



Región de Murcia
Consejería de Salud

Dirección General de Planificación,
Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano

SIER



SISTEMA DE INFORMACIÓN
SOBRE ENFERMEDADES RARAS
DE LA REGIÓN DE MURCIA

IER - 2201

**Informe breve sobre
Enfermedades Raras**

**Síndrome de
Prader Willi**

Junio 2022

Puede acceder a información relacionada en www.murciasalud.es/sier.
Si desea suscribirse a otros documentos de la serie, solicítelo por
correo electrónico a sier@listas.carm.es.



Síndrome de Prader Willi. Informe sobre Enfermedades Raras, IER 2201.

FUENTES DE INFORMACIÓN:

Bases de datos de discapacidad y dependencia. Instituto Murciano de Acción Social (IMAS)
Base de datos de dispensación de Hormona de crecimiento. Servicio de Gestión Farmacéutica. Servicio Murciano de Salud.
Registro Regional del CMBD. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria. Dirección General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano. Consejería de Salud. Murcia.
Centro de Bioquímica y Genética Clínica. Hospital Clínico Universitario Virgen Arrixaca.
Sección de Genética Médica. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario Virgen Arrixaca.
Unidad de Neuropediatría. Hospital Clínico Universitario Virgen Arrixaca Murcia
Registro de derivación de pacientes a otras Comunidades Autónomas. Servicio Murciano de Salud.

EDITA:

SIERrm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria. Dirección General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano. Consejería de Salud. Región de Murcia.
sier@listas.carm.es

CITA RECOMENDADA:

Síndrome de Prader Willi. Informe sobre Enfermedades Raras, IER 2201. Sistema de Información sobre Enfermedades Raras de la Región de Murcia (SIERrm). Murcia: Consejería de Salud; 2022.

AGRADECIMIENTOS:

A los profesionales que han aportado, directamente o a través de las diferentes fuentes de información, los datos necesarios para la elaboración de este documento técnico.
A Encarna Guillén Navarro, Jefa de Sección Genética Médica, y a Eduardo Martínez Salcedo, Jefe de Sección de Neuropediatría, del Servicio de Pediatría del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, por su ayuda y los comentarios aportados durante la revisión de este documento.

© Se permite la reproducción parcial o total, siempre que se indique la fuente.
Antes de imprimir este documento, piense si es necesario. Puede imprimirse en blanco y negro.



Resumen

Introducción: El Síndrome de Prader Willi (SPW) (ORPHA: 739; OMIM #176270) es una enfermedad genética rara causada por falta de expresión de genes paternos en la región 15q11-q13. Su prevalencia oscila entre 1 caso por cada 10.000 a 50.000 habitantes y su incidencia alrededor de 1 afectado por cada 10.000-30.000 nacidos vivos. Sus manifestaciones clínicas son muy diversas y se hacen evidentes en distintos momentos del desarrollo. El objetivo de este estudio es estimar la prevalencia e incidencia de afectados por esta enfermedad en la Región de Murcia (RM) y conocer sus principales características demográficas, genéticas, clínicas, así como el grado de discapacidad y dependencia reconocido.

Métodos: Se realiza un estudio descriptivo a partir de los datos del Sistema de Información sobre Enfermedades Raras de la Región de Murcia (SIERrm). La población de estudio comprende las personas registradas en el SIERrm con un diagnóstico confirmado de Síndrome de Prader Willi (código 759.81 de la Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª Revisión Modificación Clínica o código Q87.1 de la CIE10-ES) a 31 de diciembre del año 2020. Se revisa la historia clínica electrónica de los pacientes para la confirmación del diagnóstico y completar la información de las variables de interés.

Resultados: El número de personas registradas en el SIERrm con un diagnóstico confirmado de Síndrome de Prader Willi es de 22 (tasa de prevalencia de 1,46 casos por 100.000 habitantes), de los cuales el 59,1% corresponden a mujeres. La edad media de todos los pacientes es de 19,4 años y en el momento de la detección de la enfermedad de 7,0 años. Además, se diagnostica un nuevo caso de la enfermedad por cada 27.445 nacidos vivos. Se obtuvo información genética del tipo de alteración en el 50,0% de todos los estudiados (n=11), correspondiéndose el 81,8% de éstos a delección paterna del cromosoma 15 y en el 18,2% a disomía uniparental materna. La manifestación clínica registrada con más frecuencia fue la hiperfagia (63,6%), seguida de la hipotonía neonatal y el retraso global del desarrollo con un 59,1% en ambos casos. Finalmente, el 95,5% de los casos analizados tienen reconocida la situación de discapacidad y el 90,9% la de dependencia.



Contenido

1. Introducción	1
2. Metodología	3
3. Resultados	4
3.1. Prevalencia e incidencia. Análisis por sexo y edad.....	4
3.2. Antecedentes familiares e información genética.....	5
3.3. Manifestaciones clínicas registradas más frecuentes.	5
3.4. Grado de discapacidad y dependencia reconocida.....	7
3.5. Fuentes de información.....	9
4. Discusión.....	11
5. Bibliografía.....	13

Abreviaturas

CIE9-MC: Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª Revisión Modificación Clínica

CIE10-ES: Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª Revisión, Modificación Clínica. Edición Española. 2ª edición

CREM: Centro Regional de Estadística de Murcia

DE: Desviación Estándar

ER: Enfermedad/es Rara/s

RM: Región de Murcia

SIERrm: Sistema de Información sobre Enfermedades Raras de la Región de Murcia

SPW: Síndrome de Prader Willi



1. Introducción

El Síndrome de Prader Willi (SPW) (ORPHA: 739; OMIM #176270) es una enfermedad rara de origen genético ocasionada por la falta de expresión de genes paternos en la región 15q11-q13¹⁻⁴. En la mayoría de los casos la alteración se produce *de novo*, siendo la deleción paterna 15q11-q13 la causa más común en el 65-75% de los casos. El segundo mecanismo etiológico, presente en el 20-30% de los pacientes, lo constituye la disomía uniparental materna, en el que ambos cromosomas 15 proceden de la madre. Por último, los defectos de impronta (microdeleción o epimutación) o translocación están presentes en el resto de los casos (alrededor del 1-3%)^{1-3,5-15}. Cabe señalar que, aunque la mayoría de los casos de esta enfermedad son esporádicos, existe un pequeño porcentaje de casos familiares, generalmente asociados a defectos de impronta del padre^{1-3,10,12}.

Se estima que la prevalencia de este síndrome oscila entre 1 caso por cada 10.000-50.000 habitantes, con unas 400.000 personas afectadas en el mundo. Respecto a su incidencia, se sitúa alrededor de 1 caso por cada 10.000-30.000 nacidos vivos, sin diferencias entre sexos^{1-4,6-8,10,12,14,15}.

En cuanto a la clínica, el SPW constituye una enfermedad multisistémica por disfunción del eje hipotálamo-hipofisario, siendo las manifestaciones variables según la edad del paciente o historia natural de la enfermedad^{1,16,17}. La hipotonía es de las primeras manifestaciones, pudiendo estar presente en el periodo prenatal y, junto con la presentación fetal anómala, pueden asociar un mayor riesgo de cesárea. También se ha descrito en esta etapa la existencia de polihidramnios, tamaño fetal pequeño en relación con la edad gestacional, así como prematuridad y parto postérmino^{2,6,10-12,14,15}. Posteriormente, en los primeros años de vida se observa retraso del crecimiento por problemas de succión y déficit de hormona del crecimiento (GH), pudiendo repercutir en una talla baja^{1-4,10-12,14,15}. En ocasiones, estos niños también presentan rasgos faciales característicos con dolicocefalia, ojos almendrados, o labio superior delgado, así como manos y pies pequeños, hipopigmentación de piel y cabello, e hipoplasia del esmalte dental^{1-3,4,10,11,14,15}. A partir de los dos años de edad se desarrolla la hiperfagia y ausencia de sensación de saciedad, lo que puede conducir a obesidad, siendo a partir de los 6 años cuando el aumento de peso suele ser considerable, pudiendo llegar a niveles de obesidad elevados^{1,2,6,10,12-14}.

Entre las anomalías endocrinas asociadas, además de la talla baja por déficit de GH, se encuentra el hipogonadismo con falta de desarrollo puberal, hipoplasia genital e infertilidad, hipotiroidismo, y en raras ocasiones deficiencia de corticotropina^{1-3,10,14}. Otras alteraciones que se han descrito en estos pacientes son escoliosis, trastornos oculares como estrabismo convergente y/o alto grado de miopía, trastornos del sueño, convulsiones, o alto umbral del dolor, entre otros^{1,10,11,14,15}. Además, las personas con SPW presentan retraso del desarrollo psicomotor, dificultades de aprendizaje, discapacidad intelectual (en la mayor parte de los casos límite o leve a moderada), trastornos del comportamiento (como impulsividad, rascado de la piel, rabieta, terquedad, comportamiento manipulador, o características obsesivas-compulsivas) y trastornos psiquiátricos^{1-3,6,7,10,12-15}.

La edad al diagnóstico es variable, ya que las manifestaciones clínicas del síndrome varían entre los individuos y se hacen evidentes en diferentes momentos del desarrollo^{2,4,9,10,16,17}. Para obtener el diagnóstico son fundamentales los criterios clínicos de consenso de Holm y cols (1993), adaptados



posteriormente por Aygun y cols (2001)^{9,16,17}, constituyendo este último un sistema de puntuación menos estricto¹⁶. Además, ante la sospecha clínica se requiere de la realización de pruebas genéticas moleculares para su confirmación. La prueba de metilación deberá complementarse, según el caso, con estudios de hibridación fluorescente in situ (FISH) o Array-CGH (detecta si el mecanismo etiológico es por delección) y/o de microsatélites (para conocer si la enfermedad es por disomía uniparental)^{1,2,10,12,15,18-21}.

El inicio terapéutico temprano mejora el desarrollo tanto físico como mental. Debido al amplio espectro clínico que presentan los pacientes, requiere del manejo por parte de un equipo multidisciplinar que incluya genetistas, endocrinólogos, nutricionistas, oftalmólogos, fisioterapeutas, traumatólogos, psiquiatras, neurólogos y psicólogos, entre otros, con el objetivo de controlar el aumento del peso, tratar las deficiencias hormonales y las comorbilidades asociadas, así como controlar los problemas de comportamiento^{1,2,10,12,15,20}.

Uno de los principales tratamientos es la hormona del crecimiento (GH), ya que su administración de forma precoz mejora el desarrollo cognitivo y el retraso del crecimiento, mientras que el suplemento de hormonas sexuales está indicada en caso de hipogonadismo^{1,2,10,11,20}. Otros tratamientos incluyen la corrección de los problemas oculares, corrección de la escoliosis, polisomnografías, antipsicóticos, inhibidores de la recaptación de serotonina, topiramato, modafinil, metformina, y bifosfonatos si se desarrolla osteoporosis, así como logopedia y apoyo escolar que puedan precisar los afectados por la enfermedad^{3,10,12,20,22}.

En cuanto al pronóstico de estos pacientes, aunque se ha informado de un incremento de la supervivencia, se estima una tasa de mortalidad del 3% por año y una edad media de fallecimiento entre los 20-40 años^{8,10,12,23,24}. No obstante, con un diagnóstico temprano e intervenciones que permitan un control de peso adecuado, la esperanza de vida puede aumentar considerablemente^{1,10,12,24}. La principal causa de muerte durante la edad infantil son las infecciones respiratorias como consecuencia de la hipotonía grave, mientras que en la edad adulta, la mortalidad está relacionada con la obesidad, derivando en riesgo cardiovascular, diabetes o síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS)^{8,10,23-25}.

Este informe tiene como objetivo conocer la prevalencia e incidencia del SPW en la RM, así como sus principales características demográficas, genéticas y clínicas, además de la discapacidad y la dependencia reconocida, a partir de los datos del Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Región de Murcia (SIERrm).



2. Metodología

Fecha de estudio / fecha de prevalencia: 31/12/2020

Población de estudio: Personas registradas en el SIERrm con un diagnóstico confirmado de Síndrome de Prader Willi (código 759.81 de la Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª Revisión Modificación Clínica -CIE9MC-, código Q87.1 de la 10ª revisión en Español-CIE10-ES-, ORPHA 739, OMIM #176270, SNOMED 89392001), y cuya fecha de detección de la enfermedad sea igual o anterior al 31 de diciembre del 2020.

Funcionamiento del SIERrm: Es un registro de base poblacional sobre enfermedades raras (ER) en la RM. Entre sus objetivos está estimar la magnitud de personas con alguna de estas enfermedades, su distribución espacio-temporal, así como conocer el impacto que tienen en su calidad de vida.

Para la detección de casos sospechosos, el SIERrm cuenta con 50 fuentes de información y un listado de códigos de la CIE9-MC (hasta el año 2016) y su equivalencia de códigos CIE10-ES (a partir del 1 de enero de 2016). Las fuentes que aportan información se recogen en el apartado de resultados.

Tras la incorporación de los casos sospechosos, éstos se someten a un proceso de validación a partir de la revisión de la historia clínica electrónica del paciente, en el que la ER puede ser descartada o confirmada. Para este informe, la revisión de la historia clínica permitió tanto la confirmación del diagnóstico como completar algunas de las variables de análisis.

Variables de análisis: Sexo, edad (en el momento de la detección de la enfermedad y a 31 de diciembre de 2020), país de nacimiento, alteración genética implicada, manifestaciones clínicas hasta la fecha de prevalencia, porcentaje y grado de discapacidad y dependencia reconocida a la fecha de estudio, y fuentes de información que incorporan los casos. Para presentar la frecuencia de las diferentes manifestaciones clínicas se emplearon aquellas recogidas en los criterios diagnósticos de Holm y cols (1993)¹⁷ y Ayygun y cols (2001)¹⁶.

Discapacidad y dependencia: Consideramos discapacidad reconocida cuando la valoración efectuada alcanza un resultado igual o superior al 33%^{26,27}, diferenciando entre grado 3 (del 33% al 64%), grado 4 (entre el 65% y el 74%) y grado 5 (\geq al 75%). Para la dependencia, se considera reconocida dicha situación cuando el resultado de la valoración es de grado 1 (dependencia moderada), grado 2 (dependencia severa), o grado 3 (gran dependencia)²⁸.

Análisis estadístico: Las diferencias de promedios de variables numéricas se evalúan con la prueba U de Mann-Whitney, considerándose significativa una $p < 0.05$. Para el cálculo de las tasas de prevalencia por 100.000 se ha utilizado la población a 1 de enero de 2021 del Padrón Municipal de Habitantes, eliminando los fallecidos antes de la fecha del estudio y para el cálculo de la incidencia las cifras de nacidos vivos durante el período 2001-2020 publicados por el Centro Regional de Estadística de Murcia (CREM)^{29,30}. Para los análisis se emplea el paquete estadístico SPSS versión 25.0 (IBM Corporation, Armonk, Nueva York, EE.UU.).

3. Resultados

3.1. Prevalencia e incidencia. Análisis por sexo y edad.

A 31 de diciembre del 2020, el número de personas registradas en el SIER con diagnóstico confirmado de SPW es de 28. De ellas, 5 han fallecido con una edad media a la defunción de 24,4 años y otra persona no reside en la Región a fecha de prevalencia.

Por tanto, a fecha de estudio hay 22 personas vivas y residentes en la RM con esta enfermedad, lo que supone una tasa de 1,46 por cada 100.000 habitantes. Del total de casos analizados, el 59,1% son mujeres y en el 95,5% de todos los casos el país de nacimiento es España (Tabla 1).

La media de edad de los afectados es de 19,4 años, 18,8 en hombres y 19,9 años en mujeres, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos ($p=0,82$). La edad media en el momento de la detección de la enfermedad es de 7,0 años (Tabla 1), 6,8 en hombres y 7,2 en mujeres sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,76$). Además, en más de la mitad de los afectados la enfermedad fue detectada antes de los 2 años.

Tabla 1. Características de las personas con diagnóstico de Síndrome de Prader Willi. Región de Murcia, 2020.

	Mujeres	Hombres	Total
Nº de casos (%)	13 (59,1)	9 (40,9)	22 (100,0)
Tasa prevalencia*	1,72	1,19	1,46
País nacimiento España (%)	13 (100,0)	8 (88,8)	21 (95,5)
Edad (años) a la detección			
Media \pm DE	7,2 \pm 12,3	6,8 \pm 8,4	7,0 \pm 10,6
Mediana (25-75)	1,0 (0-13,0)	2,0 (0-15,0)	1,5 (0-13,0)
Edad (años) a 31/12/2020			
Media \pm DE	19,9 \pm 13,5	18,8 \pm 8,6	19,4 \pm 11,5
Mediana (25-75)	22,0 (6,0-33,0)	17,0 (12,0-27,0)	19,0 (11,5-30,2)

*Casos/100.000 habitantes .DE = Desviación estándar; 25-75=Percentil 25-75.

Fuente: SIERrm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria

De las personas estudiadas, 12 han nacido en los últimos 20 años (período 2001-2020). Esto supone una incidencia de 3,64 casos por cada 100.000 recién nacidos vivos (Tabla 2), y un nuevo diagnóstico de SPW por cada 27.445 nacimientos.

Tabla 2. Personas con Síndrome de Prader Willi (nacidos en período 2001-2020). Número de casos e incidencia según sexo. Región de Murcia.

	Mujeres	Hombres	Total
Nº de casos (%)	6 (50,0)	6 (50,0)	12 (100,0)
Incidencia por 100.000 nacidos vivos	3,76	3,53	3,64

Fuente: SIERrm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria

3.2. Antecedentes familiares e información genética.

No existe constancia de historia familiar de SPW en ninguna de las personas incluidas en el análisis. Se obtuvo información genética en el 50,0% de los casos (n=11), siendo en el 81,8% de ellos la deleción paterna el mecanismo etiológico de la enfermedad y en el 18,2% restante la disomía uniparental materna (Tabla 3).

Tabla 3. Alteración genética en las personas con Síndrome de Prader Willi. Región de Murcia, 2020.

Tipo de alteración	Nº pacientes	% sobre total de casos	% sobre casos con información
Deleción paterna	9	40,9	81,8
Disomía uniparental materna	2	9,1	18,2
Otros (impronta, translocación)	0	0,0	0,0
Sin información	11	50,0	-
Total	22	100,0	11 (100)

Fuente: Historia clínica electrónica y SIERrm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria

3.3. Manifestaciones clínicas registradas más frecuentes.

La tabla 4 muestra la frecuencia de las manifestaciones clínicas en nuestra población de estudio empleando los criterios diagnósticos mayores y menores de Holm y cols (1993).

Tal como se observa, en más de la mitad de los pacientes se registró hiperfagia (63,6%), hipotonía neonatal (59,1%), retraso global del desarrollo (59,1%), problemas del comportamiento (50,0%), talla baja (50,0%) y problemas oculares (50,0%) (Tabla 4).

Con una frecuencia menor se registró el hipogonadismo (45,5%), alteraciones del sueño/apnea del sueño (40,9%) y defectos en el habla (31,8%). Entre las manifestaciones que se detectaron en menos del 25,0% de los casos se sitúan los problemas en la alimentación en la infancia, la rápida ganancia ponderal, las características faciales, la saliva espesa o viscosa, los movimientos fetales reducidos, la hipopigmentación de la piel o cabello, las manos y/o pies pequeños, las manos estrechas y los problemas de rascado (Tabla 4).

Otras manifestaciones que se observaron en estos pacientes y que no se incluyen en los criterios diagnósticos mostrados son la escoliosis (27,3%) o las crisis epilépticas (13,6%).

Tabla 4. Manifestaciones clínicas en las personas con Síndrome de Prader Willi según criterios diagnósticos de Holm y cols. Región de Murcia, 2020.

Tipo de criterio diagnóstico	Manifestaciones clínicas	Población afectada N (%)
Criterios mayores	Hipotonía neonatal o infantil con succión pobre	13 (59,1)
	Problemas de alimentación en la infancia	4 (18,2)
	Rápida ganancia ponderal (obesidad central si no se interviene)	3 (13,6)
	Facies característica (3 o más de estos rasgos)	4 (18,2)
	Hipogonadismo	10 (45,5)
	Retraso global del desarrollo; discapacidad intelectual de leve a moderado o problemas de aprendizaje	13 (59,1)
	Hiperfagia, búsqueda de comida	14 (63,6)
Criterios menores	Movimientos fetales reducidos	5 (22,7)
	Problemas del comportamiento característicos	11 (50,0)
	Alteraciones sueño o apnea	9 (40,9)
	Talla baja para sus antecedentes genéticos a los 15 años (en ausencia de hormona de crecimiento)	11 (50,0)
	Hipopigmentación (piel y cabellos) en comparación con la familia	2 (9,1)
	Manos y/o pies pequeños (<percentil 25 y 10, respectivamente) para su talla	2 (9,1)
	Manos estrechas	1 (4,5)
	Problemas oculares (miopía, estrabismo convergente)	11 (50,0)
	Saliva espesa y viscosa	0 (0,0)
	Defectos en el habla	7 (31,8)
	Rascado de la piel	4 (18,2)

Traducido y adaptado de Holm *et al.* (1993)⁽¹⁷⁾

Para el diagnóstico clínico empleando estos criterios se requieren 5 puntos en ≤ 3 años (mínimo 4 criterios mayores) y 8 puntos en mayores de 3 años (mínimo 5 criterios mayores). Cada criterio mayor tiene un valor de 1 punto y cada criterio menor 5 puntos.

Fuente: Historia clínica electrónica y SIERm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria

En la tabla 5 se muestran la frecuencia de las manifestaciones clínicas según los criterios diagnósticos de Aygun y cols (2001), los cuales varían según la edad del paciente. En este caso, la hipotonía o historia previa de hipotonía constaba en el 100,0% de los afectados entre 2 y 6 años y el 67,0% de aquellos entre 6 y 12 años a fecha de estudio. Por su parte, el retraso global del desarrollo figuraba en el 25,0% de los pacientes entre 2 y 6 años, ascendiendo al 67,0% en aquellos entre 6 y 12 años, al igual que la discapacidad intelectual de las personas a partir de los 13 años (Tabla 5).

La hiperfagia con obesidad se observó en el 67,0% de aquellos entre 6 y 12 años, ascendiendo al 93,3% en las personas de 13 o más años. En este último grupo también existía información de hipogonadismo y/o alteraciones del comportamiento en el 80,0% de ellos (Tabla 5).

Tabla 5. Manifestaciones clínicas en las personas con Síndrome de Prader Willi según criterios diagnósticos de Aygun y cols. Región de Murcia, 2020.

Edad a fecha de prevalencia	Manifestaciones clínicas	Población afectada N (%)
De 0 a 2 años*	Hipotonía con succión pobre	-
Entre 2 y 6 años (n=4)	Hipotonía con historia de succión pobre	4 (100,0)
	Retraso global del desarrollo	1 (25,0)
Entre 6 y 12 años (n=3)	Historia de hipotonía con succión pobre (la hipotonía puede persistir)	2 (67,0)
	Retraso global del desarrollo	2 (67,0)
	Hiperfagia con obesidad central si no se controla	2 (67,0)
Desde los 13 años y edad adulta (n=15)	Deterioro cognitivo, generalmente discapacidad intelectual leve	10 (67,0)
	Hiperfagia con obesidad central si no se controla	14 (93,3)
	Hipogonadismo hipotalámico y/o problemas de conducta típicos (incluyendo berrinches y características obsesivo-compulsivas)	12 (80,0)

Traducido y adaptado de Gunay-Aygun *et al.* (2001)⁽¹⁶⁾

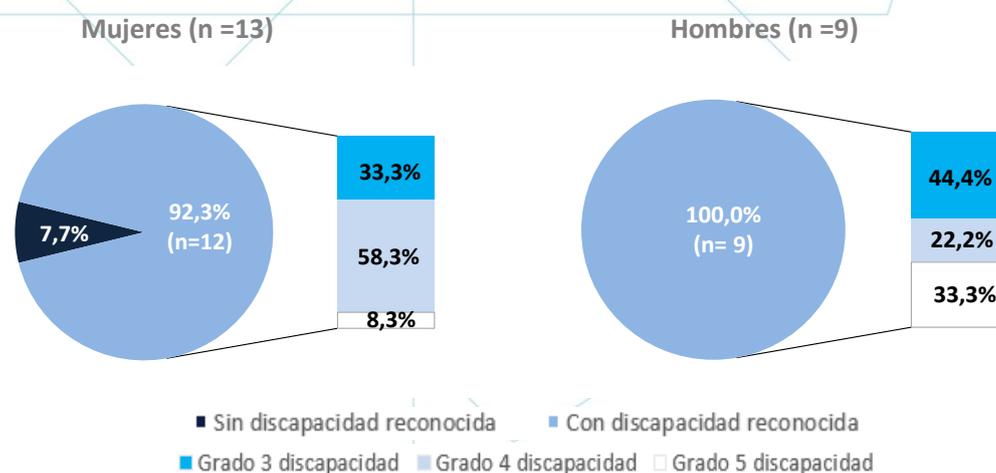
*Ninguna persona en este grupo de edad a fecha de prevalencia

Fuente: Historia clínica electrónica y SIERrm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria

3.4. Grado de discapacidad y dependencia reconocida.

Del total de casos estudiados, el 95,5% tienen reconocimiento oficial de discapacidad. De ellos, el 38,1% presentan un grado 3 (entre el 33-64%), el 42,9% un grado 4 (entre el 65-74%) y el 19,0% el grado 5 o máximo de discapacidad ($\geq 75\%$). Tal como muestra la figura 1, casi la totalidad de personas con SPW tienen reconocido algún grado de discapacidad, siendo ligeramente superior el porcentaje con grados mayores (4 y 5) en mujeres respecto a hombres, aunque éstos últimos presentan mayor proporción de personas con grado 5 de discapacidad.

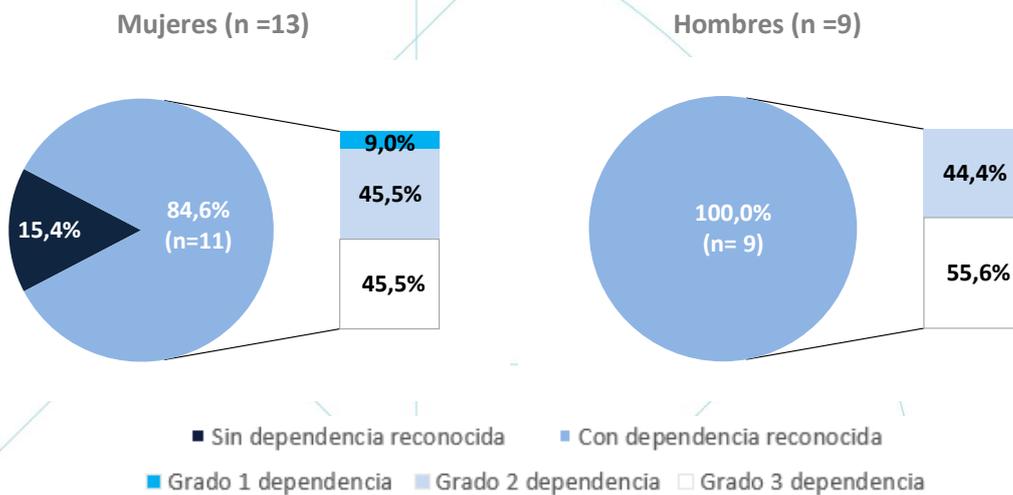
Figura 1. Porcentaje de personas con diagnóstico de Síndrome de Prader Willi con discapacidad reconocida y grado según sexo. Región de Murcia, 2020.



Fuente: SIERrm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria.

Respecto a la situación de dependencia, el 90,9% disponen de reconocimiento oficial, dentro de los cuales el 5,0% presenta un grado 1 o dependencia moderada, el 45,0% grado 2 o dependencia grave y el 50,0% grado 3 o gran dependencia. En la figura 2 se observa que es algo mayor el porcentaje de hombres con dependencia reconocida respecto a las mujeres, así como la proporción de ellos con grados 2 y 3.

Figura 2. Porcentaje de personas con diagnóstico de Síndrome de Prader Willi con dependencia reconocida y grado según sexo. Región de Murcia, 2020.



Fuente: SIERrm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria.



3.5. Fuentes de información.

Las principales fuentes que aportan información sobre Síndrome de Prader Willi se muestran en la tabla 6. Hay que señalar que un mismo caso puede ser notificado por varias fuentes (tabla 7), así como que existen otras que, aunque facilitan información de interés tales como el grado de discapacidad o bien ayudan en la validación (historia clínica electrónica), no incorporan casos sospechosos al registro.

Tabla 6. Aportación de casos por fuentes de información. Región de Murcia, 2020.

Fuente de información	Número de casos
Base de datos de Personas con Dependencia Región de Murcia (BDPD)*	20
Registro dispensación de Hormona de crecimiento (HC)	16
Registro del Conjunto Mínimo Básico de Datos Hospitalarios (CMBD)	15
Centro de Bioquímica y Genética Clínica (CBGC). HCUVA	13
Sección de Genética Médica (SGM). Servicio de Pediatría. HCUVA	10
Unidad de Neuropediatría. Hospital Virgen Arrixaca (HCUVA)	7
Registro de derivación de pacientes a otras CCAA	2
Base de datos de Personas con Discapacidad Región de Murcia	No incorpora casos, aporta discapacidad
Historia clínica electrónica	No incorpora casos, aporta información clínica

*Incorpora casos y aporta información sobre dependencia reconocida.

Fuente: SIERrm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria

El 95,5% de los casos se han aportado por más de una fuente de información, mientras que una de las personas estudiadas se ha incorporado por una sola de ellas (tabla 7).



**Tabla 7. Aportación de casos por combinaciones de fuentes de información.
Región de Murcia, 2020.**

Nº de fuentes (Nº casos)	Nombre de la fuente de información (FI)	Nº de personas
1 (1 caso)	Registro del Conjunto Mínimo Básico de Datos Hospitalarios (CMBD)	1
2 (3 casos)	BDPD y CMBD	3
3 (5 casos)	BDPD, Registro dispensación HC y CMBD	2
	BDPD, CBGC y SGM	2
	BDPD, Registro dispensación HC y SGM	1
4 (6 casos)	BDPD, Registro dispensación HC, CBGC y SGM	3
	BDPD, Registro dispensación HC, CBGC y Unidad de Neuropediatría HCUVA	1
	BDPD, Registro dispensación HC, CMBD y CBGC	1
	Registro dispensación HC, CMBD, SGM y Registro de derivación de pacientes a otras CCAA	1
5 (5 casos)	BDPD, Registro dispensación HC, CMBD, CBGC y Unidad de Neuropediatría HCUVA	3
	BDPD, Registro dispensación HC, CMBD, SGM y Unidad de Neuropediatría HCUVA	1
	BDPD, Registro dispensación HC, CMBD, CBGC y Registro de derivación de pacientes a otras CCAA	1
6 (2 casos)	BDPD, Registro dispensación HC, CMBD, CBGC, SGM y Unidad de Neuropediatría HCUVA	2

Fuente: SIERrm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria



4. Discusión

Este informe tiene como finalidad ofrecer información sobre la situación de SPW en la RM, aportando una descripción de las principales características y una aproximación a la calidad de vida de los afectados a partir de un registro de base poblacional como es el SIERrm.

A 31 de diciembre de 2020, la prevalencia de personas con la enfermedad fue de 1,46 por 100.000 habitantes, algo inferior a la referida en la literatura, que la sitúa alrededor de 2 casos por cada 100.000 personas^{2,6,14}, y dentro del rango informado por otros registros autonómicos de ER cuyas cifras oscilan entre 0,26 y 2,9 por 100.000³¹.

Respecto a su incidencia, varios autores la sitúan en 1 afectado por cada 10.000 a 30.000 nacimientos^{1-3,6,15,23-25,32}, compatible con nuestro dato de 1 nuevo diagnóstico por cada 27.445 nacidos vivos. Además, según la bibliografía no existe diferencia en la frecuencia según sexo^{8,10,12}, algo que también se observó en este trabajo, ya que la prevalencia en mujeres fue cercana a la de hombres y la incidencia muy similar entre ambos.

En cuanto a la edad media al diagnóstico, fue algo superior a lo publicado en otros trabajos, aunque la mediana, inferior a los 2 años de edad, se encuentra próxima a lo descrito previamente^{19,33}.

Referente al tipo de alteración genética, en el 50,0% de nuestra población se disponía de esta información, siendo el 81,8% de los casos por deleción paterna y el 18,2% por disomía uniparental materna, compatible con lo reportado por otros autores^{2,3,6-16}.

Por otro lado, las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron la hiperfagia, la hipotonía neonatal o el retraso global del desarrollo, aunque con valores inferiores a los aportados por otros estudios¹⁶. Estas diferencias fueron mayores para los problemas de alimentación en la infancia, rápida ganancia ponderal, facies característica, hipopigmentación, defectos en el habla y rascado. Por el contrario, otras manifestaciones como el hipogonadismo, los trastornos oculares o las crisis epilépticas mostraron valores semejantes a los publicados previamente^{16,22,34}.

Cabe tener en cuenta que algunas de las cifras presentadas pueden estar infraestimadas según la disponibilidad de dicha información en la historia clínica electrónica del paciente. Además, la frecuencia de las diferentes manifestaciones varía según aspectos como la edad, siendo ésta distinta a fecha de prevalencia entre las personas incluidas en el análisis.

Diversos estudios también han apuntado a las diferencias en la clínica según la alteración genética subyacente de los afectados. Así, en aquellos cuya enfermedad está originada por una disomía uniparental materna, son menos comunes las características faciales, la hipopigmentación, las habilidades con los rompecabezas o los problemas de comportamiento, mientras que suelen presentar mayor coeficiente intelectual y rasgos autistas o psicóticos respecto de los afectados por deleción paterna^{22,35-43}. Sin embargo, en este trabajo no se pudo abordar este punto debido al pequeño tamaño de la población de estudio.



Con respecto a la morbilidad, entre los factores que más pueden comprometer la vida de estas personas en la edad adulta se encuentra el síndrome metabólico, registrado en 7 pacientes del estudio (31,8%) cifra acorde con la bibliografía existente¹⁸. Además, el IMC medio de los casos en los que se disponía de esta información fue de 36, muy similar a otros autores^{5,18,44}, por lo que se debe seguir trabajando en este aspecto para un mejor pronóstico.

En relación al tratamiento con GH, según la información de las fuentes que aportaron los casos, se prescribió en 16 de ellos (72,7%), siendo importante para el desarrollo cognitivo como de la talla en la vida adulta de los afectados^{3,5,15,16}. Entre las causas que podemos encontrar en aquellos pacientes en los que no se administró puede figurar un desarrollo adecuado o la interrupción del tratamiento por problemas como SAHOS o escoliosis severa¹⁵. De acuerdo con lo anterior, el tratamiento de GH debe iniciarse, en caso necesario, de manera precoz y previa realización de polisomnografía¹⁵ por lo que el diagnóstico precoz de la patología es fundamental^{2,5,15,16,18}.

Por último, cómo influye la enfermedad en la calidad de vida en las personas con SPW fue también uno de los objetivos de este trabajo. Existen otras publicaciones que han empleado cuestionarios genéricos como el EQ-5D-5L, EQ-5D-Y o PedsQL^{45,46}. En este trabajo no se han utilizado instrumentos para medir la calidad de vida, sino que se ha realizado una aproximación a ésta a través del grado de discapacidad y dependencia reconocido. De hecho, otros informes han reportado que las personas con ER y mayores grados de discapacidad y dependencia presentan valores más bajos de calidad de vida⁴⁶.

Entre los resultados obtenidos, el 95,5% de los pacientes tienen reconocimiento oficial de discapacidad, cifra muy superior al 6,9% para la población general a nivel nacional, o el 10,6% en el total de la región en la última fecha para la que se dispone de datos²⁷. De igual manera, la cifra de dependencia reconocida en este informe (90,9%), está muy por encima de la dependencia que encontramos tanto a nivel nacional como a nivel regional, alrededor del 2% en ambos casos⁴⁷. Además, se observaron ligeras diferencias del grado reconocido según sexo. No obstante, conviene interpretar estos datos con cautela por aspectos como el reducido tamaño de la población estudiada o que la evolución de la enfermedad es diferente entre los pacientes a fecha de prevalencia.

No obstante, la información obtenida anteriormente pone de relieve lo descrito por diferentes autores sobre cómo la calidad de vida se encuentra fuertemente afectada por este síndrome, tanto en los pacientes como en las personas de su entorno. Por tanto, es importante un abordaje amplio de estos casos que incluya los aspectos físicos y cognitivos de estas personas, como también los psicológicos y sociales de ellos como de sus familiares.



5. Bibliografía

1. Orphanet. Síndrome de Prader Willi. [Internet]. INSERM; [Consultado 13/04/2022]. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=739
2. Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, Hokken-Koelega AC, Tauber M; speakers contributors at the Second Expert Meeting of the Comprehensive Care of Patients with PWS. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Nov;93(11):4183-97.
3. Manzardo AM, Weisensel N, Ayala S, Hossain W, Butler MG. Prader-Willi syndrome genetic subtypes and clinical neuropsychiatric diagnoses in residential care adults. *Clin Genet.* 2018 Mar;93(3):622-631.
4. Hurren BJ, Flack NA. Prader-Willi Syndrome: A spectrum of anatomical and clinical features. *Clin Anat.* 2016 Jul;29(5):590-605.
5. Grugni G, Marzullo P, Delvecchio M, Iughetti L, Licenziati MR, Osimani S, et al; Genetic Obesity Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology (ISPED). Stimulated GH levels during the transition phase in Prader-Willi syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2021 Jul;44(7):1465-1474.
6. Lioni T, Reid SM, White SM, Rowell MM. A population-based profile of 160 Australians with Prader-Willi syndrome: trends in diagnosis, birth prevalence and birth characteristics. *Am J Med Genet A.* 2015 Feb;167A(2):371-8.
7. Lo ST, Collin PJ, Hokken-Koelega AC. Psychiatric disorders in children with Prader-Willi syndrome-Results of a 2-year longitudinal study. *Am J Med Genet A.* 2015 May;167A(5):983-91.
8. Bellis SA, Kuhn I, Adams S, Mullarkey L, Holland A. The consequences of hyperphagia in people with Prader-Willi Syndrome: A systematic review of studies of morbidity and mortality. *Eur J Med Genet.* 2022 Jan;65(1):104379.
9. Crinò A, Di Giorgio G, Livieri C, Grugni G, Beccaria L, Bosio L, et al; Genetic Obesity Study Group; Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology. A survey on Prader-Willi syndrome in the Italian population: prevalence of historical and clinical signs. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2009 Oct;22(10):883-93.
10. Butler MG, Miller JL, Forster JL. Prader-Willi Syndrome - Clinical Genetics, Diagnosis and Treatment Approaches: An Update. *Curr Pediatr Rev.* 2019;15(4):207-244.
11. Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J Endocrinol Invest.* 2015 Dec;38(12):1249-63.
12. Butler MG, Manzardo AM, Forster JL. Prader-Willi Syndrome: Clinical Genetics and Diagnostic Aspects with Treatment Approaches. *Curr Pediatr Rev.* 2016;12(2):136-66.
13. Couper R. Prader-Willi syndrome. *J Paediatr Child Health.* 1999 Aug;35(4):331-4.
14. OMIM: Síndrome de Prader Willi. [Internet]. [Consultado 13/04/2022]. Disponible en: <https://www.omim.org/entry/176270>
15. Gabau E, Aguilera C, Baena N, Ruiz A, Guitart M. Enfermedades por alteración de la impronta genética. Síndrome de Prader-Willi y de Angelman. *Pediatr Integral* 2019; XXIII (5): 249–257.
16. 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 Nov;108(5):E92.
17. Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY, Greenberg F. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics.* 1993 Feb;91(2):398-402.



18. Grugni G, Fanolla A, Lupi F, Longhi S, Saezza A, Sartorio A, Radetti G. Parameters of Glucose Homeostasis in the Recognition of the Metabolic Syndrome in Young Adults with Prader-Willi Syndrome. *J Clin Med*. 2021 Nov 29;10(23):5635.
19. Dong GQ, Su YY, Qiu XY, Lu XY, Li JX, Huang M, Luo XP. [Clinical screening and genetic diagnosis for Prader-Willi syndrome]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2020 Sep;22(9):1001-1006.
20. Duis J, van Wattum PJ, Scheimann A, Salehi P, Brokamp E, Fairbrother L, et al. A multidisciplinary approach to the clinical management of Prader-Willi syndrome. *Mol Genet Genomic Med*. 2019 Mar;7(3):e514.
21. 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.
22. Driscoll DJ, Miller JL, Schwartz S, Cassidy SB. Prader-Willi Syndrome. 1998 Oct 6 [updated 2017 Dec 14]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Mirzaa GM, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022.
23. Butler MG, Manzardo AM, Heinemann J, Loker C, Loker J. Causes of death in Prader-Willi syndrome: Prader-Willi Syndrome Association (USA) 40-year mortality survey. *Genet Med*. 2017 Jun;19(6):635-642.
24. 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(1):24-30.
25. Pacoricona Alfaro DL, Lemoine P, Ehlinger V, Molinas C, Diene G, Valette M, Pinto G, Coupaye M, Poitou-Bernert C, Thuilleaux D, Arnaud C, Tauber M. Causes of death in Prader-Willi syndrome: lessons from 11 years' experience of a national reference center. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Nov 4;14(1):238.
26. Real Decreto 1971/1999, de 23 de diciembre, de procedimiento para el reconocimiento, declaración y calificación del grado de discapacidad (BOE nº 22, de 26/01/2000).
27. IMSERSO. Base Estatal de Datos de Personas con Valoración del Grado de Discapacidad (Informe a 31/12/2019). [Internet]. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Madrid. 7 de julio de 2021. [Consultado 13/04/2022]. Disponible en: https://www.imserso.es/InterPresent1/groups/imserso/documents/binario/bdepcd_2019.pdf
28. Ley 39/2006, de 14 de diciembre, de Promoción de la Autonomía Personal y Atención a las personas en situación de dependencia (BOE núm. 299, de 15/12/2006).
29. Padrón Municipal de Habitantes 2021 [Internet]. Centro Regional de Estadística de Murcia (CREM). [Consultado 13/04/2022]. Disponible en: https://econet.carm.es/web/crem/inicio/-/crem/sicrem/PU_padron/Indice9.html
30. Evolución de los nacimientos según tipo y sexo del nacido [Internet]. Centro Regional de Estadística de Murcia (CREM). [Consultado 13/04/2022]. Disponible en: https://econet.carm.es/web/crem/inicio/-/crem/sicrem/PU_nacimientos/series/sec10.html
31. Informe ReeR 2021. Situación de las Enfermedades Raras en 2010-2018. [Internet]. Ministerio de Sanidad. Madrid. 10 de septiembre de 2021. [Consultado 13/04/2022]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/Informe_reer_reducido_2021.pdf
32. Prevalencia de las enfermedades raras: Datos bibliográficos, Informes Periódicos de Orphanet. Serie Enfermedades Raras, Enero 2022, Número 1: Listado por orden alfabético de enfermedades o grupo de enfermedades. [Consultado 13/04/2022]. Disponible en: https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/Prevalencia_de_las_enfermedades_raras_por_orden_alfabetico.pdf



33. Royo Pérez D, Monge Galindo L, López Pisón J, Pérez Delgado R, Lafuente Hidalgo M, Peña Segura JL, et al. Síndromes de Prader-Willi y de Angelman. Experiencia de 21 años [Prader-Willi and Angelman syndromes: 21 years of experience]. *An Pediatr (Barc)*. 2012 Sep;77(3):151-7.
34. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Med*. 2012 Jan;14(1):10-26.
35. Dykens EM. Are jigsaw puzzle skills 'spared' in persons with Prader-Willi syndrome? *J Child Psychol Psychiatry*. 2002;43:343-52.
36. 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.
37. Roof E, Stone W, MacLean W, Feurer ID, Thompson T, Butler MG. Intellectual characteristics of Prader-Willi syndrome: comparison of genetic subtypes. *J Intellect Disabil Res*. 2000;44:25-30.
38. Hartley SL, Maclean WE Jr, Butler MG, Zarcone J, Thompson T. Maladaptive behaviors and risk factors among the genetic subtypes of Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A*. 2005;136:140-5.
39. Holland AJ, Whittington JE, Butler J, Webb T, Boer H, Clarke D. Behavioural phenotypes associated with specific genetic disorders: evidence from a population-based study of people with Prader-Willi syndrome. *Psychol Med*. 2003;33:141-53.
40. Yang L, Zhan GD, Ding JJ, Wang HJ, Ma D, Huang GY, Zhou WH. Psychiatric illness and intellectual disability in the Prader-Willi syndrome with different molecular defects—a meta analysis. *PLoS One*. 2013;8:e72640.
41. Veltman MW, Thompson RJ, Roberts SE, Thomas NS, Whittington J, Bolton PF. Prader-Willi syndrome—a study comparing deletion and uniparental disomy cases with reference to autism spectrum disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2004;13:42-50.
42. Whittington J, Holland A, Webb T, Butler J, Clarke D, Boer H. Cognitive abilities and genotype in a population-based sample of people with Prader-Willi syndrome. *J Intellect Disabil Res*. 2004b;48:172-87.
43. Descheemaeker MJ, Govers V, Vermeulen P, Fryns JP. Pervasive developmental disorders in Prader-Willi syndrome: the Leuven experience in 59 subjects and controls. *Am J Med Genet A*. 2006;140:1136-42.
44. Höybye C, Hilding A, Jacobsson H, Thorén M. Metabolic profile and body composition in adults with Prader-Willi syndrome and severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Aug;87(8):3590-7.
45. Meade C, Martin R, McCrann A, Lyons J, Meehan J, Hoey H, Roche E. Prader-Willi Syndrome in children: Quality of life and caregiver burden. *Acta Paediatr*. 2021 May;110(5):1665-1670.
46. IMSERSO. Los costes socioeconómicos y la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con enfermedades raras en España. Año 2012. Proyecto de IMSERSO nº 167/10. [Internet]. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid. [Consultado 13/04/2022]. Disponible en: https://obser.enfermedades-raras.org/wp-content/uploads/2018/12/los_costes_socioeconomicos_y_la_calidad_de_vida.pdf
47. IMSERSO. Análisis explicativo de las estadísticas mensuales del sistema para la autonomía y atención a la dependencia. Situación a 31 de enero de 2019. [Internet]. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid. [Consultado 20/08/2021]. Disponible en: https://www.imserso.es/InterPresent2/groups/imserso/documents/binario/estsisaad_compl201912_31.pdf