

Síndrome de Prader-Willi

Rafael Yturriaga

Servicio de Pediatría. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

El síndrome de Prader-Willi (SPW) está caracterizado por hipotonía, talla baja, hiperfagia, hipogonadismo, escoliosis, retraso psicomotor, y alteraciones del comportamiento⁽¹⁾. Este síndrome es consecuencia de la pérdida de expresión de la parte paterna del cromosoma 15q11-q13, causada por delección paterna, disomía uniparental materna, alteración del *imprinting* o por translocación balanceada⁽²⁾.

La disfunción hipotalámica puede ser la responsable de muchos de los rasgos del SPW ya que entre otros, existe una insuficiente secreción de hormona de crecimiento (GH), originando un aumento de la masa grasa (MG), disminución de la masa magra (MM), talla baja, manos y pies pequeños, niveles disminuidos de IGF-I y, finalmente, respuesta positiva al tratamiento con GH exógena.

La clínica del SPW es cambiante con la edad, existiendo un signo clínico de vital importancia para su diagnóstico temprano: la hipotonía axial neonatal, que siempre no ha de llevar a confirmar o descartar esta entidad. De todas formas, existen unos criterios clínicos descritos por Holm en 1993⁽³⁾, y que cumplidos serán ratificados por el estudio molecular.

Aunque se ha demostrado el beneficio de la GH para niños con SPW, durante pocos años de seguimiento, las comunicaciones de eficacia y seguridad a largo plazo son muy limitadas^(4,5,6). Recientemente, el grupo holandés de trabajo sobre el SPW ha publicado los resultados de un estudio prospectivo de 4 años en 55 pacientes con SPW, concluyendo que a la dosis de 1 mg/m² de GH, mejora la composición corporal por descenso del % de grasa en SDS y la estabilización de la MM en SDS, aumenta el perímetro cefálico y se normaliza la talla en SDS sin efectos adversos⁽⁷⁾. En este año, Carrel publica un

estudio comparativo de 21 pacientes con SPW tratados con GH durante 6 años con otro grupo de 27 pacientes de la misma edad no tratados, comprobando que el grupo tratado presenta menor % de grasas, mayor talla y fuerza muscular y valores más elevados del HDL colesterol, concluyendo que el tratamiento con GH a pacientes con SPW, con inicio antes de los 2 años de edad, mejora la composición corporal, la función motora, la talla y el perfil lipídico. La magnitud de estos efectos sugiere que el tratamiento a largo plazo, modifica favorablemente la historia natural del SPW justificando la asunción de los posibles riesgos del tratamiento⁽⁸⁾.

El tratamiento del SPW con GH está aprobado en EE.UU. por la FDA en el año 2000 exclusivamente para la corrección de la talla baja, en tanto que en Europa, la EMEA la aprobó en 2001 adicionalmente para la modificación de la composición corporal.

Composición corporal: los primeros resultados de la modificación de la composición corporal con la administración de GH fueron comunicados por P.D. Lee en 1993⁽⁹⁾. Con posterioridad ha habido muchas más con mayor número de pacientes, en estudios aleatorizados y con más tiempo de seguimiento^(10,11). Como resumen, se puede asegurar que la grasa en % disminuye durante el primer año de tratamiento, no existiendo posteriormente cambios y siendo, tras hasta 6 años, significativamente inferior a los valores basales. La MM en SDS aumenta significativamente en el primer año de tratamiento, pero vuelve a los valores basales durante el segundo año no cambiando con posterioridad. Es decir: la GH reduce el % de grasa en SDS y estabiliza la MM en SDS, en contraste con lo que ocurre en pacientes con SPW no tratados. Es de gran importancia conocer la evolución de estos pacientes cuando se les suspende el tratamiento, con habitual deterioro de su composición corporal

y secundario aumento de peso, todo lo cual obliga a considerar la necesidad de tratamiento con la mínima dosis que consiga mantener lo conseguido previamente. De todas formas, es conocido que la GH no influye en el apetito de estos pacientes, y sí y mucho, la educación ambiental⁽¹²⁾.

Crecimiento

Existen múltiples comunicaciones que demuestran la eficacia de la GH en el crecimiento de los niños con SPW^(13,14). Con todos estos datos, se puede asegurar que la talla en SDS aumenta significativamente durante el tratamiento y que prácticamente todos alcanzan una talla en rango con sus respectivas tallas genéticas, aunque en algunos ello no es así por no presentar un correcto pico de velocidad de crecimiento puberal⁽⁷⁾. La Edad Ósea (EO) no se ve afectada por la GH. Existe un moderado retraso de la EO en pacientes menores de 5 años, con tendencia a la normalidad a partir de los 7 años. Esta pequeña aceleración de la EO es debida en parte a la típica adrenarquia que presentan estos pacientes. Por ello, si la EO no se acelera con la GH, la talla adulta normal se conseguirá si el tratamiento se inicia varios años antes de la pubertad y el pico de velocidad de crecimiento puberal es optimizado. Es llamativo el tener que considerar en ocasiones la suspensión del tratamiento en pacientes con trastornos del comportamiento agresivos ya que con la talla alcanzada es particularmente difícil su manejo diario.

Perímetro cefálico

La mejoría del desarrollo mental y de las funciones psicosociales a corto plazo en pacientes con SPW tratados con GH ha sido comunicada⁽¹⁵⁾, pudiéndose asumir que el demostrado aumento del perímetro cefálico de estos pacientes, a largo plazo, puede tener efectos beneficiosos en estos aspectos, siendo necesarios estudios en este sentido.

Acromicria

Aunque se postuló que el tamaño de las manos y pies en estos pacientes tratados con GH se normalizaba⁽¹⁶⁾, esto ha sido rebatido con posterioridad, tras la demostración que el tamaño de manos y pies ocurre solamente en el primer año de tratamiento con pequeños cambios posteriores. El crecimiento de la longitud de la tibia y de la braza en SDS puede continuar durante el segundo año, pero no después, indicando que, el déficit de GH y factores genéticos son los responsables de estos signos clínicos en el SPW⁽⁷⁾.

Escoliosis

Es definida como una curva de la columna con un ángulo de Cobb mayor de 10° en una radiografía efectuada en bipedestación. La prevalencia de escoliosis en el SPW es alta, siendo del 30% antes de los 10 años de edad y del 80% después de esta edad, en comparación con la que aparece en

la población general que es del 3% en la edad de la adolescencia. Los pacientes con SPW muestran dos tipos de escoliosis:

a.- Con curva larga, típica en las afectaciones neuromusculares con hipotonía y que se da en los pacientes jóvenes con SPW.

b.- Curva semejante a la escoliosis idiopática de la adolescencia, en los pacientes mayores con SPW⁽¹⁷⁾.

El crecimiento acelerado, de manera espontánea o provocado por la GH exógena, ha sido asociado con el inicio de la escoliosis y/o la progresión de la curva escoliótica⁽¹⁸⁾. Clásicamente, la existencia de escoliosis es considerada como una contraindicación para el tratamiento con GH en pacientes con SPW y de esta manera así aparece en los "Criterios para la utilización racional de la Hormona de Crecimiento en niños" aprobados el 30 de mayo de 2008 del Ministerio de Sanidad y Consumo español. Ultimamente, están apareciendo comunicaciones que no avalan esta teoría y así, el grupo holandés de trabajo en el SPW, refiere los resultados de un estudio multicéntrico, aleatorizado controlado, con 91 pacientes, concluyendo que el tratamiento con GH no tiene efectos adversos en el comienzo de la escoliosis ni en la progresión de su curva, así como que los niveles basales altos de IGFI en SDS se asocian con menor severidad de la escoliosis y que, de esta manera, la escoliosis no debe ser una contraindicación para el tratamiento con GH en los pacientes con SPW⁽¹⁹⁾. Una actitud más cauta recomienda el grupo japonés tras el estudio de este problema en 101 pacientes, ya que encuentran un deterioro de la escoliosis cuando esta es de doble curva⁽²⁰⁾. Creemos es necesario que estos pacientes sean atendidos por un equipo multidisciplinar, bien coordinados, con frecuentes controles clínicos y con ello, la absoluta contraindicación de la escoliosis para el tratamiento con GH debe ser reconsiderada.

Trastornos respiratorios del sueño

Los pacientes con SPW tienen mayor tendencia a padecer procesos obstructivos respiratorios, especialmente coincidentes con infecciones respiratorias. Por otra parte la GH puede producir una hipertrofia del tejido adenoideo y amigdalar así como una elevación del metabolismo basal con aumento de la demanda de O₂, todo lo cual puede ocasionar este tipo de problemas con la temida muerte súbita especialmente en varones muy jóvenes, menores de 5 años, y en las primeras seis semanas de iniciado el tratamiento⁽¹²⁾. La existencia de un reflujo gastroesofágico (RGE) es un factor muy negativo⁽²¹⁾.

Todos estos aspectos, así como el eventual tratamiento sustitutivo con hormonas sexuales, se discutirán con las personas que acudan.

Bibliografía

1. Prader A, Labhart A, Willi H. Ein syndrome von adipositas, kleinwuchs, kryptorchismus und oligophrenie nach myatonieartigem zustand im neugeborenenaltes. *Schweiz Med Wochenschr* 1956; 6: 1260-1261.
2. Cassidy SB. Prader Willi Syndrome. *J Med Genet* 1997; 34: 917-923.
3. Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY *et al*. Prader Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics* 1993; 91: 398-402.
4. Lindgren AC, Ritzén EM. Five years of growth hormone treatment in children with Prader Willi syndrome. Swedish National Growth Hormone Advisory Group. *Acta Paediatr* 1999; Suppl 88: 109-111.
- 5.- Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB. Benefits of long-term GH therapy in Prader Willi syndrome: a 4-year study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1581-1585.
6. Lindgren AC, Lindberg A. Growth hormone treatment completely normalizes adult height and improve body composition in Prader Willi syndrome: experience from KIGS (Pfizer International Growth Database), *Horm Res* 2008; 70: 182-187.
7. Roderick FA de Lind van Wijngaarden, Elbrich PC Siemensma, Dederieke AM Festen, Barto J Otten, Edgar GAH van Mil, Joost Rotteveel, *et al*. Efficacy and Safety of Long-Term Continuous Growth Hormone Treatment in Children with Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4205-4215.
8. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB. Long-Term Growth Hormone Therapy Changes the Natural History of Body Composition and Motor Function in Children with Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; Jan 8 (Epub ahead of print).
9. Lee PD, Hwu K, Henson H, Brown BT, Bricker JT, LeBlanc AD *et al*. Body composition studies in Prader-Willi syndrome: effects of growth hormone therapy. *Basic Life Sci* 1993; 60: 201-205.
10. Eiholzer U, L' Allemand D, Schlumpf M, Rousson V, Gasser T, Fusch C. Growth Hormone and Body Composition in Children Younger than 2 Years with Prader-Willi Syndrome *J Pediatr* 2004;144: 753-758.
11. Carrel AL, Moerchen V, Myers SE, Bekx MT Whitman BY, Allen DB. Growth hormone improves mobility and body composition in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr* 2004 Dec; 145 (6): 744-749.
12. Marc Fillion, Cheri Deal, Guy Van Vliet: Retrospective Study of Potencial Benefits and Adverse Events during Growth Hormone Treatment in Children with Prader-Willi Syndrome. *J Pediatr* 2009 Feb; 154 (2): 2430-233.
13. Angulo M, Castro-Magana M, Mazur B, Canas JA, Vitollo PM, Serrantonio M. Growth hormone secretion and effects of growth hormone therapy on growth velocity and weight gain in children with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1996; 3: 393-399.
14. Carrel Aaron L *et al*. Benefits of Long-Term Therapy in Prader-Willi Syndrome: A 4-Year Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1581-1583.
15. Whitman B, Carrel A, Bekx T, Weber C, Allen D, Myers S. Growth hormone improves body composition and motor development in infants with Prader Willi syndrome after six months. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17: 591-600.
16. Eiholzer U, l' Allemand D. Growth hormone normalizes height, prediction of final height and hand length in children with Prader Willi syndrome after 4 years of therapy. *Horm Res* 2000; 53: 185-192.
17. de Lind van Wijngaarden RF, de Klerk LW, Festen DA, Hokken-Kolega Ac. Scoliosis en Prader Willi síndrome: prevalence, effects of age, gender, body mass index, lean body mass and genotype. *Arch Dis Child* 2008; 93: 1012-1016.
18. Burwell RG. Aetiology of idiopathic scoliosis: current concepts. *Pediatr Rehabil* 2003; 6: 137-170.
19. Roderick FA, de Lind van Wijngaarden RF, Luuk WL de Klerk, Dederieke AM Festen, Hugo J Duivenvoorden, Barto J Otten, Anita CS Hokken-Koelega. Randomized Controlled Trial to Investigate the Effects of Growth Hormone Treatment on Scoliosis in Children with Prader Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(4): 1274-1280.
20. Yutaka Nakamura, Toshiro Nagai, Takahiro Iida, Satoru Ozeki, Yutaka Nohara. Epidemiological aspects of scoliosis in a cohort of Japanese patients with Prader Willi syndrome. *The Spinal Journal* 2009; 9: 809.816.
21. Miller JL, Shuster J, Theriaque D, Driscoll DJ, Wagner M. Sleep disordered breathing in infants with Prader Willi syndrome during the first 6 weeks of growth hormone therapy: a pilot study, *J Clin Sleep Med*. 2009 Oct 15; 5 (5): 448-453.