

# Capítulo 7: SÍNDROME DE PRADER-WILLI

Elisabeth Gabau<sup>1</sup>, Neus Baena<sup>2</sup>, Assumpta Caixàs<sup>3</sup>, Ramon Novell<sup>4</sup>, Miriam Guitart<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Genética Clínica. Servicio de Pediatría. Hospital de Sabadell. Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí (I3PT), Sabadell, Barcelona. <sup>2</sup>Laboratorio de Genética. UDIAT-CD. Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí (I3PT), Sabadell, Barcelona. <sup>3</sup>Endocrinología. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de Sabadell. Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí (I3PT), Sabadell, Barcelona. <sup>4</sup>Psiquiatría. Servicio Especializado en Salud Mental y Discapacidad Intelectual. Parc Hospitalari Martí i Julià, IAS – Servei Català de la Salut, Salt, Girona.

## 1. Revisión clínica: principales aspectos diagnósticos

### 1.1. Introducción

En el año 1993, Holm y colaboradores establecieron un consenso de criterios clínicos para identificar a los pacientes afectos de síndrome de Prader-Willi (PWS)<sup>1</sup>. Pocos años más tarde, en el 2001, debido a que el test genético era fácilmente reproducible permitiendo el diagnóstico en todos los casos de PWS, y el diagnóstico precoz es muy importante para el manejo del paciente, fue necesario modificar el consenso anterior, simplificando los criterios clínicos (tabla 1)<sup>2</sup>. Manifestaciones clínicas

## 1.2. Manifestaciones clínicas

### 1.2.1. Hipotonía

Las manifestaciones clínicas características del PWS son las siguientes:

La hipotonía prenatal resulta en la disminución del movimiento fetal, posición anormal del feto durante el parto, y el aumento de la incidencia de parto asistido o cesárea. El peso y la longitud del recién nacido están dentro del rango normal, pero de un 15-20% menor que sus hermanos<sup>3</sup>.

La hipotonía neonatal causa pocos movimientos y letargia en el lactante, llanto débil, los reflejos pueden estar ausentes o disminuidos. En la mayoría de los casos ocasiona dificultades para la alimentación debido a la mala succión. La hipotonía es de origen central y mejora con el tiempo<sup>3</sup>.

<b>Tabla 1.</b> Signos que difieren según la edad del paciente y justifican realizar el test genético para descartar el PWS.
<b>Nacimiento hasta los 2 años</b>
Hipotonía con succión pobre (período neonatal)
<b>De 2 a 6 años</b>
La hipotonía con historia de succión pobre Retraso global del desarrollo
<b>De 6 a 12 años</b>
Historia de hipotonía con succión pobre (la hipotonía puede persistir) Retraso global del desarrollo Comer en exceso con obesidad central si no se controla
<b>De 13 años a la edad adulta</b>
Déficit cognitivo, discapacidad intelectual leve Comer en exceso con obesidad central si no se controla Hipogonadismo hipotalámico y/o problemas de conducta característicos

### 1.2.2. Retraso madurativo

En el 90% y el 100% de los niños con PWS, se observa retraso del desarrollo motor (sedestación 12 meses, marcha libre 24 meses). El retraso de lenguaje es común en el PWS, las primeras palabras pueden aparecer más allá de los 4-5 años y pueden expresarse con dificultad no sólo por la alteración cognitiva si no que también por la hipotonía y las malformaciones anatómicas de los órganos relacionados con la producción oral. En general tienen un lenguaje comprensivo superior al expresivo y ello les genera frustración aumentando las dificultades de relación con sus compañeros<sup>4</sup>. La discapacidad intelectual (DI) se hace presente en la edad escolar. En la mayoría de los

pacientes con PWS la DI es leve.

### 1.2.3. Hiperfagia

La hiperfagia, es un síntoma constante en los pacientes con PWS, sino se controla conduce a obesidad mórbida, responsable de los graves problemas de salud en adultos PWS. Es interesante constatar que se conocen más fases nutricionales de las dos clásicas (después de dificultades para comer y falta de aumento ponderal, aparece la hiperfagia que conduce a la obesidad), un estudio de Miller y colaboradores encontró que la transición entre las fases de nutrición es mucho más compleja, con siete fases diferentes nutricionales (Tabla 2)<sup>5,6</sup>.

<b>Tabla 2.</b> Fases nutricionales en PWS.		
Fases	Edad media	Clínica
0	Prenatal-recién nacido	Disminución de los movimientos fetales y menor peso al nacer que los hermanos
1a	0-9 meses	Hipotonía con dificultad para alimentarse y poco apetito
1b	9-25 m	Alimentación y apetito mejorado; creciendo apropiadamente
2a	2,1-4,5 años	Peso creciente sin aumento del apetito o exceso de calorías
2b	4,5-8 años	Aumento del apetito y calorías, pero puede sentirse saciado
3	8 años-adulto	Hiperfagia, rara vez se sienten saciados
4	adulto	Apetito insaciable

La hiperfagia en el PWS parece ser secundaria a una disfunción hipotalámica que resulta en falta de saciedad. Son comunes las conductas para la búsqueda de alimentos. Tienen una gran dificultad para vomitar, dato importante de conocer en los servicios de urgencias (ante una ingesta tóxica en estos pacientes realizar siempre lavado gástrico).

La causa de la hiperfagia no es del todo conocida. Se cree que existe una alteración a nivel hipotalámico, en el núcleo arcuato, que es el centro del hambre y la saciedad con un balance de hormonas y péptidos más hacia la producción de hambre y la ausencia de señal de saciedad. En este núcleo existen dos tipos bien diferenciados de grupos neuronales que son modulados por señales periféricas procedentes del tracto gastrointestinal. En estudios post mortem en el PWS, se ha podido observar una reducción del número total de neuronas (38%) y, concretamente, de las que producen oxitocina (42%), en el núcleo paraventricular. También se han observado valores plasmáticos elevados de GABA en comparación con sujetos control de la misma edad y peso corporal, sin embargo los receptores GABA-A hipotalámicos son normales<sup>7</sup>. A nivel periférico, existen dos tipos de señales de control del apetito, las que informan al sistema nervioso central acerca de cuál es la adiposidad del organismo como la leptina y la insulina y las de saciedad como el PYY, el polipéptido pancreático (PP), la colecistocinina (CKK), la oxintomodulina y el *glucagón-like peptide1* (GLP-1) secretados tras la

ingesta, que comportan el cese de la misma<sup>8</sup>. Por último, la ghrelina, es una señal de hambre. El PWS es el único modelo de obesidad que cursa con valores elevados de ghrelina que disminuyen menos del que cabría esperar tras la ingesta. No obstante si se inhibe esta hormona, los pacientes siguen teniendo hambre, lo que hace pensar que el mecanismo no es único y es mucho más complejo. Otras hormonas como la leptina y la insulina tampoco parecen candidatas a la explicación de la ausencia de saciedad. La relativa hipoinsulinemia podría contribuir aunque sólo levemente. El PP es un péptido anorexígeno. En individuos con PWS, los valores basales de PP están disminuidos, así como la respuesta postprandial, por lo que esta alteración podría contribuir a explicar la hiperfagia de este síndrome. Este péptido ya está disminuido incluso en niños con PWS de menos de cinco años. El péptido YY se secreta en todo el tracto gastrointestinal tras la ingesta, particularmente en la porción final. En el PWS, este péptido está disminuido en ayunas y su pico postprandial está disminuido<sup>8,9</sup>. Los niveles de GLP-1 están normales. No existen estudios que hayan evaluado los niveles de oxintomodulina. Existen pocos estudios que evalúen CCK y con resultados contradictorios<sup>8</sup>.

Faltan más investigaciones para entender qué alteraciones hormonales subyacen en la génesis de la hiperfagia en el PWS<sup>6</sup>.

A la obesidad también contribuye la disminución de gasto energético en

reposo como resultado de disminución de la actividad y la disminución de la masa corporal magra (principalmente músculos), en comparación con individuos no afectados<sup>3</sup>. La obesidad y sus complicaciones son las principales causas de morbilidad y mortalidad en las personas PWS (Figura 1).



**Figura 1:** Fenotipo característico del PWS mostrando talla baja, obesidad, manos y pies pequeños.

#### 1.2.4. Rasgos fenotípicos

Los pacientes con PWS presentan rasgos faciales característicos (frente estrecha, ojos almendrados, labio superior delgado y en tienda), así como manos y pies muy pequeños. La hipopigmentación del cabello, los ojos y la piel es común en aquellos que presentan PWS por delección, debido a la pérdida de una copia del gen *OCA2* (la alteración de las dos copias del gen da lugar al albinismo tirosinasa-

positivo) (Figura 2).



**Figura 2:** Fotografía de dos pacientes con PWS por delección 15q11-q13. Puede apreciarse la hipopigmentación de la piel y en uno de los dos incluso cabello

Es frecuente que presenten talla baja, debida a una deficiencia de hormona del crecimiento (GH), y desarrollo puberal incompleto. Los pacientes con PWS presentan déficit de GH en más el 90% de los casos<sup>10</sup>.

El hipogonadismo se inicia en el período prenatal, se observa hipogonitalismo en el recién nacido, más evidente en varones, habrá un desarrollo incompleto de la pubertad, y en el adulto poca o inexistente actividad sexual e infertilidad. El hipogonadismo no sólo es de origen central (hipotalámico) sino que también coexiste hipogonadismo primario tal y como se demuestra con la ausencia de hipogonadotropinismo en algunos casos y unos niveles de inhibina B anormalmente baja en ambos sexos<sup>11,12</sup>.

#### 1.2.5. Otras alteraciones endocrinológicas

Hasta un 25% de las personas con PWS presenta hipotiroidismo central<sup>6</sup>.

La presencia de insuficiencia

suprarrenal central se ha demostrado en el 60% de los niños PWS, tras la administración de metirapona; la insuficiencia suprarrenal se había relacionado con la muerte súbita (alta incidencia en PWS), especialmente con cuadros infecciosos<sup>13</sup>. Estudios posteriores han encontrado que la función del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal era normal, lo que sugiere que la insuficiencia suprarrenal clínicamente significativa en el PWS es rara<sup>14</sup>.

Hasta un 25% de los adultos con PWS (particularmente aquellos con obesidad importante) tienen diabetes tipo 2, con una edad media de inicio de 20 años. El PWS no se asocia a una mayor incidencia de DM tipo 1. Estudios con resonancia magnética demuestran que los pacientes con PWS presentan poca grasa visceral en relación a la gran masa grasa periférica. Se ha descrito también una disminución de los receptores de insulina. También presentan relativamente menos insulinemia y menos resistencia a la insulina que sus homólogos obesos sin PWS y se cree que es debido a esta disminución relativa de la grasa visceral<sup>15</sup>.

### 1.3. Características conductuales

En el 70%-90% de las personas con PWS, ya de pequeños, se hace evidente un perfil de comportamiento característico con rabietas, terquedad, comportamiento manipulador, compulsividad, y dificultad con el cambio en la rutina. En un 19% se observan características de trastorno

espectro autista (TEA), también se ha reportado trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)<sup>6</sup>. Los trastornos de conducta empeoran con la edad y aumento de masa corporal, en adultos se ha reportado de 10-20% de casos con psicosis en pacientes PWS por disomía o defecto del centro de impronta<sup>16</sup>.

En los primeros años (hasta edad pre-escolar) muestran una conducta afable, colaboradora, mostrándose risueños y contentos en su entorno aunque con cierta letargia, relacionada con la hipotonía. A partir de los 5 años aproximadamente (edad en la que empieza el desarrollo madurativo de la flexibilidad mental, entre otras funciones cognitivas) hasta la pre-adolescencia, esa conducta afectuosa y moldeable pasa a ser más rígida e inflexible. Esta rigidez junto con el incremento de pensamientos perseverantes suele precipitar la pérdida de control emocional (pasando de lloros a chillidos y viceversa) hasta poder manifestar conductas agresivas (bien sea contra ellos mismos o contra otros). Las dificultades de integración social empiezan a hacerse evidentes<sup>6</sup>.

En la adolescencia se les describe conductualmente como caprichosos, manipuladores, tercos, obstinados, pudiendo aparecer (o incrementarse) las conductas de hurto, generalmente relacionadas con la comida o con dinero para poder comprarla. La presencia de pensamientos y verbalizaciones perseverantes se incrementan y junto con ello, las dificultades para marcar los límites cada vez se hacen más evidentes. Estas verbalizaciones

repetitivas suelen ser conductas poco toleradas por el entorno (son molestas para la persona que las escucha, suelen aparecer cuando se les ha negado algo y mantienen durante horas un tema que debería estar zanjado y que puede acabar en explosión conductual).

En los adultos, las alteraciones conductuales persisten y con ello los altos niveles de frustración por desadaptación social junto con sentimientos de inutilidad.

Uno de los problemas conductuales más frecuentes en el PWS son los denominados *tantrums* o berrinches, que suele iniciarse con pequeños signos (morderse el labio, cerrar fuertemente los ojos) seguido de un cambio en la expresión facial más marcado que da lugar a los gritos, chillidos e insultos. En la mayoría de los casos el ciclo continúa con la destrucción de objetos y autoagresiones y/o heteroagresiones, finalizando con lloros y sollozos.

El tipo de enfermedades mentales que presentan las personas con PWS son las mismas que observamos en la población general, sin embargo, las circunstancias propias del sujeto y el nivel de funcionamiento cognitivo puede alterar la manifestación de los síntomas. Así, se tiende a sobrestimar los trastornos psicóticos, atribuyéndose a esta categoría todos aquellos problemas de la conducta cuya causa desconocemos, y a despreciar los trastornos del estado de ánimo, la ansiedad y de la personalidad entre otros. Los datos relacionados con el estudio recientemente finalizado sobre la conectividad funcional cerebral en las redes de motivación para la

comida en pacientes adultos con PWS, sugieren que el trastorno mental más prevalente es el Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC). Así, un 70% presenta características de TOC de predominio compulsivo, seguido de los trastornos del sueño (70%), del trastorno psicótico (20%), trastorno de ansiedad generalizado (20%) y las fobias (10%)<sup>17</sup>.

En varios estudios se describe la aparición de episodios psicóticos agudos en adultos jóvenes con PWS<sup>18-22</sup>. Estos episodios generalmente son de inicio súbito e incluyen síntomas depresivos. Aunque la mayoría responden bien a los psicofármacos, algunos muestran una tendencia a la desorganización del pensamiento que persiste a lo largo del tiempo. Descheemaeker *et al*,<sup>23</sup> realizaron un estudio de seguimiento durante 15 años mediante un equipo multidisciplinar, a 53 personas con el diagnóstico de PWS (31 niños y adolescentes y 22 adultos). Observaron que las personas con Prader Willi que manifestaban episodios psicóticos en la adolescencia eran descritos en la infancia como niños activos y extrovertidos pero manifestaban conductas del espectro autista durante la primera etapa escolar, con una discapacidad intelectual de moderada a severa. Por otra parte, las personas que desarrollaban trastornos afectivos, eran descritos en su infancia como niños pasivos e introvertidos y, presentaban un comportamiento menos perturbado durante la primera etapa escolar, con una capacidad intelectual de normal a límite.

La presencia de sintomatología afectiva y ansiosa, también han sido descritas en la literatura con elevada frecuencia<sup>24-27</sup>.

Dykens y Cassidy<sup>27</sup>, describieron que a medida que se iban haciendo mayores en edad, se observaba un aumento de la angustia interna y la aparición progresiva de los síntomas depresivos, tales como la retracción social, el aislamiento, el pesimismo, etc.

En la literatura se ha descrito que la mayoría de las personas afectas de PWS están “obsesionadas”, en diferente grado, por la comida. Cualquier artículo sobre la psicopatología en el síndrome de Prader Willi, estaría incompleto sin la mención del trastorno en la comida. La hiperfagia en este grupo de pacientes implica una alteración en la respuesta de la saciedad<sup>28</sup>.

Otras obsesiones y compulsiones no relacionadas con la comida, observadas en personas con PWS son: acumular objetos, ordenar y clasificar objetos por tamaños, colores o hasta que consideran que “están en su sitio”; necesitan decir o nombrar cosas (por ejemplo preguntas repetitivas); preocuparse por la simetría y exactitud; hacer y deshacer acciones una y otra vez. Contrariamente a lo observado en personas sin discapacidad, raramente son causantes de malestar o de ser “resistidas” por mecanismos de autocontrol. A pesar de ello, y visto el elevado nivel de irritabilidad que comporta la no realización de las mismas, creemos que pueden ser consideradas formas atípicas de un Trastorno Obsesivo Compulsivo y, por tanto, beneficiarse de un tratamiento cognitivo conductual y farmacológico con Inhibidores de la Recaptación de Serotonina (ISRS) entre otros<sup>17</sup>.

#### 1.4. Otras características clínicas

Los pacientes PWS tienen mayor riesgo de presentar problemas respiratorios durante el sueño, así como otros trastornos del sueño. Los trastornos respiratorios del sueño (TRS) que pueden presentar son: apneas/hipopneas obstructivas, apneas centrales, hipoventilación. Otros trastornos del sueño que pueden presentar son anomalías en la estructura del sueño como inicio del sueño en REM y excesiva somnolencia diurna; además pueden presentar cataplejía (pérdida del tono desencadenado por emociones fuertes)<sup>29</sup>.

La causa de este trastorno es multifactorial: intervienen factores anatómicos (vía aérea estrecha, maxilares estrechos, paladar ojival, hipertrofia amigdal, obesidad. También factores neuromusculares: hipotonía, cifoescoliosis, patrón restrictivo pulmonar, también una respuesta anormal a la hipoxia e hipercapnia y un trastorno central del control respiratorio.

La sospecha debe confirmarse mediante una polisomnografía. Esta prueba es recomendable antes de empezar el tratamiento con GH, al mes y medio, a los 6 meses y al año. También si aparece aumento de peso importante o nuevos síntomas sugestivos.

El estrabismo es frecuente al aparecer en un 60%-70% de los pacientes PWS; la displasia de cadera en el 10%-20%<sup>6</sup>. La escoliosis es una patología frecuentemente asociada al PWS, con una prevalencia que varía según

diferentes estudios del 30 al 70%, varía en la edad de inicio y gravedad. A diferencia de la escoliosis idiopática, afecta por igual a varones y a hembras y es sobretodo lumbar o tóracolumbar tipo 5 y 6 según la clasificación del sistema Lenke<sup>30</sup>. Es debida en parte a la hipotonía y a la obesidad. Se suele asociar a cifosis sobre todo si coexiste obesidad. Algunos estudios asocian el empeoramiento de la escoliosis al tratamiento con hormona de crecimiento (GH) aunque probablemente no se trate más que de su evolución natural en la mayoría de los casos y su cese no está justificado por esta razón<sup>31</sup>. Hasta el 50% de los individuos afectados pueden tener infecciones respiratorias recurrentes.

Los individuos PWS presentan más riesgo para<sup>6</sup>:

- Osteoporosis debido a su baja densidad mineral ósea relacionada con el déficit de hormonas sexuales y de GH y también a su escasa actividad física por su hipotonía y obesidad<sup>32</sup>. Los marcadores de remodelado óseo están aumentados<sup>33</sup> y en consecuencia el riesgo de fractura.
- Edema de piernas y ulceración (especialmente en los obesos)
- Pellizcar la piel (*skin picking*)
- Alteración de la termorregulación
- Disminución del flujo de saliva, saliva más espesa
- En algún estudio se han descrito defectos del esmalte dentario en los pacientes con PWS y aparición frecuente de caries<sup>34</sup>.

- Convulsiones (en el 10% -20%)

En adultos, las complicaciones relacionadas con la obesidad y la cuestión de la autonomía personal siguen planteando problemas importantes<sup>3,6,35</sup>.

Diferentes estudios reportan alteraciones en la neuroimagen de individuos PWS, existe algún tipo de anormalidad en el 67%, como puede ser ventrículomegalia, cierre incompleto insular, reducción de la altura de la hipófisis, entre otras<sup>36</sup>.

Los problemas respiratorios y otras enfermedades febriles fueron las causas más frecuentes de muerte en los niños, y los problemas cardiovasculares relacionados con la obesidad y las causas gástricas o la apnea del sueño eran más frecuentes en los adultos<sup>37</sup>.

## 2. Manejo clínico de los pacientes

El manejo de los pacientes afectados del Síndrome de Prader-Willi (PWS), requiere de una atención multidisciplinaria, debido a los problemas nutricionales, médicos y conductuales que presentan. Los padres, la familia, así como la participación de la sociedad son fundamentales para la atención integral de las personas con PWS.

En los últimos años hemos observado un avance muy significativo en el manejo de los pacientes afectados de PWS, especialmente con el uso de la hormona de crecimiento y con las estrategias para prevenir la aparición de la obesidad.



Los programas individualizados de atención precoz y escolar, así como las estrategias en el manejo de la conducta han dado resultados muy positivos. No obstante nos falta aún mucho camino en el conocimiento de este trastorno tan complejo, especialmente la causa de la hiperfagia, un tratamiento farmacológico de la misma sería de gran utilidad para la prevención de la obesidad y seguramente para mejorar la conducta.

### 2.1. Hipotonía

Se presenta en el período prenatal con disminución de los movimientos fetales, posición anómala del feto (presentación de nalgas). Por lo general presenta necesidad de asistencia médica al parto y aumento de cesáreas

En los primeros meses, el lactante se mueve poco, duerme mucho, el llanto es débil y presenta dificultades para aumentar de peso por una succión débil. Será necesario aumentar la frecuencia de la toma de alimento, o el uso de tetinas especiales o el uso de sondas alimentarias en algunos casos, esta sonda no suele ser necesaria más allá de los 4-6 meses, cuando inicie la alimentación con cuchara y tenga más fuerza. Por este motivo no se recomienda el uso de botón gástrico como primera opción<sup>38</sup>. Es importante seguir con un control estricto para recibir una adecuada nutrición, asegurar una ingesta adecuada de grasa diaria para el desarrollo cerebral es crítico.

La hipotonía es de origen central. Aunque mejora, va a persistir toda

la vida de forma leve a moderada. Recomendamos programas de estimulación precoz y promover la actividad física.

La escoliosis, va a ser el problema ortopédico más importante. Se requiere un equipo multidisciplinar con experiencia en el manejo de la escoliosis asociada a enfermedad neuromuscular y con el PWS.

### 2.2. Hiperfagia y obesidad

La hiperfagia es de origen hipotalámico y hay una falta de la sensación de saciedad, conduciendo a una conducta relacionada con la búsqueda de comida. La obesidad es central y resulta de estas conductas combinadas con un metabolismo bajo y una baja actividad física. Las complicaciones de la obesidad son las causas más importantes de morbilidad y mortalidad.

Es importante un buen consejo nutricional; dado que el requerimiento calórico es bajo, seguir dietas restrictivas; control de vitaminas y minerales, especialmente calcio y vitamina D.

Se debería monitorizar crecimiento mensualmente hasta los 2 años; cada tres meses de 2 a 6 años; cada seis meses siempre.

En la actualidad, no existe ningún fármaco específico para el tratamiento de la hiperfagia en el PWS. A veces, dado su carácter obsesivo con la comida, los fármacos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, pueden ser útiles (ej: fluoxetina). El topiramato

también ha demostrado cierta utilidad sobre todo para estos rasgos de obsesión. Existen fármacos en fase de estudio, como la ghrelina desacilada que puede ser prometedor<sup>39</sup>. El manejo, de momento, debe ser más conductual y de control del entorno para evitar el acceso fácil a la comida. La educación de la familia respecto a la conducta alimentaria es muy importante para obtener buenos resultados<sup>40,41</sup>.

Se recomienda realizar ejercicio físico.

No puede recomendarse el uso de la cirugía bariátrica en estos pacientes de forma generalizada, dado que los resultados en cuanto a pérdida de peso son menores que en obesos sin PWS y se asocia a una elevada tasa de complicaciones con una elevada mortalidad a corto y a largo plazo. No obstante, en caso de obesidades extremas con comorbilidades graves que comprometan la expectativa vital del paciente a largo plazo, se puede considerar la cirugía una opción válida. Sería preferible utilizar técnicas malabsortivas y mantener una vigilancia intensiva para detectar las posibles complicaciones, así como un control dietético y un seguimiento estrecho posterior para evitar la reganancia ponderal<sup>42</sup>.

### 2.3. Talla baja

Sin tratamiento la talla media final es de 155 cm hombres y 148 cm mujeres. A la talla baja contribuye el déficit en hormona de crecimiento y la falta de brote puberal<sup>3</sup>.

Por tanto, los efectos beneficiosos del

tratamiento con GH son: aumento de la talla final (aunque ésta seguirá siendo baja), mejoría de la composición corporal con disminución de la masa grasa y aumento de la masa magra, disminución de peso o de la relación peso-talla, mejoría del tono y la fuerza muscular que se refleja por una mayor capacidad en hacer actividades físicas (correr, ir en bicicleta, subir escaleras), aumento del gasto energético en un 25%<sup>43</sup>. Desde el año 2003 se añade alguna restricción para su uso como la presencia de obesidad severa (exceso de peso/altura >200%) o problemas respiratorios como las apneas del sueño u obstrucción de la vía aérea superior. La dosis aceptada es de 1mg/m<sup>2</sup>/día (0,034 mg/Kg/día)<sup>44</sup>.

Debe realizarse una polisomnografía antes de empezar el tratamiento con GH, al mes y medio, a los 6 meses y al año

Es necesario evaluar la existencia de problemas previos al inicio del tratamiento, así como durante el mismo para detectar precozmente su empeoramiento o aparición y poderlo tratar. No es necesario suspender la GH, sólo disminuir la dosis en algunos casos graves y ver evolución<sup>44</sup>.

En los adultos con PWS, en nuestro país, no está indicado el tratamiento con GH.

### 2.4. Hipogonadismo

El hipogonadismo es hipogonadotrópico y se manifiesta con hipoplasia genital, desarrollo puberal incompleto e infertilidad. La adrenaquia precoz

se observa en el 20% de pacientes; la criptorquidia uni- o bilateral en el 80–90% de los varones<sup>3</sup>.

Se recomienda la intervención quirúrgica durante el primer o segundo año de vida. Raramente se ha observado degeneración maligna testicular en el PWS.

En la pubertad, se sugiere la administración de tratamiento hormonal sustitutivo, para la prevención de la osteoporosis, tratamiento que hace falta individualizar en cada paciente. El tratamiento se suele iniciar a los 11-12 años en las chicas y a los 12-13 años en los chicos. La decisión de tratar el hipogonadismo en las chicas dependerá también del grado de madurez e independencia, de la capacidad de llevar una buena higiene con la menstruación y del grado de comportamiento obsesivo que ésta les genere. Los chicos adolescentes con PWS se pueden tratar con dosis bajas de testosterona transdérmica (gel o parche, preferiblemente) con aumento progresivo de dosis cada 3-6 meses para conseguir unos niveles de testosterona dentro de los límites bajos de la normalidad. También se pueden tratar con gonadotropina coriónica (hCG). Este tratamiento provoca un aumento de la producción de su propia testosterona, aumenta el volumen testicular y la masa magra sin provocar cambios de carácter ni agresividad<sup>7</sup>.

## 2.5. Desarrollo psicomotor

El retraso motor es constante consiguiendo la mayoría la sedestación

a los 12 m y la marcha a los 24 m, también es frecuente el retraso de lenguaje al que contribuye los problemas fonatorios, el retraso cognitivo se sitúa en el rango de leve en la mayoría (CI: 60–70<sup>6</sup>). La intervención precoz con programas individualizados (fisioterapia, logopedia, habilidades sociales,...) permite conseguir alguna mejoría.

## 2.6. Trastornos de conducta y psiquiátricos

Hay un patrón de conducta característico a partir de la infancia en forma de rabieta, rigidez, manipuladores, conductas compulsivas, TEA (25%), TDAH,...<sup>6</sup>. La educación parental es muy importante puesto que la intervención sobre la conducta va a depender de la habilidad de los cuidadores para facilitarle un entorno lo suficientemente estructurado para que actúe como controlador de la impulsividad, y en la habilidad para dejar su mente estructurada de tal forma que las dificultades cognitivas no se conviertan en un obstáculo. Las últimas investigaciones sugieren que una intervención basada en la enseñanza de estrategias a los cuidadores para no permitir que el niño con PWS establezca rutinas, podría minimizar las explosiones conductuales durante la adolescencia y la etapa adulta. Se recomienda atención psicológica y, en algunos casos, medicación psicotrópica.

El trastorno mental está presente en el 5–10% de los adultos jóvenes<sup>3</sup>, por lo que la evaluación y el seguimiento psiquiátrico son uno de los elementos clave en el PWS.

## 2.7. Alteraciones de la respiración

La debilidad muscular torácica, la hipotonía, la disminución del tono muscular en la vía aérea superior, la obesidad y la escoliosis van a ser factores que contribuyen a la presentación de apnea obstructiva del sueño; apnea central del sueño; ronquera; somnolencia durante el día; infecciones respiratorias de repetición<sup>3</sup>. La valoración por los especialistas de otorrinolaringología y/o neumología, el control de la obesidad y el estudio del sueño mediante polisomnografía permitirán controlar estas manifestaciones.

## 2.8. Otras características

Para el manejo de la osteoporosis se recomienda:

- tratamiento con suficiente aporte de calcio y vitamina D en la dieta y si los niveles de vitamina D no llegan a los deseados (>30 ng/mL), se debe suplementar con esta vitamina por vía oral.
- actividad física.
- en la adolescencia el tratamiento sustitutivo con hormonas sexuales juega un papel crucial en el mantenimiento de la densidad mineral ósea.
- El tratamiento con GH en la infancia también es beneficiosa en este sentido para mejorar la hipotonía y así poder contribuir a aumentar la actividad física y en consecuencia la masa ósea.

- En la edad adulta, se deben realizar controles anuales de calcio y vitamina D en sangre y cada 2 años o más, una densitometría ósea.

El tratamiento para el estrabismo es igual al de la población general

En el caso del manejo bucodental, ante la presencia de saliva escasa y espesa:

- La higiene bucal es muy importante
- El uso de pasta dentífrica y otros productos para la salivación es beneficioso.
- La ortodoncia generalmente se hace necesaria y el tiempo de duración puede ser complicado debido a su periodo de crecimiento prolongado.
- Poca sensación de sed, lo que contribuye a la densidad elevada de la saliva y les hace más propensos a deshidratarse en épocas de temperaturas elevadas. Es necesario educarles a tomar agua regularmente durante el día.

La disminución de la sensibilidad al dolor, se observa en muchos niños, el interés reside en que problemas importantes pueden pasar desapercibidos como por ejemplo una fractura.

La termorregulación puede no ser normal, es más frecuente la hipertermia que la hipotermia, se observa en enfermedades leves y durante las anestias. También puede observarse sin causa aparente.

Presentan incapacidad para el vómito, por ello la administración de jarabe

de ipecacuana para provocar el vómito tras una ingestión accidental no suele ser efectivo y varias dosis producen toxicidad.

El hurgarse las heridas es un trastorno de conducta. Lo mejor es ignorarlo y darle actividades en que necesite usar las manos. Alternativamente, ponerles ropa protectora. En algunos casos puede llegar a requerir tratamiento farmacológico.

Para el despistaje de la diabetes se debe realizar una determinación de glucosa en sangre venosa en ayunas, en la analítica de rutina que se vaya haciendo anualmente. La HbA1c también puede ser útil. No es necesaria la realización de un test de tolerancia oral a la glucosa si los dos parámetros anteriores son normales. El tratamiento de la diabetes debe seguir las indicaciones de las guías recomendadas por las sociedades internacionales para el tratamiento de la diabetes tipo 2 con obesidad<sup>45</sup>. El buen control de la diabetes reduce el riesgo de la aparición de complicaciones crónicas renales, retinianas y vasculares.

La HTA puede aparecer en un 38% de los pacientes adultos<sup>15</sup>. No existen datos sobre el fármaco de elección, se seguirán las pautas habituales según las guías de HTA.

### 3. Diagnóstico diferencial

La clínica del PWS es muy rica y variada, cambiando a lo largo de la vida del paciente, serán muchos los síndromes que pueden confundirse

con parte del fenotipo del PWS. La evaluación clínica por un experto, es necesaria para indicar las pruebas genéticas y evitar gastos innecesarios<sup>6</sup>.

#### 3.1. Hipotonía neonatal

Además de los síndromes detallados a continuación, podemos encontrar casos de sepsis neonatal o depresión sistema nerviosos central.

##### 3.1.1. Distrofia miotónica congénita tipo 1 (MIM 160900)

Antes del nacimiento puede presentarse con polihidramnios y movimientos fetales reducidos; al nacer presentan debilidad generalizada grave, hipotonía, afectación respiratoria y hasta en un 50% se observa pies equinovaros u otras contracturas. La mortalidad por insuficiencia respiratoria es alta, en los que sobreviven la discapacidad intelectual es común (50-60%), hay una mejoría importante de la función motora, pueden andar, comer y respirar. La causa reside en la expansión del triplete CTG del gen *DMPK* por encima de 1000 repeticiones<sup>6,46</sup>.

Otras neuropatías y miopatías, incluyendo la **atrofia muscular espinal (MIM 253300)**, en la mayoría de estas situaciones se añade a la hipotonía la disminución del trabajo respiratorio del recién nacido, hecho no observado en el PWS<sup>6</sup>.

##### 3.1.2. Síndrome de Angelman (MIM 105830)

Al nacer puede presentarse con hipotonía

neonatal e hipopigmentación de piel y cabello, luego se hace evidente una discapacidad intelectual grave, con afectación del habla, ataxia y fenotipo conductual específico con apariencia feliz, carcajadas y fácil excitabilidad. La epilepsia y la microcefalia son comunes<sup>47</sup>.

La causa del Síndrome de Angelman, reside en la ausencia de expresión de la copia materna del gen *UBE3A*, localizado en la región 15q11-q12 (ver capítulo 6) sometida a impronta genómica, región cromosómica común para los síndromes de Angelman y Prader-Willi.

### 3.1.3. Síndrome X-Frágil (MIM 300624)

Se caracteriza por discapacidad intelectual moderada en varones y leve en mujeres afectadas. El trastorno de espectro autista es común. El diagnóstico diferencial con el PWS se plantea por la hipotonía neonatal que pueden presentar<sup>48</sup>. Más del 99% de los individuos con síndrome de X frágil tienen una mutación por un aumento del número de repeticiones de trinucleótidos CGG (normalmente >200) lo que provoca la metilación del gen *FMRI* y la ausencia de la proteína FMRP.

## 3.2. Hipotonía en la infancia

### 3.2.1. Síndrome de Rett (MIM 312750)

En la infancia, **los trastornos relacionados con *MECP2*** se pueden presentar con hipotonía, obesidad, y

ginecomastia, así como la discapacidad intelectual. A partir de las edades de seis a 18 meses, las niñas afectadas entran en un corto período de falta de progreso seguida de rápida regresión en las habilidades lingüísticas y motrices. El sello distintivo de la enfermedad es la pérdida del uso de las manos con propósito y su sustitución por movimientos estereotipados repetitivos de las mismas. Las personas afectadas carecen de los problemas característicos de succión, hipogonadismo y la apariencia facial de PWS<sup>6</sup>.

## 3.3. Discapacidad intelectual, obesidad sin hipogonadismo

### 3.3.1. Síndrome de Angelman (MIM 105830)

Un subgrupo presenta obesidad, por ello delante de un niño con hipotonía muscular, obesidad y discapacidad intelectual, hay que diferenciar entre las dos entidades<sup>49</sup>.

### 3.3.2. Síndrome X-Frágil (MIM 300624)

Hay un pequeño grupo con hiperfagia y obesidad aunque sin hipogonadismo<sup>48,50</sup>.

### 3.3.3. Disomía uniparental cromosoma 14 materna (MIM 616222)

Se caracteriza por bajo peso al nacer, hipotonía y retraso motor, dificultades para la alimentación. En el 49% hay obesidad, y a diferencia del PWS hay una pubertad precoz<sup>51</sup> (para más información, ver capítulo 5)

### 3.3.4. Albright hereditary osteodystrophy (MIM 103580)

Comparten con el PWS la talla baja, la obesidad, y el retraso intelectual, pero no presentan hipotonía y la apariencia facial característica es diferente (ver capítulo 8)<sup>6</sup>.

## 3.4. Discapacidad intelectual, obesidad con hipogonadismo

### 3.4.1. Síndrome de Bardet-Biedl (MIM 209900)

Pertenece al grupo de las ciliopatías, de transmisión autosómica recesiva, genéticamente heterogéneo, se caracteriza por retinitis pigmentosa, obesidad, disfunción renal, polidactilia, trastornos de la conducta e hipogonadismo. Los avances mediante secuenciación de próxima generación (NGS) han permitido identificar 17 genes que permiten confirmar molecularmente al 80% de los pacientes<sup>52</sup>.

### 3.4.2. Síndrome de Cohen (MIM 216550)

El aspecto facial es muy característico con fisuras palpebrales oblicuas hacia abajo, surco nasolabial corto, grandes incisivos centrales, dedos afilados, y discapacidad intelectual. La microcefalia, la retinopatía pigmentaria progresiva, la miopía severa y la neutropenia intermitente también están presentes. Se debe a mutaciones en el gen *COH1* de herencia autosómica

recesiva. Muy frecuente en la población finlandesa. La obesidad, aunque se menciona con frecuencia como un hallazgo característico, es insignificante<sup>53</sup>.

### 3.4.3. Síndrome de Borjeson-Forsman-Lehmann (MIM 301900)

Se caracteriza por déficit cognitivo severo, epilepsia, hipogonadismo, marcada obesidad, hipotonía infantil, falta de crecimiento y baja estatura. Se distingue por la severidad de la discapacidad intelectual, la presencia de nistagmus, y la apariencia facial característica con prominentes arcos superciliares, ptosis y los ojos hundidos. Se debe a mutaciones en el gen *PHF6* localizado en el cromosoma X, la herencia es ligada al cromosoma X. Las mujeres portadoras por lo general no se ven afectadas o muy poco.

### 3.4.4. Síndrome de Alstrom (MIM 203800)

Es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por una distrofia de conos y bastones progresiva que conduce a ceguera, hipoacusia neurosensorial, obesidad infantil, hiperinsulinemia y diabetes mellitus tipo 2 asociada a *acantosis nigricans*, discapacidad intelectual en el 50% de los individuos. En el 70% de los casos hay miocardiopatía dilatada. La enfermedad renal grave aparece en el adulto. Mutaciones en el gen *ALMS1*<sup>54</sup>.

### 3.5. Alteraciones cromosómicas en individuos con fenotipo PWS-like

Se han identificado las siguientes alteraciones cromosómicas en pacientes con fenotipo similar al del PWS: del 1p36; del 2q37.3; del 6q16.2; del 3q27.3; del 10q26; dup 3p25.3.3p26.2; dup Xq27.2-ter

## 4. Alteraciones genéticas asociadas

El Síndrome de Prader Willi (PWS) está causado por anomalías genéticas que afectan a la expresión de genes de la copia paterna de la región cromosómica 15q11-q13. Esta región se halla regulada por el mecanismo de la impronta genómica, ello conlleva a que la ausencia de expresión de los genes de origen paterno no pueda ser complementada por estos mismos genes de origen materno debido a que se encuentran silenciados por factores epigenéticos<sup>55,56</sup>.

### 4.1. Región cromosómica 15q11-q13

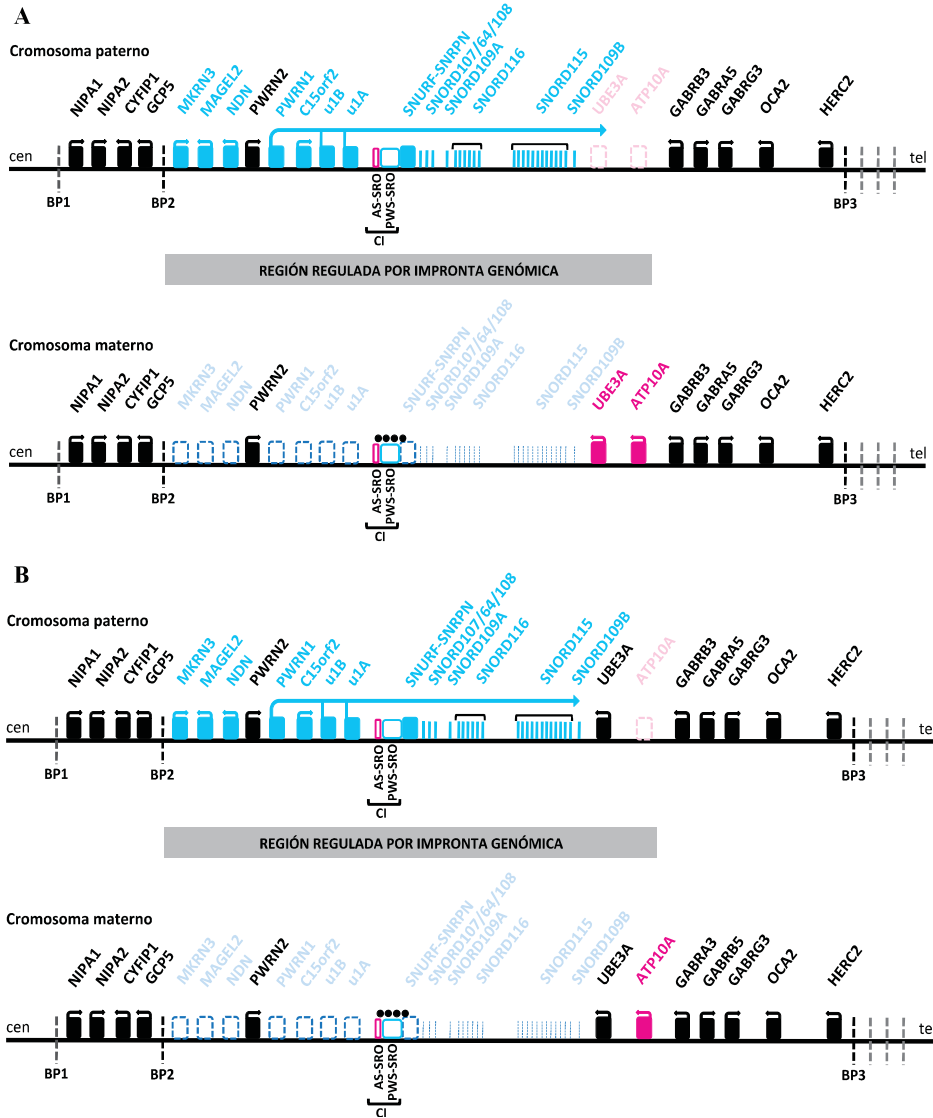
La región 15q11-q13, con una longitud de alrededor 6Mb, se encuentra flanqueada por duplicones, secuencias de repetición de corta longitud, que originan tres puntos de rotura (BP: *break points*) comunes, dos proximales (BP1 y BP2) y uno distal (BP3). Esta región se puede dividir virtualmente en tres partes de acuerdo con los puntos de

rotura. La región proximal sin impronta, entre BP1 y BP2, contiene cuatro genes de expresión biparental, *NIPAI*, *NIPA2*, *CYFIP1* y *GCP5*. La región con dominio de impronta ocupa 4Mb, entre BP2 y BP3, contiene cinco genes de expresión paterna, *MKRN3*, *MAGEL2*, *NDN*, *C15orf2* (expresión paterna en tejido cerebral fetal)<sup>57,58</sup> y *SNURF-SNRPN* (*Upstream Reading Frame-Small Nuclear Ribonucleoprotein Polypeptide N*) que incluye varios *small nucleolar-RNA* (snoRNAs), *SNORD64*, *SNORD107*, *SNORD108*, *SNORD109A*, *SNORD109B*, *SNORD116* y *SNORD115*; y dos genes *UBE3A* y *ATP10* de expresión materna (Figura 3A). La expresión monoalélica de *UBE3A* es específica de algunas regiones del cerebro y cerebelo y en el resto de tejidos es bialélica (Figura 3B). La región distal sin impronta, entre BP2 y BP3, incluye genes de expresión bialélica, como las tres subunidades de los receptores del ácido gammaminobutírico (*GABRB3*, *GABRA5* y *GABRG3*), *OCA2* (gen del albinismo oculocutáneo tipo II) y *HERC2*<sup>6</sup> (Figura 3A y 3B).

### 4.2. El centro regulador de la impronta en 15q11-q13

El IC de la región cromosómica 15q11-q13 presenta dos regiones críticas que son necesarias para el cambio de impronta en la línea germinal. La primera, de 4,3 kb denominada PWS -*Smallest Region of deletion Overlap* (PWS-SRO), incluye la región promotora y el exón 1 del gen *SNURF-SNRPN* y se ha definido





**Figura 3:** Esquema de la región cromosómica 15q11-q13 y patrón de expresión de los genes contenidos en esta región en **(A)** determinadas regiones del cerebro y cerebelo y **(B)** en el resto de tejidos. Se representan el cromosoma 15 paterno (parte superior de la figura) y el cromosoma 15 materno (parte inferior de la figura) y se indica la región de 2 Mb regulada por impronta genómica. Las dos regiones AS-SRO y PWS-SRO que constituyen el IC se indican en recuadros blancos enmarcados con línea rosa y azul, respectivamente. Recuadros azul: genes de expresión paterna; recuadros rosa: genes de expresión materna; recuadros negros: genes de expresión bialélica; líneas verticales en azul: snoRNAs contenidos en el transcrito SNURF-SNRPN; flechas horizontales: orientación de la transcripción; en blanco enmarcados con líneas discontinuas de color atenuado: genes no expresados en uno u otro cromosoma; líneas discontinuas verticales en azul: snoRNAs no expresados en el cromosoma materno; líneas negras verticales discontinuas: BPs más frecuentes; líneas grises verticales discontinuas: BPs menos frecuentes. Círculos negros: metilación del DNA.

por el solapamiento de deleciones presentes en el IC en familias PWS. La segunda, de 880 pb llamada *Angelman Syndrome-Smallest Region of deletion Overlap* (AS-SRO) es la región común delecionada en familias con AS. En el cromosoma 15 materno, el IC de la región cromosómica 15q11-q13 está metilado causando la inactivación de los genes de expresión paterna y permitiendo por tanto la expresión de *UBE3A*, mientras que en el cromosoma paterno la expresión del largo transcrito *SNURF-SNRPN* de más de 600kb se inicia en el exón 1 de *SNURF* y se extiende hasta *UBE3A*, impidiendo la transcripción de *UBE3A* en el cerebro<sup>59-61</sup> (Figura 3A). A diferencia de los genes de expresión paterna y del gen *ATP10A* de expresión materna, la expresión materno-específica de *UBE3A* en el cerebro no se regula mediante metilación del DNA. Diversos trabajos demostraron que el silenciamiento de la copia paterna de este gen en el cerebro es consecuencia de la expresión antisentido de este largo transcrito<sup>59-64</sup> (Figura 3A).

El PWS se ha considerado un síndrome genómico o multigénico causado por la pérdida funcional de los genes sometidos a impronta, con expresión paterna. Sin embargo, en la actualidad se ha demostrado que el gen *SNORD116* es determinante en el desarrollo de las características principales del fenotipo PWS<sup>65,66</sup>, aunque no se descarta que otros genes adicionales como *MAGEL2* puedan contribuir<sup>67,68</sup>. Muchas de las manifestaciones del PWS son causadas por una deficiencia funcional del hipotálamo<sup>69</sup>, pero aún no se conoce

bien su relación con los genes críticos del PWS de la región con impronta.

El gen *MKRN3* codifica una proteína con dedos de zinc RING (C3HC4) y diversos dedos de zinc C3H, por lo que se le predice una posible función de ribonucleoproteína<sup>70</sup>. La sobre-expresión del gen *NDN* en experimentos *in vitro* provoca supresión de la proliferación celular, sugiriendo un papel en la promoción de la diferenciación y la supervivencia de neuronas postmitóticas<sup>71</sup>. *MAGEL2* codifica una proteína de la familia *MAGE* (*Melanoma Associated Antigen*) implicada en las vías de señalización de la modulación y degradación proteica, citoesqueleto y transcripción con expresión en neuronas. Recientemente, se han descrito mutaciones puntuales en el gen *MAGEL2* del cromosoma paterno en cuatro pacientes con distintas características de PWS y autismo. Entre ellos hay un caso de PWS típico y el resto presentan varios de los criterios clínicos frecuentes, como la hipotonía neonatal, dificultades de alimentación, hiperfagia, hipogonadismo y discapacidad intelectual<sup>68</sup>.

El gen más complejo es el locus *SNURF-SNRPN*, es policistrónico ya que codifica dos polipéptidos además de formar parte del IC de la región 15q11-q13 y contener los snoRNAs codificados en regiones intrónicas de esta compleja unidad de transcripción. Los exones 1-3 codifican para *SNURF* de función desconocida y los exones 4-10 codifican para la proteína SmN implicada en el *splicing* del mRNA en el cerebro<sup>72</sup>. Los distintos snoRNAs presentan una copia única a

excepción de *SNORD115* y *SNORD116* que presentan múltiples copias en tándem. En general los snoRNA están involucrados en la modificación del ARN ribosómico<sup>73,74</sup> aunque se desconoce las dianas sobre las que actúan y en la regulación génica.<sup>75</sup> Este largo transcrito también contiene en la región distal exones *IPW* alternativos (*IPW116* y *IPW115*) específicos de neuronas<sup>76,77</sup>.

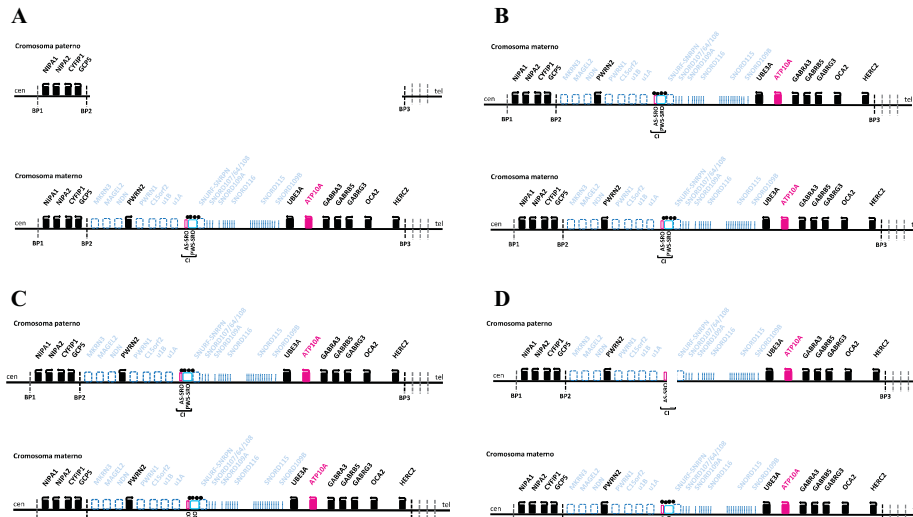
Como hemos mencionado, se ha podido acotar que el gen *SNORD116* es un factor clave en la etiología del PWS. Se han descrito distintas translocaciones recíprocas que implican al gen *SNORD116*<sup>78</sup> y tres casos con microdeleciones (175-236kb) que incluyen dicho gen<sup>65,66,79</sup>. Los tres pacientes presentan los criterios clínicos típicos del PWS, como la hipotonía, hipogonadismo, problemas de alimentación en la infancia, hiperfagia a los dos años, discapacidad intelectual y problemas de conducta. Sin embargo, también manifiestan otras características atípicas como una elevada talla en el percentil 95, perímetro craneal por encima del rango normal, o sin el gestalt facial de PWS. En cuanto a *SNORD115* parece poco probable que regule el procesamiento del pre-mRNA del receptor de serotonina (5HT2C) como se había reportado hasta el momento<sup>80</sup>.

### 4.3. Mecanismos moleculares

Los mecanismos moleculares principales que originan el PWS son tres:

\* Deleción de la región 15q11-q13 (Figura 4A) en el cromosoma 15 de origen paterno, se encuentra en la mayoría de los casos (65-75%). Incluye el dominio completo con impronta y otros genes sin impronta<sup>81,82</sup>. La deleción es bastante común, ocurre en una frecuencia cerca del 1/10000 recién nacidos y se produce como consecuencia de una recombinación homóloga desigual entre los bloques de secuencias repetitivas de 250-400kb que definen los puntos de rotura comunes. Hay dos tipos de deleciones, la deleción tipo I (BP1-BP3) de mayor longitud, alrededor de 6Mb, se encuentra en el 60% de los casos y la deleción tipo II (BP2-BP3) con una longitud alrededor de 4Mb en un 30%. En pocas ocasiones se han reportado deleciones atípicas de mayor longitud que pueden extenderse hasta puntos de rotura más distales, BP4 o BP5<sup>83</sup>.

\* Disomía uniparental materna [UPD(15)mat] (Figura 4B), los dos cromosomas 15 proceden de la madre y ninguno del padre, ocurre en el 20-30% de los casos. A menudo se origina por una no disyunción meiótica, que puede incrementarse con la edad materna, dando lugar a un oocito disómico para el cromosoma 15, después de la fertilización el embrión trisómico puede ser letal a menos que haya una pérdida del cromosoma 15 paterno post zigótica. Este proceso llamado



**Figura 4:** Esquema de las causas genéticas del PWS: **(A)** Delección 15q11-q13 en el cromosoma 15 paterno; **(B)** UPD(15)mat; **(C)** Defecto de impronta por anomalía epigenética (ausencia de metilación) en el cromosoma 15 paterno; **(D)** Defecto de impronta por delección del PWS-SRO en el cromosoma 15 paterno.

*rescate de la trisomía* ha sido bien documentado durante el diagnóstico prenatal, detectándose un mosaicismo para la trisomía 15 confinado a placenta<sup>84-86</sup>. Existen otros mecanismos más raros que pueden producir una UPD(15) mat por isodisomía en donde todos los genes son idénticos. Se forma a partir de una nulisomía del cromosoma 15 causada por no disyunción meiótica seguida de una duplicación post zigótica, por una translocación robertsoniana, por un isocromosoma o como consecuencia de cromosomas marcadores extras<sup>87,88</sup>.

\* Defecto de la impronta (Figura 4C), ocurre en el 1-3% de los casos. En este caso están presentes los cromosomas de origen materno y paterno pero se ha establecido una impronta genómica incorrecta.

El cromosoma paterno lleva una impronta materna silenciando los genes de expresión paterna en la región 15q11-q13. La mayoría de los defectos de impronta (85%) son ocasionados por errores epigenéticos. No se han encontrado cambios en la secuencia del DNA, y posiblemente se deba a un error en el proceso de borrado de la impronta materna durante la espermatogénesis en el padre<sup>56</sup>. El mosaicismo somático es raro, solo hay tres casos reportados, y posiblemente resulta de un error post zigótico. En el 15% restante el defecto de impronta se origina por pequeñas delecciones (7.5-100kb) en el IC, PWS-SRO (Figura 4D). Son familiares en el 50% de los casos transmitiéndose a través del padre no afectado portador de la delección en el cromosoma

materno. La delección no permite restablecer la impronta paterna<sup>78</sup>.

Con una frecuencia muy baja <1% la causa puede ser una reorganización cromosómica que afecte la región 15q11-q13 con alteración de la expresión paterna del gen *SNURF-SNRPN*.

#### 4.4. Modelos animales

La creación de modelos animales ha sido de gran ayuda para conocer las implicaciones de los distintos genes en el amplio espectro fenotípico del PWS. Así, modelos de ratón con déficit de cada uno de los genes principales, *Snrpn-IC*, *Necdin*, *Magel2* y *Snord116* permiten confirmar que el fenotipo PWS es causado por la pérdida de expresión de varios genes y no de uno solo<sup>89</sup>. Por ejemplo, ratones mutantes para *Snrpn-IC* son pequeños e hipotónicos al nacimiento, con retraso de crecimiento, retraso mental y problemas conductuales<sup>90,91</sup>. Ratones con déficit de *Necdin* muestran un incremento del rascado de la piel y, alteraciones en el centro respiratorio que inducen un cambio de la frecuencia respiratoria con aparición de apneas frecuentes y una respuesta menguada a la hipoxia, comportamiento similar a la de neonatos con PWS<sup>92</sup>. En ratones *Magel2* hay una disfunción del eje hipotálamo-pituitaria con una disminución de las neuronas productoras de oxitocina que se relaciona con los problemas de succión en el neonato, ansiedad en el adulto y conducta anómala<sup>93</sup>. Los ratones con delección de *Snord116* presentan un

retraso de crecimiento significativo que no es debido a un déficit aparente de la hormona de crecimiento. Podría tratarse de un efecto secundario a la desregulación del hipotálamo que generaría el fenotipo conductual de hiperfagia debido a una insensibilidad a la saciedad, consistente con niveles elevados de ghrelina<sup>94</sup>.

Los estudios de expresión génica están evidenciando la importancia de *SNOR116*. Análisis de *Snord116* en tejido diseccionado de hipotálamo de ratón mediante hibridación *in situ* y PCR cuantitativa determinaron que la región que controla la ingesta de alimentos y regula el equilibrio energético es el núcleo arcuato. Estos resultados apoyan que *Snord116* pueda estar relacionado con los síntomas del trastorno del apetito y la obesidad<sup>95</sup>. Por otro lado, la cuantificación de la expresión de genes codificantes y no codificantes (microRNA y snoRNA) en células linfoblastoides de pacientes PWS y pacientes con obesidades de distinta etiología, pone de manifiesto que en el PWS hay menos genes con expresión alterada respecto a las otras entidades. Esta disminución de la expresión corresponde a los transcritos de *SNRPN* (*PARI*, *IPW* y *SNORD116*)<sup>96,97</sup>. Recientemente se ha observado que la estructura funcional de *SNORD116*, un *long non coding RNA* (*lncRNA*), regula la transcripción de genes importantes implicados en la transcripción y en el metabolismo diurno. Es interesante la observación de que la pérdida del *lncRNA* altera la homeostasis de la energía circadiana en ratones con *Snord* delecionado<sup>98</sup>. En

este sentido, muchas de las hormonas hipotalámicas muestran una relación con el ritmo circadiano.

Un aspecto muy significativo es la reducción del número de neuronas productoras de oxitocina (42%) en los núcleos paraventriculares y supraópticos del hipotálamo<sup>99</sup>. El modelo de ratón deficiente en el gen *Magel2* muestra que la alteración de oxitocina desde el nacimiento provoca cambios anatómicos y funcionales con consecuencias a largo plazo en aspectos conductuales del reconocimiento e interacción social y de las habilidades de aprendizaje. Toda esta información demuestra que la oxitocina está claramente implicada en el fenotipo, iniciándose tratamientos en animales y en humanos. La respuesta a la administración diaria de oxitocina durante la primera semana del nacimiento fue impedir la aparición de problemas conductuales en modelos animales. Ello ha sugerido que el tratamiento con oxitocina en el periodo crítico del desarrollo del cerebro puede ser una nueva aproximación para la terapia del trastorno del neurodesarrollo<sup>100,101</sup>. Ensayos clínicos con administración de oxitocina intranasal obtienen resultados dispares. En el primero ensayo, se trataron con una única dosis a 24 pacientes con una edad media de 24 años y parece que algunos aspectos mejoraron tales como la confianza en los otros, menor tristeza y disminución de la conducta disruptiva<sup>102</sup>. Mientras que en el segundo ensayo no se observó ningún efecto en 30 pacientes de 12 a 30 años tratados con la misma dosis del ensayo anterior

en dos tandas durante 8 semanas<sup>103</sup>. Son necesarias más investigaciones para explorar el sistema de administración de la oxitocina y es conveniente iniciar el tratamiento más precozmente.

Los avances en el conocimiento de la historia natural y los datos recientes en genética, acotando los genes más relevantes, abren nuevas perspectivas para entender la disfunción metabólica y endocrina y posiblemente la vía para tratamientos de terapia génica.

## 5. Estudios moleculares

El conocimiento de la causa genética del PWS es imprescindible para poder orientar un pronóstico clínico, iniciar el tratamiento con hormona de crecimiento y ofrecer un consejo genético ya que el riesgo de recurrencia varía en función del mecanismo etiológico. En el año 1996, la *American Society of Human Genetics (ASHG)*, conjuntamente con el *American College of Medical Genetics (ACMG)*, ya propusieron las aproximaciones necesarias para el diagnóstico del AS y del PWS<sup>104</sup>. El algoritmo inicialmente propuesto se ha completado de acuerdo con el desarrollo y mejora de las técnicas moleculares. Frente a la sospecha clínica del PWS y teniendo en cuenta la frecuencia de las diferentes causas genéticas, es recomendable iniciar el estudio molecular analizando la metilación del DNA del IC de la región cromosómica 15q11-q13.

El test de metilación permite confirmar el diagnóstico de PWS en casi el 100% de los casos. Además diferencia el

PWS del AS, siendo ello importante para algunos casos de Angelman diagnosticados clínicamente de Prader Willi por presentar características clínicas similares como la hipotonía, dificultades en la alimentación, retraso del desarrollo y obesidad<sup>105,106</sup>.

- Los **estudios de metilación del DNA** permiten valorar el patrón de metilación en las islas CpG de las región promotoras diferencialmente metiladas de los genes *SNURF-SNRPN* y *NDN*; no metiladas en el alelo paterno y metiladas en el alelo materno (Figura 3A y 3B). El patrón de metilación característico del PWS se identifica por la presencia del alelo metilado (materno) y ausencia del alelo no metilado (paterno). Con ello se identifican el 99% de los casos PWS, aquellos causados por una delección de la región 15q11-q13, por una UPD(15)mat o por un defecto de impronta (ver Figuras 4A-4D). La aplicación de técnicas complementarias permite diferenciar entre estas etiologías.

Los estudios de metilación del DNA se basan en la aplicación de la técnica de MLPA específica de metilación, *Methylation Specific-Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MS-MLPA)* o bien en la amplificación por PCR específica de metilación, *Methylation Specific-PCR (MS-PCR)*:

- **MS-MLPA**, es el método de elección debido a las ventajas que presenta el poder analizar varias causas genéticas con una

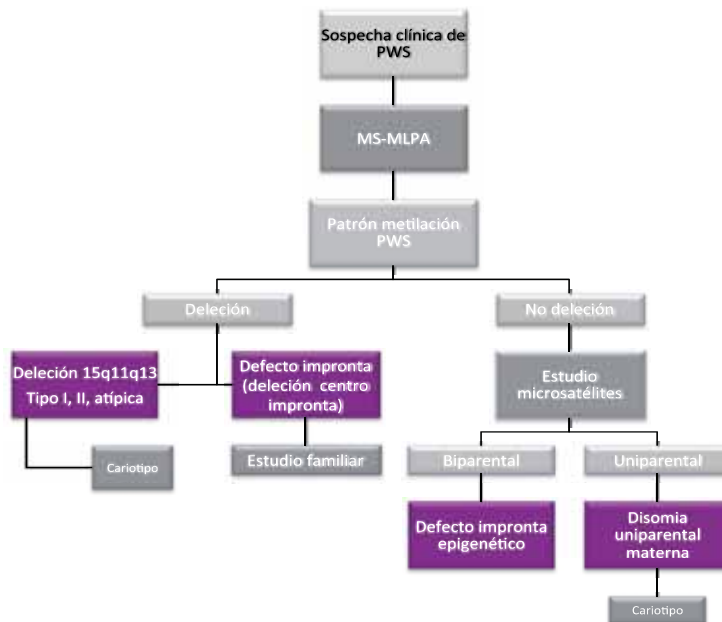
única metodología. Permite la identificación de la metilación de dos genes, *SNURF-SNRPN* y *NDN*, a la vez que detecta cambios en el número de copias de numerosos loci de la región cromosómica 15q11-q13, desde el gen *TUBGCP5* hasta *APAB2*, de manera semicuantitativa<sup>107,108</sup>. El kit comercial ME028 de *MRC Holland*, contiene 32 sondas específicas de la región crítica 15q11-q13 y 14 sondas control de fuera de la región (cromosoma 15 y otros cromosomas). Se pueden identificar distintas delecciones: tipo I, tipo II, y entre las atípicas la tipo III que incluye el gen *APBA2* y aquellas de menor tamaño que contienen al gen *SNORD116*. Asimismo, algunas de las sondas internas se diseñan complementarias a la región *AS-SRO* del IC a fin de poder cuantificar la dosis génica e identificar posibles delecciones que afecten únicamente a la región *AS-SRO* del IC. Además, es posible identificar la metilación en solo un alelo (patrón normal), o metilación en los dos alelos (patrón característico del PWS) o ausencia de metilación (patrón de característico del AS).

Con un resultado indicativo del 100% de metilación y la mitad del número de copias de los loci dentro de la región crítica 15q11-q13 respecto al control, es posible concluir que la delección de la región 15q11-q13 es la causa del PWS. La presencia de la mitad

de copias en la región *PWS-SRO* y una dosis normal en el resto de sondas internas de la región 15q11-q13, permite concluir que el PWS está causado por un defecto de impronta resultante de delección en el IC. Si se obtiene un número de copias normal en todos los *loci* analizados dentro de la región 15q11-q13 y un patrón de metilación compatible con el PWS debe realizarse un estudio de microsatélites (polimorfismos del DNA) para diferenciar el PWS causado por una UPD(15)mat de un defecto de impronta causado por un error epigenético *de novo* (Figura 5). Al tratarse de una técnica cuantitativa, la *MS-MLPA* permite la identificación del defecto de impronta en mosaico.

- **MS-PCR**, para la detección de la metilación del gen *SNURF*: un resultado positivo de PWS se identifica con la presencia de una banda de amplificación específica del alelo materno metilado y ausencia de la banda de amplificación correspondiente al alelo paterno no metilado. Para determinar la etiología el estudio se debe proseguir mediante técnicas complementarias. La sensibilidad de detección de ambos alelos es importante para poder detectar defecto de impronta en mosaico con el diseño de oligonucleótidos adecuado<sup>96</sup>.

- La **técnica de FISH (*Fluorescent In Situ Hybridization*)** con sondas específicas de la región, permite identificar la delección de la región



**Figura 5:** Algoritmo diagnóstico del PWS mediante MS-MLPA como técnica de análisis del patrón de metilación y de delecciones. El algoritmo se completa mediante el análisis de microsatélites.



15q11-q13. En la actualidad la técnica de microarray de hibridación genómica comparada (aCGH), utilizada en genética clínica para el análisis de variantes de número de copias (deleciones y duplicaciones), permite diagnosticar los distintos tipos de deleción tanto las comunes como las atípicas y conocer su tamaño.

- Para el **análisis de microsatélites** se utilizan distintos loci internos de la región 15q11-q13 y externos a la misma. Esta técnica permite diferenciar si ambos cromosomas 15 provienen del mismo origen parental (dos cromosomas maternos) o de origen biparental (cromosomas materno y paterno). Cuando el PWS es causado por una UPD(15)mat, esta puede ser por heterodisomía (los dos alelos maternos) o por isodisomía (el mismo alelo duplicado). Los *microarrays de alta densidad con polimorfismos de nucleótido único (SNP)* pueden proporcionar información sobre la presencia de isodisomía, además de informar sobre las deleciones. Si previamente se ha descartado la deleción del IC, se tratará de un caso esporádico por un defecto de impronta epigenético.

## 6. Correlación genotipo-fenotipo

La expresión clínica de los pacientes con Síndrome de Prader-Willi es heterogénea, afecta a múltiples sistemas y la mayoría de las afectaciones están

relacionadas con una disfunción hipotalámica. Según el mecanismo genético, las características clínicas pueden variar en severidad y en frecuencia de presentación.

### 6.1. Deleción en 15q11

Los pacientes con deleción son los que presentan el fenotipo más grave ya que se ha perdido un gran fragmento de ADN donde, además de los genes asociados con el PWS y regulados por impronta genómica, se encuentran otros genes. Una sola copia de estos otros genes explicaría que los pacientes con deleción de tipo I, la de mayor tamaño, presenten más problemas psicológicos, de comportamiento, menor habilidad en la lectura, matemáticas e integración visual motora que los pacientes con deleción de tipo II. La diferencia entre estas dos deleciones es un fragmento de aproximadamente 500Kb, distancia entre el BP1 y el BP2, en la que se han localizado los genes, *NIPA1*, *NIPA2*, *CYFIP1* y *GCP5*, no regulados por impronta, que estarían implicados en las diferencias fenotípicas entre los pacientes con deleción de tipo I respecto a las otras causas genéticas<sup>109</sup>.

En los pacientes con deleción, el coeficiente intelectual es ligeramente más bajo, en cambio la habilidad por los rompecabezas es mayor que el grupo con UPD(15)mat. La conducta de rascarse la piel, agresión, hiperfagia, así como un umbral alto para el dolor y alteraciones articulares son más frecuentes y severas en los pacientes con deleción<sup>110</sup>. Comparando los casos con deleción tipo I y deleción tipo II

se encuentran pequeñas diferencias con un comportamiento adaptativo peor, mayor compulsividad y menor habilidad intelectual en las de tipo I<sup>111</sup>. Estas diferencias se deben a los genes no regulados por impronta genómica, incluyendo el gen *CYFIP1* que está implicado en el desarrollo y mantenimiento de las estructuras neuronales<sup>112</sup>. También se ha descrito una mayor severidad de los problemas conductuales y psicológicos con comportamiento obsesivo-compulsivo y un déficit mayor en las habilidades adaptativas en los casos con deleción tipo I respecto a los casos con deleción tipo II o UPD(15)mat<sup>113,114</sup>.

De acuerdo con la mayoría de estudios publicados la hipopigmentación está asociada a los casos con deleción por la pérdida del locus P (*Pink eye dilution*) localizado distalmente en la región crítica del albinismo oculocutáneo tipo II (OCA2). Hasta un 27% de los pacientes pueden no presentar hipopigmentación, la deleción del locus P sería necesaria pero no suficiente para producir hipopigmentación en el grupo de pacientes con deleción<sup>115</sup>.

Dykens *et al.*,<sup>116</sup> compararon a 23 personas con PWS debido a UPD(15)mat emparejados por edad y sexo con 23 pacientes con PWS debido a deleción paterna. Observaron que los pacientes con deleción paterna mostraban mayores puntuaciones en conductas mal adaptativas, niveles significativamente mayores de problemas y mayor estrés en relación a las conductas compulsivas. Así como, estaban más aislados, comían con mayor exceso, mostraban más

conductas de acaparamiento y acumulación, presentaban onicofagia y, eran más propensos a estar de mal humor y a pellizcarse. Symons *et al.*,<sup>117</sup> también reportaron que los pellizcos a la piel eran más frecuentes en el grupo de pacientes con deleción paterna.

Torrado *et al.*, evaluaron los desórdenes del sueño mediante estudios polisomnográficos en pacientes PWS, mostrando que el grupo de pacientes con deleción presentaban más desaturaciones  $\geq 10\%$  asociadas a eventos centrales (apnea/hiponea central)<sup>115</sup>.

Se han descrito un 8% de deleciones atípicas, de menor o mayor tamaño, que podrían dilucidar el papel relevante de algunos genes de la región 15q11.2<sup>118</sup>. Se ha reportado un paciente con una deleción de *SNURF-SNRPN* en mosaico que ha permitido corroborar que el gen *SNORD116* tiene el rol más importante en la patogénesis del PWS<sup>119</sup>.

## 6.2. Disomía

En los pacientes con UPD(15)mat, a diferencia de los pacientes con deleción, no ha ocurrido la pérdida física de ADN, sino la pérdida funcional de genes regulados por impronta genómica que se encuentran silenciados por metilación. Otros genes dentro de esta región no se ven afectados y su expresión biparental o doble dosis puede explicar una manifestación ligeramente moderada del fenotipo<sup>120</sup>.

Los individuos con UPD(15)mat presentan problemas de alimentación

de menor intensidad, un mayor coeficiente intelectual verbal y mayor habilidad para el cálculo numérico<sup>121</sup>. Los pacientes con UPD(15)mat y con defecto de la impronta a menudo desarrollan trastornos psiquiátricos, psicosis afectiva (76-100%) o trastornos del espectro autista en edad adolescente-adulta, mientras que en la delección se manifiesta la depresión<sup>122</sup>. El origen de esta importante diferencia puede ser debida a una expresión elevada del gen *UBE3A* en el grupo de UPD(15)mat y defecto de impronta.

La alteración molecular en el centro de la impronta, bien por delección o por defecto epigenético, causa un efecto muy parecido a la UPD(15)mat.

La utilización de estudios de imagen funcional mostró un mecanismo neuronal asociado a diferentes fenotipos de comportamiento en los subtipos genéticos de PWS. Las personas con delección presentan problemas de comportamiento más

graves que aquellos con UPD(15)mat y además presentan una actividad cerebral aumentada y más extendida antes y después de comer que los pacientes con UPD(15)mat<sup>123</sup>. También se ha descrito un menor volumen de sustancia gris en la corteza prefrontal, temporal y media en pacientes con delección, mientras que los pacientes con UPD(15)mat el volumen de materia gris es inferior afectando al área orbitofrontal, límbica. Una disminución de materia gris en los ganglios basales en individuos con UPD(15)mat podría explicar la conducta obsesivo-compulsiva, así como podría desempeñar un papel en las habilidades cognitivas disminuidas<sup>124,125</sup>. Recientemente Lukoshe et al. han estudiado la complejidad cortical utilizando la resonancia magnética con un nuevo enfoque en 3-D, el índice de girificación (LGI) que es la relación entre el área superficial del cerebro y el perímetro cerebral<sup>126</sup>. Este índice es una buena medida de la

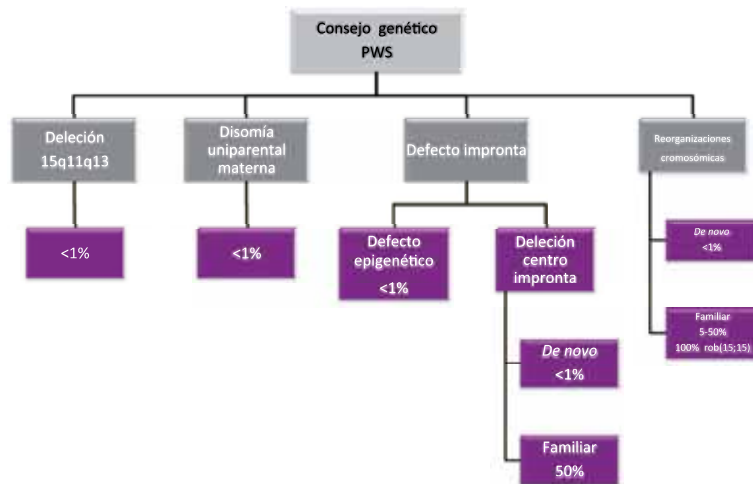


Figura 6: Riesgo de recurrencia en función del mecanismo etiológico del PWS.

organización intracortical así como de la conectividad cortico-cortical. Dos regiones en cada hemisferio tenían LGI inferiores en niños con PWS, en comparación con los controles sanos. Las regiones con menor LGI también tuvieron significativamente menor superficie cortical en niños con PWS. No se encontraron diferencias en el grosor cortical de los grupos entre el PWS y controles sanos. Los niños con UPD(15)mat presentaban LGI más bajas en el hemisferio derecho que los pacientes con deleción.

## 7. Asesoramiento genético

Para poder ofrecer un correcto consejo genético se debe determinar el mecanismo que ha ocasionado el PWS en el paciente. La mayoría son esporádicos aunque se han reportado raramente algunos casos familiares (Figura 6).

En los casos con una deleción 15q11-q13 o con una UPD(15)mat el riesgo de recurrencia es bajo, inferior al 1%<sup>78</sup>. Sin embargo, en menos del 1% de los casos, la deleción deriva de una reorganización cromosómica equilibrada paterna, por lo que se recomienda realizar un cariotipo. El riesgo de recurrencia se estima del 5-50%, en función de la reorganización.

La mayoría de los pacientes con defecto de impronta son esporádicos (defecto epigenético) y por tanto el riesgo de recurrencia estimado es inferior al 1%. Mientras que en el defecto de impronta por deleción del IC, el 10-15% de casos son familiares. Es necesario realizar un estudio del padre para determinar si dicha alteración ha sido heredada, en esta situación el riesgo de recurrencia sería del 50%. Si el padre es portador de la deleción en el IC se debe estudiar a su madre (abuela paterna del caso índice). Si ésta fuese portadora, se debería considerar a las hermanas posibles portadoras. Para los hermanos del padre portadores también existiría el mismo riesgo del 50% para la descendencia. Para las hermanas, éstas podrían transmitir la alteración a la descendencia, hijos o hijas, en estado de portadores sanos<sup>6,78,127</sup>.

El diagnóstico prenatal se recomienda para posteriores embarazos independientemente de la causa genética y de que el riesgo de recurrencia sea considerado bajo ya que se han descrito casos familiares con deleción intersticial o defecto de impronta por deleción, sugiriendo la presencia de un mosaicismo germinal de deleción en el padre<sup>6,78</sup>. Se realizará el test de metilación en una muestra de ADN procedente de vellosidad corial (12-13 semanas de gestación) o bien de líquido amniótico (a partir de la 14 semana de gestación).

## RESUMEN

El síndrome de Prader-Willi (PWS) es una enfermedad genética de discapacidad intelectual asociada a múltiples manifestaciones en otros sistemas del organismo.

Los pacientes afectados de PWS muestran hipotonía severa en el período neonatal que ocasiona dificultades para la alimentación. Posteriormente presentan hiperfagia, lo que conduce a una obesidad mórbida si no se controla. El hipogonadismo, la talla baja y los trastornos cognitivos conductuales están presentes en todos los individuos.

La prevalencia es de 1:10.000-1:30.000 recién nacidos, la mayoría de los casos de presentación esporádica.

El diagnóstico clínico es consistente, pero debe confirmarse mediante test genético, el PWS se debe a la ausencia de los genes que por impronta genómica se expresan en el alelo paterno en la región 15q11-q13.

El diagnóstico debe ser precoz para establecer un manejo efectivo y de larga duración y con ello conseguir mejor salud y calidad de vida para los pacientes.

El tratamiento con hormona de crecimiento ha supuesto un avance importante al mejorar el crecimiento, la composición corporal y la capacidad física del individuo.

## REFERENCIAS

- Holm VA, Cassidy SB, Butler MG et al. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics* 1993;91:398-402.
- Gunay-Aygun M, Schwartz S, Heeger S, O'Riordan MA, Cassidy SB. The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. *Pediatrics* 2001;108:E92-
- Cassidy SB, McCandless SE. Prader-Willi syndrome. 2010;3:
- Brun C. ¿Qué dificultades del habla y del lenguaje pueden presentar? 2013;106-110.
- Miller JL, Lynn CH, Driscoll DC et al. Nutritional phases in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A* 2011;155A:1040-1049.
- Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Med* 2012;14:10-26.
- Giménez-Palop O. ¿Se debe tratar el hipogonadismo? 2013;
8. de regulación del metabolismo energético. 2008;1-18.
- Giménez-Palop O, Caixàs A. Evolución y perspectivas terapéuticas del síndrome de Prader-Willi en el adulto. En: Actualizaciones en endocrinología pediátrica. Editorial JC Ediciones Médicas SL 2008;99-113.
- Corripio R. ¿Existe déficit de GH en los pacientes con SPW? 2013;
- Eldar-Geva T, Hirsch HJ, Benarroch F, Rubinstein O, Gross-Tsur V. Hypogonadism in females with Prader-Willi syndrome from infancy to adulthood: variable combinations of a primary gonadal defect and hypothalamic dysfunction. *Eur J Endocrinol* 2010;162:377-384.
- Hirsch HJ, Eldar-Geva T, Benarroch F, Rubinstein O, Gross-Tsur V. Primary testicular dysfunction is a major contributor to abnormal pubertal development in males with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2262-2268.
- de Lind van Wijngaarden RF, Otten BJ, Festen DA et al. High prevalence of central adrenal insufficiency in patients with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1649-1654.
- Farholt S, Sode-Carlson R, Christiansen JS, Ostergaard JR, Hoybye C. Normal cortisol response to high-dose synacthen and insulin tolerance test in children and adults with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E173-E180.
- Caixàs A. ¿Puede aparecer diabetes en el SPW? 2013;
- Vogels A, De HM, Descheemaeker MJ et al. Psychotic disorders in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A* 2004;127A:238-243.
- Novell R, Esteba S, Caixàs A et al. Characteristics of repetitive behaviour related to OCD or OCSO disorder in people with Prader-Willi Syndrome. 8th IPWSO Conference 2013;
- Clarke DJ. Prader-Willi syndrome and psychoses. *Br J Psychiatry* 1993;163:680-684.
- Clarke DJ, Webb T, Bachmann-Clarke JP. Prader-Willi syndrome and psychotic symptoms: report of a further case. *Irish Journal of Psychological Medicine* 1995;12:27-29.
- Clarke D, Boer H, Webb T et al. Prader-Willi syndrome and psychotic symptoms: Case descriptions and genetic studies. *J Intellect Disabil Res* 1998;42:440-450.
- Beardsmore A, Dorman T, Cooper SA, Webb T. Affective psychosis and Prader-Willi syndrome. *J Intellect Disabil Res* 1998;42:463-471.
- Verhoeven WM, Curfs LM, Tuinier S. Prader-Willi syndrome and cycloid psychoses. *J Intellect Disabil Res* 1998;42:455-462.
- Descheemaeker MJ, Vogels A, Govers V et al. Prader-Willi syndrome: new insights in the behavioural and psychiatric spectrum. *J Intellect Disabil Res* 2002;46:41-50.
- Whitman BY, Accardo P. Emotional symptoms in Prader-Willi syndrome adolescents. *Am J Med Genet* 1987;28:897-905.
- Stein DJ, Keating J, Zar HJ, Hollander E. A survey of the phenomenology and pharmacotherapy of compulsive and impulsive-aggressive symptoms in Prader-Willi syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994;6:23-29.
- Dykens EM, Hodapp RM, Walsh K, Nash LJ. Adaptive and maladaptive behavior in Prader-Willi syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992;31:1131-1136.
- Dykens EM, Cassidy SB. Correlates of maladaptive behavior in children and adults with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet* 1995;60:546-549.

28. Holland AJ, Treasure J, Coskeran P, Dallow J. Characteristics of the eating disorder in Prader-Willi syndrome: implications for treatment. *J Intellect Disabil Res* 1995;39 ( Pt 5):373-381.
29. Larramona E. ¿Cómo se manejan los problemas del sueño en el SPW? 2013;
30. Nakamura Y, Murakami N, Iida T et al. The characteristics of scoliosis in Prader-Willi syndrome (PWS): analysis of 58 scoliosis patients with PWS. *J Orthop Sci* 2015;20:17-22.
31. Nakamura Y, Murakami N, Iida T, Asano S, Ozeki S, Nagai T. Growth hormone treatment for osteoporosis in patients with scoliosis of Prader-Willi syndrome. *J Orthop Sci* 2014;19:877-882.
32. Butler MG, Haber L, Mernaugh R, Carlson MG, Price R, Feurer ID. Decreased bone mineral density in Prader-Willi syndrome: comparison with obese subjects. *Am J Med Genet* 2001;103:216-222.
33. Vestergaard P, Kristensen K, Bruun JM et al. Reduced bone mineral density and increased bone turnover in Prader-Willi syndrome compared with controls matched for sex and body mass index—a cross-sectional study. *J Pediatr* 2004;144:614-619.
34. Bailleul-Forestier I, Verhaeghe V, Fryns JP, Vinckier F, Declercq D, Vogels A. The oro-dental phenotype in Prader-Willi syndrome: a survey of 15 patients. *Int J Paediatr Dent* 2008;18:40-47.
35. Driscoll DJ, Miller JL, Schwartz S, Cassidy SB. Prader-Willi Syndrome. 1993;
36. Iughetti L, Bosio L, Corrias A et al. Pituitary height and neuroradiological alterations in patients with Prader-Labhart-Willi syndrome. *Eur J Pediatr* 2008;167:701-702.
37. Schrandt-Stumpel CT, Curfs LM, Sastrowijoto P, Cassidy SB, Schrandt JJ, Fryns JP. Prader-Willi syndrome: causes of death in an international series of 27 cases. *Am J Med Genet A* 2004;124A:333-338.
38. Guallarte MP. ¿Cuáles son los problemas nutricionales de los niños con SPW en los primeros años de vida? 2013;
39. Ozca Özcan B, Neggess SJ, Miller AR et al. Does des-acyl ghrelin improve glycemic control in obese diabetic subjects by decreasing acylated ghrelin levels? *Eur J Endocrinol* 2014;170:799-807.
40. Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, Hokken-Koelega AC, Tauber M. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4183-4197.
41. Quiles J. Alimentación. 1999;63-76.
42. Caixàs A, Bueno M, Couto Y. Cirugía bariátrica en el Síndrome de Prader-Willi. 2015;2;
43. Corripio R. ¿Qué efectos tiene la GH en la composición corporal en el SPW? 2013;
44. Pérez-Sánchez J. ¿Cuáles son las indicaciones de tratamiento con GH en el SPW, cuál es la posología? ¿Qué efectos tiene la GH en la talla en el SPW? 2013;
45. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35:1364-1379.
46. Meola G. Clinical aspects, molecular pathomechanisms and management of myotonic dystrophies. *Acta Myol* 2013;32:154-165.
47. Gillissen-Kaesbach G, Demuth S, Thiele H, Theile U, Lich C, Horsthemke B. A previously unrecognized phenotype characterised by obesity, muscular hypotonia, and ability to speak in patients with Angelman syndrome caused by an imprinting defect. *Eur J Hum Genet* 1999;7:638-644.
48. de Vries BB, Fryns JP, Butler MG et al. Clinical and molecular studies in fragile X patients with a Prader-Willi-like phenotype. *J Med Genet* 1993;30:761-766.
49. Kirkilionis AJ, Chudley AE, Gregory CA, Hamerton JL. Molecular and clinical overlap of Angelman and Prader-Willi syndrome phenotypes. *Am J Med Genet* 1991;40:454-459.
50. Nowicki ST, Tassone F, Ono MY et al. The Prader-Willi phenotype of fragile X syndrome. *J Dev Behav Pediatr* 2007;28:133-138.
51. Ioannides Y, Lokulo-Sodipe K, Mackay DJ, Davies JH, Temple IK. Temple syndrome: improving the recognition of an underdiagnosed chromosome 14 imprinting disorder: an analysis of 51 published cases. *J Med Genet* 2014;51:495-501.
52. Scheidecker S, Etard C, Pierce NW et al. Exome sequencing of Bardet-Biedl syndrome patient identifies a null mutation in the BBSome subunit BBIP1 (BBS18). *J Med Genet* 2014;51:132-136.
53. Kolehmainen J, Wilkinson R, Lehesjoki AE et al. Delineation of Cohen syndrome following a large-scale genotype-phenotype screen. *Am J Hum Genet* 2004;75:122-127.
54. Milani D, Cerutti M, Pezzani L, Maffei P, Milan G, Esposito S. Syndromic obesity: clinical implications of a correct diagnosis. *Ital J Pediatr* 2014;40:33-
55. Bittel DC, Butler MG. Prader-Willi syndrome: clinical genetics, cytogenetics and molecular biology.

- Expert Rev Mol Med 2005;7:1-20.
56. Glenn CC, Driscoll DJ, Yang TP, Nicholls RD. Genomic imprinting: potential function and mechanisms revealed by the Prader-Willi and Angelman syndromes. *Mol Hum Reprod* 1997;3:321-332.
  57. Buiting K, Nazlican H, Galetzka D, Wawrzik M, Gross S, Horsthemke B. C15orf2 and a novel noncoding transcript from the Prader-Willi/Angelman syndrome region show monoallelic expression in fetal brain. *Genomics* 2007;89:588-595.
  58. Wawrzik M, Unmehopa UA, Swaab DF, van de Nes J, Buiting K, Horsthemke B. The C15orf2 gene in the Prader-Willi syndrome region is subject to genomic imprinting and positive selection. *Neurogenetics* 2010;11:153-161.
  59. Rougeulle C, Cardoso C, Fontes M, Colleaux L, Lalonde M. An imprinted antisense RNA overlaps UBE3A and a second maternally expressed transcript. *Nat Genet* 1998;19:15-16.
  60. Runte M, Huttenhofer A, Gross S, Kiefmann M, Horsthemke B, Buiting K. The IC-SNURF-SNRPN transcript serves as a host for multiple small nucleolar RNA species and as an antisense RNA for UBE3A. *Hum Mol Genet* 2001;10:2687-2700.
  61. Runte M, Kroisel PM, Gillessen-Kaesbach G et al. SNURF-SNRPN and UBE3A transcript levels in patients with Angelman syndrome. *Hum Genet* 2004;114:553-561.
  62. Yamasaki K, Niikawa N. [Prader-Willi syndrome]. *Ryoikibetsu Shokogun Shirizu* 2001;481-483.
  63. Chamberlain SJ, Brannan CI. The Prader-Willi syndrome imprinting center activates the paternally expressed murine Ube3a antisense transcript but represses paternal Ube3a. *Genomics* 2001;73:316-322.
  64. Landers M, Bancescu DL, Le ME et al. Regulation of the large (approximately 1000 kb) imprinted murine Ube3a antisense transcript by alternative exons upstream of Snurf/Snrpn. *Nucleic Acids Res* 2004;32:3480-3492.
  65. Sahoo T, del GD, German JR et al. Prader-Willi phenotype caused by paternal deficiency for the HBII-85 C/D box small nucleolar RNA cluster. *Nat Genet* 2008;40:719-721.
  66. De Smith AJ, Purmann C, Walters RG et al. A deletion of the HBII-85 class of small nucleolar RNAs (snoRNAs) is associated with hyperphagia, obesity and hypogonadism. *Hum Mol Genet* 2009;18:3257-3265.
  67. Buiting K, Kanber D, Horsthemke B, Lohmann D. Imprinting of RB1 (the new kid on the block). *Brief Funct Genomics* 2010;9:347-353.
  68. Schaaf CP, Gonzalez-Garay ML, Xia F et al. Truncating mutations of MAGEL2 cause Prader-Willi phenotypes and autism. *Nat Genet* 2013;45:1405-1408.
  69. Swaab DF. Prader-Willi syndrome and the hypothalamus. *Acta Paediatr Suppl* 1997;423:50-54.
  70. Jong MT, Carey AH, Caldwell KA et al. Imprinting of a RING zinc-finger encoding gene in the mouse chromosome region homologous to the Prader-Willi syndrome genetic region. *Hum Mol Genet* 1999;8:795-803.
  71. Kobayashi S, Kohda T, Ichikawa H et al. Paternal expression of a novel imprinted gene, Peg12/Frat3, in the mouse 7C region homologous to the Prader-Willi syndrome region. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;290:403-408.
  72. Ozelik T, Leff S, Robinson W et al. Small nuclear ribonucleoprotein polypeptide N (SNRPN), an expressed gene in the Prader-Willi syndrome critical region. *Nat Genet* 1992;2:265-269.
  73. Cavaille J, Buiting K, Kiefmann M et al. Identification of brain-specific and imprinted small nucleolar RNA genes exhibiting an unusual genomic organization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:14311-14316.
  74. Bazeley PS, Shepelev V, Talebizadeh Z et al. snoTARGET shows that human orphan snoRNA targets locate close to alternative splice junctions. *Gene* 2008;408:172-179.
  75. Bratkovic T, Rogelj B. Biology and applications of small nucleolar RNAs. *Cell Mol Life Sci* 2011;68:3843-3851.
  76. Chamberlain SJ, Lalonde M. Neurodevelopmental disorders involving genomic imprinting at human chromosome 15q11-q13. *Neurobiol Dis* 2010;39:13-20.
  77. Martins-Taylor K, Hsiao JS, Chen PF et al. Imprinted expression of UBE3A in non-neuronal cells from a Prader-Willi syndrome patient with an atypical deletion. *Hum Mol Genet* 2014;23:2364-2373.
  78. Buiting K. Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2010;154C:365-376.
  79. Duker AL, Ballif BC, Bawle EV et al. Paternally inherited microdeletion at 15q11.2 confirms a significant role for the SNORD116 C/D box snoRNA cluster in Prader-Willi syndrome. *Eur J Hum Genet* 2010;18:1196-1201.



80. Galiveti CR, Raabe CA, Konthur Z, Rozhdestvensky TS. Differential regulation of non-protein coding RNAs from Prader-Willi Syndrome locus. *Sci Rep* 2014;4:6445-
81. Butler MG, Palmer CG. Parental origin of chromosome 15 deletion in Prader-Willi syndrome. *Lancet* 1983;1:1285-1286.
82. Ledbetter DH, Riccardi VM, Airhart SD, Strobel RJ, Keenan BS, Crawford JD. Deletions of chromosome 15 as a cause of the Prader-Willi syndrome. *N Engl J Med* 1981;304:325-329.
83. Calounova G, Hedvicakova P, Silhanova E, Kreckova G, Sedlacek Z. Molecular and clinical characterization of two patients with Prader-Willi syndrome and atypical deletions of proximal chromosome 15q. *Am J Med Genet A* 2008;146A:1955-1962.
84. Cassidy SB, Lai LW, Erickson RP et al. Trisomy 15 with loss of the paternal 15 as a cause of Prader-Willi syndrome due to maternal disomy. *Am J Hum Genet* 1992;51:701-708.
85. Purvis-Smith SG, Saville T, Manass S et al. Uniparental disomy 15 resulting from «correction» of an initial trisomy 15. *Am J Hum Genet* 1992;50:1348-1350.
86. Robinson WP, Kuchinka BD, Bernasconi F et al. Maternal meiosis I non-disjunction of chromosome 15: dependence of the maternal age effect on level of recombination. *Hum Mol Genet* 1998;7:1011-1019.
87. Robinson WP, Langlois S, Schuffenhauer S et al. Cytogenetic and age-dependent risk factors associated with uniparental disomy 15. *Prenat Diagn* 1996;16:837-844.
88. Robinson WP, Wagstaff J, Bernasconi F et al. Uniparental disomy explains the occurrence of the Angelman or Prader-Willi syndrome in patients with an additional small inv dup(15) chromosome. *J Med Genet* 1993;30:756-760.
89. Bervini S, Herzog H. Mouse models of Prader-Willi Syndrome: a systematic review. *Front Neuroendocrinol* 2013;34:107-119.
90. Yang T, Adamson TE, Resnick JL et al. A mouse model for Prader-Willi syndrome imprinting-centre mutations. *Nat Genet* 1998;19:25-31.
91. Bressler J, Tsai TF, Wu MY et al. The SNRPN promoter is not required for genomic imprinting of the Prader-Willi/Angelman domain in mice. *Nat Genet* 2001;28:232-240.
92. Zanella S, Barthelemy M, Muscatelli F, Hilaire G. Necdin gene, respiratory disturbances and Prader-Willi syndrome. *Adv Exp Med Biol* 2008;605:159-164.
93. Schaller F, Watrin F, Sturny R, Massacrier A, Szepletowski P, Muscatelli F. A single postnatal injection of oxytocin rescues the lethal feeding behaviour in mouse newborns deficient for the imprinted *Magel2* gene. *Hum Mol Genet* 2010;19:4895-4905.
94. Ding F, Li HH, Zhang S et al. *SnoRNA Snord116 (Pwcr1/MBII-85)* deletion causes growth deficiency and hyperphagia in mice. *PLoS One* 2008;3:e1709-
95. Zhang Q, Bouma GJ, McClellan K, Tobet S. Hypothalamic expression of *snoRNA Snord116* is consistent with a link to the hyperphagia and obesity symptoms of Prader-Willi syndrome. *Int J Dev Neurosci* 2012;30:479-485.
96. Horsthemke B, Nazlican H, Husing J et al. Somatic mosaicism for maternal uniparental disomy 15 in a girl with Prader-Willi syndrome: confirmation by cell cloning and identification of candidate downstream genes. *Hum Mol Genet* 2003;12:2723-2732.
97. Butler MG. Commentary. *Clin Chem* 2015;61:55-
98. Powell WT, Coulson RL, Crary FK et al. A Prader-Willi locus lncRNA cloud modulates diurnal genes and energy expenditure. *Hum Mol Genet* 2013;22:4318-4328.
99. Martin A, State M, Koenig K et al. Prader-Willi syndrome. *Am J Psychiatry* 1998;155:1265-1273.
100. Meziane H, Schaller F, Bauer S et al. An Early Postnatal Oxytocin Treatment Prevents Social and Learning Deficits in Adult Mice Deficient for *Magel2*, a Gene Involved in Prader-Willi Syndrome and Autism. *Biol Psychiatry* 2014;
101. Tauber M, Diene G, Mimoun E et al. Prader-Willi syndrome as a model of human hyperphagia. *Front Horm Res* 2014;42:93-106.
102. Tauber M, Mantoulan C, Copet P et al. Oxytocin may be useful to increase trust in others and decrease disruptive behaviours in patients with Prader-Willi syndrome: a randomised placebo-controlled trial in 24 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:47-
103. Einfeld SL, Smith E, McGregor IS et al. A double-blind randomized controlled trial of oxytocin nasal spray in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A* 2014;164A:2232-2239.
104. ASHG/ACMG. Diagnostic testing for Prader-Willi and Angelman syndromes: Report of the ASHG/ACMG Test and Technology Transfer Committee. *Am J Hum Genet* 1996;58:1085-1088.
105. Brennan ML, Adam MP, Seaver LH et al. Increased body mass in infancy and early toddlerhood in Angelman syndrome patients with uniparental

- disomy and imprinting center defects. *Am J Med Genet A* 2015;167A:142-146.
106. Williams CA, Driscoll DJ, Dagi AI. Clinical and genetic aspects of Angelman syndrome. *Genet Med* 2010;12:385-395.
  107. Bittel DC, Kibiryeva N, Butler MG. Methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification analysis of subjects with chromosome 15 abnormalities. *Genet Test* 2007;11:467-475.
  108. Dikow N, Nygren AO, Schouten JP et al. Quantification of the methylation status of the PWS/AS imprinted region: comparison of two approaches based on bisulfite sequencing and methylation-sensitive MLPA. *Mol Cell Probes* 2007;21:208-215.
  109. Poyatos D, Camprubi C, Gabau E et al. [Prader Willi syndrome patients: study of 77 patients]. *Med Clin (Barc)* 2009;133:649-656.
  110. Cassidy SB, Forsythe M, Heeger S et al. Comparison of phenotype between patients with Prader-Willi syndrome due to deletion 15q and uniparental disomy 15. *Am J Med Genet* 1997;68:433-440.
  111. Varela MC, Kok F, Setian N, Kim CA, Koiffmann CP. Impact of molecular mechanisms, including deletion size, on Prader-Willi syndrome phenotype: study of 75 patients. *Clin Genet* 2005;67:47-52.
  112. Dykens EM, Roof E. Behavior in Prader-Willi syndrome: relationship to genetic subtypes and age. *J Child Psychol Psychiatry* 2008;49:1001-1008.
  113. Butler MG, Bittel DC, Kibiryeva N, Talebizadeh Z, Thompson T. Behavioral differences among subjects with Prader-Willi syndrome and type I or type II deletion and maternal disomy. *Pediatrics* 2004;113:565-573.
  114. Varela MC, Lopes GM, Koiffmann CP. Prader-Willi syndrome with an unusually large 15q deletion due to an unbalanced translocation t(4;15). *Ann Genet* 2004;47:267-273.
  115. Torrado M, Araoz V, Baialardo E et al. Clinical-etiological correlation in children with Prader-Willi syndrome (PWS): an interdisciplinary study. *Am J Med Genet A* 2007;143A:460-468.
  116. Dykens EM, Cassidy SB, King BH. Maladaptive behavior differences in Prader-Willi syndrome due to paternal deletion versus maternal uniparental disomy. *Am J Ment Retard* 1999;104:67-77.
  117. Symons FJ, Butler MG, Sanders MD, Feurer ID, Thompson T. Self-injurious behavior and Prader-Willi syndrome: behavioral forms and body locations. *Am J Ment Retard* 1999;104:260-269.
  118. Kim SJ, Miller JL, Kuipers PJ et al. Unique and atypical deletions in Prader-Willi syndrome reveal distinct phenotypes. *Eur J Hum Genet* 2012;20:283-290.
  119. Anderlid BM, Lundin J, Malmgren H, Lehtihet M, Nordgren A. Small mosaic deletion encompassing the snoRNAs and SNURF-SNRPN results in an atypical Prader-Willi syndrome phenotype. *Am J Med Genet A* 2014;164A:425-431.
  120. Webb T, Whittington J, Clarke D, Boer H, Butler J, Holland A. A study of the influence of different genotypes on the physical and behavioral phenotypes of children and adults ascertained clinically as having PWS. *Clin Genet* 2002;62:273-281.
  121. Copet P, Jauregi J, Laurier V et al. Cognitive profile in a large French cohort of adults with Prader-Willi syndrome: differences between genotypes. *J Intellect Disabil Res* 2010;54:204-215.
  122. Whittington J, Holland A, Webb T. Relationship between the IQ of people with Prader-Willi syndrome and that of their siblings: evidence for imprinted gene effects. *J Intellect Disabil Res* 2009;53:411-418.
  123. Holsen LM, Zarcone JR, Chambers R et al. Genetic subtype differences in neural circuitry of food motivation in Prader-Willi syndrome. *Int J Obes (Lond)* 2009;33:273-283.
  124. Ogura K, Fujii T, Abe N et al. Small gray matter volume in orbitofrontal cortex in Prader-Willi syndrome: a voxel-based MRI study. *Hum Brain Mapp* 2011;32:1059-1066.
  125. Honea RA, Holsen LM, Lepping RJ et al. The neuroanatomy of genetic subtype differences in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2012;159B:243-253.
  126. Lukoshe A, Hokken-Koelega AC, van der Lugt A, White T. Reduced cortical complexity in children with Prader-Willi Syndrome and its association with cognitive impairment and developmental delay. *PLoS One* 2014;9:e107320-
  127. Ramsden SC, Clayton-Smith J, Birch R, Buiting K. Practice guidelines for the molecular analysis of Prader-Willi and Angelman syndromes. *BMC Med Genet* 2010;11:70-