

JORNADES PER A FAMILIARS DE PACIENTS AMB LA SÍNDROME DE PRADER-WILLI (SPW)

Trastorns endocrinològics en la SPW.

Elements de consens i experiència clínica.

HOSPITAL DE SABADELL

7 de febrer del 2009

Dr. Ramon Nosàs

Trastorns endocrinològics en la SPW. Elements de consens i experiència clínica.

10:00-10:10h. Introducció, benvinguda i presentació del programa.

Sra A. Ripoll/ Dra A. Caixàs

10:10-10:25h. Programa d'Atenció al pacient amb la SPW durant l'edat pediàtrica.

Dra E. Gabau

10:25-10:40h. Trastorns endocrinològics en la SPW. Elements de consens i experiència clínica.

Dr. R.Nosàs

10:40-10:55h. Alteracions ortopèdico-traumatològiques a la SPW.

Dra D.Coll

10:55-11:10h. Trastorns respiratoris a la SPW.

Dr R.Rubio

11:10-11:25h. Col.loqui

11:25h Cafè

11:40-11:55h. Abordatge nutricional del pacient amb la SPW.

Sr J. Quiles

11:55-12:15h. Fenotip conductual.

Aspectes psicològics. Sra S. Esteba

Aspectes psiquiàtrics. Dr R. Novell

12:15-12:30h. Programa d'Atenció al pacient amb la Síndrome de Prader-Willi durant l'edat adulta.

Dra A. Caixàs.

12:30-12:45h. Investigació i SPW. Perspectives futures de tractament.

Dra Olga Giménez-Palop

12:45h Col.loqui

13:00h. Clausura de les Jornades. Sra Anna Ripoll/Dra A.Caixàs



1956

Andrea Prader

Alexis Labhart

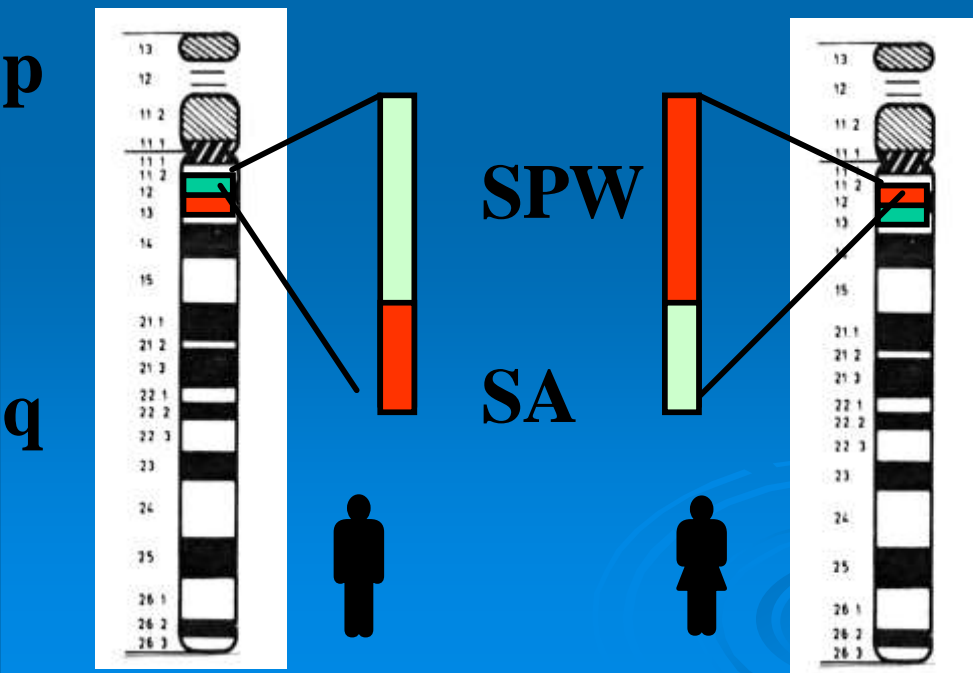
Heinrich Willi

El Síndrome de Prader-Willi (SPW) es una enfermedad de origen genético, multisistémica con manifestaciones físicas y mentales. Fue descrito en el año 1956 por Prader, Labarth y Willi en pacientes que presentaban obesidad, talla baja, criptorquidia y alteraciones en el aprendizaje, tras una etapa de hipotonía severa en el periodo neonatal.

La incidencia publicada de SPW es muy variable pero se acepta universalmente que afecta a uno de cada 15.000 (10000 a 25000) recién nacidos vivos. En relación con las cifras de natalidad y con esta incidencia, anualmente se diagnosticarían 28-30 nuevos casos en el estado español

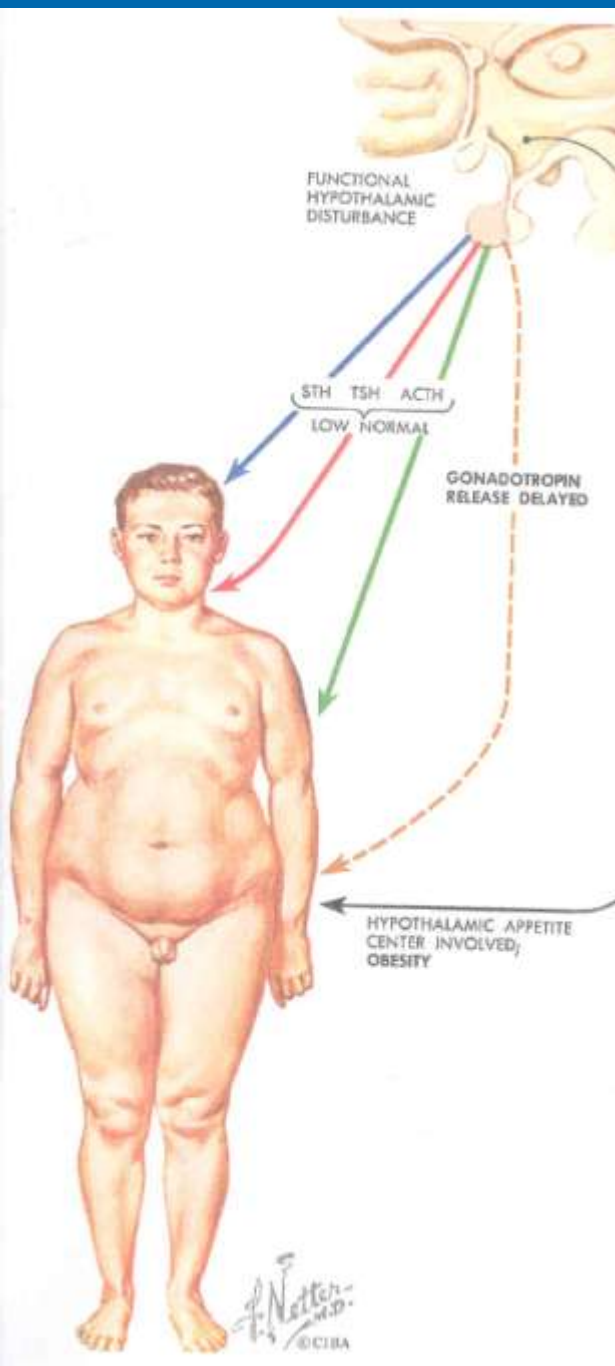
El SPW es una enfermedad compleja causada por diferentes mecanismos genéticos que resultan en la ausencia física o funcional de genes que se expresan solo a partir del cromosoma 15 paterno, y que no pueden ser complementados al estar estos mismos genes silenciados en el cromosoma 15 materno. A este mecanismo de expresión genética por el cual un alelo de un gen es activo solamente en un cromosoma, paterno o materno, mientras que en el otro cromosoma el alelo está silenciado, se llama **impronta genómica**.

En aproximadamente el 70% de los casos existe una **deleción** en el brazo largo del cromosoma 15 paterno (15q11q13), en el 20–25% una **disomía uniparental materna**, en el 5% un defecto de la **impronta** y en menos del 1% una **reorganización cromosómica** que implica a esta región y altera su patrón de expresión.



p El riesgo de transmisión de la enfermedad es bajo, inferior al 1% en los casos de **deleción** y de **disomía uniparental materna**, mientras que puede ser muy elevado, hasta un 50%, en el resto de los casos.

q



Se pierden genes que presuntamente servirían para la síntesis de proteínas importantes para el desarrollo del SNC .Su ausencia originaría alteraciones cerebrales globales, siendo el hipotálamo una de las partes más afectadas. Muchas de las manifestaciones que presenta este síndrome, tales como: **hiperfagia, somnolencia, hipogonadismo, alteraciones del crecimiento**, etc. podrían atribuirse a la disfunción hipotalámica.

Trastornos endocrino-metabólicos en el SPW. Elementos de consenso y experiencia clínica.

- Alteraciones del crecimiento y composición corporal
- Alteraciones del desarrollo sexual.
- Alteraciones en el desarrollo puberal.
- Alteraciones en la regulación del apetito.
- Alteraciones de la homeostasis de la glucosa.
- Alteraciones de otros ejes hormonales: Tiroides y suprarrenales.

Trastornos endocrino-metabólicos en el SPW. Elementos de consenso y experiencia clínica.

Alteraciones de la composición corporal:

Presenten o no obesidad estos pacientes tienen:

Incremento de la masa grasa.

Disminución de la masa muscular.

En la obesidad simple hay un incremento tanto de la m. Grasa como de la m. muscular

Trastornos endocrino-metabólicos en el SPW. Elementos de consenso y experiencia clínica.

Alteraciones del crecimiento:

- El crecimiento lineal se afecta de **diferente forma según la edad y el sexo**.
Hasta **alcanzar la época puberal no hay diferencias en relación al sexo**.
- El **primer año de vida** la hipotonía puede provocar una gran dificultad en la alimentación,
Retardo ponderal importante → Retardo estatural (percentil 3).
- De los 2 a los 10 años** la talla está menos afectada (velocidad de crecimiento normal)
Talla \leq percentil 5.
- **En la edad puberal:** 12 años en las niñas y 14 años en los niños
talla $<$ Perc. 5

Trastornos endocrinológicos en la SPW. Elementos de consenso i experiència clínica.

Endocrinopatía: Retardo Estatural Fisiopatología

Ret. estatural + Alt. de la composición corporal + disfunc. Hipotalámica

Déficit de GH

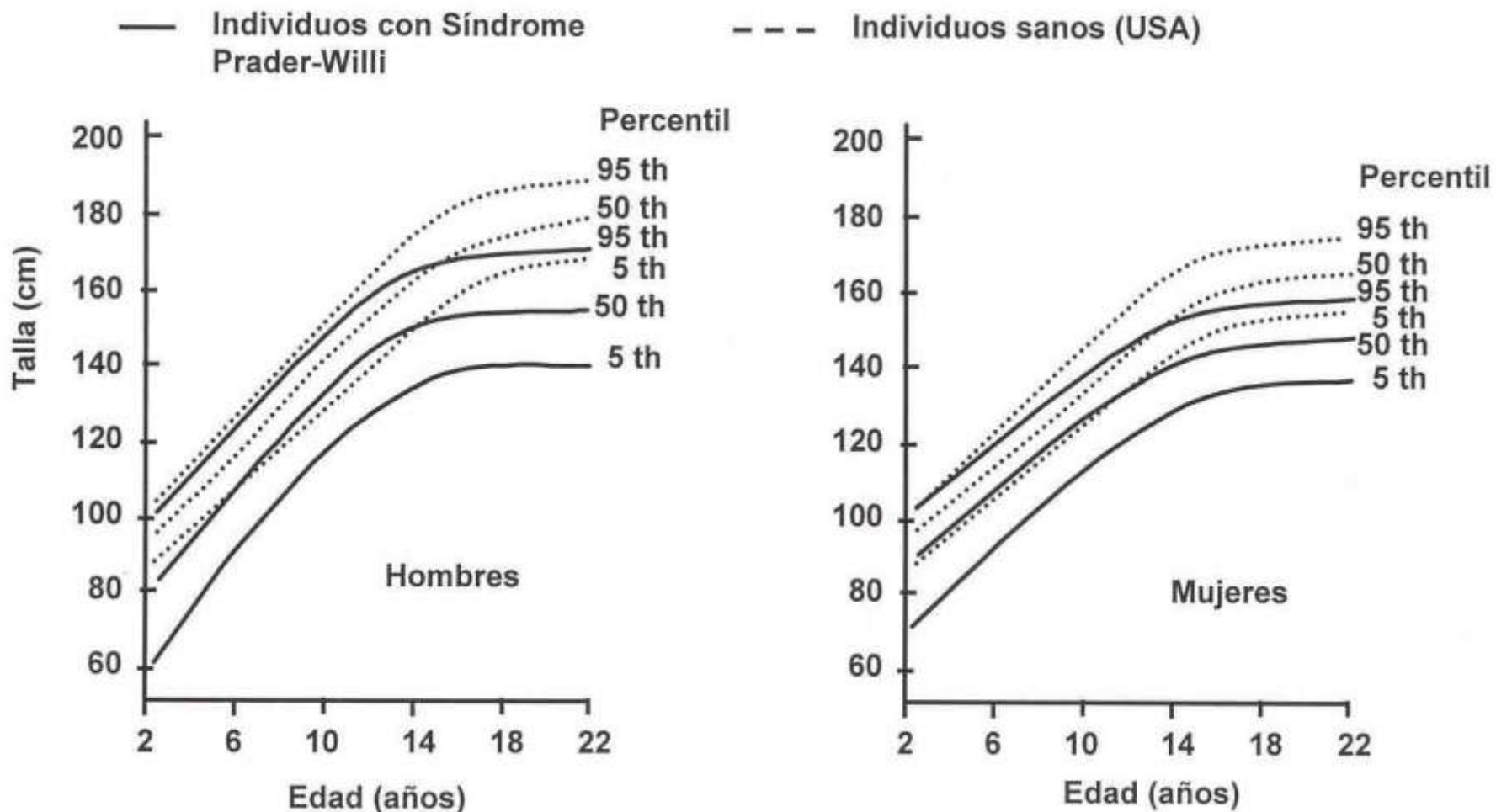
+

Retardo puberal

+

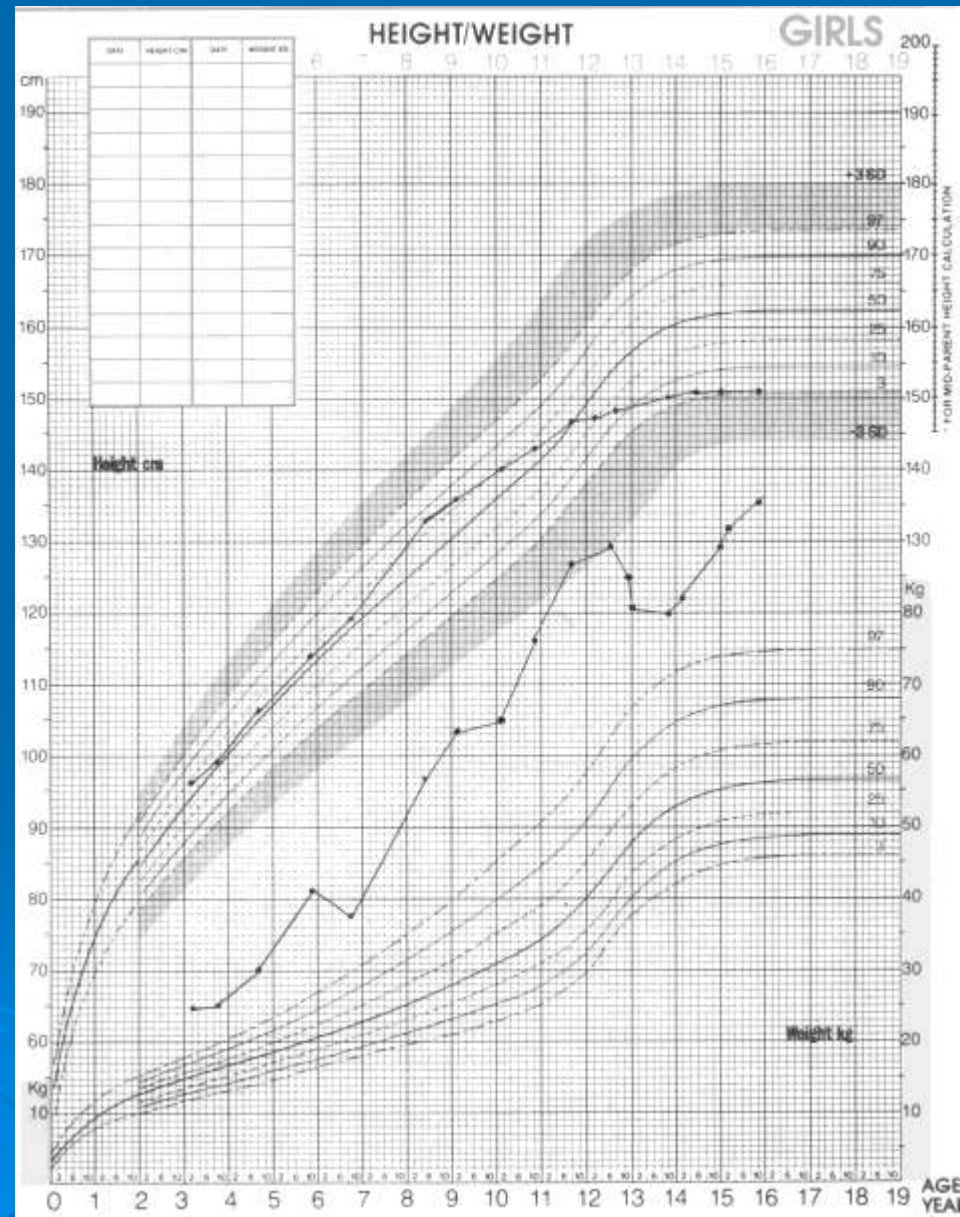
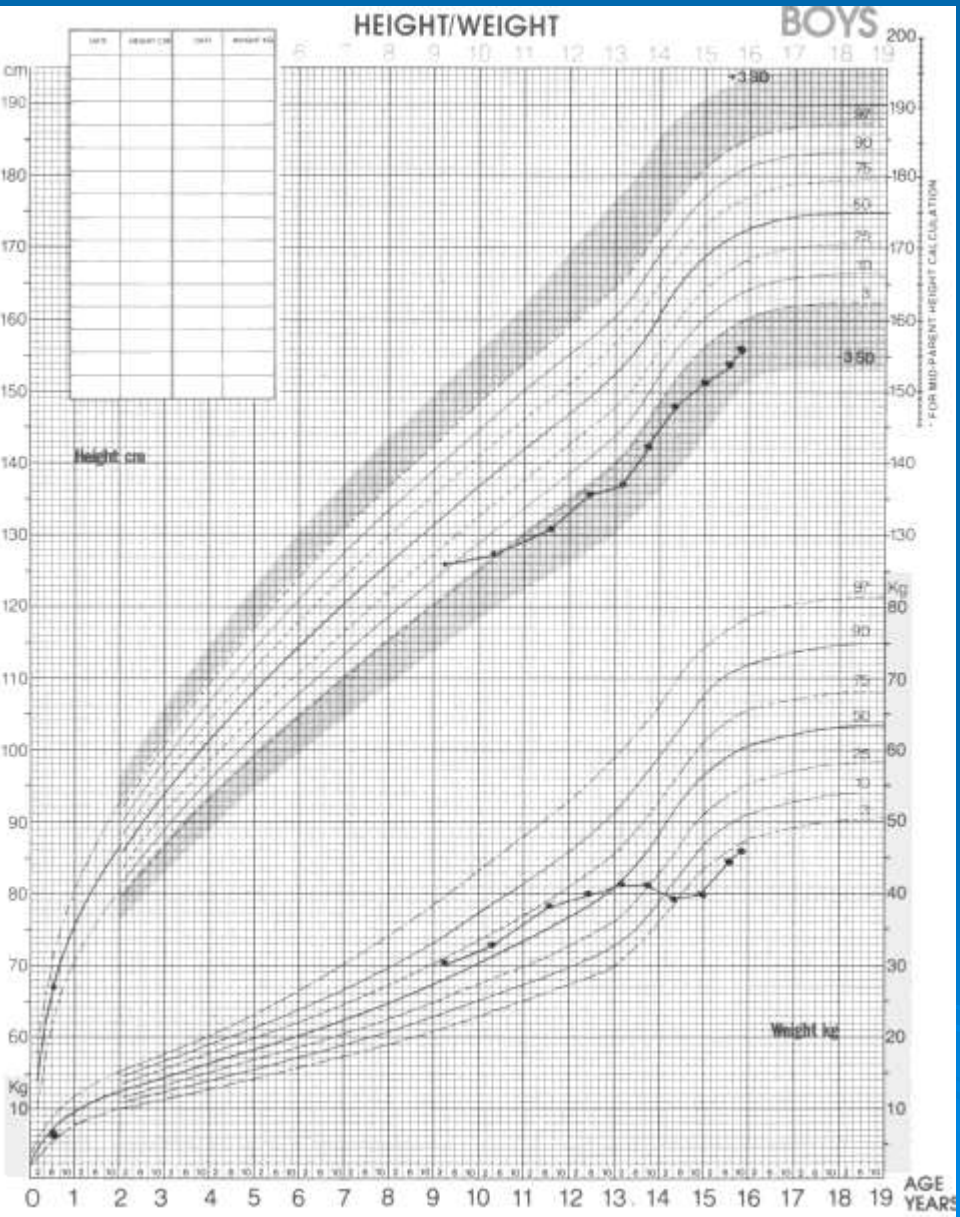
Retardo pondoestatural secundario a los problemas de alimentación del primer año de vida.

Alteraciones del crecimiento:



JORNADES PER A FAMILIARS DE PACIENTS AMB LA SÍNDROME DE PRADER-WILLI (SPW)

Alteraciones del crecimiento:



Trastornos endocrinológicos en la SPW. Elementos de consens i experiència clínica.

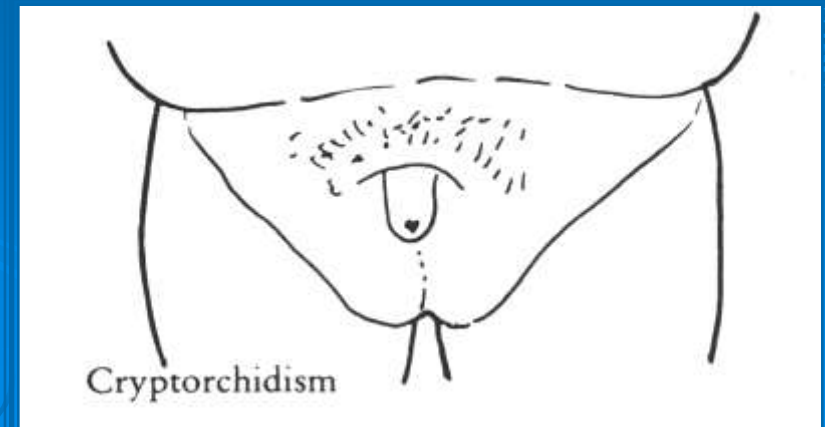
-Alteraciones del desarrollo sexual.

-La presencia de criptorquidia uni o bilateral **es habitual**, los testículos pueden ser atróficos, pueden estar localizados en el conducto inguinal o en el escroto, en algunos casos el escroto puede ser bífido o hipoplásico. (*Falta de testosterona, por falta de estimulación del testículo fetal por parte del eje hipotálamo-hipofisario fetal*)

-El pene suele ser de forma normal y de tamaño normal o **pequeño**.

-No se detectan alteraciones importantes en las niñas (*Hipoplasia de labios menores i clitoris*)
(*Las estructuras genitales femeninas no son tan hormono-dependientes*)

-La respuesta testicular a las gonadotrofinas exógenas es mínima.



Trastornos endocrinológicos en la SPW. Elementos de consenso i experiència clínica.

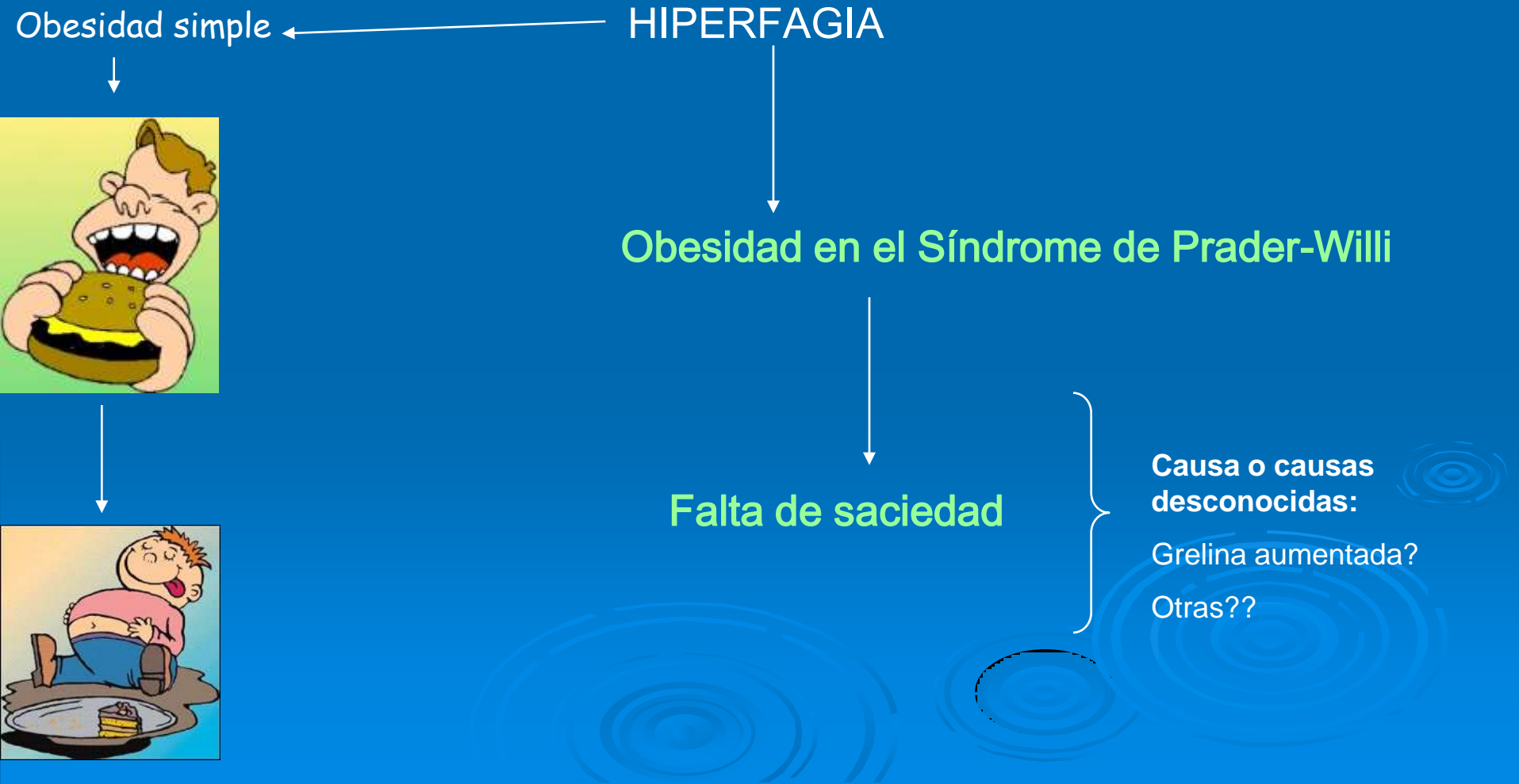
-Alteraciones en el desarrollo puberal.

- .En prácticamente todos los pacientes existe un **hipogonadismo** de origen **hipotalámico**.
- .La mayoría de pacientes tienen una **pubertad retardada o incompleta**.
- .Con mucha frecuencia presentan una **pubarquia precoz** (*Maduración pracoza de la zona reticular de las suprarrenales*)
- .En alguno de los estadios de desarrollo puberal, la mayoría de los pacientes necesitarán tratamiento con **esteroides** para: **Inducir, remover o mantener** el desarrollo puberal pero **no existe consenso** de como o cuando hacerlo.

Trastornos endocrinológicos en la SPW. Elementos de consens i experiència clínica.

OBESIDAD: Alteraciones en la regulación del apetito

Trastorno de la conducta alimentaria



Trastorns endocrinològics en la SPW. Elements de consens i experiència clínica.

Alteraciones de la homeostasis de la glucosa.

.De los pacientes en edad pediátrica con S. De Prader-Willi solo alguno de los mas obesos desarrollará una Diabetes Mellitus.

.Algunos pacientes pueden presentar aumento de la insulina en ayunas o como respuesta al test de tolerancia oral a la glucosa.(obesos)

.La prevalencia de Diabetes mellitus tipo 2 más alta que la población normal, pero menor si se les compara con individuos obesos con un mismo grado de obesidad

Trastornos endocrinológicos en la SPW. Elementos de consenso i experiència clínica.

-Alteraciones de otros ejes hormonales: Tiroides y suprarrenales.

Tiroides: La función tiroidea: Del (6% -30% M.Tauber) pueden presentar Hipotiroidismo

Hay que Valorar la función tiroidea:

Antes y durante el tratamiento de estos pacientes con HORMONA DE CRECIMIENTO (GH).

G.Suprarrenales: Algunos autores (Roderick y cols. J.Clin. Edocrinol Metab 2008) sugieren que: Durante los procesos agudos los pacientes con S. De Prader-Willi pueden tener insuficiencia Suprarrenal y aconsejan dar tratamiento con Hidrocortisona).

M. Tauber en ESPE 2008 dice no haber visto ningun caso

Trastornos endocrinológicos en la SPW. Elementos de consenso i experiència clínica.

-Tratamiento de las alteraciones gonadales.

La criptorquidia es aconsejable tratarla quirúrgicamente antes de los 24 meses.

-Tratamiento de las alteraciones puberales:

No existe consenso sobre este punto:

En algún momento estos pacientes necesitarán tratamiento con esteroides

Gonadales (testosterona o estradiol) para:

Inducir, promover o mantener el desarrollo puberal

Trastorns endocrinològics en la SPW. Elements de consens i experiència clínica.

Tratamiento de la alteración de la composición corporal y la talla baja:

Tratamiento con Hormona de Crecimiento (GH):

- Pacientes con S. De Prader-Willi confirmado genéticamente.
- Edad superior a 2 años.
- Maduración ósea: \leq a 12 años en les nenes.
 \leq a 14 años en niños.
- Controlar y reducir la ingesta calórica a fin de evitar la obesidad.
- Controlar el metabolismo hidrocarbonado.
- Controlar la función tiroidea.
- Cotrolar escoliosis.
- No iniciar tratamiento si hay obstrucción de vías aéreas.

Trastorns endocrinològics en la SPW. Elements de consens i experiència clínica.

-Tratamiento de la Hiperfagia:

Instaurar una dieta equilibrada y baja en calorías (en relación a la edad)

Ejercicio físico regular

Control riguroso del entorno

Explicar a los padres que la aparición de la hiperfagia será inevitable.

El tratamiento farmacológico es ineficaz.

La cirugía bariátrica tampoco es efectiva pues no reduce el apetito e incrementa mucho la morbi-mortalidad.

Trastorns endocrinològics en la SPW. Elements de consens i experiència clínica.

Experiencia clínica: *Base de datos KIGS*

Meet the Expert Session Maithe Tauber (ESPE2008)

Otros

EFFECTOS ADVERSOS:

Fallecimientos:

El análisis de 64 (42M/22F) pacientes con PWS fallecidos (28 tratados con GH):

(M. Tauber) (American Journal of Medical Genetics 2007:

-La principal causa de fallecimiento: Enfermedad respiratoria, sin diferencias entre los tratados con GH y los no tratados.

-Los fallecimientos ocurrieron dentro de los 9 primeros meses del tratamiento con GH.

Escoliosis:

El análisis retrospectivo de 133 pacientes con PWS (93 tratados con GH):

(Thierry Odent et al Pediatrics August 2008)

-La aparición de escoliosis va incrementándose con la edad.

-La prevalencia de escoliosis no se afecta con el tratamiento con GH.

-El incremento del índice de masa corporal aumenta el riesgo de cifosis asociado a escoliosis

-Se observó que dicha asociación aumenta la necesidad de tratamiento quirúrgico.

Trastornos endocrinológicos en la SPW. Elementos de consenso i experiència clínica.

Experiencia clínica: *Base de datos KIGS*

Meet the Expert Session Maithe Tauber (ESPE2008)

Otros

-La Hormona de crecimiento (KIGS Database):

-**Aumenta la masa muscular** (la fuerza la destreza) y estos efectos parecen ser duraderos.

.Un 60% de pacientes que han finalizado el tratamiento han alcanzado **una talla adulta normal**.

-El diagnóstico precoz y el tratamiento coordinado con un equipo multidisciplinario, incluyendo tratamiento con Hormona de crecimiento, ha logrado en los pacientes n pediátricos:

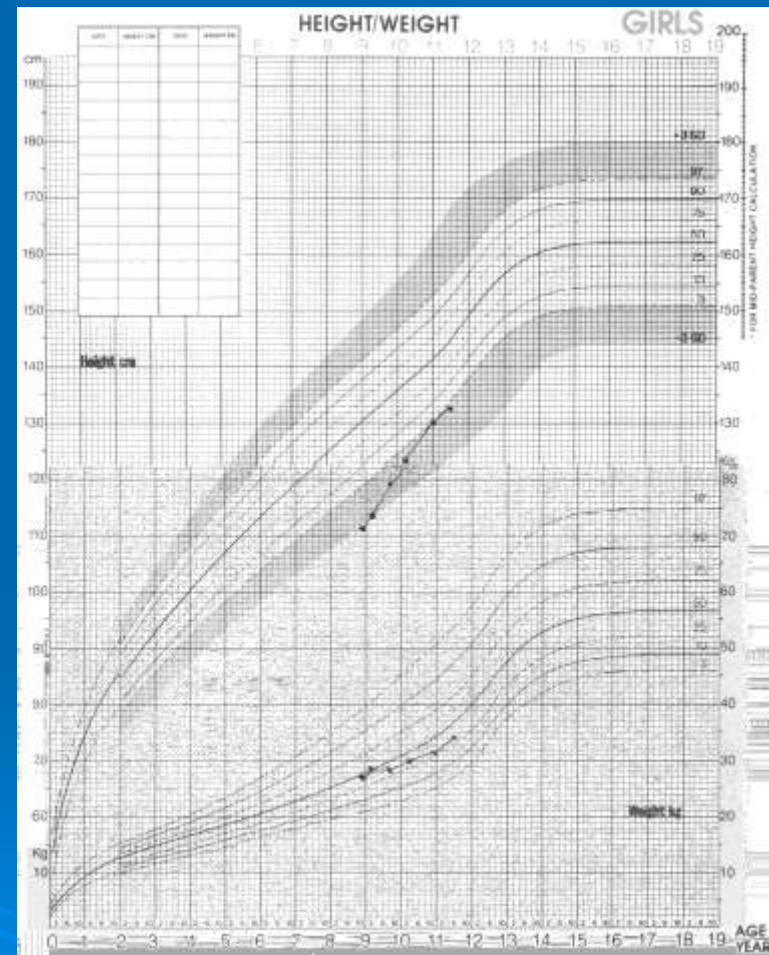
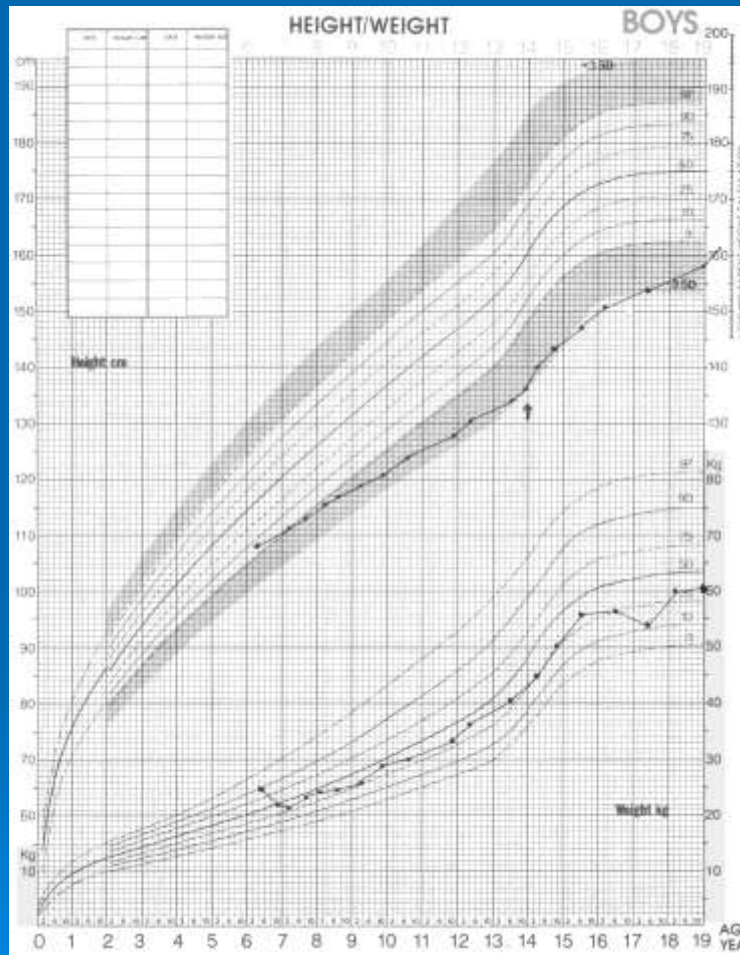
Prevenir las complicaciones.

Optimizar la calidad de vida.

Prolongar la expectativa de vida.

SÍNDROME DE PRADER-WILLI

Endocrinopatía Tratamiento con Hormona de crecimiento



Trastorns endocrinològics en la SPW. Elements de consens i experiència clínica.

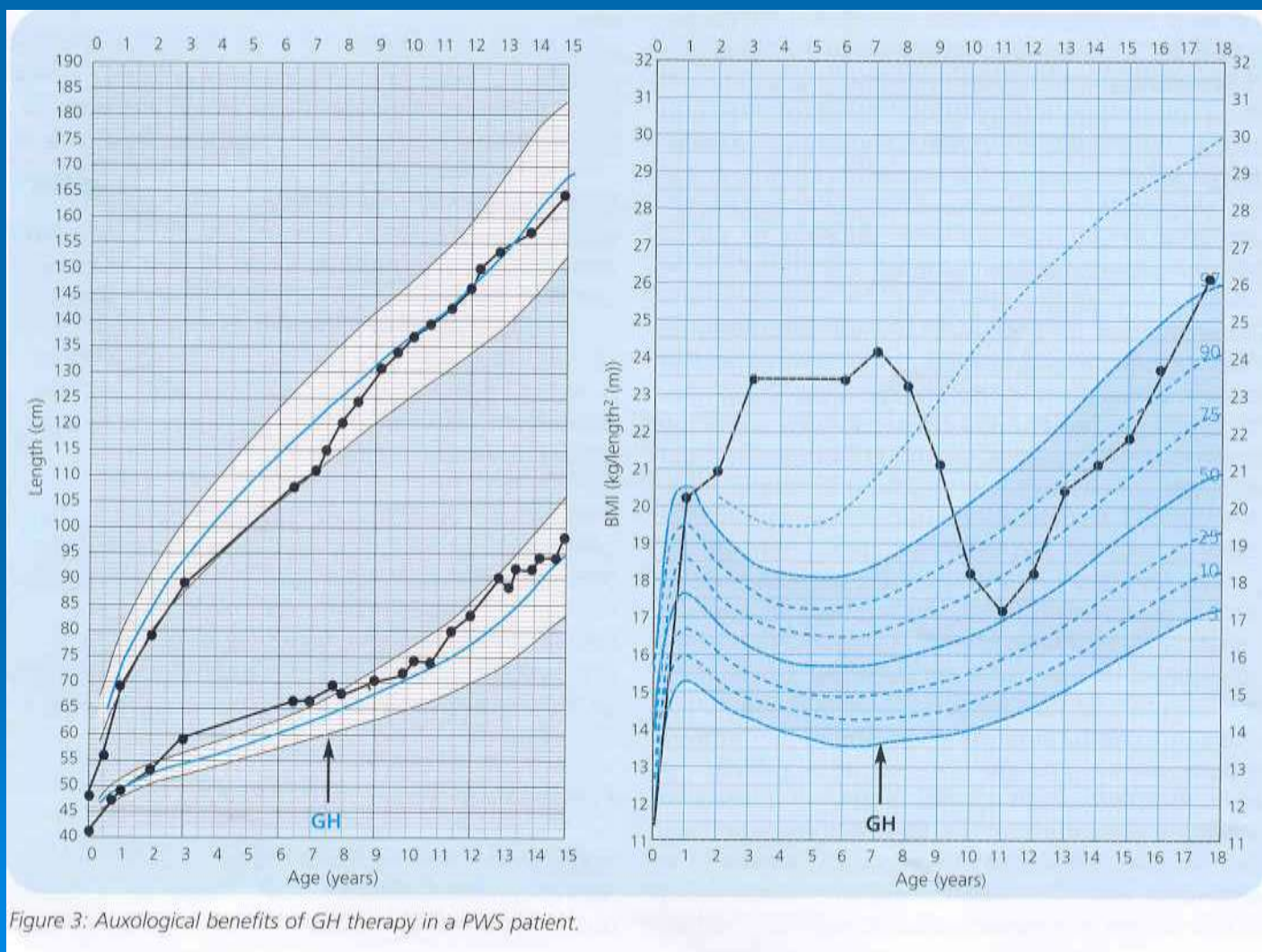
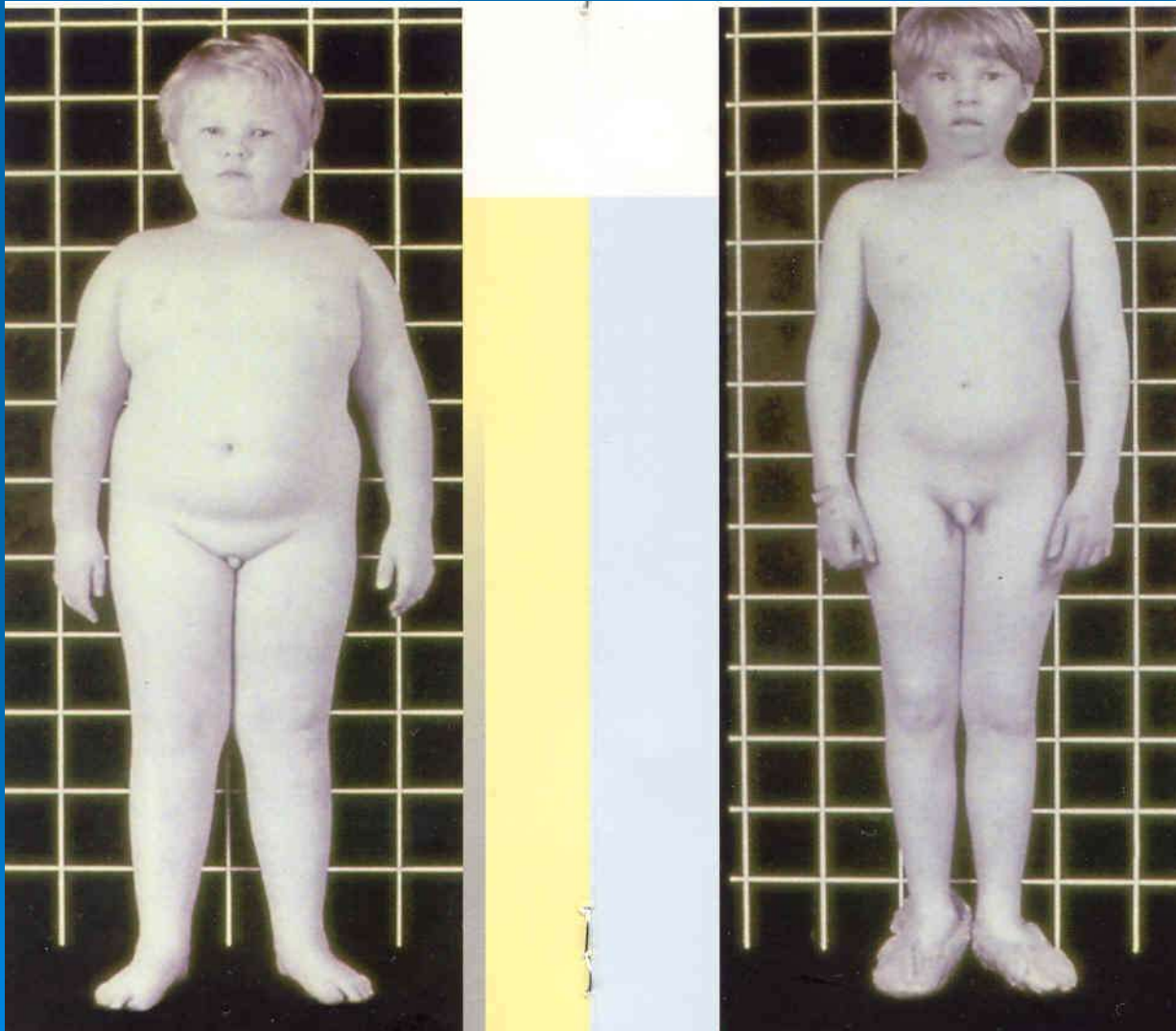


Figure 3: Auxological benefits of GH therapy in a PWS patient.

SÍNDROME DE PRADER-WILLI

Endocrinopatía Tratamiento con Hormona de crecimiento



Elements de consens

The Journal of Clinical Endocrinology and
Metabolism

2008 Vol. 93, No. 11: 4183

**CLINICAL PRACTICE
GUIDELINE**

**Recommendations for the diagnosis and management of
Prader-Willi syndrome**

Major recommendations for the management of PWS

- Early diagnosis in infancy using accredited genetic testing should be sought, and allows early intervention.
- Multi-disciplinary teams with experience in the management of PWS can provide best practice .
- Family education and support, early intervention and individually-directed education is vital.
 -
- Vigorous control of the food environment and regular exercise is essential to manage hyperphagia and obesity.
- GH therapy should be started early in childhood, taking into account cautions and relative contraindications ,
- Appropriate monitoring of GH replacement is essential .
- Management of the transition from adolescence to adulthood requires specific attention and care, particularly with regards patient autonomy and endocrinological issues.
 -
- Increased availability of group homes with experience in the management of PWS is needed to help placement, quality of life and health issues in adulthood.
- Recognition of the distinction between the underlying behavioural problems seen in PWS and acute psychiatric illness is essential.

<p>Before starting GH treatment:</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Genetic confirmation of Prader-Willi syndrome. -- Evaluation of IGF-I status, and if possible GH status. -- Nutritional evaluation and advice, and body composition if available (DEXA). - Prior control of food environment is vital especially in obese children. - - Complete clinical evaluation including sleep and breathing studies if available. If sleep-disordered breathing, snoring or enlarged tonsils and adenoids are present, ENT assessment and polysomnography are mandatory. -- OGTT particularly if obese and/or older than 2 years and family history of diabetes. -- Family instruction on GH treatment including benefits and risks of the treatment and importance of careful monitoring. - - Scoliosis evaluation including X-ray. - - Evaluation of hypothyroidism (TSH, free T4, free T3) and commencement of replacement if appropriate.
<p>On GH treatment:</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Regular clinical assessment of height, weight, BMI, body composition, pubertal status, scoliosis, IGF-I and side effects, every 3 to 6 months. - - OGTT if previous impaired glucose tolerance, obese or family history of diabetes. - Ideally ENT assessment and polysomnography within the first 6 months. --If development or worsening of sleep-disordered breathing, snoring or enlargement of tonsils and adenoids, ENT assessment, polysomnography and IGF-I measurement are mandatory. -- X-ray +/- orthopaedic assessment if concern or doubt about scoliosis. -- Regular bone age determination particularly during pubertal age range. -- Monitoring for hypothyroidism.
<p>Cessation of GH treatment:</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Uncontrolled progression of obesity. -Continued worsening of glycemic control despite weight control, diabetic medication, and normal IGF. -Continued worsening of sleep disorder breathing despite weight control, tonsillectomy and adenoidectomy, and normal IGF-I. -- Attainment of final height (but since there are potential benefits in adults on body composition, peak bone mass, cognition and quality of life, reassessment of persistent GH deficiency and replacement with adult doses may be warranted).

Areas of current uncertainty in the management of patients with PWS requiring further study.

- The best age at which to start GH therapy in childhood or infancy.
- The role for GH therapy in transition and adulthood.
- The indications and best regimen for sex steroid replacement.
-
- The pathophysiology of hyperphagia, and hence therapeutic possibilities.
- The pathophysiology of psychiatric and psychological illness, and hence therapeutic possibilities.

Trastorns endocrinològics en la SPW. Elements de consens i experiència clínica.

MUCHAS GRACIAS

A.E.S.P.W

Delegación de Aragón

Teléfono: 976.382.442

E-mail: jullancereza@telefonica.net**Delegación de Extremadura**E-mail: mtello93@hotmail.com**Delegación de Cantabria**

Teléfono: 942.802.750

E-mail: jpascual@globalsteelwire.com**Delegación de Galicia**

Teléfono: 628.556.607

Delegación de País Vasco

Teléfono: 944.781.578

E-mail: ahuerta04@euskalnet.net**Delegación de Asturias**

Teléfono: 985.218.468

E-mail: jicarce@terra.es**Delegación de Canarias**

Teléfono: 629.602.963

E-mail: Lolyperezgonzalez@yahoo.es**Delegación de Castilla-León**E-mail: aesgw@prader-willi-esp.com**Delegación de La Rioja**E-mail: aesgw@prader-willi-esp.com**Asociación Síndrome Prader- Willi
Andaluza**

C/Socorro, 11 - 23200 La Carolina (Jaén)

Teléfono: 626.215.815

E-mail: praderwilliandalucia@hotmail.com**Asociación Catalana para el Síndrome de
Prader-Willi**Hotel De'entitats- Pg. Dels Cireres, 56 - 58-
08906 Barcelona

Teléfono: 93.338.79.15 y Fax: 93.338.84.08

E-mail: praderwillicat@xarxabcn.netWeb: www.xarxabcn.net/praderwillicat**Asociación Madrileña para el Síndrome
de Prader-Willi**

C/ Las Naciones, 15 - 4 Izda- 28006 Madrid

Teléfono: 914.352.250

E-mail: amspw@amspw.orgWeb: www.amspw.org**Asociación Valenciana para el Síndrome
de Prader-Willi**

C/ Valle de Laguar, 14 - Bajo- 46009 Valencia

Teléfono: 961.935.781

E-mail: avspw@avspw.org