que no hay una mayor frecuencia*)
- Hinchazón de ganglios, raramente “pseudotumor cerebri”
- Dependiendo de la dosis, incrementos de los niveles de insulina
  - Ocasionalmente, diabetes mellitus tipo II
- Mayor fuerza física, en los que tienen graves problemas de comportamiento
- Posible causa de fallecimiento en niños pequeños con SPW tratados con GH...

www.amspw.org

35

## Supuestos Mecanismos que pueden Provocar la Muerte

- Muerte por obstrucción de las vías respiratorias
  - Se conoce el efecto estimulador de la GH en el tejido linfático
  - Aparato respiratorio previamente afectado
  - Trastornos del sueño previos
- 17 informes de fallecimientos en todo el mundo de niños tratados con GH (*P.Lee, Growth, Genetics & Hormones 22, junio 2006*)
  - Muchos eran muy obesos (12) y/o tenían graves problemas respiratorios anteriores al tratamiento (9)
  - La GH mejora la función respiratoria (*Miller et al 2006*) y la obesidad a largo plazo

www.amspw.org

36

## Conclusiones Sobre la Hormona de Crecimiento

- El déficit de GH es un rasgo específico del fenotipo SPW, que afecta al crecimiento, apariencia, composición del cuerpo y a la salud
- La terapia de sustitución puede mejorar o normalizar todo lo anterior
- Aunque la GH debe usarse con precaución en personas con problemas respiratorios y de obesidad, a largo plazo ambos mejoran con la hormona
- **Recomendación:** Realice un examen para valorar trastornos respiratorios y del sueño, antes de empezar y durante el tratamiento con GH
  - Considere prioritario la pérdida de peso, antes del tratamiento en personas muy obesas
  - Haga un estudio del sueño antes de iniciar el tratamiento con GH, y trate los problemas del sueño que tengan solución
  - Haga un estudio de seguimiento del sueño durante 6 semanas para identificar si se agrava la apnea

## Déficit de GH en Adultos con SPW

- El déficit de hormona de crecimiento en adultos con SPW, está documentado
- Los estudios de tratamiento con GH en adultos (*20 - 25% de la dosis infantil*) están ocurriendo y son prometedores
  - Mejora de la composición corporal (disminución de grasa, mejora del músculo)
  - Mejora del gasto energético, actividad, fuerza, agilidad
  - Mejora de la función respiratoria
  - Velocidad y flexibilidad mental (*Hoybye et al. 2005*)
- Preocupaciones
  - Iguales que en niños
  - Quién pagará

## Hipogonadismo en SPW

- Disminución en la función de ovarios y testículos
- Manifestaciones principales:
  - Genitales pequeños/subdesarrollados
  - Desarrollo puberal deficiente/alterado

## Subdesarrollo de Genitales

- **Masculinos**
  - Pene pequeño
  - Testículos sin descender (80%)
  - Escroto subdesarrollado (pequeño y débil pigmentación)
- **Femeninos**
  - Labios menores y clítoris pequeños
  - Persiste durante toda vida si no es tratado

## Desarrollo Puberal Alterado

- Precoz vello corporal, acné, olor adulto, en aprox. el 15% de los casos (*adrenarquia prematura*)
- Pubertad retrasada e incompleta en muchos casos

## Insuficiencia Puberal

### Femenina

- Menstruación tardía (*alrededor de los 30 años*)
- Periodos sin menstruación (55%) o menstruación escasa
- Infertilidad
  - Hay informes de pocas mujeres en todo mundo, que han tenido niños
  - **Son necesarios métodos de control de natalidad y formación en educación sexual**

## Insuficiencia Puberal

### Masculina

- Falta de forma masculina del cuerpo
- Barba rala, vello corporal, púbico y axilar escaso
- Impulso sexual y funcionamiento ampliamente desconocido
- No se conocen casos de fertilidad

## Manejo del Hipogonadismo

- Se pueden conseguir características sexuales secundarias normales, con tratamiento de hormonas sexuales (*estrógenos o testosterona*)
  - En mujeres, la menstruación puede mantenerse con tratamiento hormonal
    - Pocos estudios, no hay ensayos de tratamientos
  - En hombres, el aumento de problemas de conducta puede ser una consecuencia del tratamiento con testosterona
    - El uso de parches o gel puede prevenir esta cuestión

## Otras Cuestiones en el SPW

- Otras irregularidades del sistema nervioso
- Osteoporosis
- Alteraciones del sueño
- Problemas ortopédicos

## Otras Irregularidades del Sistema Nervioso

- Alto umbral para vomitar
- Alto umbral del dolor
- Disminución del flujo de la saliva
- Rascarse la piel, morderse las uñas
- Sensación/regulación alterada de la temperatura corporal
- Mayor riesgo de crisis epileptica (10%-20%)

## Manejo de Otros Problemas del Sistema Nervioso

- Alto umbral para vomitar
  - Use los medicamentos para provocar vómitos con precaución
- Alto umbral del dolor
  - Atienda cualquier queja de dolor
- Disminución del flujo de la saliva
  - Use estimulantes de la saliva (e.j., *Biotene*)
  - Buena higiene oral
  - Visitas regulares al dentista (*al menos trimestralmente*)

## Manejo de Otros Problemas del Sistema Nervioso

- Rascado de piel (*"skin picking"*)
  - Mantenga hidratadas las zonas
  - Si es posible, mantenga las lesiones tapadas
  - Proporcione distracción, especialmente para las manos
- Rascado Rectal
  - No permita que esté solo en el cuarto de baño durante largos periodos de tiempo
- Sensación/regulación alterada de la temperatura corporal
  - Haga esquemas con recomendaciones de ropa
  - Trate la hipertemia y la hipotermia como en el resto de la población

## Densidad de Huesos/Osteoporosis en SPW

- No está bien estudiado
- Factores que contribuyen:
  - Déficit de hormona sexual
  - Déficit de hormona de crecimiento
  - Hipotonía
  - Inactividad
  - Ingesta de calcio, posiblemente escasa
- Aumento de fracturas de los huesos largos, no de la columna espinal

## Tratamiento o Prevención de la Osteoporosis

- Haga un estudio de densidad ósea (*DEXA*) en cuanto llegue a la edad adulta
- Asegure el aporte adecuado de calcio y vitamina D
- Ejercicio adecuado a su peso
- La hormona de crecimiento es una ayuda
- ¿Tratamiento con hormonas sexuales? – no está estudiado
- Bisfosfonatos no estudiados

## Sueño y SPW

- Aumento de la **apnea del sueño**
  - Central y/o obstructiva o mixta
- **Movimiento reducido**, bajo O<sub>2</sub> y alto CO<sub>2</sub> durante el sueño
- Episodios de **hipoventilación** (disminución de la frecuencia y profundidad de la respiración) con/sin bajo O<sub>2</sub>
- **Somnolencia excesiva durante el día**
- **Estructura del sueño alterada**
  - Comienzo del sueño en REM; agitación

## Sueño y SPW

- Riesgo de problemas durante el sueño aumentado por:
- Grave hipotonía, edad temprana (infancia)
  - Obesidad mórbida
  - Problemas respiratorios anteriores

## Recomendaciones sobre el Estudio del Sueño en personas con SPW

Todas las personas con SPW deberían hacerse un estudio del sueño, sobre todo si tienen uno o más de los siguientes rasgos:

- Hipotonía muy severa
- Roncar
- Episodios de quedarse sin respiración durante el sueño
- Problemas respiratorios frecuentes
- Vegetaciones y amígdalas grandes
- Si se plantea el tratamiento con hormona de crecimiento

## Tratamiento de los Problemas del Sueño

- Los mismos que para el resto de la población
- El tratamiento estándar puede incluir
  - Extirpar las amígdalas y/o las vegetaciones
  - Perder peso
  - Dormir con la cabeza elevada
  - CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*)
  - Administrar oxígeno durante la noche
- Por último, el tratamiento con hormona de crecimiento puede mejorar el sueño

## Problemas Ortopédicos

- Escoliosis / cifosis
- Dislocación congénita de cadera y otros problemas
- Problemas de rodillas y tobillos
- Problemas en los pies, especialmente pies planos y callos

## Tratamiento de los Problemas Ortopédicos

- Investigue estos problemas, incluso si aparentemente no se queja
- El tratamiento es el mismo que para el resto de la población
- Perder peso (*o prevenir la obesidad*) a menudo resulta beneficioso

## ¿Qué causa la muerte en personas con SPW?

- Hasta el reciente asunto de muertes de niños pequeños que estaban en tratamiento con GH, hay muy pocos informes
- Es difícil estudiarlo de una forma científica
- Pocas familias optan por un examen post-mortem para determinar la causa de la muerte

## Características que Predisponen en el SPW

- **Hipotonía**, que produce menor capacidad respiratoria
  - Disminución de la fuerza muscular para respirar, de la potencia respiratoria (*FVC disminuida en un 40%*) y menor presión en los pulmones
- **Obesidad** que produce una mayor masa de grasa alrededor del corazón y pulmones
- **Trastornos del Sueño**
  - Episodios de hipoventilación y desaturación, apnea obstructiva cuando hay obesidad
- **Otros problemas cerebrales**
  - Trastorno primario del control respiratorio central
  - Regulación de la temperatura alterada
  - Alto umbral al dolor

## Estudio de PWS Asoc. (USA) sobre las Causas de Defunción

- Comenzó en 1999, en respuesta a la preocupación sobre las muertes relacionadas con el tratamiento de hormona de crecimiento y conjuntamente con un programa de acompañamiento del duelo
- La información se mantiene en una base de datos llevada por un voluntario de la Asociación
- En 2004, se creó un comité para investigar la causa de esas muertes
  - Aprobado IRB (*Institutional Review Board*)
  - Cuestionario para las familias
  - Obtenidos archivos médicos

## Principales Causas de Muerte en SPW

1. Problemas respiratorios (32% - 65%)
2. Ataque cardíaco (23%)
3. Muerte súbita inexplicada (sin autopsia)
4. Atragantarse con la comida (8%)
5. Muerte súbita del bebé (SIDS)
6. Rotura/necrosis del estómago (adultos, 4% - 8%)
7. Accidental

## Retraso del Desarrollo

- La edad y logro de habilidades motoras varían
  - Muy relacionado con la hipotonía severa
  - Como media: sentarse sin ayuda 12 meses, andar a los 24 meses
- La edad para el desarrollo del lenguaje varía
  - Como media: palabras a los 2 años, frases a los 3-4 años
  - Muchos tienen una gran habilidad en el lenguaje
  - Algunos tienen dificultades severas en lenguaje expresivo
- Persiste la pobre articulación del habla
  - Músculos orales hipotónicos
  - Oclusión del paladar débil (*insuficiencia velofaríngea*)
  - La saliva espesa puede afectar

www.amspw.org

61

## Discapacidad Intelectual en SPW

### Capacidad con alto grado de variabilidad

- El cociente intelectual (CI) medio es de 60
  - Discapacidad intelectual suave, en muchos casos
  - 40% CI ~ 75 (*límite para la inteligencia "normal"*)
  - 40% daños más severos

La capacidad puede verse influida por muchos factores

- Otras capacidades familiares / genéticas
- Dificultades en el parto o malnutrición de bebés
- Enfermedades, apneas, etc.

www.amspw.org

62

## Discapacidad Intelectual en SPW

- Problemas escolares en todos, a menudo más graves de lo esperado por el CI
- Muchos pueden tener empleo protegido y ser productivos
- Muchos adultos pueden leer (y les gusta hacerlo), escribir y realizar operaciones básicas de aritmética
- Muchos son muy comunicativos
- Muchos disfrutan haciendo puzzles y sopas de letras

www.amspw.org

63

## Manejo del Aprendizaje

- Involucrarse con la estimulación y otras terapias (física, ocupacional, lenguaje) desde una edad temprana
- Los padres deben ser defensores del niño ante la escuela
  - Asegúrese de que su hijo tiene una evaluación educacional adecuada
- Planifique el trabajo para cuando sea adulto
- El empleo protegido en la etapa adulta es muy importante

www.amspw.org

64

## Trastornos de conducta en SPW

- Generalmente los problemas de comportamiento empiezan tras un episodio de comer en exceso
  - Rabietas, comportamiento testarudo
  - Problemas si se rompe la rutina, repiten la misma pregunta una y otra vez
  - Conducta compulsiva (ordenan, escriben y coleccionan de forma repetitiva, necesitan acabar una cosa antes de empezar la siguiente)
- La adolescencia es una época difícil (*como en el resto de la población*)
- Los problemas de conducta pueden alterar el colegio, las relaciones familiares, las opciones de residencia y el empleo
- Los trastornos de conducta tienden a mejorar en edad adulta tardía
- Mayor incidencia de psicosis, aparece en la adolescencia y en la primera etapa adulta

www.amspw.org

65

## Manejo de Problemas de Conducta

- Es extremadamente importante, la firmeza al establecer límites
  - Empiece enseguida, nunca vacile
  - La buena comunicación entre los cuidadores es esencial
  - No espere demasiado tiempo para pedir ayuda a especialistas de la conducta
- Asesorarse y pedir consejo puede ser beneficioso
- La medicación puede ser una ayuda si los problemas son graves

www.amspw.org

66

## Problemas Psiquiátricos en SPW

- Aumento de trastornos psiquiátricos
  - En algunos casos hay psicosis
    - Incidencia todavía incierta: probablemente  $\geq 10\%$
    - Crisis en la primera edad adulta
    - Aparece con más frecuencia en casos de deleción
  - Tratable con medicación estandar

www.amspw.org

67

## Recomendaciones para Optimizar Resultados en el SPW

- Supervise estrechamente a los bebés para detectar falta de crecimiento
- Ofrezca mucha estimulación en la edad preescolar
- Evite (o trate) la obesidad
  - Ejercicio, ejercicio, ejercicio
  - Reduzca la ingesta de comida, limite la tentación
  - Asegure la ingesta adecuada de proteínas, vitaminas y calcio
- Examine y trate los trastornos del sueño
- Considere la hormona de crecimiento para mejorar la composición corporal en niños y adultos
- Considere el tratamiento con hormona sexual

www.amspw.org

68

## Optimizando Resultados en SPW

- Tenga expectativas altas, pero razonables
  - Esté familiarizado con el desarrollo normal y con el desarrollo de su hijo
- Pida consejo y medicación para los problemas psiquiátricos y de conducta
- Reconozca la importancia de las relaciones estables y cercanas, la necesidad de llevar una vida útil y de tener un sentimiento de seguridad
- Siga manteniendo encuentros como éste, con comunicación entre las familias y con los investigadores

## ¿Por qué se produce el SPW?

## Papel del Hipotálamo

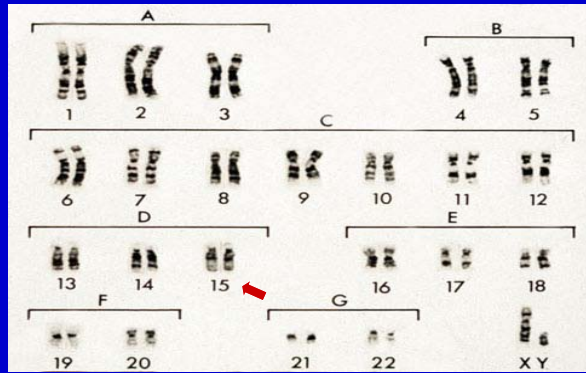
**Muchas de las alteraciones en el SPW están relacionadas con el hipotálamo, en el cerebro**

- Menor número y tamaño de células en una parte del hipotálamo (*Swaab*)
- Pero no se conoce cuál es la alteración

## Genética del SPW

- En 1981: Primer informe de que los genes importantes para prevenir el SPW están localizados en el brazo largo del cromosoma 15 (*Ledbetter et al.*)

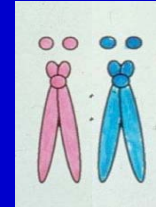
## Cariotipo de Cromosomas Normales



www.amspw.org

73

## Expresión Genética en 15q11-13 Difiere dependiendo del origen paterno



- Situación normal
- Sólo los genes heredados del padre están “activos”
- Los mismos genes heredados de la madre están “desactivados” por una reacción química llamada *methylation* y no añaden información genética (llamado Imprinting)
- Cualquier resultado producido en ausencia de estos genes heredados de los padres causa el SPW

www.amspw.org

74

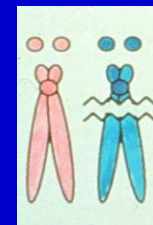
## Base Genética del SPW

Puede ocurrir de tres maneras ...

www.amspw.org

75

## 1. Deleción del Cromosoma 15q11-13

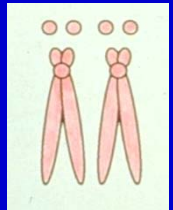


- Falta de un segmento del cromosoma
- Aprox. 60 - 70% de los casos SPW
- En el SPW, la deleción siempre ocurre en el cromosoma 15 heredado del padre
- Los padres no tienen este cambio en el cromosoma, sólo el esperma que da como resultado el hijo con SPW
- Se produce por accidente debido a la complejidad del proceso de traspaso de cromosomas del padre al hijo

www.amspw.org

76

## 2. Disonomía Uniparental 15 (UPD)

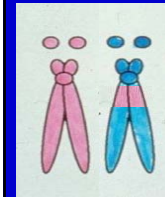


- Aprox. 25 - 30% de los casos SPW
- Dos cromosomas 15 de la madre, ninguno del padre
- Un accidente en la división de células en el óvulo
- Ambos 15q11-13 son normales en estructura, pero inactivos
- Resultado: la falta de expresión activa de genes (del padre) es importante para prevenir el SPW

www.amspw.org

77

## 3. Defecto de Imprinting



- Aprox. el 5% de los casos
- La alteración en el proceso de activación de los genes del padre es importante para el SPW
- La causa es muchas veces desconocida, es aleatorio
- En algunos casos se debe a un mínimo cambio en el centro genético que controla la reacción química que silencia los genes (a través de la metilación), el Centro de Imprinting
  - El SPW puede ocurrir de nuevo en este tipo de familias
- A veces debido a cambios cromosómicos

www.amspw.org

78

## Por lo tanto, hay 3 causas del SPW

1. Deleción (70%)
  2. Disonomía Uniparental (25%)
  3. Defecto de Imprinting (5%)
- Nada de lo que alguno de los padres hizo o dejó de hacer antes o durante el embarazo causa el SPW
  - Sólo unos pocos padres tienen una mayor probabilidad de tener una persona con SPW por segunda vez en la familia (pueden identificarse haciendo análisis a los padres de un niño con SPW por defecto de imprinting)

www.amspw.org

79

## Pruebas de Diagnóstico para SPW

### Análisis de Metilación

- Detecta todas las causas de SPW (99%)
- Análisis basado en AND, relativamente asequible
- No identifica la base genética

### FISH (*fluorescence in situ hybridization*) para deleción 15q

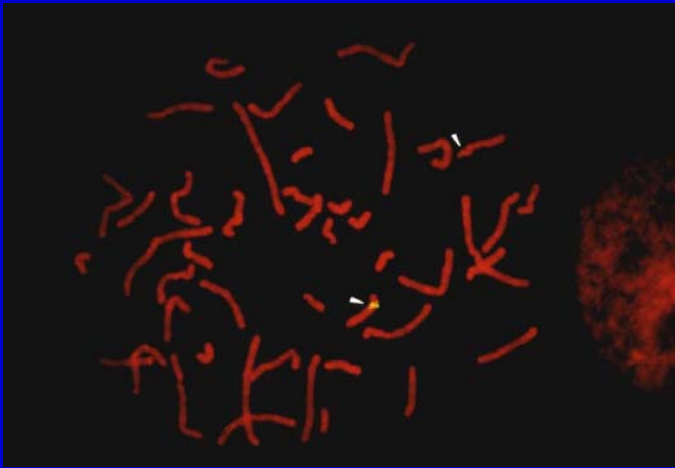
- Si da negativo, haga tests de **disonomía uniparental** trazando las variantes genéticas del ADN en los padres y en el niño

### Si ambos dan negativo

- Recorra a un laboratorio especializado que pueda buscar el defecto de imprinting

www.amspw.org

80



www.amspw.org

81

## Los Genes que Causan los Rasgos del SPW

### Todavía se desconocen...

- Hay 15-20 genes en la región 15q11-13, sólo algunos están identificados
- La correlación entre la función del gen y el efecto clínico no está bien establecida en ninguno
- Uno o más genes deben tener relación con la función del hipotálamo
- Usar ratones como modelo del SPW parece ser de gran ayuda para comprender qué genes son responsables y la biología del proceso del SPW

www.amspw.org

82

## Correlación Genotipo - Fenotipo

### Comparados con pacientes que tienen deleción, aquellos con disonomía uniparental (UPD) tienen como media:

- Menor aspecto facial típico
- Como media, CI más alto (8 puntos) - especialmente verbal
- Menores habilidades espacio-visuales
  - Menor habilidad con los puzzles
- Menor comportamiento desadaptado
- Pocos síntomas obsesivo-compulsivos
- Más rasgos del espectro autista
- Mayor porcentaje de psicosis

www.amspw.org

83

## Correlación Genotipo-Fenotipo

- Hay 4 genes entre los dos comunes puntos de interrupción al final de la deleción
  - Ligeras diferencias en la función cognitiva y psicológica, en el comportamiento y posiblemente en el lenguaje entre personas con deleción tipo I que aquellos con deleción tipo II
  - Debe ser interpretado en el contexto de una mayor variabilidad entre personas con los mismos puntos de interrupción

www.amspw.org

84

## Por favor, Recordar!

- El SPW es absolutamente variable
- No todas las personas tienen todas las características
- La severidad de una característica, a menudo, no correlaciona con la severidad de otras características
- Las características de la familia, el entorno y las experiencias en la vida, influyen en el aspecto, las capacidades y el comportamiento
- La persona puede tener problemas o características no relacionadas con el SPW

## El Fenotipo SPW es Altamente Variable

- Las manifestaciones individuales varían independientemente unas de otras
- Diferencias Familiares
- Diferencias Raciales
- Diferencias de base Genética
- ¿Otras causas? ¿el Azar?

## Síndrome Prader-Willi: ¡Hemos Hecho un Gran Camino!

- Aumento de la caracterización clínica
  - Definición de manifestaciones
  - Apreciación de la historia natural
  - Reconocimiento de la variabilidad
  - Mejor comprensión de las causas y las manifestaciones
  - Mejores pruebas genéticas y mejor diagnóstico
- Desarrollo de manejo
  - Alimentación
  - Hormona de crecimiento
  - Medicación para los problemas de conducta

## ¡Más Progresos Están por Llegar!

- Una mayor comprensión de los procesos que causan el SPW llevará a mejores tratamientos
- Mayor comprensión y tratamiento para
  - Bajo tono muscular
  - Apetito / obesidad
  - Conducta
  - Problemas de aprendizaje
- Déficit de hormona sexual

## Agradecimientos

---

### *Mi gratitud a:*

- Prader-Willi California Foundation (PWCF)
- Prader-Willi Syndrome Association (USA)
- International Prader-Willi Syndrome Organization (IPWSO)
- Otros especialistas en SPW
- Familias de personas con SPW