

EDITORIAL

Síndrome de Prader-Willi: avanzando paso a paso

Prader-Willi syndrome: making progress, one step at a time



Assumpta Caixàs

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitari Parc Taulí. Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí (I3PT).
Departament Medicina Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell.

Recibido el 22 de noviembre de 2021; aceptado el 24 de noviembre de 2021

El síndrome de Prader-Willi (SPW) es un trastorno genético del neurodesarrollo cuya prevalencia se estima entre 1:10.000 y 1:30.000 nacidos vivos y está causado por una falta de expresión de los genes de origen paterno de la región cromosómica 15q11-q13. Los subtipos genéticos pueden ser microdelección paterna (70-75% de los casos), disomía materna (20-25%), defecto de la impronta (1-3%) o translocaciones cromosómicas (menos del 1%)¹.

Las manifestaciones clínicas del SPW incluyen talla baja por falta de hormona de crecimiento (GH), cifoescoliosis, hipopigmentación, hipogonadismo hipogonadotropo, manos y pies pequeños, diámetro bifrontal estrecho, boca en forma de U invertida con labio superior delgado y anomalías oculares (miopía, estrabismo o fisuras palpebrales en forma de almendra). Suele existir disminución de los movimientos fetales durante el embarazo, hipotonía neonatal con dificultades para la succión en la etapa perinatal y letargia infantil, que mejora con la edad. Asimismo, resulta muy característica la hiperfagia exagerada y la falta de saciedad, que les conduce a la búsqueda de comida de forma desesperada y a comer lo que sea (incluso en mal estado) y, con el tiempo, a una obesidad mórbida con múltiples comorbilidades asocia-

das, siendo éstas la principal causa de mortalidad en esta población².

En las últimas décadas, el interés por el conocimiento del síndrome y por el desarrollo de fármacos que puedan disminuir esta hiperfagia exagerada ha conseguido que algunas industrias farmacéuticas focalizaran su atención en la inclusión de este tipo de pacientes en sus ensayos clínicos. Desafortunadamente, algunos fármacos no consiguieron llegar a comercializarse con esta indicación por suspensión del ensayo por efectos secundarios. Uno por trombosis y muerte por tromboembolismo pulmonar; es el caso de beloranib, un inhibidor del enzima metionina aminopeptidasa-2³; otros por ineffectividad (livoletida, un análogo de ghrelina desacilada⁴ y carbetocina, un análogo de oxitocina⁵). Otros están todavía en vías de desarrollo, tales como diazóxido colina de liberación retardada⁶, oxitocina intranasal^{7,8}, fármacos inhibidores del receptor CB1 de los endocannabinoides⁹, y se abre de nuevo una brecha de esperanza.

La comunidad científica y los expertos clínicos no dejan de trabajar para comprender mejor la fisiopatología de este síndrome y poder dar unas guías de actuación más precisas para mejorar la salud y la calidad de vida de estos pacientes y de sus cuidadores.

Nuestro grupo es referente en SPW tanto a nivel clínico como de investigación y ha contribuido al conocimiento de diferentes aspectos del síndrome. En cuanto a la hiperfa-

Correo electrónico: acaixas@gmail.com

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2021.11.001>

2530-0164/© 2021 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

gia, hemos estudiado el papel de los péptidos del hambre y de la saciedad, tales como la ghrelina, polipéptido YY (PYY)¹⁰ y el factor neurotrófico derivado del cerebro (del inglés *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF))¹¹. No obstante, recientemente hemos observado que analizando 9 péptidos en estado pre y postprandial en 3 grupos de sujetos adultos (pacientes con SPW, pacientes con obesidad y controles sanos) mediante el análisis de clústers, los péptidos en ayunas discriminan mejor que los péptidos postprandiales, un patrón hormonal característico de este síndrome. Este patrón consiste en niveles elevados de ghrelina, leptina, PYY, GLP1, GIP y sugiere no solo un exceso de hormona del hambre (ghrelina), sino también cierta resistencia a la acción de las hormonas saciantes. Por consiguiente, los nuevos fármacos deberían ir encaminados no solo al aumento de estas hormonas saciantes sino a modificaciones en ellas que les permitan superar esta resistencia¹².

Investigando el funcionamiento del cerebro en el SPW mediante resonancia magnética funcional en relación a distintos aspectos del síndrome, en cuanto a la comida, pudimos observar que mientras veían imágenes de comida en mal estado, la actividad cerebral cortical en áreas relacionadas con el asco evocado visualmente (ínsula anterior, opérculo frontal) estaba disminuida respecto a controles sanos. No obstante, destacaba la poca actividad a nivel subcortical en las estructuras límbicas (hipotálamo, amígdala, hipocampo y sustancia gris periacueductal), que son áreas relacionadas con el instinto de reacción ante esta situación. Esto implica que los pacientes con SPW, pueden llegar a discernir que aquella comida es teóricamente no adecuada, pero se la comen igual porque su instinto no les lleva a evitarla¹³.

En cuanto a aspectos motores, observamos una disfunción a nivel del cerebelo para hacer tareas motoras complicadas que impliquen coordinación¹⁴ así como una alteración en la habilidad para imitar gestos con una relativa praxis visuoespacial conservada, que no se correlacionaba con ninguna alteración anatómica concreta a nivel cerebral, sino que parece más relacionada con una disfunción cerebral difusa¹⁵.

Los aspectos de comportamiento han sido ampliamente descritos en un reciente consenso¹⁶. El más conocido es su comportamiento obsesivo-compulsivo¹⁷, con obsesión por la comida y la repetición de ciertos actos como rascarse la piel o el ano. Las alteraciones de la conectividad funcional cerebral observadas que pueden justificar este comportamiento son más amplias y más subcorticales que las de los pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo clásico¹⁸.

Un aspecto novedoso es la evaluación de la consciencia de enfermedad de estos pacientes. Nuestro grupo ha validado un test para su evaluación¹⁹ y ha podido observar que estos pacientes tienen bastante consciencia de la enfermedad y de los efectos de la medicación, pero no de sus consecuencias sociales. Estos aspectos pueden ser de relevancia para la adherencia al tratamiento y para sus relaciones con sus compañeros y cuidadores²⁰.

El grupo de trabajo internacional INfoRMed (*International Network for Research, Management and Education on adults with PWS*), creado en 2019, ha contribuido con varias publicaciones sobre distintos aspectos endocrinológicos del SPW tales como la insuficiencia suprarrenal central²¹, la hiponatremia²², el hipogonadismo²³ o el tratamiento con GH

en adultos²⁴. En todos ellos se ha intentado dar una serie de pautas para el diagnóstico y tratamiento de cada una de estas anomalías.

Recientemente se ha iniciado un registro de pacientes con SPW en España, desde las sociedades españolas de Endocrinología y Nutrición (SEEN), Obesidad (SEEDO) y Endocrinología Pediátrica (SEEP), que esperamos que pueda ser útil para futuros estudios y ensayos clínicos, siempre con la intención de mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Para finalizar, remarcar la gran labor que desempeñan las asociaciones de pacientes a nivel local (catalana, valenciana, andaluza y española) y la organización internacional (IPWSO) apoyando a las familias y cuidadores y a la vez estando siempre dispuestas a colaborar con la comunidad científica. Sin esta simbiosis sería imposible avanzar paso a paso en el tratamiento de este síndrome tan complejo.

Bibliografía

1. Cassidy SB. Prader-Willi syndrome. *J Med Genet.* 1997;34:917-23.
2. Manzardo AM, Loker J, Heinemann J, Loker C, Butler MG. Survival trends from the Prader-Willi Syndrome Association (USA) 40-year mortality survey. *Genet Med.* 2018;20:24-30.
3. McCandless SE, Yanovski JA, Miller J, Fu C, Bird LM, Salehi P, et al. Effects of MetAP2 inhibition on hyperphagia and body weight in Prader-Willi syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19:1751-61.
4. Allas S, Caixàs A, Poitou C, Coupaye M, Thuilleaux D, Lorenzini F, et al. AZP-531, an unacylated ghrelin analog, improves food-related behavior in patients with Prader-Willi syndrome: A randomized placebo-controlled trial. *PLoS One.* 2018;13:e0190849.
5. Dykens EM, Miller J, Angulo M, Roof E, Reidy M, Hatoum HT, et al. Intranasal carbetocin reduces hyperphagia in individuals with Prader-Willi syndrome. *JCI Insight.* 2018;3:e98333.
6. Kimonis V, Surampalli A, Wencel M, Gold JA, Cowen NM. A randomized pilot efficacy and safety trial of diazoxide choline controlled-release in patients with Prader-Willi syndrome. *PLoS One.* 2019;14:e0221615.
7. Hollander E, Levine KG, Ferretti CJ, Freeman K, Doernberg E, Desilva N, et al. Intranasal oxytocin versus placebo for hyperphagia and repetitive behaviors in children with Prader-Willi Syndrome: A randomized controlled pilot trial. *J Psychiatr Res.* 2021;137:643-51.
8. Damen L, Grootjen LN, Juriaans AF, Donze SH, Huisman TM, Visser JA, et al. Oxytocin in young children with Prader-Willi syndrome: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial investigating 3 months of oxytocin. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021;94:774-85.
9. Knani I, Earley BJ, Udi S, Nemirovski A, Hadar R, Gammal A, et al. Targeting the endocannabinoid/CB1 receptor system for treating obesity in Prader-Willi syndrome. *Mol Metab.* 2016;5:1187-99.
10. Giménez-Palop O, Giménez-Pérez G, Mauricio D, González-Clemente JM, Potau N, Berlanga E, et al. A lesser postprandial suppression of plasma ghrelin in Prader-Willi syndrome is associated with low fasting and a blunted postprandial PYY response. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;66:198-204.
11. Bueno M, Esteba-Castillo S, Novell R, Giménez-Palop O, Coronas R, Gabau E, et al. Lack of Postprandial Peak in Brain-Derived Neurotrophic Factor in Adults with Prader-Willi Syndrome. *PLoS One.* 2016;11:e0163468.

12. Bueno M, Boixadera-Planas E, Blanco-Hinojo L, Esteba-Castillo S, Giménez-Palop O, Torrents-Rodas et al. Hunger and Satiety Peptides: Is There a Pattern to Classify Patients with Prader-Willi Syndrome? *J Clin Med*. 2021;10:5170.
13. Blanco-Hinojo L, Pujol J, Esteba-Castillo S, Martínez-Vilavella G, Giménez-Palop O, Gabau E, et al. Lack of response to disgusting food in the hypothalamus and related structures in Prader Willi syndrome. *Neuroimage Clin*. 2019;21:101662.
14. Blanco-Hinojo L, Casamitjana L, Pujol J, Martínez-Vilavella G, Esteba-Castillo S, Giménez-Palop O, et al. Cerebellar Dysfunction in Adults with Prader Willi Syndrome. *J Clin Med*. 2021;10:3320.
15. Caixàs A, Blanco-Hinojo L, Pujol J, Deus J, Giménez-Palop O, Torrents-Rodas D, et al. Altered Gesture Imitation and Brain Anatomy in Adult Prader-Willi Syndrome Patients. *J Int Neuropsychol Soc*. 2021;27:1024–36.
16. Schwartz L, Caixàs A, Dimitropoulos A, Dykens E, Duis J, Einfeld S, et al. Behavioral features in Prader-Willi syndrome (PWS): consensus paper from the International PWS Clinical Trial Consortium. *J Neurodev Disord*. 2021;13:25.
17. Novell-Alsina R, Esteba-Castillo S, Caixàs A, Gabau E, Giménez-Palop O, Pujol J, et al. Compulsions in Prader-Willi syndrome: occurrence and severity as a function of genetic subtype. *Actas Esp Psiquiatr*. 2019;47:79–87.
18. Pujol J, Blanco-Hinojo L, Esteba-Castillo S, Caixàs A, Harrison BJ, Bueno M, et al. Anomalous basal ganglia connectivity and obsessive-compulsive behaviour in patients with Prader Willi syndrome. *J Psychiatry Neurosci*. 2016;41:261–71.
19. Cobo J, Coronas R, Pousa E, Oliva JC, Giménez-Palop O, Caixàs A. An adapted scale to evaluate insight in Prader-Willi Syndrome. *Med Clin (Barc)*. 2021. S0025-7753(21)00512-1.
20. Cobo J, Coronas R, Pousa E, Oliva JC, Giménez-Palop O, Esteba-Castillo S, et al. Multidimensional Evaluation of Awareness in Prader-Willi Syndrome. *J Clin Med*. 2021;10:2007.
21. Rosenberg AGW, Pellikaan K, Poitou C, Goldstone AP, Høybye C, Markovic T, et al. Central Adrenal Insufficiency Is Rare in Adults With Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:e2563–71.
22. Coupaye M, Pellikaan K, Goldstone AP, Crinò A, Grugni G, Markovic TP, et al. Hyponatremia in Children and Adults with Prader-Willi Syndrome: A Survey Involving Seven Countries. *J Clin Med*. 2021;10:3555.
23. Pellikaan K, Ben Brahim Y, Rosenberg AGW, Davidse K, Poitou C, Coupaye M, et al. Hypogonadism in Adult Males with Prader-Willi Syndrome-Clinical Recommendations Based on a Dutch Cohort Study Review of the Literature and an International Expert Panel Discussion. *J Clin Med*. 2021 Sep;10:4361.
24. Rosenberg AGW, Passone CGB, Pellikaan K, Damiani D, van der Lely AJ, Polak M, et al. Growth Hormone Treatment for Adults With Prader-Willi Syndrome: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:3068–91.