

SINDROME DE PRADER-WILLI - GUIA 2002

Para Familiares y Profesionales

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

Permission for reprint courtesy of PWSA-USA

Cuál es el síndrome de Prader-Willi (PWS)?

PWS 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 PWS 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. PWS 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 PWS 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 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) (Figura 1).

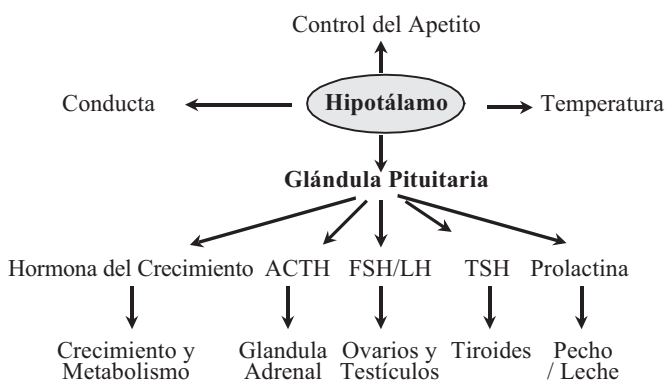


Figura 1. Función del hipotálamo y su relación con la glándula pituitaria.

Manifestaciones clínicas:

Los individuos con PWS 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 PWS 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 del infante 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).

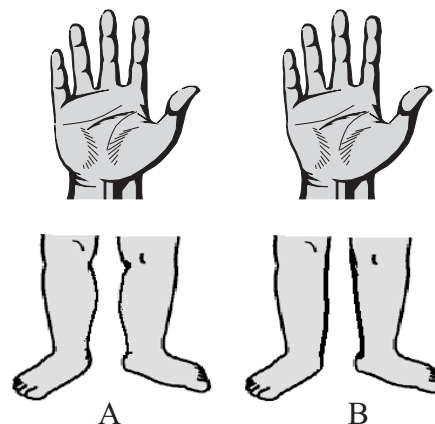


Figura 2. Comparación de los bordes de las manos y de las piernas en condiciones normales (A) y PWS (B).

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 con un tono alto de la voz.

El Período de la niñez: éste inicia entre 2 y 3 años de la edad y es caracterizado 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 en su mayoría por las frustraciones de al no conseguir las demandas del apetito aumentado. Los niños con PWS tienen excesiva adiposidad (tejido grasoso) y disminución de la masa muscular, independiente de su peso. Los problemas de la articulación del habla 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 PWS pueda asistir a escuelas de educación regular hasta un nivel secundario, siempre existen otros problemas intelectuales. 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: los 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 en los años de 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 PWS 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 sujetos con PWS y especialmente aquellos con pérdida marcada de peso, tienen alto riesgo de osteoporosis y fracturas óseas.

Niños que necesitan ser evaluados.

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 PWS y puede llegar a convertirse en el problema más 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 PWS 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 PWS, especialmente aquellos niños con cierto retraso mental. La combinación de problemas genéticos y 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.

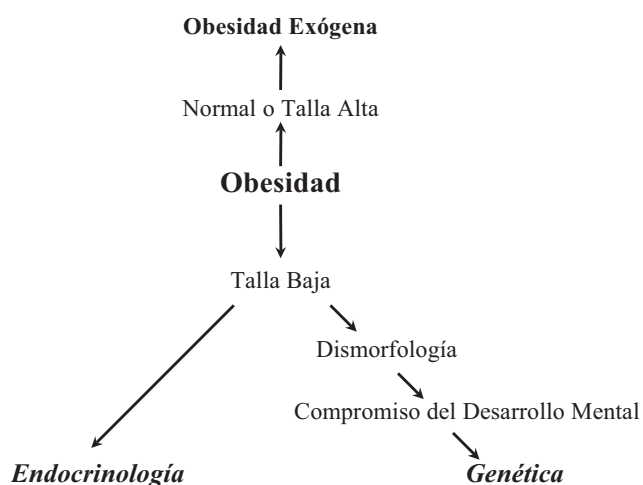


Figura 3. Evaluación clínica del niño obeso.

Causa y Técnicas Diagnósticas de PWS

PWS resulta de la ausencia de expresión de genes paternos localizados en el brazo largo del cromosoma 15 (15q11- q13) como producto de varios mecanismos genéticos. PWS es de las primeras condiciones genéticas humanas atribuibles a una microdelección cromosómica y alteraciones del “imprinting” genómico

Asesoría Genética

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

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

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

*Si el padre saludable lleva la mutación del imprinting.

Con el desarrollo de la técnica de cromosomas de alta resolución en los años 80, se demostró una microdelección del cromosoma 15q11-q13 en aproximadamente 50 a 60% de las personas afectadas con PWS. Luego se descubrió que la microdelección ocurría sólo en el cromosoma 15 heredado del padre y que un 25% de los casos habían recibido ambas copias del cromosoma 15 de la madre (UPD, disomía uniparental del cromosoma 15 materno) y ninguno del padre.

Un número muy pequeño de casos de PWS es causado por otros mecanismos tales como defectos en la región paternalmente heredada que afecta el proceso de imprinting, así como también translocaciones e inversiones del cromosoma 15 (Fig. 4).

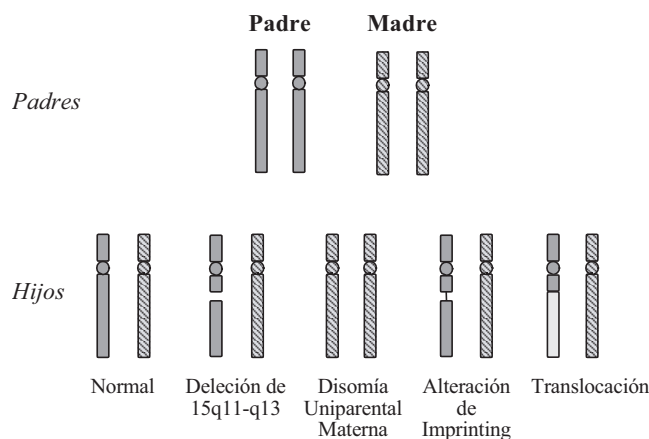


Figura 4. Alteraciones del cromosoma 15 que pueden causar PWS

Varios genes se han identificados hasta el momento en la región crítica 15q11-q13: *SNRPN*, *ZNF127* é *IPW*, y las secuencias *PW71*, *PAR1*, *PAR5*, *P*, *GARBR3*, *GARBR5* y *UBE3A*. La función de la mayoría de estos genes es desconocida y probablemente existan aún más genes por ser descubiertos. Hasta el momento las únicas proteínas identificadas como productos de estos genes son *SNRPN* (*S*mall *N*uclear *R*ibonucleoprotein *N*) y *ZNF-1*. Varios genes y secuencias de la región crítica de PWS, incluyendo *SNRPN*, *ZNF127*, *IPW*, *PAR1*, y *PAR5* están sujetos al proceso de imprinting.

Los genes son las unidades fundamentales de la herencia y se componen de ADN (ácido Desoxiribonucleico). Los genes de cada célula se encuentran en los cromosomas, los cuales son en cierta forma moléculas gigantes de ADN.. La molécula del ADN lleva las copias originales de la información genética y a través del ARN (ácido Ribonucleico) conocido como ARN mensajero(ARNm) envía la información genética verdadera para la síntesis de la proteínas (Fig. 5).

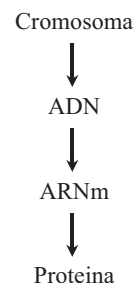


Figura 5. Síntesis de Proteínas

La ausencia o los cambios del ADN esencial (Mutaciones) alteran la cascada normal en la síntesis de proteínas. La metilación excesiva del ADN puede afectar la expresión normal de los genes y por lo tanto la síntesis de proteínas. El aumento del grado de metilación en las células germinales de la madre y disminución en el padre, causa modificaciones del fragmento de ADN que contiene la región crítica de PWS durante la gameto génesis (formación del óvulo y esperma). Las modificaciones del ADN en las células germinales a través de metilación u otro mecanismo, se conoce como "IMPRINTING". Bajo condiciones normales los genes en la región de PWS son activados en los espermias e inactivados en los óvulos a través del proceso de imprinting. Se espera por lo tanto, que cada niño herede los genes activos de la región de PWS del cromosoma 15q11-q13 paterno y la región inactiva del cromosoma materno. La presencia de la región activa de PWS del padre es por lo tanto necesaria para prevenir el síndrome de Prader-Willi.

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 PWS. Ciertas delecciones muy pequeñas pueden escapar a esta técnica y dar resultados falsos negativos o falsos positivos.

2 Hibridación in situ fluorescente (FISH): esta técnica fué 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 PWS.

3 Metilación de ADN: esta técnica se basa en el patrón de metilación de genes importantes en la región crítica de PWS. El patrón de metilación varía de acuerdo al origen paterno o materno. En condiciones normales el ser humano tiene genes con metilación y sin metilación en la región 15q11-q13 de origen materno y paterno respectivamente. Los genes sobremetilados en el ADN son inactivos y como consecuencia no siguen la cascada normal en la síntesis de proteínas. De manera que si el análisis de

ADN muestra el patrón materno (sobremetilación) unicamente, se confirma el diagnóstico de PWS. La presencia única del patrón materno puede ser el resultado de una delección paterna de 15q11-q13, es decir, disomía uniparental(Los dos cromosomas de la madre y ninguno del padre) o alteraciones del imprinting. A pesar de que esta técnica no detecta la alteración causante, la metilación de ADN es considerado como un examen muy eficiente y el más popular para el diagnóstico de PWS.

4 Expresión del ARN: esta técnica se basa en la presencia o ausencia de la expresión de ARN mensajero (ARNm), tales como *SNRPNm*. La presencia de *SNRPNm*, significa que el gen es activo y se puede expresar normalmente. Basado en el principio de la metilación inactiva y bloquea la expresión normal de los genes, la ausencia de *SNRPNm* confirma el diagnóstico de PWS. Esta técnica, al igual que la anterior es muy efectiva en el diagnóstico de PWS, pero tampoco detecta la alteración causante(Figura 6).

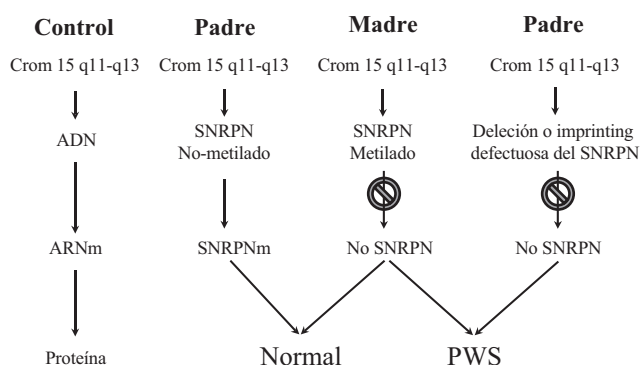


Figura 6. Metilación y Expresión de los genes usando bandas de *SNRPN*. La presencia de solamente ADN-*SNRPN* metilado o ausencia de ARN-*SNRPNm* confirma el diagnóstico de PWS

Ambas pruebas, Metilación de ADN y Expresión de ARN detectan aproximadamente el 98% de los casos de PWS. Una vez confirmado el diagnóstico por cualquiera de estas dos técnicas, pruebas adicionales como FISH serán necesarias para poder distinguir los casos de delección.

Existe una Cura o Tratamiento para Personas con PWS ?

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. 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.

En la miopatía mitocondrial debido a un defecto en el Complejo III, fué recientemente demostrado a través de una biopsia muscular en una niña de 5 meses. 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. Dicha paciente inició excesiva ganancia de peso, asociada con otras características de PWS a la edad de 2 años confirmándose el diagnóstico de PWS con UPD. A la edad de 4 años la niña todavía presenta cierto grado de hipotonía muscular. 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 PWS o es solamente una coincidencia, como también los beneficios de 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 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 y en los adultos, mientras que en PWS 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 recién nacidos con PWS 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 por lo tanto es recomendable antes de intervenciones quirúrgicas de los testículos no descendidos(Figura 7)

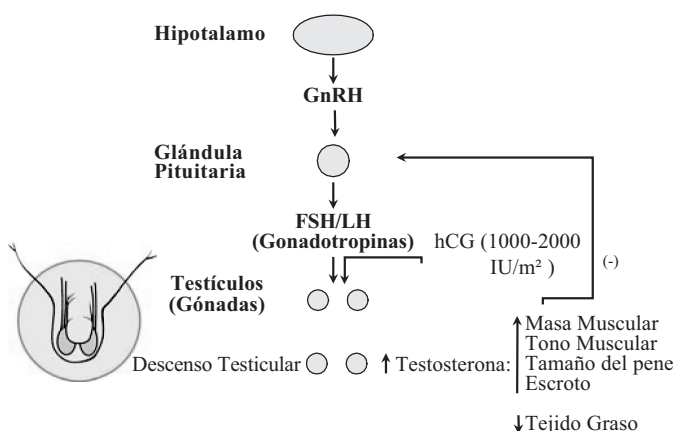


Figura 7. Función del eje hipotalámico-pituitario-gonadal y efectos de la hCG en los testículos.

La administración de testosterona bajo la supervisión de endocrinólogos puede ser usada también en varones con genitales pequeños.

La infertilidad es característica de PWS. La información de un caso a finales del siglo pasado de un embarazo y parto normal en una joven con PWS, causó mucho impacto y ciertas dudas en cuanto a la asesoría genética impartida a los pacientes con PWS y sus familiares. La presencia de características sexuales secundarias, tales como los pechos, vello axilar y púbico y ciclo menstrual normal, deben considerarse sin embargo, como un índice de funcionamiento normal del eje hipotalámico-pituitario-gonadal y por lo tanto como un riesgo de embarazo en PWS. Al igual que otras condiciones genéticas, tales como el síndrome de Turner que se caracteriza por tener hipogonadismo e infertilidad, embarazos y partos normales se han reportado en raras ocasiones debido a cierto grado de funcionamiento gonadal persistente.

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.

La 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 ó 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, condiciones cardíacas y problemas 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. son suficientes para mantener una ganancia de peso adecuada para la edad. La 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 gen 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 PWS, se encuentran aumentados en proporción a su grasa corporal. Estudios 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 esta proteína, Leptina no controla el apetito, sino que es un índice de la cantidad de la grasa corporal en el ser humano. Los 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 y 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: existe cierta tendencia a dormir durante el día con muchos períodos de siestas. Estudios recientes, sugieren cierta correlación entre los síntomas y la calidad del sueño. Entre los diferentes problemas del sueño descritos en PWS se incluyen: patrón de sueño anormal, apnea de tipo obstructiva, hipoventilación y narcolepsia. Aunque los pacientes con PWS se duerman rápidamente, ellos se despiertan con mucha frecuencia por períodos cortos asociados con movimiento rápido de los ojos (REM). 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. La narcolepsia, que implica los ataques del sueño y la pérdida ocasional del tono muscular, precipitado por emociones fuertes, ha sido descrita también en estos pacientes. El descenso significativo del grado de oxigenación (hipoventilación), durante el sueño se encuentra directamente relacionado con el grado de obesidad. Los síntomas descritos por los pacientes o los padres son insuficientes para poder evaluar la verdadera incidencia y severidad de los problemas del sueño. Estos desórdenes se diagnostican con Múltiples Pruebas del Sueño Latente (MSLT), lo cual incluye estudios tales como polisomnogramas nocturnos y estudios de sueño durante el día. Problemas del sueño con respiración anormal, caracterizados por hipoventilación obstructiva o episodios de apnea que ocurren principalmente durante el movimiento rápido de los ojos, puede mejorar con la reducción

del peso. Un número significativo de individuos con PWS padecen de un sueño persistente durante el día a pesar de la reducción del peso, sugiriendo una anomalía del sueño de tipo primario o de origen central. Varias terapias están disponibles para los problemas relacionados con el sueño y son individualizadas según las necesidades de cada paciente. Se recomienda por lo tanto un diagnóstico y tratamiento temprano de los problemas respiratorios relacionados con anomalías del sueño.

Desarrollo Intelectual y de Conducta: el retraso en el desarrollo psicomotor es muy común en niños con PWS. A pesar de que el coeficiente de inteligencia (IQ) es de aproximadamente 65 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 considerado como normal. La mayoría de los niños afectados, sin importar su nivel de inteligencia tienen múltiples inhabilidades incluyendo problemas de aprendizaje y concentración.

Los niños con PWS 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 comunes en estos niños. 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 de la reutilización de Serotonina tales como Prozac, Paxil y otras drogas como Buspirona para el manejo de conductas obsesivas-compulsivas se han utilizado con resultados variados. Los individuos adultos con PWS, funcionan en su mayoría bajo supervisión. 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 PWS (80-100%) a pesar de que el tamaño al nacimiento es usualmente normal. Los niños con PWS 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 corta en PWS 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 PWS 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 PWS 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 PWS.

Estos datos indican que la secreción disminuida de GH en niños de PWS no es secundaria a su obesidad sino a una deficiencia verdadera como resultado de mal funcionamiento del hipotálamo. Tratamiento con hormona del crecimiento en niños con PWS 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 PWS después de 4 años de tratamiento fué la misma en ambos grupos (Figura 8).

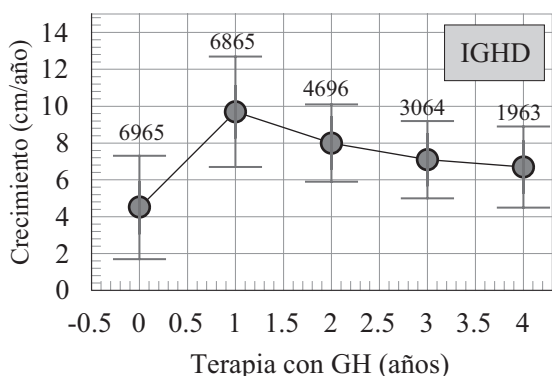
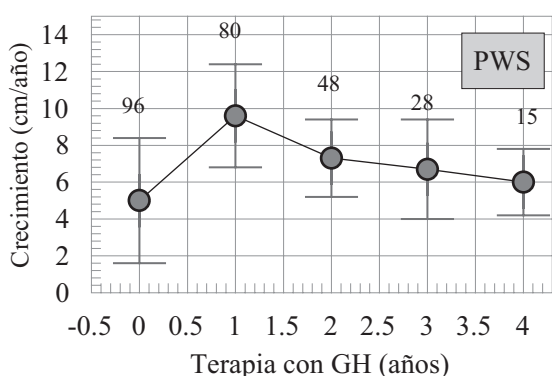


Figura 8. Tratamiento con GH en IGHD y PWS.

La hormona del crecimiento mejora además la masa y el tono muscular, gasto de energía, densidad ósea y el desarrollo sexual, en adición 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.

Resultados preliminares en nuestra institución demuestran que 15 de 16 niños con PWS 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

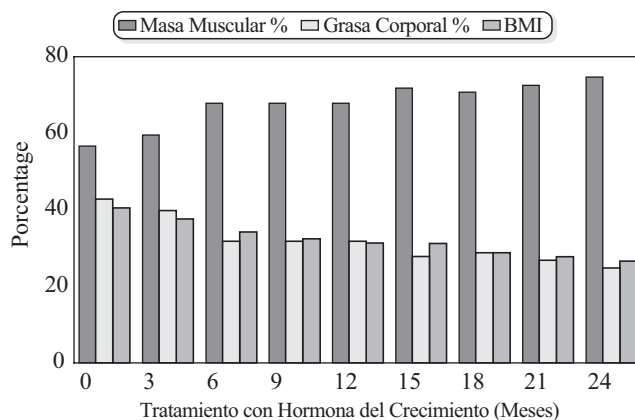


Figura 9. Cambios físicos y de composición corporal después de tratamiento con GH

a la altura final de los adultos con PWS. Los efectos adversos posibles del tratamiento de GH en niños con PWS 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 también que niños sin PWS 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 PWS sean evaluados por escoliosis ya sea que reciban o no la hormona del crecimiento. La hormona del crecimiento disminuye la sensibilidad a la Insulina lo cual puede aumentar aún más el riesgo de Diabetes Mellitus del tipo no Insulino-dependiente que tienen las personas obesas. Aunque PWS no parece estar asociado con un riesgo aumentado de Diabetes Mellitus per sé, todos niños con PWS y obesos, deben ser controlados con niveles periódicos de glucosa e 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 PWS son deficientes de hormona del crecimiento, la Administración de Alimentos y Drogas (FDA) aprobó en Junio del año 2000, el uso de GH para niños con PWS que tengan baja talla o crecimiento lento, sin la necesidad de efectuar pruebas diagnósticas de deficiencia. La dosis recomendada es de 0.24 mg/kg/semana, SC o IM dividido 6 a 7 días a la semana.