

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Universitat Autònoma de Barcelona

**DEPARTAMENT DE PEDIATRIA, OBSTETRÍCIA I GINECOLOGIA,
MEDICINA PREVENTIVA I SALUT PÚBLICA**

Programa de Doctorado:

Pediatría, Obstetricia y Ginecología

Tesis Doctoral:

Hipercoagulabilidad en el síndrome de Prader-Willi

Doctoranda:

Griselda Vallès Cardona

Directora y Tutora:

Dra. Raquel Corripio Collado

A mi marido, por abrazar mi imperfección.

A mis hijos por enseñarme el verdadero valor de las cosas.

Y a mis padres, por dármele todo.

ÍNDICE

ÍNDICE	3
ÍNDICE DE TABLAS.....	7
ÍNDICE DE FIGURAS	9
AGRADECIMIENTOS	11
ABREVIATURAS	15
INTRODUCCIÓN	21
1) Epidemiología	23
2) Genética	24
a. Diagnóstico genético	30
3) Características clínicas de la enfermedad	33
a. Fisiopatología: La disfunción hipotalámica como base de la enfermedad.....	34
b. Etapas y fases nutricionales	36
c. Hipogonadismo.....	40
d. Talla baja y déficit de GH	42
e. Otros trastornos endocrinológicos.....	45
• Hipotiroidismo de origen central:	45
• Insuficiencia suprarrenal central:	45
f. Trastornos psiquiátricos y cognitivo-conductuales	46
g. Otras patologías y clínica asociada (3)	48
• Trastornos del sueño:	48
• Estrabismo (60-70%):	50
• Manifestaciones musculoesqueléticas:	50
• Infecciones respiratorias recurrentes (hasta el 50%)	51
• Epilepsia:	52
• Trastornos en la termorregulación.	52
• Aumento de la tolerancia al dolor	52
• Rascado cutáneo o “ <i>skin picking</i> ”:	53
• Edema crónico de extremidades inferiores:	54
• Trastornos del esmalte dental:	54
• Hipopigmentación:	54
4) La obesidad en el SPW	55
a. Alteración de los mecanismos de saciedad	55
b. Disminución del gasto energético basal.....	59
c. Diabetes.....	59
d. Prevención de la obesidad y manejo	61
e. Tratamiento de la hiperfagia y obesidad. Ensayos clínicos	63
5) Tratamiento con GH	66
a. Efectos en la talla final.....	67

b.	Efectos en composición corporal, tono y fuerza (92)	68
c.	Efectos a nivel de desarrollo psicomotor y función cognitiva (188)	69
d.	Otros efectos	70
e.	Tratamiento con GH en adultos	70
f.	Efectos adversos y contraindicaciones	71
g.	Episodios fatales	72
6)	Morbimortalidad en pacientes con SPW	73
7)	Trombosis en SPW	77
a.	Ensayo clínico con eventos trombóticos fatales	78
b.	Evidencias sobre posible trastorno de coagulación en SPW	79
HIPÓTESIS		83
OBJETIVOS		87
1)	Objetivo principal:	89
2)	Objetivos secundarios:	89
MATERIAL Y MÉTODOS		91
1)	Diseño del estudio:	93
a.	Casos:	93
b.	Controles:	93
2)	Reclutamiento. Consentimiento informado	94
3)	Evaluación de los pacientes. Variables	94
a.	Variables demográficas	94
b.	Anamnesis	94
c.	Medidas antropométricas	95
d.	Estudios analíticos	96
4)	Análisis estadístico:	99
RESULTADOS		101
1.	Características demográficas y antropométricas de la población estudiada	103
a.	Datos demográficos: Edad	105
b.	Datos demográficos: Sexo	106
c.	Datos demográficos: Etnia	106
d.	Datos demográficos: Diagnóstico	107
•	Diagnóstico genético	107
•	Edad al diagnóstico	108
e.	Datos antropométricos de la población adulta con SPW. Peso, talla e IMC	109
f.	Datos antropométricos de la población pediátrica con SPW. Peso, talla e IMC	111
g.	Tratamiento con GH	112
•	Edad de inicio del tratamiento con GH	112
h.	Comorbilidades	114
•	Hipogonadismo	114
•	HTA	115
•	Diabetes	115
•	Dislipemia	115

•SAOS	116
•Status basal de vitamina D	117
•Otras comorbilidades asociadas a SPW	118
•Otra enfermedad concomitante	119
•Trombosis	119
i. Otros tratamientos recibidos.....	119
j. Características familiares	120
2) Estudios de coagulación	121
a. Hemograma.....	123
b. Grupo sanguíneo.....	124
c. Estudio de hemostasia básica y trombofilia convencional	126
•TP, TTPa y TT	126
•Fibrinógeno	126
•Dímero D	127
•Anticoagulantes naturales: proteína C, proteína S y antitrombina III	128
•Mutación factor V de Leiden y mutación del gen II: G20210A de la protrombina	128
•Anticuerpos antifosfolípidicos	130
•Vitamina B12, ácido fólico y homocisteína	132
•Estudio del factor VIII	133
•Estudio del factor von Willebrand	133
d. Estudio PFA (Platelet Function Analyser)	135
e. Tromboelastograma (TEG ®).....	136
f. Test de generación de trombina.....	139
DISCUSIÓN	141
1) Características epidemiológicas.....	143
2) Características antropométricas y características basales	146
3) Estudios de coagulación	153
CONCLUSIONES	171
BIBLIOGRAFIA	177
ANEXOS	201
Anexo I: Aprobación del Comité Ética.....	201
Anexo II. Hoja informativa a los sujetos	203
Anexo III: Hoja de consentimiento del representante legal del participante	207
Anexo IV. Artículo científico enviado para su publicación	209

ÍNDICE DE TABLAS

– Tabla 1: Principales diferencias clínicas en SPW según mecanismo de herencia principal.....	29
– Tabla 2: Criterios diagnósticos de consenso del SPW y criterios revisados para indicar el estudio genético en aquellos pacientes con sospecha diagnóstica de SPW.....	39
– Tabla 3: Fases nutricionales en el SPW.....	40
– Tabla 4: Clasificación de la obesidad según la OMS y la SEEDO en función del IMC	95
– Tabla 5: Características de los pacientes con SPW.....	104
– Tabla 6: Características analíticas basales de los pacientes.....	104
– Tabla 7: Datos demográficos de apareamiento de la población de estudio.....	105
– Tabla 8: Otra medicación concomitante	120
– Tabla 9: Valores medios de hemograma de los pacientes con SPW.....	121
– Tabla 10: Estudio de hemostasia y trombofilia en la población de estudio.....	122
– Tabla 11: Comparativa anticuerpos antifosfolipícos entre pacientes con SPW y controles.....	132
– Tabla 12: Resultados de PFA en la población de estudio.....	135
– Tabla 13: Resultados de los parámetros del TEG en pacientes con SPW.....	136
– Tabla 14: Resultados de los TGT en pacientes con SPW.....	139

ÍNDICE DE FIGURAS

– Figura 1: Región 15q11.2-13 del cromosoma 15	27
– Figura 2: Algoritmo diagnóstico basal en caso de sospecha clínica de SPW	32
– Figura 3: Fenotipo facial característico	33
– Figura 4: Principales trastornos de los pacientes con SPW atribuidos a la disfunción hipotalámica	34
– Figura 5: Fotos de pacientes afectos de SPW con características faciales características	37
– Figura 6: Obesidad en SPW. Balance entre ingesta calórica y gasto energético..	55
– Figura 7: Mecanismos de regulación de la ingesta.....	58
– Figura 8: Alteraciones metabólicas en SPW	61
– Figura 9: Fármacos en desarrollo actualmente en SPW	64
– Figura 10: Mecanismos de acción de los distintos fármacos contra la hiperfagia en SPW	65
– Figura 11: Distribución por edad de los pacientes con SPW	105
– Figura 12: Distribución por sexo de los pacientes incluidos en el estudio	106
– Figura 13: Representación de los pacientes con SPW por grupo étnico	106
– Figura 14: Distribución según alteración genética	107
– Figura 15: Etapa nutricional al diagnóstico	108
– Figura 16: Distribución por IMC (y grado de obesidad) en SPW adultos	110
– Figura 17: Relación entre obesidad y GH en la población adulta estudiada	110
– Figura 18: Z-score de peso en la población pediátrica SPW	111
– Figura 19: Z-score de talla en la población pediátrica SPW	111
– Figura 20: Distribución por IMC (en SDS) en los menores con SPW	112
– Figura 21: Edad de inicio de GH en la población SPW	113
– Figura 22: Frecuencia de comorbilidades asociadas	114
– Figura 23: Pacientes con SPW y dislipemia de algún tipo	116
– Figura 24: Proporción de pacientes con SAOS	117
– Figura 25: Status de vitamina D de la población con SPW de estudio	118
– Figura 26: Distribución según grupo sanguíneo	124

– Figura 27: Comparación del grupo sanguíneo ABO entre la población pediátrica con SPW y la población control	125
– Figura 28: Comparación del grupo sanguíneo ABO entre la población pediátrica con SPW y la población control	125
– Figura 29: Comparación del fibrinógeno en población pediátrica con SPW (caso) y población control	126
– Figura 30: Dímero D en población pediátrica con SPW y grupo control	127
– Figura 31: Dímero D en población adulta con SPW y grupo control	127
– Figura 32: Mutación factor V población pediátrica	129
– Figura 33: Mutación factor V población adulta	129
– Figura 34: Mutación factor II en población adulta	130
– Figura 35: Mutación factor II en población pediátrica	130
– Figura 36: Comparativa FvW: Ag en población pediátrica con SPW y población control	134
– Figura 37: Comparativa FvW: Ag en población adulta con SPW y población control.....	135
– Figura 38: Proporción de pacientes en función del número de parámetros alterados en el TEG	138
– Figura 39: Imagen de un paciente con SPW y TEG hipercoagulable	138
– Figura 40: Curva del TGT de unos de los pacientes del estudio	140

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría expresar mi más sincero agradecimiento a mi tutora y amiga Raquel Corripio. Sin ella esto no hubiera sido posible, hubiera tirado la toalla una y mil veces sin pensarlo. Por aguantar lo inaguantable, y recordarme que la vida es esto: continuar. A Pepi, por darme esta oportunidad, y tener siempre la puerta abierta.

A Judith, que me ha hecho volver a dimensionar el sentido de la amistad, por su compañía y esos desayunos que dan aire. A Paula, por creer en mí y crearme una necesidad: leer sin parar.

Doy gracias a toda mi familia por estar. Por no entender en general en que consiste esto de investigar, pero sin juzgar. A mis hijos Emma, Silvia, Sara y Gerard por su inestimable compañía, su capacidad para distraerme en los momentos más duros y hacerme reír y llorar a partes iguales. A mi marido Rubén, por su silencio, sus noches de espera y las horas muertas sin mí. Por demostrar día a día por qué el camino que recorremos sigue siendo una elección.

A Edgar, por enseñarme tanto con tu ausencia. Por el amor incondicional hacia mi marido y mis hijos sin pedírtelo. Ojalá hubieras estado aquí durante estos tres últimos largos años de dolor sin ti. Te echamos de menos.

Además, me gustaría agradecer a todos los profesionales que me han acompañado y me han asesorado, ayudado y escuchado y muy especialmente a Noèlia Villalta. Por contestar en horas intempestivas y siempre amable y comprensiva. Y por supuesto a todo el equipo del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

A Granada y a Montse por hacerlo todo fácil y ayudarme siempre. Por recordarme a menudo por qué decidí dedicarme a la hematología.

A mis residentes, por tener paciencia y admirar mi trabajo. A Montse y Magda, sin vosotras esto no sería posible.

Y a esas madres de Sabadell que me han cuidado y me han ayudado durante meses, y que siguen haciéndolo.

ABREVIATURAS

- ACTH: corticotropina u hormona adrenocorticotropa
- ADE: amplitud de distribución eritrocitaria
- ADP: adenosina difosfato
- aFL: anticuerpos antifosfolípidicos
- AgRP: *agouti-related peptide*
- ALT: Alanina aminotransferasa
- AS: síndrome de Angelman
- AST: Aspartato aminotransferasa.
- AVC: accidente vascular cerebral
- BP1, BP2, BP3, BP4 y BP5: *breakpoint 1,2,3,4 o 5* (o punto de ruptura cromosómico)
- CI: cociente intelectual
- CID: coagulación intravascular diseminada
- DCCR: diazoxid choline extended-release (diazòxid- colina d'alliberació retardada).
- dL: decilitro
- DM: diabetes mellitus
- DM: diabetes mellitus tipo 1
- DM2: diabetes mellitus tipo 2
- DNA: Ácido desoxirribonucleico
- DUM: disomía uniparental materna
- EEG: Electroencefalograma
- EMA: *European Medicines Agency* (agencia europea del medicamento)
- ETP: Endogenous Thrombin Potential
- FDA: *Food and Drug Administration* (USA)

- FISH: hibridación fluorescente *in situ*
- fL: femtolitro
- FvW: Ag: Ag del factor de von Willebrand
- FSH: hormona folículo estimulante
- g: gramos
- GH: *Growth Hormone* (hormona de crecimiento)
- GHR: Receptor de Hormona de crecimiento
- GHRH: *Growth Hormone Releasing Hormone* (hormona liberadora de GH)
- HDL: *high density lipoproteins* (lipoproteínas de alta densidad)
- HDLc: colesterol tipo HDL
- IAM: infarto agudo de miocardio
- IC: *imprinting center*
- IGF-1: *insulin growth factor 1*
- IQR: rango intercuartílico
- IMC: Índice de masa corporal
- ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina
- LCR: Líquido Cefalorraquídeo
- LDL: *low density lipoproteins* (lipoproteínas de baja densidad)
- LDLc: colesterol tipo LDL
- LH: hormona luteinizante
- Mb: megabases
- MCHR1: *melanin concentrating hormone receptor 1*
- mL: microlitro
- MetAP-2: metionina aminopeptidasa tipo II

- mL: mililitro
- MLPA: *Multiplex Ligation dependent Probe Amplification*
- mm³: milímetro cúbico
- MS-MLPA: *Metilation Specific MLPA*
- MS-PCR: *Metilation Specific PCR (quantitative polymerase chain reaction)*
- MTHFR: metileno tetrahidrofolato reductasa
- ng: nanogramo
- nM: nanoMol
- OMS: organización mundial de la salud
- PCR: proteína C reactiva
- PFA: *Platelet Function Analyser*
- pg: picogramo
- PP: polipéptido pancreático
- REM: Rapid Eye Movement
- SA: síndrome de Angelman
- SAF: síndrome antifosfolipídico
- SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño
- SDS: standard deviation score (desviación estándar)
- SEEDO: Sociedad Española para el Estudio De la Obesidad
- SNC: sistema nervioso central
- SNP: *single nucleotide polymorphisms*
- SPW: Síndrome de Prader-Willi
- TAS2R: *bitter taste receptor*
- TEA: Trastorno del espectro autista

- TEP: tromboembolismo pulmonar
- THS: terapia hormonal sustitutiva
- TM: trombomodulina
- TOC: trastorno obsesivo compulsivo
- TP: tiempo de protrombina
- TT: tiempo de trombina
- TTPa: Tiempo de tromboplastina parcial activada
- TVP: trombosis venosa profunda
- UEC: Unidad de experticia clínica
- VCM: volumen corpuscular medio
- VPM: volumen plaquetar medio
- vs: *versus*

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Prader-Willi (SPW) (OMIM# 176270) (ORPHA:739) es una enfermedad genética y multisistémica descrita por primera vez en 1956 por Prader, Labhart y Willi (1), aunque no fue hasta 1981 que se relacionó definitivamente con el cromosoma 15 (2).

Inicialmente se describió como un conjunto de síntomas caracterizado por sobrepeso, talla baja, discapacidad intelectual e hipotonía neonatal con criptorquidia en el caso de los varones (1).

Clásicamente, se describen diferentes etapas evolutivas atribuidas a una disfunción hipotalámica y, que en su conjunto, condicionan una obesidad mórbida precoz (3). Asimismo, presentan talla baja, dimorfismo facial característico con estrechamiento biparietal y ojos almendrados, hipogonadismo, trastornos del neurodesarrollo y discapacidad intelectual junto con trastornos del comportamiento y psiquiátricos.

Además, es la causa sindrómica y genética más frecuente de obesidad, lo que condiciona una morbilidad y mortalidad precoz con una esperanza de vida disminuida, tal y como se ha ido observando en los últimos años con la publicación de grandes estudios de mortalidad llevados a cabo en distintos países (4,5).

1) Epidemiología

Se trata de una enfermedad minoritaria, con una prevalencia reportada entre 1 de cada 10000-50000 recién nacidos vivos por año (6–12). Esta variabilidad en la prevalencia observada en las diferentes publicaciones parece estar relacionada con el hecho de que en los estudios más antiguos se usaban los criterios diagnósticos clínicos de Holm *et al* (13), aceptados internacionalmente

y publicados en el año 1993 para definir la enfermedad. En el período neonatal y primera infancia, sólo la hipotonía como criterio mayor está presente en el 100% de los pacientes y los trastornos de la alimentación en el 95%, por lo que se estima que gran parte de los pacientes podrían pasar desapercibidos hasta etapas posteriores de la enfermedad. En cambio, en pacientes obesos, probablemente habría un sobrediagnóstico (3). Actualmente, la disponibilidad de los estudios genéticos permite descartar el SPW en cualquier neonato con hipotonía, estimando la prevalencia del SPW entre los niños con hipotonía de alrededor del 10% (14). Por otro lado, dada la diversidad fenotípica, hoy en día no se acepta un diagnóstico de SPW sin alteración en el patrón de metilación característico de la región del cromosoma 15q11.2-13.

La ratio por sexos es próxima a 1:1 en la mayoría de series que engloban pacientes de todas las edades (10,15,16).

Existe una sobrerrepresentación de pacientes con SPW en población caucásica, aunque está descrito en todos los grupos étnicos (17).

En el mundo hay unas 350.000 personas diagnosticadas, aunque se estima que puede haber hasta 500.000 personas afectas de SPW (18).

2) Genética

El SPW es una enfermedad determinada genéticamente en la que existe un defecto en el cromosoma 15 por alteración en el mecanismo de la impronta o *imprinting*. Afecta una región genómica de unas 5-6 Mb en la parte proximal del brazo largo del cromosoma 15 (15q11.2-13), y se desarrolla ante una pérdida de la expresión del alelo paterno. Esta región del cromosoma 15 contiene un clúster

de genes con expresión diferencial en función de la herencia paterna o materna, controlado por el centro de la impronta o *imprinting center*.

Fue la primera enfermedad descrita por alteración del mecanismo de la impronta, llevando a la observación de que una alteración en el mismo locus, pero por ausencia del alelo materno, daba lugar a una entidad clínica distinta (síndrome de Angelman (SA)) (19). El SA se caracteriza por un trastorno del desarrollo con incapacidad intelectual y trastorno del lenguaje grave, ataxia, hiperactividad, epilepsia de difícil manejo y risa excesiva e inapropiada (20).

Poco después de relacionar el SPW con el cromosoma 15, en 1983 ya se propuso el cromosoma paterno como el origen de la enfermedad (21).

En condiciones normales, los genes de esta región (cerca del centrómero) del cromosoma 15 heredados del padre se encuentran activos, mientras que los heredados de la madre se encuentran silenciados y no se expresan gracias a factores epigenéticos (patrón de metilación de DNA, modificación mediante histonas, cambio conformacional de la cromatina) a pesar de tener la misma secuencia del DNA (3). La mayor parte de los casos ocurren de forma esporádica (16) y no hay un incremento de casos relacionados con las técnicas de reproducción asistida como ocurre en otras enfermedades asociadas a alteración del mecanismo de impronta (22).

Los tres tipos de alteraciones genéticas más frecuentes en el SPW son (3):

- Deleción de la parte proximal del brazo largo del cromosoma 15 (15q11.2-13) heredado del padre, con una frecuencia aproximada del 65-75%. Es el mecanismo genético predominante. La mayor parte de las deleciones afectan uno de los dos puntos de ruptura proximal (deleción tipo I (30-40%) y deleción tipo II (60-70%)); el punto de ruptura distal suele ser

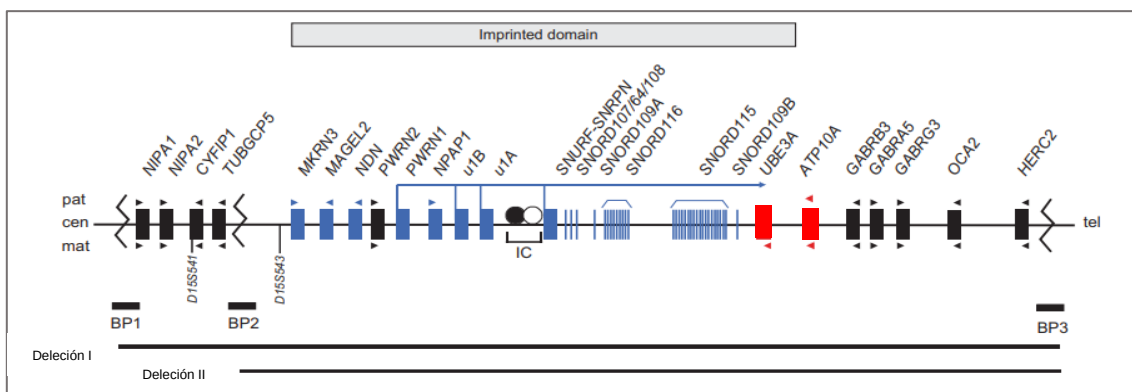
menos común, y en general tienen lugar por una mutación *de novo* (**Figura 1**). Estos puntos de ruptura están próximos a secuencias repetitivas que confieren inestabilidad genómica y, por tanto, “facilidad” para esta delección cromosómica (20).

- Disomía uniparental materna (DUM): En este caso hay dos cromosomas 15 heredados de la madre y ninguno procedente del padre (ésta fue la primera enfermedad genética descrita por este mecanismo de herencia (23)). Corresponde al 20-30% de los casos. Este tipo genético parece que está aumentando según lo descrito por Whittington *et al* (24), Lioni *et al* (12) y Butler *et al* (25) con el aumento de la edad materna (y con la edad, el aumento en los errores de la disyunción meiótica). La DUM tiene lugar por errores en la mitosis o meiosis y la mayoría tienen lugar ante la no-disyunción meiótica y la teoría del “*trisomy 15 rescue*”, donde se descartaría el cromosoma paterno heredado en una célula en desarrollo con tres cromosomas, aunque no es el único mecanismo (26). Dentro de la DUM, se han identificado mediante análisis del polimorfismo del DNA (SNP microarrays) tres subtipos según la llamada pérdida de heterocigosidad: heterodisomía, isodisomía segmentaria e isodisomía total, en función de qué cantidad de información genética ha podido intercambiarse durante la meiosis (25).
- Alteraciones en el centro de la impronta (ya sean heredadas por microdeleciones en el padre (15%) o por mutaciones epigenéticas (85%)) que corresponderían al 1-3% de todos los casos de SPW. En el caso en que no hay una delección, suele haber un fallo en la reactivación de los

genes con impronta del padre (heredados de su madre, es decir, la abuela paterna) (27).

Otro mecanismo menos frecuente correspondería a las translocaciones cromosómicas robertsonianas (28,29) e inversiones cromosómicas (30).

Figura 1: Región 15q11.2-13 del cromosoma 15



pat: paterno; mat: materno; cen: centrómero, tel: telómero. Adaptado de Beygo *et al.* (26)
Se indican los principales genes conocidos en la región 15q11.2-13 del cromosoma 15, así como los puntos de ruptura clásicos y los dos tipos de deleción que originan.

Debido al mecanismo de herencia por defecto de impronta, no es una enfermedad monogénica, sino que es una enfermedad por afectación de varios genes de forma contigua (pérdida de expresión de varios genes a la vez) (31) y la expresión puede ser variable según la zona afecta de la región 15q11.2-q13 (3). Esta región puede dividirse en unas 4 zonas distintas según los puntos de ruptura más habituales (3,32): **(Figura 1)**

- Zona proximal (centromérica) entre BP1 y BP2. No hay impronta. Contiene 4 genes heredados de ambos padres (NIPA1, NIPA2, CYF1P1, GCP5). Estos cuatro genes están intactos en la deleción tipo II.
- Zona PWS de expresión únicamente paterna (impronta). Contiene 5 genes codificantes (MKRN, MAGEL2, NECDIN y el gen bicistrónico SNURF-SNRPN), el gen C15orf2 que es de expresión bialélica en testes,

pero únicamente paterno en el SNC, un clúster de genes de RNA nucleolar (snoRNAs), entre ellos SNORD-116 (33), y varios transcritos antisentido. La zona PWS contiene el centro de la impronta próximo a SNURF-SNRPN.

- Zona AS de expresión únicamente materna (impronta). Contiene dos genes: gen UBE3A y gen ATP10A.
- Zona distal. No hay impronta. Contiene el BP3 (punto de ruptura distal más frecuente). En esta zona hay un clúster de genes de receptores GABA, el gen OCA2 (albinismo oculocutáneo) y HERC2. Tras esta zona hay los BP4 y BP5 teloméricos de las deleciones atípicas (hasta un 8% de las deleciones) (34).

Dado que es una enfermedad por afectación de varios genes contiguos, a grandes rasgos y, a modo de ejemplo, en función del gen afecto (tipo de deleción) puede haber una clínica distinta. Aun así, ningún gen por sí solo justifica la clínica del SPW (20). Mutaciones en algunos genes de la región crítica PWS pueden dar fenotipos atípicos con algunas características propias. Por ejemplo, la afectación de MAGEL2, cuya proteína se encuentra en hipotálamo y otras zonas del SNC, se ha relacionado con alteraciones tipo TEA. La afectación de MKRN3, que da lugar a las makorinas implicadas en regulación hormonal, por falta de función se ha relacionado con pubertad precoz (contrario al fenotipo clásico de SPW que asocia hipogonadismo y retraso puberal) (35). La afectación tanto de SNURF-SNRPN como de SNORD-116 en cualquier deleción (aunque sea muy pequeña y restrictiva) parece que da lugar a un fenotipo más completo y grave o clásico (33). En cambio, deleciones más o menos largas no afectarían tanto a la gravedad del fenotipo (36).

La importancia de conocer el mecanismo de herencia genética es grande dado que el fenotipo puede ser distinto, y el consejo genético varía puesto que el índice de recurrencias es del 1% en el caso de deleciones y DUM y de hasta el 50% en el caso de defectos en el centro de la impronta (o del 100% en el caso de las traslocaciones robertsonianas en la madre). Asimismo, en los casos de DUM con pérdida de heterocigosidad, existe el riesgo teórico de presentar un aumento de patología recesiva asociado al fenotipo SPW (17).

Aunque no hay ninguna manifestación clínica exclusiva de un subtipo genético concreto, algunas características del SPW predominan en un genotipo u otro como es el caso de: hipopigmentación y fenotipo facial clásico más frecuente en las deleciones (37,38) o TEA y psicosis más frecuente en la DUM. Los pacientes con DUM presentan trastornos cognitivos más leves. Del mismo modo también habría diferencias entre los dos tipos de deleciones, en función de la región afectada, siendo la deleción tipo I más grave en cuanto a fenotipo (

Tabla 1).

Tabla 1: Principales diferencias clínicas en SPW según mecanismo de herencia principal (35,37–39)

DELECIÓN	DUM
Peso al nacer inferior	Parto postérmino más frecuente
Más dificultades para la alimentación en período neonatal	Edad materna y paterna superior
Más trastornos del habla y lenguaje	Fenotipo facial menos característico
Hipopigmentación más frecuente	CI verbal superior
Más autolesiones y comportamiento compulsivo	Menos trastornos comportamiento (skin picking, etc.)
Aumento del umbral del dolor	Más psicosis y TEA
Convulsiones 6 veces más frecuentes	

En la tabla 1 se comparan las diferencias fenotípicas principales entre los pacientes con SPW con deleción (ya sea tipo I o II) con los pacientes con SPW con DUM.

a. Diagnóstico genético

Actualmente el pilar diagnóstico de la enfermedad son los test genéticos. La secuencia diagnóstica ha ido cambiando con los años y, además, depende en gran medida de la disponibilidad de cada centro.

A grandes rasgos la secuencia diagnóstica será la siguiente (26): (**Figura 2**)

1) En todos los casos se inicia con un test de metilación del DNA (con lo que se diagnostican hasta el 99% de los pacientes). No precisa analítica de los padres para el diagnóstico. La diferencia en el patrón de metilación de la región 15q11.2-q13 en el paciente permite diferenciar entre los cromosomas heredados sólo por vía paterna, sólo materna o biparentales. Los pacientes con SPW muestran sólo el patrón de metilación materna. Todos estos estudios se realizan en linfocitos de sangre periférica (40).

a. Actualmente suele realizarse un **MS-MLPA** (41) para evaluar de forma simultánea la metilación de la región del cromosoma 15 y el estudio genómico a través de la región 15q11.2-q13. Esto permite confirmar el diagnóstico de SPW e identificar la presencia o no de delección (delección tipo I o II o delección del IC). Si no hay delección, no permite diferenciar entre DUM y defecto de la impronta epigenético (17).

b. Si no está disponible, se puede iniciar detección únicamente del patrón de metilación mediante MS-PCR. Esto confirmará el diagnóstico, pero no permitirá diferenciar el mecanismo genético.

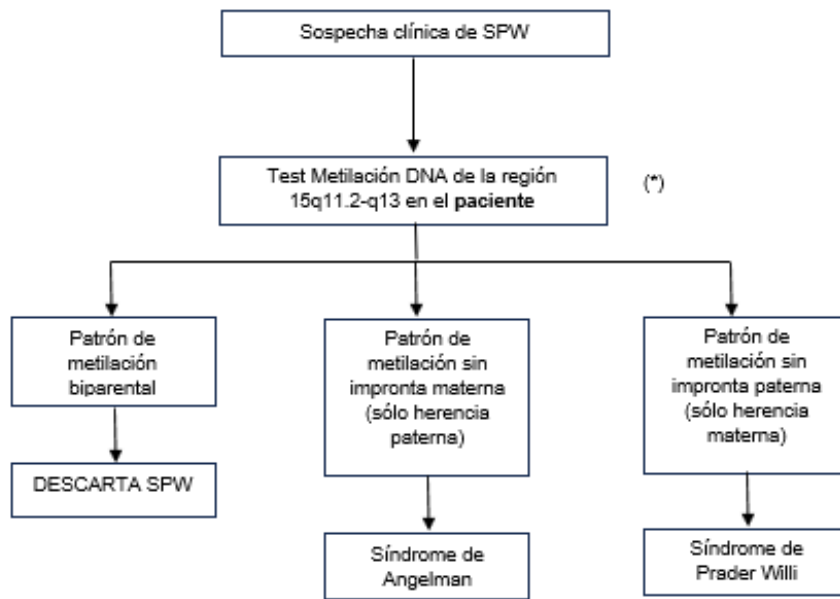
2) En el caso en que no esté presente la delección, para diferenciar entre la DUM y el defecto de la impronta se llevará a cabo el análisis del polimorfismo del DNA mediante estudio de microsatélites en el cromosoma 15, tanto en el

paciente como en ambos padres. Si se demuestra una herencia biparental, entonces el diagnóstico es de defecto de la impronta.

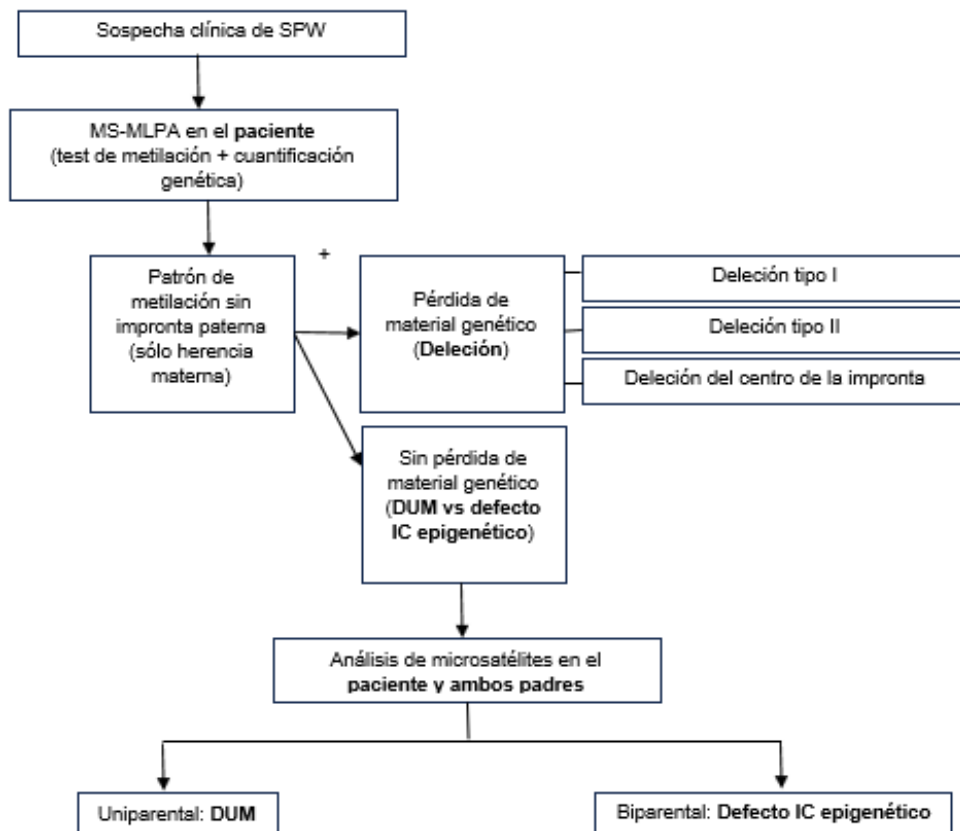
- 3) En los casos raros de translocaciones u otros reordenamientos cromosómicos será necesario realizar un cariotipo de alta resolución (42).

El diagnóstico genético ha ido evolucionando con el tiempo y con las mejoras tecnológicas. Actualmente se están desarrollando *microarrays* de alta resolución (usados en investigación) para determinar los distintos tipos de DUM, por ejemplo, para poder predecir la aparición de otras anomalías asociadas al fenotipo clásico de SPW, debido a la gran cantidad de genes incluidos en el clúster de genes de la región crítica del cromosoma 15 (25).

Figura 2: Algoritmo diagnóstico basal en caso de sospecha clínica de SPW



(*) Actualmente:



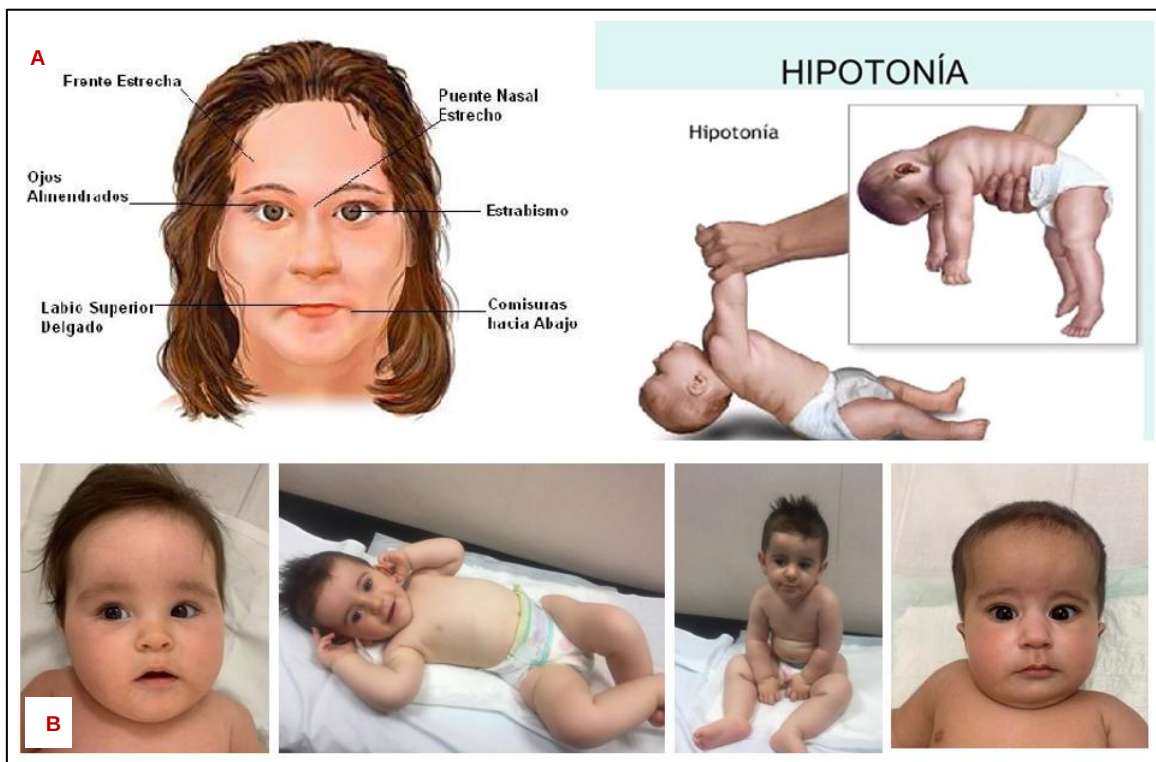
En el algoritmo diagnóstico presentado se describen de forma esquemática los pasos que se siguen en nuestra unidad actualmente, donde ya se empieza directamente con la técnica del MS-MLPA para diferenciar directamente entre delección- no delección.

3) Características clínicas de la enfermedad

Las distintas características clínicas de estos pacientes sugieren una disfunción hipotalámica, entre ellas la hiperfagia, déficit de GH, hipogonadismo y otros trastornos endocrinológicos, así como la desregulación térmica. El signo principal es la hipotonía, de inicio prenatal y que se mantiene en la edad adulta en menor grado, y la obesidad que estos pacientes desarrollan por una combinación de hiperfagia, disminución del gasto energético y necesidades calóricas basales inferiores que pueden ser de hasta un 60% de las de la población no SPW (43).

En la **Figura 3** se observa el fenotipo facial característico de estos pacientes y su característica principal, la hipotonía.

Figura 3: Fenotipo facial característico

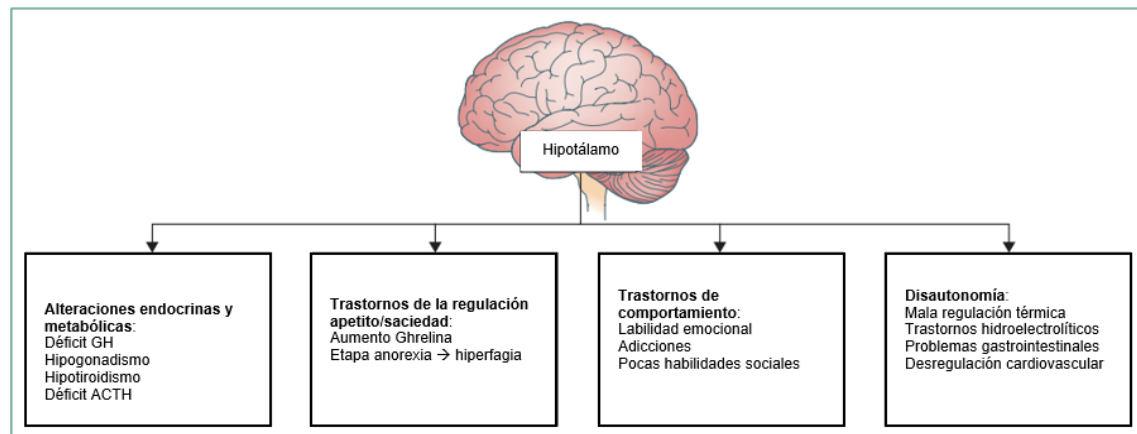


En la parte superior de la imagen (A) se muestra un esquema con los principales rasgos faciales del SPW. En la parte inferior (B) se muestran las imágenes de distintos pacientes de la unidad de endocrinología pediátrica del Hospital Parc Taulí de Sabadell previa obtención de consentimiento informado.

En el año 2000 la FDA y en el 2001 la EMA aprobaron el uso del tratamiento con hormona de crecimiento recombinante en los pacientes con SPW, siendo la mejora en la composición corporal la principal indicación. La GH sigue siendo el primero y único tratamiento aprobado para esta enfermedad, y desde entonces, ha habido progresivamente un cambio de paradigma en la evolución de estos pacientes.

a. Fisiopatología: La disfunción hipotalámica como base de la enfermedad

Figura 4: Principales trastornos de los pacientes con SPW atribuidos a la disfunción hipotalámica



Traducido y adaptado de Tauber et al (44).

Cada vez hay más evidencia, tanto en modelos en ratones como en humanos, de que la región crítica SPW en el cromosoma 15 es fundamental para el desarrollo de la anatomía y de la función hipotalámica. Así, la disfunción hipotalámica explica la mayor parte de síntomas de estos pacientes (44):

- A nivel prenatal, la presentación anómala, aumento del riesgo de asfixia y trastornos en el desarrollo del parto, estarían relacionados con anomalías en el sistema hipotalámico a nivel fetal (45).
- Alteraciones endocrinas y metabólicas (déficit hormonal único o múltiple: GH, hormonas tiroideas, hipogonadismo)

- Desregulación del apetito y saciedad (aumento de ghrelina). Los modelos animales y estudios *post mortem* en pacientes con SPW demuestran una alteración a nivel del núcleo paraventricular hipotalámico, implicado de forma principal en los mecanismos de saciedad (45,46).
- Trastornos emocionales y del comportamiento (disfunción social, adicciones, trastornos del estado de ánimo).
- Disautonomía (estrecha relación con el sistema nervioso autónomo): desregulación térmica, alteraciones hidroelectrolíticas, trastornos del vaciado gástrico y otros problemas gastrointestinales, desregulación cardíaca.
- Trastornos del sueño y del ritmo circadiano, así como alteraciones en sueño y vigilia (47). Se han visto implicadas las vías hipotalámicas de la histamina y la hipocretina (también llamada orexina A).

Además, estudios de neuroimagen mediante RM han evidenciado alteraciones en el tamaño (48), forma, posición e incluso función de la hipófisis (49) hasta en un 60% de los pacientes con SPW (50). A nivel funcional también se han observado alteraciones del desarrollo en algunas áreas cerebrales por RM (51). A pesar de ello, ninguna alteración morfológica se correlaciona de forma directa con ninguna alteración hipotalámica y endocrina concreta (52), ni hay correlación entre la gravedad de afectación de la neuroimagen y la gravedad de los déficits neuroendocrinos (48). Así mismo, los mecanismos moleculares subyacentes a dicha disfunción hipotalámica todavía no están esclarecidos (31).

b. Etapas y fases nutricionales

La historia natural clásica de la enfermedad se desarrolla a lo largo de distintas etapas, que son clínicamente diferenciables (3). Esta clínica característica hizo que en el año 1993 se establecieran los primeros criterios diagnósticos de consenso por Holm *et al* (13) y que más tarde serían modificados por Gunay-Aygun *et al* (53) para definir aquellos pacientes candidatos para el estudio molecular de la enfermedad (**Tabla 2**). Hasta un 16.7% de los pacientes con diagnóstico molecular de SPW no cumplirían los criterios clásicos (54).

El período prenatal se suele caracterizar por un crecimiento disminuido (siendo en la mayoría de los casos algo pequeños para la edad gestacional) e hipotonía. La hipotonía prenatal condiciona una disminución de los movimientos intrauterinos, malposición con frecuente presentación de nalgas, y en consecuencia suele haber mayor incidencia de cesáreas y partos instrumentados (3).

En el período neonatal precoz, lo más destacable es la hipotonía y los problemas de succión y de crecimiento asociados, que condiciona en muchos casos un fallo de medro importante. La alimentación suele ser dificultosa y suelen necesitar dispositivos para facilitar la alimentación como el uso de sondas nasogástricas con una media de uso de 1-2 meses (40). La hipotonía, que es la característica principal de esta etapa, se mantiene hasta la vida adulta, si bien presenta cierta mejoría. El 90-100% de los niños presentan un retraso importante en la adquisición de los hitos del desarrollo, tanto motores como en el desarrollo del lenguaje (edad media de sedestación de 12 meses y marcha de 24 meses (16)). En el fenotipo clásico de la enfermedad (antes del diagnóstico precoz, la introducción del tratamiento con GH y la estimulación temprana) la mayoría de

los pacientes con SPW entraban en el diagnóstico de retraso cognitivo leve-moderado con una media de cociente intelectual entre 60 y 70 (3).

En la infancia y hasta la adolescencia se hacen evidentes los rasgos dismórficos asociados al síndrome. Entre ellos destacan un diámetro bifrontal estrecho, ojos almendrados y puente nasal ancho con labio superior fino (**Figura 5**). También es característica la acromicria (manos y pies finos y pequeños) (3).

***Figura 5:** Fotos de pacientes afectados de SPW con características faciales características*



Por cortesía de la Dra. Corripio y tras obtención de consentimiento informado

Ya desde la primera infancia puede aparecer el comportamiento típico con rabietas, tozudez y compulsividad en relación con la comida, especialmente en aquellos en los que no se ha realizado un abordaje cognitivo-conductual desde la primera infancia. Algunos pacientes presentan rasgos TEA, y otros verdaderos cuadros psicóticos en la edad adulta (hasta un 10-20%) (43).

Estos períodos clínicos se solapan con las fases nutricionales descritas por Miller *et al* (55). De forma simplificada, los pacientes con SPW pasarían por una etapa de fallo de medro debido a la dificultad para la alimentación y ausencia de demanda de ésta, seguida de una fase donde mejora la capacidad de alimentación y hay un crecimiento normal. A esta etapa le seguiría una etapa de aumento de peso sin aumentar la ingesta y, finalmente, habría una transición hacia la hiperfagia clásica, incapacidad para saciarse y comportamientos de búsqueda de comida exagerados. Algunos pacientes adultos vuelven a experimentar saciedad (40,53) (**Tabla 3**).

Tabla 2: Criterios diagnósticos de consenso del SPW y criterios revisados para indicar el estudio genético en aquellos pacientes con sospecha diagnóstica de SPW

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE CONSENSO (Holm) *	
-	Niños < 3 años: 5 puntos necesarios (mínimo 4 mayores)
-	A partir de 3 años y adultos: 8 puntos necesarios (mínimo 5 mayores)
Criterios mayores (1p cada uno)	
1.	Hipotonía central en período neonatal e infancia con succión pobre que mejora con la edad
2.	Trastornos alimentarios en la infancia con necesidad de técnicas de soporte tipo sonda nasogástrica etc. y fallo de medro
3.	Aumento de peso excesivo y/o rápido entre los 12 meses y los 6 años de edad con desarrollo de obesidad central sin intervención
4.	Fenotipo facial característico: dolicocefalia en la infancia, diámetro bifrontal estrecho, ojos almendrados, boca pequeña con labio superior fino y bordes hacia abajo (mínimo 3)
5.	Hipogonadismo a. Hipoplasia genital b. Retraso puberal y retraso o maduración incompleta gonadal a partir de los 16 años
6.	Trastorno global del desarrollo en menores de 6 años, trastorno cognitivo leve moderado en mayores de 6 años o trastornos del aprendizaje
7.	Hiperfagia, obsesión con la comida
8.	Deleción 5q11-13 en análisis cromosómico de alta resolución (>650 bandas), en estudios citogenéticos y/o moleculares
Criterios menores (1/2p cada uno)	
1.	Disminución movimientos fetales, letargo en la infancia o llanto débil que mejora con la edad
2.	Trastornos de comportamiento característicos: estallidos, <i>tantrums</i> , comportamiento obsesivo, rigidez y manipulación, perseverativos, robos y mentiras (requiere >5 síntomas)
3.	Trastornos del sueño y SAOS
4.	Talla baja a los 15 años
5.	Hipopigmentación
6.	Manos pequeñas y pies pequeños
7.	Manos estrechas con borde cubital recto
8.	Anomalías oculares (esotropía, miopía)
9.	Saliva viscosa
10.	Trastornos de la articulación del habla
11.	<i>Skin picking</i>
Criterios de soporte	
1.	Umbral del dolor elevado
2.	Disminución de capacidad para vomitar
3.	Mala regulación térmica
4.	Escoliosis o cifosis
5.	Adrenarquia precoz
6.	Osteoporosis
7.	Habilidad especial para los rompecabezas
8.	Estudios neuromusculares normales
CRITERIOS para EL TEST GENÉTICO (Gunay-Aygun) #	
Del nacimiento a los 2 años:	
1.	Hipotonía con succión pobre
De los 2 a los 6 años:	
1.	Hipotonía + historia de succión pobre
2.	Trastorno global del desarrollo
3.	Talla baja y/o fallo de medro
De los 6 a los 12 años:	
1.	Hipotonía + historia de succión pobre
2.	Trastorno global del desarrollo
3.	Hiperfagia +/- obsesión por la comida (y obesidad central si no se controla el acceso a la comida)
A partir de los 13 años y adultos:	
1.	Trastorno cognitivo, discapacidad intelectual leve
2.	Hiperfagia +/- obsesión por la comida (y obesidad central si no se controla el acceso a la comida)
3.	Hipogonadismo hipotalámico y/o trastornos del comportamiento típicos (TOC, <i>temper tantrums</i> , etc.)

*Adaptado de Holm *et al* (13). # Adaptado de Gunay- Aygun *et al* (53).

Tabla 3: Fases nutricionales en el SPW

Fases nutricionales	Características
0	Movimientos fetales disminuidos y bajo peso al nacer
Ia (≤ 9 meses)	Hipotonía con dificultad para la alimentación (bajo apetito y succión débil), llanto escaso y "fallo de medro"
Ib (9-25 meses)	Hipotonía con hambre normal y crecimiento adecuado, desaparece la dificultad para la alimentación
2a (2.1-4.5 años)	Incremento del peso sin aumento del apetito y/o sin aumento de calorías
2b (4.5-8 años)	Aumento de peso con aumento del apetito y el interés y obsesión por la comida
3 (≥ 8 años)	Hiperfagia (raramente se alcanza la saciedad)
4 (adultos)	Vuelven a sentir saciedad. Muchos adultos no alcanzan esta etapa

Adaptado y simplificado de Miller *et al* (55).

c. Hipogonadismo

El hipogonadismo es una de las características principales del síndrome. Clásicamente, se consideró que era de origen fundamentalmente hipotalámico (32), si bien, actualmente se sabe que en la mayoría de los pacientes se combina con un fallo gonadal primario, tanto en hembras como en varones (56,57).

Suele haber hipoplasia genital en ambos sexos (más evidente en varones) (58), un desarrollo puberal incompleto y en la mayoría de pacientes infertilidad. El 80-90% de los varones presenta criptorquidia que en muchos casos precisará tratamiento quirúrgico.

En el caso de los varones, el hipogonadismo no parece de origen prenatal. Los pacientes con SPW presentan una mini pubertad normal los primeros meses de vida (59) (aumento transitorio y normal de testosterona, FSH y LH) y se postula que el desarrollo del fenotipo completo, en el caso del hipogonadismo, es un proceso evolutivo (60). Hirsch describe la evolución de esta dicotomía sexual (disfunción hipotalámica asociada o no a fallo gonadal) en el hipogonadismo en pacientes pediátricos y adultos con SPW (61) y afirma que el tipo de hipogonadismo predominante queda bien definido a partir de los 20 años de

edad. Recientemente, Pellikaan *et al* describen la prevalencia de los distintos tipos de hipogonadismo, siendo el mixto el más frecuente (55%); quedando por detrás el de origen central (21%) y el de origen primario (21%) (62,63). Histológicamente, a nivel testicular la afectación predominante sería a nivel de las células de Sertoli, con afectación de las espermatogonias, aunque también se han descrito casos con histología normal (64).

En las niñas el fenotipo es aún más heterogéneo, con una hipoplasia de labios menores como hallazgo más frecuente. Además, el hipogonadismo en mujeres con SPW es menos aparente porque en la gran mayoría de los casos hay una maduración y desarrollo mamario completo, a menudo asociado a adipomastia, que dificulta la valoración del tejido mamario real (56). La menarquia puede aparecer de forma espontánea hasta en un 40% de los casos (56), que suele ser tardía y sobre los 20 años (65), si bien la mayoría desarrollan oligomenorrea posterior. También el hipogonadismo de causa mixta es el más probable (65) y no parece estar asociado a la obesidad, con desarrollo puberal similar independientemente del IMC (66). El fallo gonadal, en el caso de las mujeres, estaría asociado a una desregulación en la secreción de LH, con una maduración folicular anómala (inhibina B baja) (67), aunque no absoluta en todos los casos y, por tanto, con preservación de cierta capacidad reproductiva (66). Así, se han descrito 4 embarazos en mujeres con síndrome de Prader-Willi y ningún caso de fertilidad en los varones (32,68–70).

A pesar del hipogonadismo, la adrenarquia precoz (pubarquia precoz) es frecuente en el contexto del exceso de grasa corporal (71) (hasta en el 30% de los pacientes según las series) (72), si bien, posteriormente no se traduce en un avance del desarrollo puberal. Cada vez hay más estudios que sugieren que el

aumento de andrógenos es independiente del grado de obesidad o índice de masa corporal de estos pacientes, a diferencia de lo que pasa en la adrenarquia precoz idiopática (72). Del mismo modo, esta adrenarquia prematura es independiente del tratamiento con GH (73).

En muchos casos se realiza terapia hormonal sustitutiva (THS), sobre todo para favorecer la salud ósea, tanto en varones como en mujeres (32). En el caso de los varones se ha visto que el tratamiento con testosterona como THS, y con estrógenos y progestágenos en las mujeres, mejora la salud cardiovascular, la fuerza y masa muscular, así como la tolerancia al ejercicio y la sensación de fatiga (62). Sin embargo, en algunos casos, este tratamiento puede empeorar el comportamiento de los pacientes con SPW, aumentando la agresividad sobre todo con el tratamiento con testosterona en varones (62). No obstante, Hirsch comunica que 100 mg cada 4 semanas parece un tratamiento suficiente para substituir la función gonadal evitando la agresividad (61). Aunque el THS se ha relacionado con un aumento del riesgo de trombosis, los pacientes con SPW que reciben este tratamiento lo hacen para normalizar sus valores hormonales, por lo que este aumento del riesgo no sería real (56).

d. Talla baja y déficit de GH

En ausencia de tratamiento con GH, la talla baja es universal hacia su segunda década, con ausencia de brote de crecimiento puberal y una talla baja final de 155 cm en hombres y 148 cm en mujeres (3), y en general, inferior a -2DS respecto la población de referencia (74). Esta evolución característica, promovió la creación de curvas específicas de crecimiento para el seguimiento de los pacientes afectados de SPW que hoy en día han quedado obsoletas en el contexto

del uso de la hormona de crecimiento recombinante (75,76). Estos pacientes presentaban un patrón de crecimiento peculiar, con una disminución de la velocidad de crecimiento hacia los 2-3 años de vida, y posteriormente en la adolescencia no existía el brote puberal con aceleración del crecimiento característico de esta etapa (77).

En los años 70 se realizaron los primeros estudios para demostrar el déficit de GH en los pacientes con SPW (78,79). Según los criterios y técnicas utilizadas, más del 90% de los pacientes lo presentaban (80) y ya es a partir de los años 80-90 cuando se acepta de manera universal este déficit (81).

La última *guideline* para el uso de hormona de crecimiento en el paciente con SPW (82) acepta que en el paciente pediátrico afecto de SPW (con diagnóstico molecular confirmado) no es necesario demostrar el déficit de GH mediante ningún test de laboratorio. Se asume, así, que todos los pacientes tienen en mayor o menor grado un déficit de esta hormona.

En la actualidad, a pesar de que no existe ningún gen conocido del eje somatotropo en la región 15q11-13 y que, por tanto, su patogenia sigue siendo desconocida, las características clínicas y analíticas corroboran que existe déficit de hormona de crecimiento en estos pacientes (73). A nivel hipotalámico no hay un déficit de neuronas productoras de GHRH en los estudios realizados (83).

Estos son los argumentos a favor de este déficit (84):

- Presentan talla baja, a diferencia de los pacientes con obesidad exógena.
- Los test de estimulación de GH son patológicos (pico de GH insuficiente) igual que en población obesa, sin embargo, la respuesta a GHRH-piridostigmina es normal en obesos e insuficiente en el SPW (85–87). También presentan una disminución de la secreción espontánea de GH.

Según el test utilizado, entre el 40 y 100% de los niños con SPW cumplen criterios de déficit de GH (88).

- Tienen una composición corporal especial (89). El desarrollo muscular es pobre (55% masa magra vs 80% de los pacientes sin SPW) (90–93) y presentan una disminución de la densidad mineral ósea, junto con una ratio masa grasa/masa magra superior a la de la población normal y población obesa (incluso en pacientes SPW sin obesidad). Esta peculiar distribución corporal, ya se observa en pacientes con SPW a edades tempranas, incluso con anterioridad al desarrollo de obesidad (88,92).
- A diferencia de los pacientes con déficit de GH puro, la edad ósea a menudo no está retrasada (seguramente por la adrenarquia precoz debido al exceso de adiposidad) pero tampoco suele estar avanzada como en la obesidad exógena (94).
- Presentan niveles bajos de IGF-1 y la secreción de insulina basal está disminuida (a diferencia de los pacientes obesos y con independencia del IMC en SPW) (95), con concentraciones normales de glucosa (aumento de la sensibilidad a la insulina atribuible a déficit de GH).
- Tienen acromicria (manos y pies pequeños)
- La velocidad de crecimiento tras el inicio del tratamiento con GH es similar a la de los pacientes deficitarios (96).

El déficit de GH, igual que el resto de trastornos endocrinos asociados al SPW, parece ser evolutivo, con una mayor proporción de pacientes deficitarios por encima de los 18 meses de edad (97).

Este mismo déficit también se observa en adultos con SPW, aunque no parece ser universal (77), con series que reportan hasta un 40% de los adultos con

déficit de GH demostrado (98). En la mayor parte de adultos los hallazgos son compatibles con una disminución de la secreción tanto espontánea como estimulada de GH y con IGF-1 bajas, si bien la respuesta de GH tras varios estímulos es heterogénea (74).

El tratamiento con GH se utilizó por primera vez en estos pacientes en la década de los años 90 (80), y se aprobó de forma definitiva en el año 2000, tanto para aumentar la talla final como para mejorar la composición corporal.

e. Otros trastornos endocrinológicos

- Hipotiroidismo de origen central:

Hasta en un 25% de pacientes (3). Los estudios de la función tiroidea en pacientes con SPW han sido históricamente discordantes, con una prevalencia entre el 0 y el 30% (99,100). Iughetti *et al* estudiaron 339 pacientes con SPW estimando una prevalencia de disfunción tiroidea del 13,6%, siendo el hipotiroidismo central el más frecuente (100). Se ha descrito una T4 libre en el límite bajo de la normalidad sin un hipotiroidismo franco en la mayoría, que no parece influido por el tratamiento con GH (101), con una función tiroidea al nacer normal, de forma característica (102).

- Insuficiencia suprarrenal central:

Dada la afectación hipotalámica inicialmente se planteó que podría estar presente, pero diferentes grupos lo han testado con resultados dispares y no han podido demostrarla (103,104). No hay un acuerdo en cuanto a su prevalencia real (probablemente alrededor del 1%) (105) ni su implicación etiológica en la muerte súbita en pacientes con SPW. Asimismo, no se han observado síntomas

de hipocortisolismo en situaciones de estrés como una cirugía (54). La prevalencia podría aumentar con la edad, y los valores basales bajos de cortisol podrían ser un buen predictor de una escasa respuesta ante los test de estimulación del eje corticotropo (106).

f. Trastornos psiquiátricos y cognitivo-conductuales

Como otras enfermedades que cursan con discapacidad intelectual, el SPW tiene un riesgo aumentado de trastornos psiquiátricos (107). La discapacidad intelectual en el SPW es leve (CI medio 65 – 70) pero con un funcionamiento inferior, modulado por el fenotipo conductual típico y trastorno adaptativo característico (108).

El “fenotipo conductual” de los pacientes con SPW, tal y como se denomina, hace referencia a un patrón particular de desarrollo cognitivo y social, con un riesgo aumentado de trastornos psiquiátricos y de comportamiento (109). Más del 85% de los pacientes presentan algún tipo de trastorno de conducta. Este fenotipo conductual es variable con la edad y también depende del mecanismo genético que origina el SPW (mayores trastornos de conducta en pacientes con deleciones grandes y mayor riesgo de psicosis en pacientes con DUM) (110).

Los pacientes con SPW pueden, de este modo, presentar una combinación variable de:

- Trastornos afectivos (depresión y ansiedad, a menudo con sintomatología psicótica acompañante).
- Trastornos psicóticos hasta en un 20% (predominantemente trastorno bipolar y en menor grado psicosis).

- Rasgos TEA: repetición, insistencia y obstinación. Más frecuente en DUM y con una prevalencia global de TEA en población SPW del 26.7% (111).
- Trastorno obsesivo compulsivo (y rascado cutáneo). Típicamente obsesionados con la comida, pero también con actitudes ritualísticas y repetitivas, de orden, etc. (108).
- Trastorno en el control de impulsos: rabietas o explosiones ante situaciones adversas y agresividad (similar a las rabietas de la infancia temprana y que se mantienen en edad adulta).
- Trastornos del lenguaje tanto receptivo (interpretación literal) como expresivo.
- Disfunción social con dificultad para relacionarse con sus iguales sin SPW.

Todo ello, probablemente se ve agravado por un aumento del umbral del dolor y disfunción de la respuesta autonómica ante el dolor o la amenaza percibida (112).

En el desarrollo de este fenotipo conductual se distinguen dos fases distintas:

- Una primera etapa en la infancia hasta los 3-4 años, caracterizado por problemas motores y de alimentación y dificultades cognitivas (trastornos del lenguaje, adquisición de los distintos hitos del desarrollo, etc.). En esta etapa se muestran afables y contentos con cierto componente de letargia asociado a la hipotonía.
- Des de la etapa escolar a la edad adulta aparecen los trastornos conductuales y problemas psiquiátricos típicos. El 70-90% de los pacientes presenta los primeros trastornos de conducta a partir de los 4-5 años. Aparece la rigidez mental y el aumento de pensamientos

obsesivos y perseverantes, y progresivamente destaca la obstinación, y aparición de conductas relacionadas con la comida con los clásicos *temper tantrums* (rabietas o estallidos) en muchos casos con agresividad hacia uno mismo o los demás. Todo ello, conlleva una desadaptación social y frustración importante a lo largo de la vida adulta.

Sin embargo, desde que existe la posibilidad del diagnóstico genético e intervención terapéutica precoz (tratamiento con GH), junto al soporte de psicólogos y de las asociaciones de familias, las manifestaciones clásicas no aparecen o lo hacen de forma muy discreta en muchos pacientes.

Los tratamientos antidepresivos y antipsicóticos parecen más efectivos que los estabilizadores del ánimo (40), aunque cualquier tratamiento de este tipo supone un reto en pacientes con SPW por el posible aumento del apetito que conllevan (113).

g. Otras patologías y clínica asociada (3)

- Trastornos del sueño:

Los trastornos del sueño en los pacientes con SPW son frecuentes, con un fenotipo que evoluciona a lo largo de la enfermedad. Estos trastornos del sueño pueden verse agravados por un patrón respiratorio restrictivo secundario a la obesidad, la hipotonía y/o escoliosis que presentan muchos de estos pacientes. Pueden agruparse en 4 grupos (114) que se dan de forma combinada en la mayoría de los casos:

- Hipersomnolencia diurna (alteración ritmo circadiano). Se inicia en la infancia y empeora a lo largo de la edad adulta (47). Se considera una característica primaria del SPW probablemente por disfunción

hipotalámica y no tan atribuible al SAOS. Presente en > 50% de los pacientes (115), tiene una clínica similar a la narcolepsia, con o sin cataplejía, con niveles de hipocretina en LCR inferiores a la población sana general, pero no ausentes como en la narcolepsia (116).

- Anomalías en el sueño REM. Disminución de la latencia REM y aumento total del sueño REM tanto nocturno como en las siestas diurnas (115).
- Alteración de la respuesta ventilatoria a la hipoxia y la hipercapnia. Ambas respuestas están mediadas por los quimiorreceptores periféricos de los cuerpos carotídeos al detectar cambios en el pH, pO₂ o pCO₂. Más de un tercio de los pacientes con SPW presentan respuestas cardiovasculares anómalas, paradójicas o insuficientes a estos cambios, y se cree que este mecanismo podría estar implicado en las muertes súbitas en contexto de infecciones respiratorias (117). Se da tanto en sueño como en vigilia. Este patrón ventilatorio mejora con el tratamiento con GH (118).
- Trastorno respiratorio del sueño (incluye las apneas y el SAOS). SAOS con apneas centrales y obstructivas. En los menores de 2 años predominan las apneas centrales (119) y progresivamente evolucionan hacia un fenotipo más característico del SAOS (multifactorial: obesidad, dimorfismo facial con micrognatia, hipotonía, etc.) (117). En los pacientes bajo tratamiento con GH, las apneas centrales mejoran mientras que las obstructivas pueden empeorar (dependiendo de la edad de inicio de la GH y capacidad

de hipertrofia del tejido linfoide amigdalario), por lo que es preciso monitorizarlas y caracterizarlas mediante polisomnografía (120). El tratamiento es variable según la edad, destacando la amigdalectomía en los más pequeños (a menudo con SAOS residual), la oxigenoterapia nocturna o la aplicación de CPAP nocturno en niños más mayores o adultos si lo toleran (114). La amigdalectomía mejora drásticamente el índice de apneas y la gravedad del SAOS, pero en la mayor parte de casos no hay una resolución completa, por lo que pueden ser necesarias otras terapias adyuvantes (121).

- Estrabismo (60-70%):

Estrabismo y otra clínica oftalmológica como ambliopía e hipermetropía (prevalencia superior a la existente en población general). La mayoría de los pacientes que tienen estrabismo se diagnostican antes de los 5 años de edad y alrededor del 40% precisará cirugía (122).

- Manifestaciones musculoesqueléticas:

En general, todas ellas asociadas a la obesidad, hipotonía e hiperlaxitud articular que presentan (123):

- Displasia de caderas (10-20%)
- Escoliosis (40-80%). Tanto la escoliosis como la cifosis, se incluyeron en los criterios diagnósticos de soporte establecidos por Holm *et al.* (13). Presentan dos tipos de escoliosis: ya en primera infancia asociada a la hipotonía y, posteriormente, la juvenil (patrón

de curvas similar al de la escoliosis idiopática de la adolescencia) (123). Su prevalencia aumenta con la edad y es independiente del sexo y del genotipo (124), a diferencia de la escoliosis idiopática que es más frecuente en chicas. No presentan anomalías vertebrales al nacimiento. Menos de un 10% de los pacientes requerirán cirugía correctora (125). No es una contraindicación para el tratamiento con GH puesto que es independiente del mismo (126).

- Alineación anómala de extremidades inferiores
- Osteopenia y Osteoporosis: con predisposición a fracturas. La osteoporosis afecta entre el 60 y el 90% de los pacientes con SPW (127). Su etiología es multifactorial, con factores nutricionales, hormonales (hipogonadismo y déficit de GH), metabólicos y genéticos implicados (123). No parece asociado a una destrucción activa del hueso, sino secundario a un déficit en la mineralización ósea durante el desarrollo de éstos (127). La THS pretende evitar precisamente el efecto deletéreo del hipogonadismo en la salud ósea.

- Infecciones respiratorias recurrentes (hasta el 50%)

Las infecciones respiratorias son debidas a la hipotonía y tos poco efectiva, y puede estar agravada en caso de escoliosis. Son una de las principales causas de hospitalización de estos pacientes (128), y ocurren a cualquier edad (129).

- Epilepsia:

Riesgo aumentado de crisis comiciales sobre todo en la edad pediátrica (4-26%) (3,130) tanto febriles como no febriles. Se han descrito crisis generalizadas y también focales, con EEG donde predominan las anomalías focales y sin haber podido demostrar su asociación con ninguna malformación cerebral en la RMN. En varios estudios, la epilepsia se ha asociado al SPW por delección de forma mucho más frecuente que a los casos de DUM (131). El pronóstico es bueno y suelen controlarse con monoterapia, quedando libres de crisis de forma precoz (130).

- Trastornos en la termorregulación.

Pueden presentar hipotermia e hipertermia en contexto de cuadros infecciosos menores, anestesia y fármacos psicotrópicos (43), siendo la hipotermia más frecuente en pacientes más mayores (129).

- Aumento de la tolerancia al dolor

El mecanismo por el que los pacientes con SPW presentan mayor tolerancia al dolor y mala regulación de la temperatura aún no está esclarecido. Se ha postulado una combinación de disfunción hipotalámica y disfunción del sistema nervioso autónomo (132,133) como una posible causa de ambos síntomas. Es importante tener en cuenta este aumento de la tolerancia al dolor ya que contribuye al retraso diagnóstico de patología potencialmente grave en pacientes con SPW y, por tanto, a su aumento de morbilidad (134).

- Rascado cutáneo o “*skin picking*”:

Es un trastorno de causa desconocida, inicialmente ligado al espectro de síntomas del TOC, actualmente definido como un aspecto fenotípico propio. Es muy prevalente (entre el 70 y el 86% de los pacientes con SPW) (135) y aparece a partir de los 2 años y, posteriormente, en cualquier edad (112). Consiste en un constante rascado o pellizcado de la piel, causando lesiones cutáneas, e intentos repetidos de frenar dicho comportamiento. Las zonas más comunes de rascado son las fácilmente accesibles como extremidades y cara (112), habitualmente en zonas ya lesionadas o pruriginosas. Se considera relativamente involuntario y aparentemente, sin una finalidad concreta. Se ha hipotetizado su relación con una disfunción serotoninérgica y dopaminérgica asociadas (135), y se han usado fármacos antidepresivos (sobre todo ISRS) para su tratamiento con resultados variables. Se han realizado estudios funcionales donde se evidencia que puede tener finalidad ansiolítica y en algunos casos refuerzo positivo externo (acceso a la comida intermitente, evitar situaciones sociales que les resultan desagradables, etc.). Se ha demostrado una funcionalidad cerebral anómala, en parte similar a la del TOC, con alteraciones a nivel de los circuitos de conexión entre ganglios de la base y área prefrontal (aumento de actividad paralelamente a la gravedad del cuadro compulsivo), y también estructuras subcorticales (falta del control inhibitor) (136). Además, se ha observado un aumento de la activación y conectividad entre córtex motor-sensorial con el putamen (vía directa entre estímulo externo y respuesta, aumentando la impulsividad), altamente implicado en el rascado cutáneo (136). Probablemente, la persistencia y prevalencia de este *skin picking* son secundarios al aumento del umbral del dolor característico de los pacientes con SPW (112). Característicamente

empeora en situaciones de estrés, cuando no están vigilados y con manos desocupadas (135). Las infecciones e irritación cutánea en si perpetuarían el rascado cutáneo en muchos casos (40).

- Edema crónico de extremidades inferiores:

Seguramente la causa es multifactorial, y se ha atribuido clásicamente a la obesidad, aunque hay casos descritos de linfedema primario (137). Este edema crónico se agrava por el *skin-picking* que tienen muchos de estos pacientes, y se ha visto asociado a la aparición de tromboflebitis y, en consecuencia, podría ser un factor de riesgo de trombosis (138).

- Trastornos del esmalte dental:

Presentan trastornos del esmalte dental primarios, y mayor riesgo de patología oral (hipoplasia del esmalte, caries, gingivitis, muguet, etc.), secundario a menor flujo salival (hasta un 20% menos), con una saliva más espesa, escasa y más ácida (40,139,140). Esta saliva más espesa podría estar relacionada con la dificultad en la masticación y deglución asociada a un aumento del riesgo de asfixia relacionada con la ingesta en estos pacientes (141).

- Hipopigmentación:

Presente hasta en el 50% de los pacientes. Presentan un color más claro de piel, ojos y pelo, aunque de forma menos severa que en el albinismo oculocutáneo (142). Esta hipopigmentación está relacionada con la delección del gen P, asociado al gen OCA2 (cuya alteración causa el albinismo oculocutáneo tirosinasa positivo, autosómico recesivo) (143).

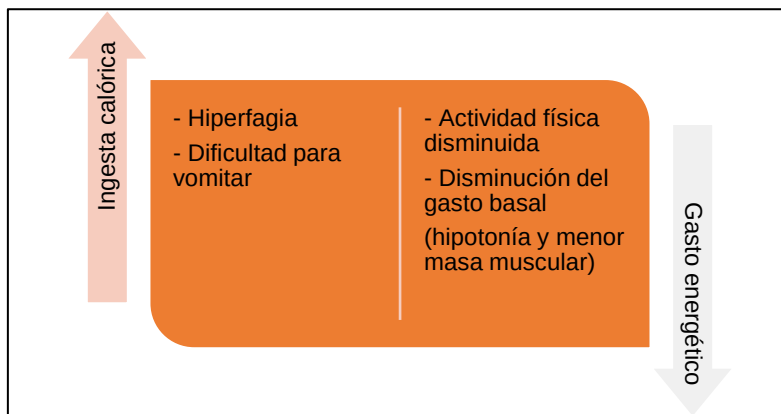
4) La obesidad en el SPW

La obesidad es la principal causa de complicaciones metabólicas en pacientes con SPW, así como una de las principales causas de mala calidad de vida (144).

El origen de la obesidad en el SPW es multifactorial (**Figura 6**):

- Alteración de los mecanismos de saciedad hipotalámicos, que conllevan a una sobre ingesta o hiperfagia.
- Alteración en las hormonas periféricas reguladoras de la ingesta.
- Gasto basal disminuido (por hipotonía, composición corporal peculiar con escasa masa muscular y trastorno conductual que conlleva una menor actividad física (90). Su gasto energético puede ser inferior al 50% del gasto energético de una persona sana (88).

Figura 6: Obesidad en SPW. Balance entre ingesta calórica y gasto energético



Adaptado de Khan *et al* (144)

a. Alteración de los mecanismos de saciedad

La base fisiopatológica del aumento de la ingesta y falta de saciedad tras las comidas sigue siendo, en gran parte, desconocida (42). En general, se atribuye a una disfunción del hipotálamo que conduce a una incapacidad para saciarse, más que a un aumento del hambre en sí (31).

Los circuitos hipotálamo-hipofisarios reguladores del hambre se sitúan en los núcleos arcuato y paraventriculares hipotalámicos (ambos conforman el centro del apetito) (**Figura 7**). El núcleo arcuato recibe señales de la periferia que actúan en dos poblaciones neuronales distintas: las orexígenas que expresan AgRP (*agouti-related peptide*) y NPY (neuropéptido Y) y otra población anorexígena inhibidora del apetito que libera CART (cocaine and amphetamine regulated transcript) y POMC (proopiomelanocortina). Dichas poblaciones neuronales proyectan mensajes al núcleo paraventricular y otros núcleos implicados en la regulación energética como el hipotálamo lateral. Además, otros núcleos hipotalámicos participan en el control del apetito, así como la corteza cerebral.

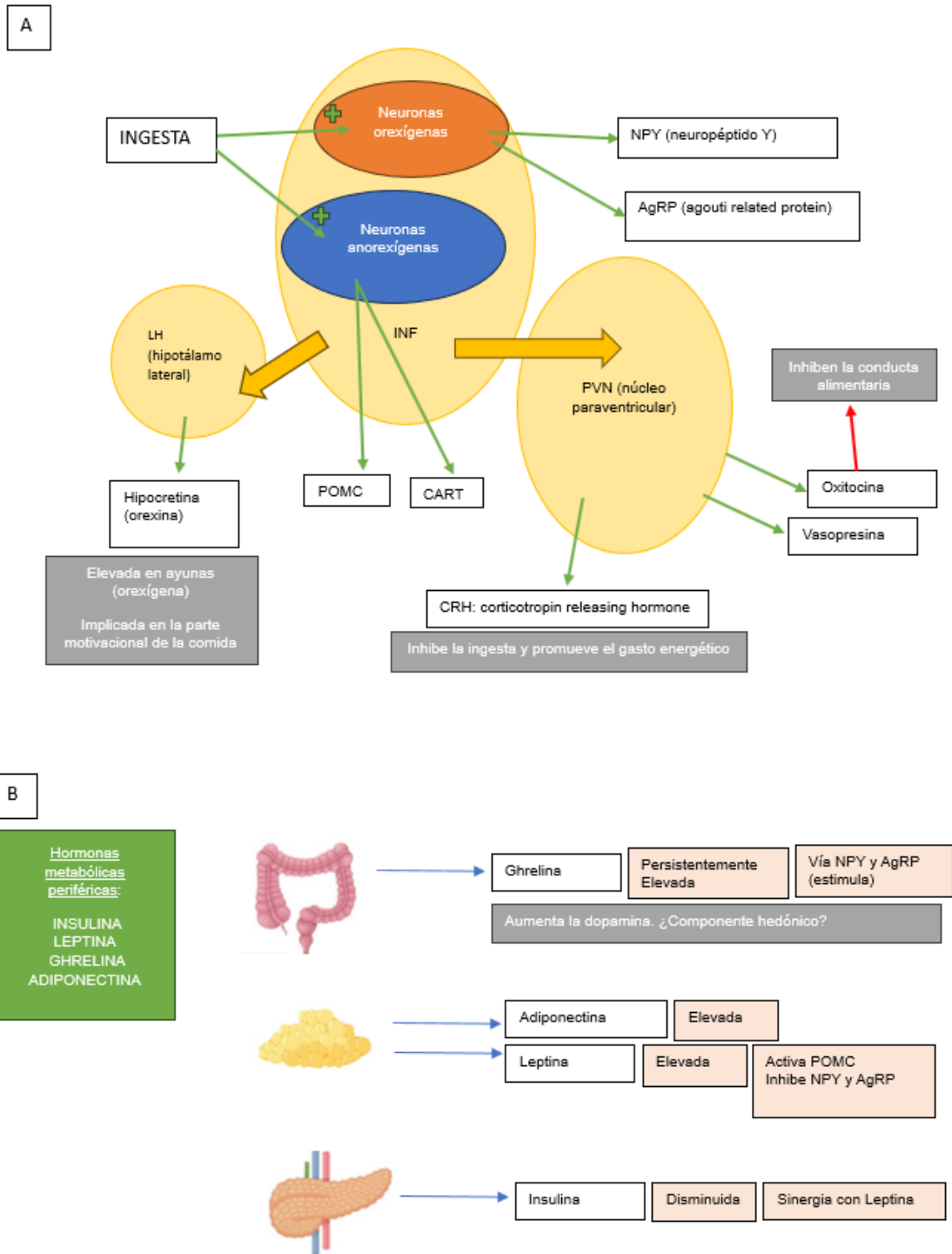
Así, el centro del apetito recibe señales de la periferia (leptina, ghrelina, etc.) que modulan la expresión de sus neuronas (32) y regulan, por tanto, la ingesta y sobre todo la saciedad.

En el caso de los pacientes con SPW, a parte de la presencia de alteraciones hipotalámicas, hay evidencia de una activación aumentada en los circuitos de recompensa en respuesta a la comida, así como una alteración en las hormonas periféricas orexígenas y anorexígenas con un aumento de la ghrelina (persiste elevada tras la ingesta) (73), leptina y adiponectina (ambas por exceso de grasa corporal) y disminución de los niveles de insulina (145) y polipéptido pancreático (PP) (73).

Además, tienen un papel crucial distintas áreas cerebrales. El eje córtex-amígdala-hipotálamo se encarga de integrar el comportamiento hacia la comida junto con los circuitos implicados en el inicio y el fin de la ingesta. Tal y como describen Holsen *et al* (146) mediante estudios de RMN funcional, en los

pacientes con SPW existe una alteración de los circuitos cerebrales implicados en el control fisiológico del hambre y el componente emocional/ motivacional de la comida: hay una mayor activación cortical postprandial tras estímulo visual con comida a diferencia de la población no SPW (presentan mayor activación a nivel preprandial), siendo las principales zonas afectadas las del sistema límbico y paralímbico (motivación).

Figura 7: Mecanismos de regulación de la ingesta



Adaptado de Correa da Silva *et al* (31). INF: núcleo arcuato o infundíbulo. Figura 3A: circuitos hipotálamo-hipofisarios. Figura 3B: regulación periférica (órganos y hormonas implicadas en la regulación o *feedback* periférico de la saciedad).

b. Disminución del gasto energético basal

Aunque la hiperfagia perpetúa y aumenta la obesidad, no es el único factor contribuyente. Parece ser que la obesidad es una combinación de tres grandes factores: el comportamiento hacia la comida, un vaciado gástrico lento con capacidad para el vómito prácticamente ausente (147,148), y unas necesidades calóricas basales disminuidas (3,32,149).

La hipotonía que caracteriza el SPW contribuye a la obesidad al presentar una menor actividad física en general y una disminución de la masa muscular y aumento del tejido adiposo, por lo que el gasto energético basal es menor en comparación con sujetos sin SPW ya desde la primera infancia (150), tanto en reposo como durante el sueño (151) y de ahí que sus necesidades calóricas sean inferiores. Además, es conocido que esta alteración de la composición corporal es independiente de la presencia o no de obesidad (44).

Esta obesidad en pacientes con SPW es característicamente central en ambos sexos (tronco y parte proximal de extremidades), con menor grasa visceral de la esperable para el grado de obesidad y mayor cantidad de grasa subcutánea (44,146).

c. Diabetes

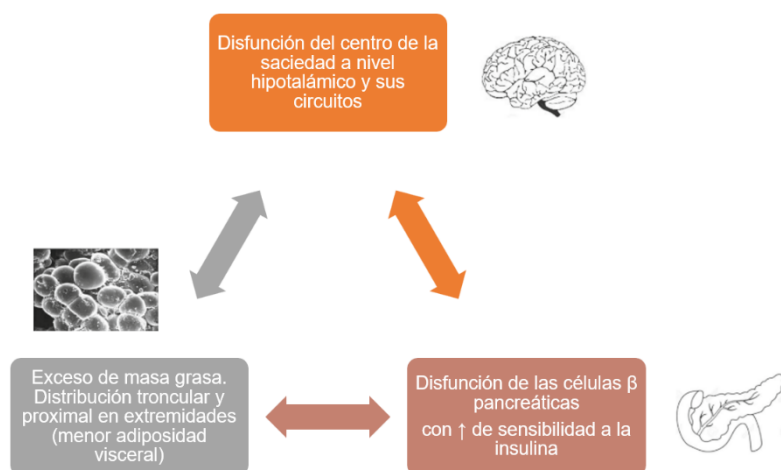
La importancia de la obesidad mórbida en el SPW radica en el hecho de que es el principal factor de morbilidad asociado al síndrome. En los últimos 20 años está habiendo un cambio de paradigma con el diagnóstico más precoz de la enfermedad que está permitiendo adquisición de hábitos y tratamientos previos a la aparición de la hiperfagia. Esto incluye el inicio cada vez más precoz de GH. Aun así, especialmente los adultos no tratados precozmente, debido a la

obesidad tienen mayor prevalencia de hipertensión, diabetes mellitus y dislipemia que contribuyen al aumento de su riesgo cardiovascular (44).

El desarrollo de síndrome metabólico y diabetes tipo 2 está estrechamente relacionado con la obesidad (73) (**Figura 8**). El 25% de los adultos con SPW desarrollan diabetes tipo 2, siendo más frecuente entre aquellos pacientes que tienen antecedentes familiares de diabetes (152). Suele aparecer de forma precoz, habitualmente antes de los 30 años, y es más habitual en aquellos pacientes con mal control del peso ya en la edad pediátrica, a partir del desarrollo puberal. Esta proporción es claramente superior a la descrita para población obesa no SPW, que presenta unos porcentajes de diabetes tipo 2 entre el 5 y 7% (153).

Por otro lado, siempre se ha considerado la obesidad como único factor desencadenante de la DM2 en estos pacientes, si bien se postula que existe una disfunción a nivel de las células β pancreáticas que es mucho más compleja y todavía no esclarecida (153,154). A pesar de la obesidad mórbida, presentan unos niveles de insulinemia bajos y una mayor sensibilidad a la insulina de la esperada, siendo la mayor parte de los pacientes asintomáticos y raramente desarrollan complicaciones secundarias a la diabetes (155). El aumento de la sensibilidad a la insulina se atribuye a una combinación de factores (156): menor grasa visceral en relación a tejido adiposo total (en favor del tejido graso subcutáneo), unos niveles elevados de la ghrelina en relación al grado de obesidad, niveles altos de adiponectina en relación al nivel de leptina (en comparación con población obesa no SPW) y el propio déficit de GH que provocaría una falta de estímulo a nivel de las células β pancreáticas (153,155).

Figura 8: Alteraciones metabólicas en SPW



Adaptado de Muscogiuri *et al* (156)

Finalmente, el desarrollo de diabetes no está influenciado por el genotipo ni por el tratamiento con GH (puede aumentar los niveles de insulina e IGF1 sin haber demostrado un aumento de la DM).

No hay guías específicas de tratamiento de la diabetes asociada a SPW, y se recomienda seguir las guías de tratamiento de DM2 en población general. En estos pacientes se usa frecuentemente metformina, que además puede aumentar la sensación de saciedad y disminuir la ansiedad hacia la comida con un buen perfil de seguridad (42,157). También se está utilizando con éxito en pacientes adultos el agonista del receptor GLP-1 Liraglutide en adultos (158).

d. Prevención de la obesidad y manejo

A día de hoy no existe ningún fármaco aprobado para tratar la hiperfagia en los pacientes con SPW. La regulación energética tiene una fisiología compleja con múltiples componentes, y con influencia de factores sociales, de comportamiento y psicológicos, por lo que el abordaje tiene que ser desde varias perspectivas (159). Debido a ello, el control del peso y la ingesta está supeditado a la restricción del acceso a la comida, un plan dietético bien diseñado (con

restricción calórica por la disminución del gasto energético basal) y un objetivo de actividad física regular, junto con la administración de GH para mejorar su peculiar composición corporal (160). Además, será importante abordar el trastorno del comportamiento entorno a la comida con familiares, educadores y paciente (42), y todo ello siempre que sea posible, antes del desarrollo de la obesidad.

La mayor parte de pacientes necesitan estrecha supervisión para evitar el acceso descontrolado a la comida (fruto del trastorno del comportamiento hacia esta), que junto con una dieta de instauración precoz es capaz de prevenir la aparición de obesidad (161).

Clásicamente, se ha determinado que sus necesidades calóricas se sitúan alrededor del 60-80% de las recomendaciones dietéticas diarias en un individuo sano y se han utilizado dietas con restricción calórica únicamente. Hasta ahora se han utilizado las recomendaciones de Miller *et al*, con una dieta supervisada bien balanceada (30% grasas, 45% hidratos de carbono, 25% proteínas y con un mínimo de 20g de fibra al día) antes de presentar clínica de hiperfagia (145), asegurando un adecuado aporte nutricional y desarrollo del paciente. Todas estas recomendaciones, sin embargo, surgieron antes del uso generalizado de la GH, y aunque el abordaje multidisciplinar sigue siendo el mismo, parece ser que sus necesidades calóricas (sobre todo en los pacientes bajo tratamiento con GH desde la infancia precoz) son similares a las de sus iguales sin SPW (162). Por otro lado, los pacientes con SPW tienen una actividad física disminuida en el día a día respecto a los pacientes obesos no SPW (163), relacionado con su composición corporal e hipotonía, pero también en parte por las preferencias sedentarias por su propia enfermedad (prefieren actividades solitarias como

puzzles, etc.). Dentro del manejo del síndrome se proponen programas de ejercicio que puedan llevarse a cabo en domicilio como medida preventiva de la obesidad y también para mejorar la calidad de vida al ganar agilidad y fuerza muscular (164). El tratamiento combinado de entrenamiento y GH previene la miopatía por desuso y contribuye al desarrollo de la masa muscular (165).

Ante la ausencia de tratamientos farmacológicos, en casos de obesidad extrema y comorbilidades importantes, está aumentando el uso de la cirugía bariátrica como tratamiento de la obesidad en casos seleccionados (42), con diferentes técnicas quirúrgicas y buenos resultados a corto-medio plazo (166).

e. Tratamiento de la hiperfagia y obesidad. Ensayos clínicos

Dado que la hiperfagia es un hecho diferencial entre SPW y otras causas de obesidad, en los últimos años se está trabajando intensamente para desarrollar fármacos contra ésta. Tanto la hiperfagia como los comportamientos relacionados con la comida derivados son percibidos como los grandes problemas en relación a la calidad de vida de estos pacientes por parte de las familias (159). Hay muchos retos asociados a este desarrollo dado el insuficiente conocimiento sobre el mecanismo de hiperfagia, la dificultad para reclutar pacientes (enfermedad rara) y la estandarización de métodos para evaluar los resultados y objetivos (en cuanto a hiperfagia y saciedad se refiere) (159).

A pesar de todas estas dificultades, hay diferentes ensayos clínicos en marcha, con un aumento exponencial en los últimos 10 años (167) (**Figura 9**).

Figura 9: Fármacos en desarrollo actualmente en SPW

Medication	Company	Compound	Target Action	Study Phase	ClinicalTrials.gov Identifier
Beloranib	Zafgen	methionine aminopeptidase 2 (MetAP2) inhibitor	Decrease fat biosynthesis and enhance fat oxidation and lipolysis	Phase 3	NCT02179151
Setmelanotide	RM-493	Rhythm	melanocortin 4 receptor (MC4R) agonist	Phase 2	NCT02311673
Intranasal Oxytocin	N/A	Oxytocin nasal spray	Bind oxytocin receptors to improve satiety and behaviors	Phase 2	NCT02013258
Intranasal FE Carbetocin	992097	Ferring	Oxytocin analog	Phase 2 completed	NCT01968187
Diazoxide	Essentialis	K ⁺ -ATP channel agonist	Hyperpolarize hypothalamic neurons whose activity is otherwise impaired by a defective leptin signaling pathway	Phase 2	NCT02034071
DCCR (liberación retardada)					
Livioletide	AZP-531	Alize	unacylated ghrelin analog	Not started	Not yet listed
Exanatide/ Liraglutide	AstraZeneca/ Novo Nordisk	GLP-1 Receptor Agonists	Increase unacylated ghrelin levels to improve blood glucose levels and weight	Phase 2	NCT01444898/ NCT01542242

Adaptado de Miller *et al* (168)

Otros fármacos en desarrollo que abarcan otras dianas terapéuticas son la tesofensina/ metoprolol (en fase 2b, inhibidor de la recaptación de serotonina-noradrenalina-dopamina y un antagonista adrenérgico para evitar sus efectos secundarios), GLWL01 y RM-853 (fase 2 y preclínico, inhibidores de la enzima que cataliza la octanoilación de ghrelina) y JD5037 (fase preclínica, antagonista del receptor cannabinoide CB1R) (159).

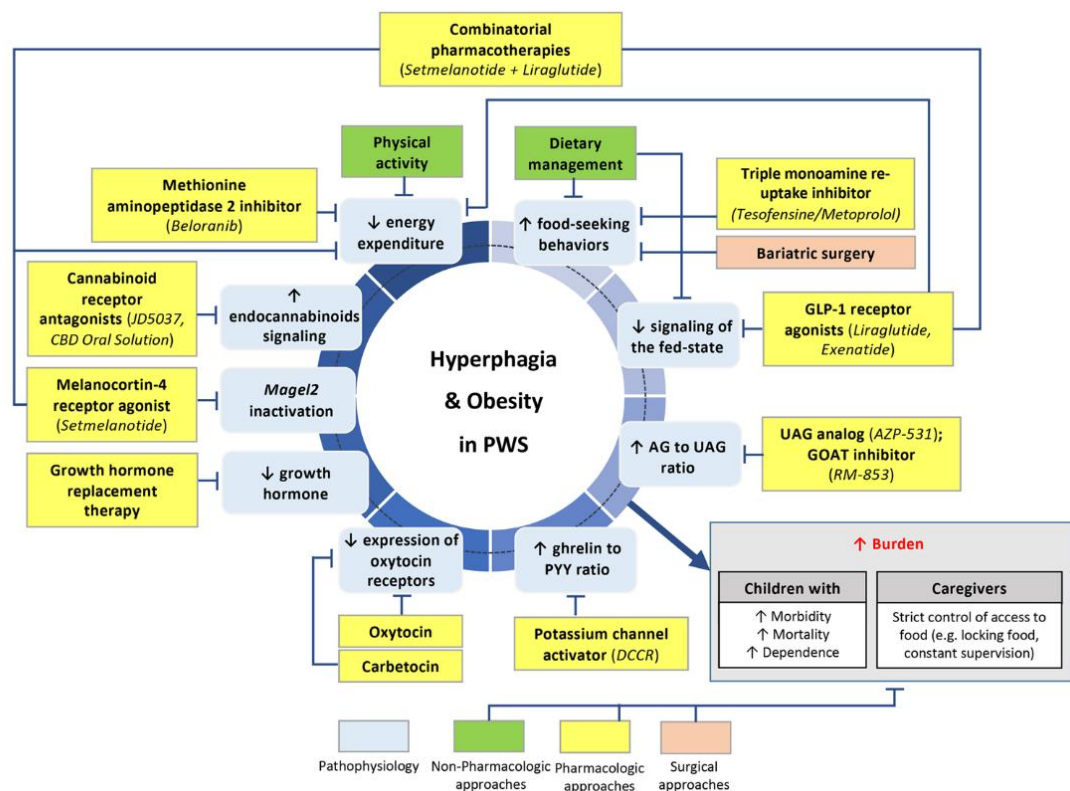
Finalmente, los últimos ensayos clínicos y nuevas dianas terapéuticas, que se están llevando a cabo hasta la fecha y aún por finalizar u obtener resultados son:

- RGH-706: antagonista de MCHR1, oral y muy potente. Estudio en fase 2 que ha terminado de reclutar pacientes en abril de 2024. Resultados no publicados.
- CSTI-500: Es un inhibidor de la recaptación de dopamina, serotonina y noradrenalina. Estudio fase 1 finalizado en 2023, pendiente de publicación de resultados.

- ARD-101 (acetat denatonium): agonista de los receptores TAS2R (*bitter taste receptor*). Finalizado el estudio en fase 2, y actualmente en fase de reclutamiento del estudio fase 3.
- PBF-999: inhibidor potente de la fosfodiesterasa 10, actualmente en investigación en nuestro centro (estudio sobre eficacia y seguridad).

Es probable que el mejor abordaje terapéutico pase por combinar varios fármacos, muchos de ellos en fase precoz de desarrollo, con efectos en diferentes dianas dentro de los circuitos del hambre y la saciedad conocidos(159) (Figura 10).

Figura 10: Mecanismos de acción de los distintos fármacos contra la hiperfagia en SPW



Adaptado de Tan *et al* (159)

GOAT inhibitor: inhibidor de la octanoilación de la grelina. UAG analogue (análogo de la grelina no-acetilada).

5) Tratamiento con GH

El tratamiento con GH supone un reto al tratarse de pacientes con discapacidad intelectual, porque los objetivos de tratamiento no están centrados únicamente en la talla y, al mismo tiempo, siempre ha existido preocupación por los potenciales acontecimientos fatales (82).

Los primeros casos de pacientes tratados con éxito con GH aparecen en los años 80 (169), y desde entonces, su uso se ha generalizado progresivamente hasta su aprobación definitiva para pacientes con SPW en el año 2000 en Estados Unidos y el año 2001 en Europa (años de aprobación por la FDA y EMA respectivamente).

El tratamiento con hormona de crecimiento ha cambiado la historia natural de la enfermedad en la infancia por lo que las características clásicas se han visto modificadas en gran medida (170). El tratamiento con GH mejora la morfología y composición corporal, la función respiratoria y la calidad de vida, tanto en niños como en adultos, y también a nivel cognitivo. Cada vez el diagnóstico es más precoz y habitualmente en período neonatal, por lo que permite intervenciones anticipadas y con ello un control estricto del desarrollo de obesidad. Por este motivo, se inicia el tratamiento con GH de forma cada vez más temprana (82) antes del desarrollo de la obesidad y, sobre todo, antes de los 2 años (171) cuando las alteraciones en composición corporal ya están presentes (172), y posteriormente se mantiene en la edad adulta. Sin embargo, a día de hoy, todavía no hay consenso sobre la edad de inicio óptima de este tratamiento (aunque su inicio tan pronto como los 3 meses de vida, no ha mostrado complicaciones) (80).

La respuesta al tratamiento con GH cambia en función de la edad de inicio, el grado de retraso del crecimiento y complicaciones presentes, así como la duración del tratamiento. En el adulto, aunque los beneficios todavía son motivo de debate, está demostrado que mejora la composición corporal y la función cognitiva global, y probablemente pronto formará parte del tratamiento de todos los pacientes con SPW (80). Al mejorar la función cognitiva también hay mejoras en el comportamiento, y todo ello, contribuye a una mejoría de la calidad de vida de forma evidente (73).

La dosis eficaz en niños es de $1\text{mg/m}^2/\text{día}$ (equivalente a 0.035 mg/kg/día) (82). Las dosis probadas en adultos en varios ensayos están entre los 0.2 y 0.6 mg/día . En ambos casos, se monitorizan los niveles de IGF-1 e insulina de forma periódica para evitar posibles efectos de un exceso de estos factores de crecimiento.

La hormona de crecimiento no consigue mejorar la hiperfagia, por lo que ésta sigue constituyendo un reto científico.

a. Efectos en la talla final

El tratamiento con GH mejora el crecimiento lineal de forma drástica (80). Tras el inicio del tratamiento con GH hay un aumento importante de la velocidad de crecimiento, similar al del *catch-up* que presentan los pacientes con déficit de GH (173), y con un inicio precoz, la talla final puede ser similar a la talla estimada según talla diana parental (84,174). Por el contrario, los pacientes que no reciben tratamiento con GH presentan una disminución de la velocidad de crecimiento hasta alcanzar una talla final adulta inferior a -2DS (175).

La GH no sólo mejora la talla final, sino también las proporciones corporales, aumentando el tamaño de manos y pies, y normalizando el perímetro craneal tras dos años de tratamiento (176). Se ha analizado la respuesta al tratamiento con GH según el polimorfismo del GHR sin encontrar diferencias en cuanto a talla final, a pesar de una velocidad de crecimiento superior al inicio del tratamiento (96).

b. Efectos en composición corporal, tono y fuerza (92)

El tratamiento con GH mejora la composición corporal en general. La GH disminuye la masa grasa un 10% y aumenta la masa magra, aumenta el gasto energético un 25% y su efecto se perpetúa en el adulto tratado (177). Hay una estabilización del IMC gracias a esta reducción de la masa grasa (oxidación grasa) y al aumento de densidad mineral ósea y masa magra, si bien esta última nunca llega a normalizarse completamente (88,178). El tratamiento con GH frena el aumento de adiposidad a nivel visceral propio de la enfermedad (aumento normal con la edad). Además, aquellos jóvenes que la recibieron en la infancia mantienen una mejor composición corporal 7 años más tarde (179,180), observándose el mayor efecto positivo en la masa grasa y en la disminución del síndrome metabólico (181,182).

Los efectos de GH en SPW son independientes del genotipo (183,184).

Secundario a estos cambios en la composición corporal, los pacientes tratados con GH presentan mayor agilidad y mejorías a nivel motor por un aumento en la fuerza muscular, y con ello, un aumento del gasto energético basal (mejora su actividad basal y movilidad), y mejoran los factores de riesgo cardiovascular (92). Aunque los cambios más drásticos ocurren durante el primer año, se siguen

observando posteriormente de forma más atenuada y durante todo el tratamiento (185).

Existe una mejoría en la fuerza motora especialmente en los niños más afectados, manteniendo de todas formas unas puntuaciones menores a -2DS respecto a los niños sanos (186). La GH aumenta la masa muscular y, con ello, mejora la fuerza muscular y capacidad motora, si bien, nunca normaliza la masa muscular. Por este motivo, es fundamental el ejercicio físico en estos pacientes, y así, la asociación de la GH a la estimulación precoz potencia sus resultados (187).

c. Efectos a nivel de desarrollo psicomotor y función cognitiva (188)

Aunque actualmente no hay consenso sobre la edad de inicio del tratamiento, el uso de GH antes de los 2 años se ha generalizado, y cada vez, su inicio es más precoz. Ya hay autores que proponen iniciarla tan pronto como haya diagnóstico (como muy tarde alrededor de los 3 meses) (189). Así mismo, se ha observado que aquellos pacientes que inician la GH de forma muy anticipada, alcanzan los hitos del desarrollo antes que aquellos pacientes que la inician más tarde, y empiezan a andar, sobre todo, en edades similares a los niños sin SPW (189). Estas mejorías son debidas a la mayor movilidad y agilidad asociadas al aumento de masa muscular (190).

Aunque no se normaliza la función cognitiva en estos pacientes, el tratamiento con GH aporta mejorías en varias esferas como el razonamiento abstracto y las capacidades visuoespaciales, por ejemplo (183). Del mismo modo, las mejoras en función cognitiva y capacidad adaptativa son evidentes y más marcadas en

aquellos pacientes que inician el tratamiento con GH antes de los dos años de edad (188).

d. Otros efectos

- Mejoría en la función respiratoria. El tratamiento con GH mejora la sensibilidad al CO₂ a nivel central y mejora la ventilación en reposo y la dinámica respiratoria en general (191). Esta mejoría es atribuible a un efecto directo a nivel de SNC combinado con un aumento de fuerza muscular, y no parece estar ligado a la pérdida de peso o mejoría del IMC (191). El aumento de fuerza muscular mejora la función pulmonar y existe una disminución de las pausas respiratorias en el tratamiento a largo plazo y, por tanto, mejor calidad de sueño (118).
- Disminución del riesgo cardiovascular. A parte de disminuir la prevalencia de obesidad, los cambios en composición corporal y adiposidad son beneficiosos al mantener unos niveles adecuados de adiponectina (efectos anti aterogénicos) (181). Así mismo, mejora el perfil lipídico de los pacientes, con aumento del colesterol HDL y disminución del LDL (170), sin aumentar los niveles de lipoproteína a como factor de riesgo aterogénico (192) . No produce cambios en los niveles de triglicéridos ya que en general, éstos no están aumentados en población con SPW.

e. Tratamiento con GH en adultos

- Efectos sobre la composición corporal. Se ha demostrado que el tratamiento con GH disminuye la proporción total de masa grasa, y aumenta significativamente la masa muscular y masa magra (74), aunque en menor grado que en la población pediátrica.

- El tratamiento con GH ha demostrado mejoría en su bienestar físico y emocional (percepción familiar y del propio paciente) con mejoría en el comportamiento y vitalidad y, por tanto, mejoría en la calidad de vida (193).

f. Efectos adversos y contraindicaciones

- El tratamiento con GH tiene un efecto diabetógeno per se, sin embargo, en los múltiples estudios realizados no se ha observado un aumento del riesgo de DM en pacientes con SPW tratados con GH, tanto en niños (185) como en adultos (193). El tratamiento con GH aumenta los niveles de insulina y glucosa en ayunas respecto al basal, pero los mantiene dentro de los valores de referencia (185).
- Ni la presencia de escoliosis ni su empeoramiento contraindican el tratamiento con GH (82). A pesar de lo descrito en los primeros ensayos clínicos, se ha visto que la evolución de la escoliosis es independiente al tratamiento con GH (82).
- Uno de los principales efectos adversos del tratamiento con GH en población adulta son los edemas, que son leves, y en general no obligan a parar el tratamiento (194).
- Se aceptan las mismas contraindicaciones que en población general. Incluyen: obesidad extrema, diabetes mal controlada, SAOS no tratado, neoplasia activa y psicosis activa (82).

g. Episodios fatales

La incidencia de mortalidad en el SPW es superior a la población general (195). Des de la introducción del tratamiento con GH, y sobre todo en sus inicios, se reportaron casos de muertes en edad pediátrica de pacientes con SPW que habían iniciado tratamiento con GH los meses previos (195,196). En estos casos la causa de muerte fue la insuficiencia respiratoria (infecciosa o relacionada con la propia enfermedad como SAOS u obesidad), exactamente igual que en los pacientes pediátricos sin tratamiento con GH, no habiendo demostrado el tratamiento con GH ser la causa directa de la muerte (195). Por las propias características del SPW parece lógico no iniciar tratamiento con GH si no hay una correcta evaluación de la esfera otorrinolaringológica y del SAOS (197), para evitar exacerbar un problema subyacente. De forma posterior, varios autores han demostrado que la mortalidad en edad pediátrica es independiente del tratamiento con GH (195).

6) Morbimortalidad en pacientes con SPW

Desde hace años ha ido en aumento el interés por el exceso de mortalidad de los pacientes con SPW, debido al mejor conocimiento de la enfermedad, el diagnóstico genético a partir de 1992 (198) y también con la llegada de asociaciones de pacientes con amplias bases de datos que han promovido el estudio de esta enfermedad (4,199,200) . En los últimos 20 años ha habido un avance muy importante en el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de los pacientes con SPW. Desde el diagnóstico precoz en las primeras semanas de vida, hasta la introducción del tratamiento con hormona de crecimiento (cada vez a edades más tempranas), así como el importante control de acceso a los alimentos y el esfuerzo en general por controlar el desarrollo de obesidad tan característica de estos pacientes. A pesar de ello, no parece que haya habido un gran impacto en la mortalidad asociada al SPW (5). En la mayor parte de los casos, además, la muerte es súbita y no esperada, después de algún evento menor como una infección respiratoria aparentemente leve o empeoramiento del estado basal (201).

Los pacientes con SPW suelen fallecer en la cuarta década, siendo muy pocos los casos descritos de pacientes de mayor edad. En el estudio de Butler en 2002 (152), por ejemplo, el paciente de más edad tenía 46 años, mientras que en el estudio de Burd (9) la edad máxima de los pacientes fue de 30 años. Sin embargo, ya en el estudio de Butler y Manzardo de 2017 (4) se describe un paciente con 67 años, y en el estudio de Pacoricona de 2019 un paciente con 58 años (5). En el estudio más reciente publicado en 2025 por Giesecke *et al* (200) parece que hay un aumento de la media de edad de fallecimiento (41.7 años) y el paciente de mayor edad llegó a los 80.9 años. Estos autores consideran que

el incremento en la edad observado podría ser debido a las mejoras en el tratamiento y seguimiento introducidas en las últimas décadas, si bien no hay estudios que lo demuestren por el momento (4,202). Hasta la fecha, estos pacientes siguen teniendo una mortalidad prematura y aquellos que sobreviven más años presentan un envejecimiento prematuro (203,204) que podría estar relacionado con un acortamiento acelerado de los telómeros (204). Además, se ha hipotetizado que las mujeres con SPW viven más años (hay casos descritos de mujeres que han llegado a los 64 y 71 años (205,206) en series previas al diagnóstico molecular precoz), hecho todavía no dilucidado.

Varios autores han estudiado el exceso de mortalidad asociado al SPW. Whittington *et al* (8) describen tasas de mortalidad del 3% por año en una población concreta de UK (donde la mortalidad anual de la población está alrededor del 1%), siendo esta tasa del 7% por encima de los 30 años de edad. La mortalidad en los pacientes con SPW es superior a la observada en pacientes controles con otros trastornos mentales y con obesidad y sus complicaciones (152,207). Hasta la fecha, no se ha demostrado un aumento de mortalidad asociado al tratamiento con GH o el mecanismo genético del SPW (208), si bien ha sido fuente de estudio y debate repetidamente (15,203,209).

Las principales causas de mortalidad parecen distintas en la población pediátrica y la población adulta con SPW, ocurriendo en la edad adulta el 70% de las muertes (4,15). Así, las principales causas de mortalidad en niños son, por orden de frecuencia, las enfermedades respiratorias y otras patologías infecciosas febriles. En adultos, en cambio, predominan las causas relacionadas con la obesidad y sus complicaciones cardiovasculares, trastornos gástricos y SAOS.

Parece ser que las causas de mortalidad asociadas a la obesidad en edad pediátrica no empiezan a aparecer hasta la adolescencia (4) (210).

No parece que haya un aumento de la mortalidad por cáncer en adultos con SPW a pesar de su asociación con la obesidad (211).

En la edad pediátrica la mayor parte de las muertes ocurren en los primeros dos años de vida (5) y no se ha observado gran impacto en la mortalidad a estas edades con la introducción del tratamiento con GH. En estos casos la mortalidad no es atribuible a la obesidad (201,212).

Contribuyen de forma importante a la morbilidad la diabetes, las tromboflebitis y edema crónico de las extremidades, así como las infecciones y complicaciones derivadas de las lesiones por rascado. Otras causas no despreciables son las atribuidas al trastorno de comportamiento asociado a la comida (atragantamientos (141), muertes por atropellos al ir a buscar comida, etc.) y también por distensión gástrica grave y necrosis (213,214) en ocasiones relacionados con episodios de gran ingesta. Así, la hiperfagia tan característica del síndrome es un factor contribuyente a la morbimortalidad por el propio comportamiento asociado como por la obesidad que genera si no se instauran medidas para paliarla (215).

En todas las series aparece la muerte súbita como causa de muerte a cualquier edad y en un porcentaje no despreciable (entre el 4.2% (215) y el 17% (5,209)), que en muchos casos es de difícil catalogación, ya que muchas familias no autorizan la autopsia en este contexto (5).

Con todo esto, la principal causa individual de muerte descrita en pacientes con SPW en todas las edades es la insuficiencia respiratoria (>50%) que se ha mantenido estable a pesar de la introducción de mejoras en el tratamiento (171).

A la insuficiencia respiratoria de distintas causas le siguen los trastornos cardiovasculares, sobre todo por insuficiencia cardíaca más que por degeneración ateromatosa (incluido el tromboembolismo pulmonar). Existen reportes aislados y antiguos de cardiopatía isquémica, previos al uso generalizado de GH asociados a IMC > 40 mg/m² (216,217). De todas las causas de mortalidad, la causa cardíaca parece ser la más relacionada con la obesidad, apareciendo alteraciones cardíacas ya en adultos jóvenes con obesidad extrema (218). Recientes estudios apoyan la disminución de mortalidad de causa cardíaca en los pacientes diagnosticados a partir de la introducción del tratamiento con GH (171), probablemente al asociar menor obesidad.

De forma clásica, siempre se habían atribuido a la gran obesidad las complicaciones cardiovasculares y pulmonares de estos pacientes, así como la diabetes secundaria y su afectación multiorgánica (171). A partir del año 2000 el uso de GH se aprobó de forma definitiva en USA (sólo en presencia de talla baja) y el año 2001 en Europa (con la indicación de mejorar la composición corporal), generalizando su uso de forma cada vez más precoz y mejorando el perfil de obesidad de los pacientes con SPW. A pesar de estas mejoras en el tratamiento, hasta la fecha no se ha traducido en una disminución de las complicaciones y mortalidad asociadas, aunque ya se empieza a constatar el mayor uso de GH entre los pacientes vivos de más edad en la actualidad (15,200).

Es importante destacar, que la mayoría de datos de mortalidad publicados proceden de grandes series obtenidas de bases de datos de mortalidad de diferentes países con sistemas sanitarios distintos. La obtención de datos en muchos casos es a través de encuestas a familiares e incluyen cohortes grandes a lo largo de muchos años (con diferencias en la informatización de los datos

médicos, y diferencias en la atención sanitaria de estos pacientes). En muchos casos la información es ambigua o bien siguen diferentes criterios para clasificar las causas de muerte, por lo que es probable que en los próximos años se pueda profundizar más en las causas de muerte de los pacientes con SPW.

7) Trombosis en SPW

Aunque la primera causa de mortalidad en estos pacientes es la insuficiencia respiratoria (muchos de ellos con SAOS), ésta es seguida en frecuencia por las complicaciones cardiovasculares y las complicaciones trombóticas. Un 7% de las muertes son secundarias a tromboembolismo pulmonar (TEP), superior al 1% descrito en población adulta (219). En el estudio más reciente publicado se ha evidenciado una frecuencia 10 veces superior de TVP y 5 veces superior de TEP en población con SPW (200). Hasta ahora se ha considerado que la mayor incidencia de eventos trombóticos era secundaria a la obesidad. Pocos autores han abordado las complicaciones trombóticas como causa de mortalidad siendo el tromboembolismo incluido tanto en las complicaciones respiratorias como cardiovasculares según las series. Hegdeman *et al* (220) han sido los primeros que en 2017 han abordado este tema de forma específica. Estos autores compararon distintas causas de morbilidad entre ellas las trombóticas (tanto tromboembolismo pulmonar como trombosis venosa profunda) en una población de pacientes con SPW en Dinamarca y un grupo control de la población general apareado por sexo y edad. Los pacientes con SPW tienen un 9.4 de probabilidades superior a la población general de tener un evento tromboembólico, aumentando a 21.6 y 49.4 en caso de obesidad y diabetes

respectivamente (220). Tal y como pasa en población general, la incidencia de trombosis en SPW parece aumentar con la edad (128).

En los últimos años ha habido un aumento de los casos clínicos reportados de eventos trombóticos en sujetos con SPW más allá de lo esperado (212,221). La incidencia de tromboembolismo pulmonar como causa de muerte se ha descrito en varios estudios, entre ellos el de Lioni *et al* (201), Manzardo *et al* (3% son trombosis) (222) y Pacoricon *et al* (5% son trombosis)(5).

De la misma manera, en la mayor parte de series consta un porcentaje de defunciones secundarias a muertes súbitas no filiadas (autopsia no practicada). De estas muertes súbitas inexplicadas, un porcentaje no despreciable pueden ser debidas a tromboembolismos (223) por lo que es probable que esta causa específica de mortalidad esté infraestimada.

a. Ensayo clínico con eventos trombóticos fatales

Entre estos casos de trombosis recientemente descritos destaca la interrupción del ensayo clínico de beloranib para el tratamiento de la hiperfagia y sobrepeso en SPW por eventos trombóticos fatales en la rama de tratamiento, complicaciones que no sucedieron en el ensayo de este fármaco en los pacientes que recibieron placebo (224).

Beloranib (inhibidor de la enzima celular metionina aminopeptidasa tipo II (MetAP-2)) es un fármaco anti angiogénico desarrollado inicialmente para explorar este efecto en el campo de la terapia con cáncer, que como efecto secundario en estudios preclínicos se asoció a pérdida de peso (225). La inhibición de esta enzima reduce la biosíntesis de tejido graso y estimula la oxidación y lipólisis (226). En estudios en pacientes con obesidad y pacientes

con daño hipotalámico traumático (227,228) beloranib demostró reducciones importantes en triglicéridos, colesterol, LDL y HDL, así como mejora del perfil metabólico en general (disminución de la PCR y leptina con aumento de adiponectina) y mejora del control glicémico (229). Además, asoció una disminución importante del tejido adiposo y de la sensación de hambre (con la consiguiente disminución de la ingesta y peso), sin efectos secundarios graves, si bien en los grupos con dosis mayores del fármaco los trastornos del sueño (principalmente insomnio) y trastornos gastrointestinales eran frecuentes y motivo de retirada del estudio (228).

El ensayo clínico con beloranib (*bestPWS trial*) se desarrolló en 2014-2015 (publicación en 2018) en pacientes con SPW de 12 a 65 años, para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad del fármaco, comparando dos dosis distintas de beloranib vs placebo, con el objetivo principal de obtener un fármaco para tratar la hiperfagia en pacientes con SPW (224). Durante el desarrollo del ensayo hubo varios eventos trombóticos (2 TEP fatales, y 2 TVP). De forma retrospectiva se estudió el Dímero-D en todos los participantes del estudio, observando un aumento no significativo (comparado con placebo) en los grupos de tratamiento con beloranib a las semanas de iniciar la administración del fármaco.

b. Evidencias sobre posible trastorno de coagulación en SPW

Aunque las publicaciones existentes son escasas, ha habido varios ejemplos en la literatura donde se plantean la posible existencia de un trastorno de coagulación subyacente en los pacientes con SPW.

Beretta *et al* (221) estudiaron en un neonato con SPW con trombosis en SNC el TTPa, antitrombina III, proteína C y proteína S, así como la mutación del factor

V Leiden. Como único hallazgo encontraron un TTPa acortado de forma transitoria las primeras 72h de vida, en un neonato hijo de madre diabética, hipertensa y obesa. Sin embargo, no evaluaron los distintos factores subyacentes al acortamiento del TTPa. Aunque concluyeron que la asociación entre SPW y trombosis seguramente era casual, es la primera aproximación a un estudio de hemostasia básica en un paciente con SPW. De forma similar, Chatziioannidis *et al* (230) describen un neonato con diagnóstico postnatal de SPW con una trombosis en SNC, en el que estudiaron de forma más extensiva la coagulación (TP, TTPa, AT III, proteínas C y S, factores VIII y IX, anticuerpos antifosfolipídicos y mutaciones del factor V de Leiden y mutación en el gen de la protrombina). Todos estos estudios fueron normales, salvo un acortamiento del TTPa y correspondiente disminución del INR.

Benson *et al* describen un paciente de 2.5 años con SPW e historia de trombosis en el seno sagital superior en período neonatal (231), aunque sin realizar estudio de coagulación. Por otro lado, Kusuvara *et al* describen un paciente de 19 años con un ictus y fenómeno de moya-moya asociado (232).

En el caso más reciente publicado, en 2024, Rahman *et al* describen un paciente adulto de 41 años con SPW con un TEP asociado a una TVP y un Dímero D elevado en el momento de la trombosis, sin seguimiento posterior ni estudio de trombofilia (233).

Otros dos autores han descrito la presencia de hemorragia subdural en pacientes con SPW, con coagulopatía asociada y/o autolesiones. Carr *et al* (234) describen un caso asociado a una enfermedad de von Willebrand tipo I leve (con un alargamiento del TTPa discreto), y Klinge *et al* (235) describen un caso de hemorragia subdural y extradural en un neonato, con un estudio de TP, TTPa,

tiempo de trombina, fibrinógeno y factor XIII y estudios de función plaquetar normales.

Con la aparición de las grandes asociaciones de pacientes, entre ellas la *Prader-Willi Syndrome Association* (USA) se genera el interés por conocer mejor la enfermedad y poder realizar intervenciones de forma más precoz y mejorar la calidad de vida de estos pacientes. A partir de sus estudios de mortalidad (4) se pone en relieve un cambio en la epidemiología de la enfermedad y aparece como causa importante de mortalidad la enfermedad tromboembólica. De ahí, surge la necesidad de estudiar de forma más específica esta enfermedad tromboembólica como factor contribuyente de morbimortalidad en pacientes con SPW, siendo los estudios más recientes los de Manzardo *et al* de 2019 (222) y el de Butler *et al* también de 2019 (236). En el primero se evalúa de forma descriptiva la historia natural y factores de riesgo de trombosis asociados a la población con SPW (222). Es el primer grupo en estudiar factores de riesgo genético de trombosis (según presencia o no de estas alteraciones en algún miembro de la familia, no en el propio paciente) como la mutación en el factor V de Leiden, mutación en el gen de la protrombina (variante G20210A), mutación en el gen de la MTHFR, déficit de proteína S y déficit de proteína C. En este estudio, sólo el 1% de las trombosis ocurren en la edad pediátrica (por debajo de los 18 años) y en estos casos siempre hay otro factor de riesgo contribuyente genético o transitorio como cirugía, inmovilización o enfermedad concomitante (237) igual que en la población pediátrica en general (238), probablemente explicado por la teoría de la hemostasia del desarrollo (239). Asimismo, los factores de riesgo identificados en población adulta con SPW son la edad (a mayor edad mayor número de eventos trombóticos), la obesidad, síndrome

metabólico y enfermedad cardiovascular, tal y como está descrito en la población general, siendo menos frecuente la enfermedad tromboembólica en los pacientes con SPW que reciben o han recibido tratamiento con GH (236).

En el estudio de Butler *et al* (236), además, dan un paso más comparando los eventos trombóticos en pacientes con SPW y pacientes no- SPW con obesidad. Del mismo modo, la edad y la obesidad son los principales factores de riesgo de enfermedad tromboembólica en el SPW, siendo las trombosis más frecuentes en todos los grupos de edad comparado con la población obesa no-SPW (apareada por edad, sexo e IMC). Aunque este aumento de eventos trombóticos es predominantemente venoso, estos autores observan también una tendencia al aumento de eventos trombóticos arteriales en población SPW respecto la población no-SPW.

Sin embargo, no se disponen de estudios que evalúen el estado de coagulación sanguínea de estos pacientes de forma basal. En el estudio más reciente publicado en 2022, por Matesevac *et al* (138) estudian únicamente el dímero D en pacientes con SPW con y sin antecedentes de trombosis, sin hallar diferencias significativas en cuanto a predicción de eventos trombóticos en pacientes asintomáticos.

Finalmente, cada vez hay más evidencia de que la obesidad no es el único factor que contribuye a la morbilidad (208), y probablemente, tampoco es el único factor implicado en las trombosis asociadas al SPW.

HIPÓTESIS

Los pacientes con SPW presentan un estado de hipercoagulabilidad asociada a su enfermedad que les confiere mayor riesgo de trombosis independientemente de su índice de masa corporal.

OBJETIVOS

1) Objetivo principal:

Estudiar la hemostasia y estado de coagulación sanguínea de los pacientes con SPW.

2) Objetivos secundarios:

- Determinar si hay diferencias en la coagulación en pacientes obesos en función de si tienen SPW o no.
- Describir el tromboelastograma y test de generación de trombina en los pacientes con SPW.

MATERIAL Y MÉTODOS

1) Diseño del estudio:

Estudio descriptivo, observacional y transversal de coagulación y trombofilia (hipercoagulabilidad) en pacientes con SPW.

Estudio multicéntrico, nacional y multidisciplinar.

a. Casos:

Se han seleccionado los pacientes con SPW controlados en la Unidad de Experticia Clínica (UEC)- SPW del Hospital Parc Taulí de Sabadell.

- Criterios de inclusión: pacientes con SPW confirmado genéticamente (tipo y subtipo) consecutivos que hubieran aceptado participar mediante firma del consentimiento informado correspondiente (el propio paciente o tutor legal).
- Criterios de exclusión: Tomar medicación con efectos directos sobre la coagulación (anticoagulantes). No se excluyen los pacientes bajo tratamiento antiagregante.

b. Controles:

Se han seleccionado 2 controles sanos para cada control apareados por edad, sexo e IMC, obtenidos de la base de datos de estudios poblacionales (GAIT2 para pacientes pediátricos (240) y RETROVE para pacientes adultos (241) realizados por la Unidad de Hemostasia y Trombosis (Servicio de Hematología) del Hospital de la Santa Creu y Sant Pau.

2) Reclutamiento. Consentimiento informado

Se obtuvo el consentimiento informado parental por escrito en todos los pacientes y todas las investigaciones fueron llevadas a cabo según los principios de la Declaración de Helsinki.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de nuestra Institución (código de referencia del estudio 2018596.) (**Anexo I:** Aprobación del Comité Ética)

3) Evaluación de los pacientes. Variables

a. Variables demográficas

Se analizaron las variables demográficas de edad, sexo y etnia.

b. Anamnesis

Se recogen datos sobre historia personal y familiar de trombosis venosa (TVP, TEP, CID) y factores de riesgo cardiovascular. Se recogen datos sobre medicación concomitante (con o sin alguna influencia en la coagulación) e historia de tratamiento con GH.

En relación a la enfermedad de base se recogen datos sobre el diagnóstico genético y su subtipo (deleción, DUM o defecto de impronta), patología asociada al SPW (hipogonadismo, hipertensión, DM, dislipemia o SAOS) y otra patología concurrente.

Toda la información se obtiene mediante revisión de historias clínicas, revisión de la historia con el médico referente del paciente y/o mediante entrevista con los familiares directos del paciente.

c. Medidas antropométricas

Los datos antropométricos utilizados son peso, talla y cálculo de IMC.

Las medidas antropométricas han sido realizadas por la mañana (entre 8.00-11.00) después del ayuno nocturno y durante la evaluación el paciente estaba con ropa ligera solamente, procediendo a su realización tras retirar el calzado.

La medición de la talla en cm se ha realizado mediante un estadiómetro de pared tipo Harpenden ajustado hasta 0.1cm, y la medición del peso en Kg utilizando una balanza mecánica de pie ajustado hasta 0.1 kg. Todas las medidas han sido determinadas por el mismo investigador o colaborador.

El IMC se expresó en kg/m^2 , y se calculó tras obtención de peso y talla. El grado de obesidad en población adulta, se ha establecido según los criterios de la OMS (242) y la adaptación de la SEEDO (243) (**Tabla 4**)

Tabla 4: Clasificación de la obesidad según la OMS y la SEEDO en función del IMC

	OMS	SEEDO
	IMC en Kg/m^2	
Normopeso	18.5-24.9	18.5-24.9
Sobrepeso Sobrepeso grado I Sobrepeso grado II	25.0-29.9	25.0-26.9 27-29.9
Obesidad tipo I		30.0-34.9
Obesidad tipo II	30.0-34.9	35.0-39.9
Obesidad tipo III	35.0-39.9	40-49.9
Obesidad tipo IV	≥ 40.0	≥ 50

En la población pediátrica también se ha expresado en kg/m^2 y además en desviaciones estándar según edad y sexo (IMC en SDS $>+2$ SDS) con las gráficas de referencia de la Fundación Orbegozo en relación a la población infantil española (244).

d. Estudios analíticos

Se obtuvieron las muestras sanguíneas a primera hora de la mañana tras ayuno nocturno mínimo de 8 horas, mediante canalización de vía periférica para la extracción de aproximadamente 20 mL de sangre, siendo posteriormente procesadas de forma inmediata en el caso del tromboelastograma y la coagulación básica y, el resto, congeladas a -80°C hasta su análisis posterior.

En el caso del estudio de las mutaciones del factor V de Leiden y del gen de la protrombina G20210A, se realizó extracción del DNA para procesar las muestras en bloque posteriormente.

Para optimización de la fase preanalítica, una única persona ha sido la encargada de las extracciones para todos los adultos y otra persona ha sido la encargada de las extracciones para todos los pacientes pediátricos. Las muestras han sido entregadas dentro de los primeros 10 minutos tras la obtención por venopunción.

La metodología de análisis ha sido la siguiente:

- **Estudio Bioquímico:** La glucosa plasmática fue medida por el método de la glucosa hexoquinasa, la insulina por electroquimioluminiscencia, el colesterol y sus fracciones por la enzima colesterol esterasa/oxidasa y los triglicéridos por la lipasa/glicerol quinasa (Roche Diagnostics Mannheim). Los coeficientes de variación interserie de la insulina eran de 2.6-2.8% y los de la glucosa de 1.9-2.1%. Las enzimas hepáticas se midieron con la L-aspartato (la AST) y con la L-alanina (la ALT) ambas sin piridoxal fosfato. La PCR se obtuvo mediante inmunoturbidimetría (proteína C reactiva de alta sensibilidad), la vitamina D por inmunoensayo-

electroquimioluminiscencia, la urea mediante técnica cinética y la creatinina mediante la técnica de Jaffé (Roche Cobas Pro)

- **Hemostasia básica:** Analizador de coagulación ACL-TOP 550 (Werfen).

Reactivo: Werfen.

- TP: test coagulométrico. Método de lectura: turbidimetría. Reactivo: RecombiPasTin 2G.
- TTPa: test coagulométrico. Método de lectura: turbidimetría. Reactivo: SynthASil.
- TT: test coagulométrico. Método de lectura: turbidimetría. Reactivo: Thrombin Time.
- Fibrinógeno: concentración funcional de fibrinógeno basado en el análisis cinético de von Clauss. Reactivo: Q.F.A thrombin.

- **Estudio de trombofilia.** Analizador de coagulación ACL-TOP 550 (Werfen). Reactivo: Werfen.

- Dímero-D: test inmunológico basado en turbidimetría por partículas de látex (inmunoturbidimetría). Reactivo: D Dimer HS 500.
- Proteína C: test cromogénico. Reactivo: Protein C.
- Proteína S libre: test inmunológico basado en turbidimetría por partículas de látex (inmunoturbidimetría). Reactivo: Proteína S libre
- Antitrombina III: test cromogénico. Reactivo: Antitrombina líquida.
- Resistencia activada a proteína C: evaluación de la respuesta anticoagulante contra la proteína C activada. Reactivo: Factor V Leiden.
- Factor VIII de la coagulación: test de coagulación basado en TTPa. Reactivo: Plasma deficiente en factor VIII.

- Antígeno del factor de von Willebrand. Turbidimetría con partículas de látex. Reactivo: antígeno del factor de von Willebrand.
- Cofactor de la ristocetina. Turbidimetría con partículas de látex. Reactivo: actividad del cofactor de ristocetina del factor de von Willebrand.
- Mutación factor V Leiden: PCR a tiempo- real. LightCycler® thermocycler (Roche).
- Mutación del gen de la protrombina G20210A: PCR a tiempo- real. LightCycler® thermocycler (Roche).
- Anticoagulante lúpico: test de Russell diluido y Silica Clotting Time. reactivos: LAC screen/LAC confirm y Silica Clotting Time. Analizador de coagulación: ACL-TOP 550 (Werfen). Reactivo: Werfen.
- Anticuerpos anticardiolipinas (IgG e IgM) y anticuerpos anti-β-2 glycoprotein1 (IgG e IgM): quimioluminiscencia. Analizador: Bio-Flash (Werfen).
- **Platelet Function Analyzer-100 (PFA-100)**: colágeno/epinefrina y colágeno/ADP. PFA–100® analyser (Siemens Healthcare Diagnostics, Marburg, Germany).
- **Test global de la coagulación**: tromboelastograma sin inductor. Thromboelastography (TEG®) (Haemoscope Corporation, Niles, Illinois, USA) Reactivo utilizado: calcio.
- **Test generación de trombina**: Sistema ST-Genesia- Thromboscreen.
- **Vitamina B12 y ácido fólico** se midieron por inmunoensayo-electroquimioluminiscencia (Roche, Cobas Pro).

- **Homocisteína:** se midió por inmunoluminiscencia (Reference Laboratory).
- **Grupo sanguíneo:** se obtuvo mediante técnica manual.

En el caso del anticoagulante lúpico y los anticuerpos antifosfolipídicos, se ha repetido aquellos casos positivos y/o inciertos, dando por positivos aquellos casos cuyos resultados han sido iguales en ambas determinaciones.

4) Análisis estadístico:

Se realiza un análisis descriptivo y comparativo de las distintas características de los sujetos de estudio en función del grupo (caso vs control).

Los resultados cuantitativos se han expresado como media +/- desviación estándar o mediana y rango intercuartílico. Se ha obtenido la frecuencia de exposición. Para el análisis comparativo, en el caso de comparar una variable cuantitativa en función del grupo, se ha realizado de inicio la prueba de normalidad de Shapiro Wilk, para determinar si la variable a analizar seguía una distribución Normal en cada grupo. En el caso de que la variable fuera normal, se realizó la prueba paramétrica t- test de comparación de medias. En el caso contrario, se ha realizado la prueba no paramétrica de Wilcoxon, de comparación de medianas.

Las variables cualitativas o dicotómicas han sido expresadas como porcentajes. La prueba de Chi cuadrado y/o corrección de Yates y de Fisher han sido utilizadas según el tamaño y característica de las variables cualitativas para la comparación de proporciones y estudio de las relaciones entre las mismas.

Las comparaciones entre dos variables cuantitativas se han realizado mediante prueba de T de Student. Para comparar 3 o más variables de pequeño tamaño o distribución no gaussianas se ha utilizado la prueba no paramétrica H de Kruskal-Wallis. Para medir la asociación se ha calculado la odds ratio y cálculo de intervalos de confianza del 95%. Para estimar correlaciones entre parámetros se ha utilizado el coeficiente de Rho de Spearman. El análisis multivariado se ha realizado por regresión logística para modelar la probabilidad de eventos dicotómicos y la regresión lineal múltiple para estudiar la posible relación y dependencia entre variables independientes y otra dependiente, que han sido significativamente relacionadas por pasos previos.

Se han calculado los intervalos de confianza del 95% cuando ha correspondido. El nivel de significancia se ha estimado en $p \text{ valor} < 0.05$. Todos los análisis estadísticos se han realizado utilizando el software SAS v9.4, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.

RESULTADOS

1. Características demográficas y antropométricas de la población estudiada

Hemos analizado los datos de 134 sujetos: 49 pacientes afectados de SPW y 85 controles. Los pacientes con SPW eran seguidos en la Unidad de Experticia Clínica (UEC) del Hospital Parc Taulí de Sabadell de los cuales 22 pacientes eran niños y los otros 27 adultos (**Tabla 5**). Todos ellos tenían el diagnóstico molecular de SPW. Los 22 pacientes pediátricos se han apareado por edad, sexo e IMC con un total de 44 controles sanos. Los 27 pacientes adultos se han apareado por edad, sexo e IMC con un total de 41 controles sanos. Ambos grupos control se han obtenido de las bases de datos de trombofilia poblacionales GAIT2 (240) y RETROVE (241) respectivamente, en colaboración con la Unidad de Hemostasia y Trombosis (Servicio de Hematología) del Hospital de la Santa Creu y Sant Pau de Barcelona.

En la **Tabla 5** se describen las características demográficas y en la **Tabla 6** las características analíticas basales de la población pediátrica y población adulta con SPW incluida en el estudio. Se han utilizado los valores analíticos de la bioquímica que se emplean de forma rutinaria y protocolizada en el seguimiento de estos pacientes, salvo la PCR como marcador inflamatorio, que no forma parte del estudio basal de los pacientes pediátricos, y que sí se obtuvo en los pacientes adultos con una mediana de 0.74 y IQR [0.41-2.36] mg/dL. En la determinación del valor de la insulina, excepto en aquellos pacientes que nunca han recibido tratamiento con GH, el valor antes del inicio de GH era < 5 microU/mL. En la **Tabla 6** consta el valor de la insulina en el momento de realizar la analítica, es decir, bajo tratamiento con GH en la mayor parte de casos.

Tabla 5: Características de los pacientes con SPW

	SPW pediátricos ¥ (n=22)	SPW adultos (n=27)
Sexo (H/M) * #	6H /16 M	12H/15M
Edad (años)	9.13 ± 3.91	29.80 ± 9.01
Alteración genética (Del/DUM/Imp) § #	9/12/1	17/8/2
Peso (Kg)	0.49 ± 1.28 °	84.54 ±20.34
Talla SDS/ cm	-0.28 ± 1.26°	157.66 ± 13.56
Cintura (cm)	63.50 ± 14.79	107.27 ± 14.42
IMC (Kg/m2)	19.50 [17.10-24.30]	33.80 [27.20-39.00]
IMC (SDS)£	0.65 [-0.20-2.00]	NA

Los datos antropométricos edad, peso, talla y cintura se presentan como media ± desviación estándar y el IMC como mediana y [rango intercuartílico]. El resto de resultados se expresan como frecuencias (#). *H/M: hombre/ mujer. § Del: delección; DUM: disomía uniparental; Imp: defecto de la impronta. ¥ SPW pediátricos: menores de 18 años. £ IMC (SDS): IMC calculado con SDS según peso, talla y edad. °Z-score de peso y talla en pacientes pediátricos. NA: No aplica.

Tabla 6: Características analíticas basales de los pacientes

	SPW pediátricos (n=22)	SPW adultos (n=27)
Glucosa (mg/dL)	87.50 [80.00-92.00]	95.00 [82.00-111.00]
Insulina (µU/mL)	11.70 [7.01-25.70]	14.10 [7.02-18.20]
HbA1c (%)	5.50 [5.30-5.50]	5.60 [5.40-6.60]
Colesterol total (mg/dL)	163.00 [153.00-181.00]	162.00 [147.00-208.00]
Colesterol HDL (mg/dL)	52.95 [46.20-60.40]	43.90 [37.80-52.00]
Colesterol LDL (mg/dL)	97.50 [78.70-113.00]	102.00 [84.00-136.00]
Triglicéridos (mg/dL)	63.00 [49.00-96.00]	95.00 [62.00-124.00]
Creatinina (mg/dL)	0.40 [0.31-0.46]	0.67 [0.55-0.73]
Urea (mg/dL)	30.00 [23.00-31.00]	34.00 [28.30-29.00]
AST (UI/L)	24.00 [20.00-31.00]	18.00 [16.00-21.00]
ALT (UI/L)	19.00 [15.00-22.00]	18.00 [13.00-22.00]
25-OH-Vitamina D	23.05 [20.35-34.65]	32.15 [27.50-37.90]

Los datos analíticos basales de bioquímica se expresan como mediana [rango intercuartílico]. Los resultados corresponden a los valores bioquímicos que presentaban los pacientes en el momento de extracción del estudio de trombofilia, o en su defecto, en la analítica más próxima a esta.

En la **Tabla 7** se describen las características de apareamiento de la población de estudio respecto a la población control.

Tabla 7: Datos demográficos de apareamiento de la población de estudio

	SPW pediátricos (n=22)	Controles pediátricos (n=44)	p valor
Sexo (H/M)	6H /16 M	12 H/32 M	1
Edad (años)	9.13 ± 3.91	9.58 ± 3.94	0.1948
IMC (Kg/m²)	19.50 [17.10-24.30]	17.56 [15.87-21.13]	0.1210

	SPW adultos (n=27)	Controles adultos (n=41)	p valor
Sexo (H/M)	12H/15M	20H/21M	0.7260
Edad (años)	29.80 ± 9.01	31.32 ± 8.78	0.4942
IMC (Kg/m²)	33.80 [27.20-39.00]	27.47 [25.08-31.64]	0.0072

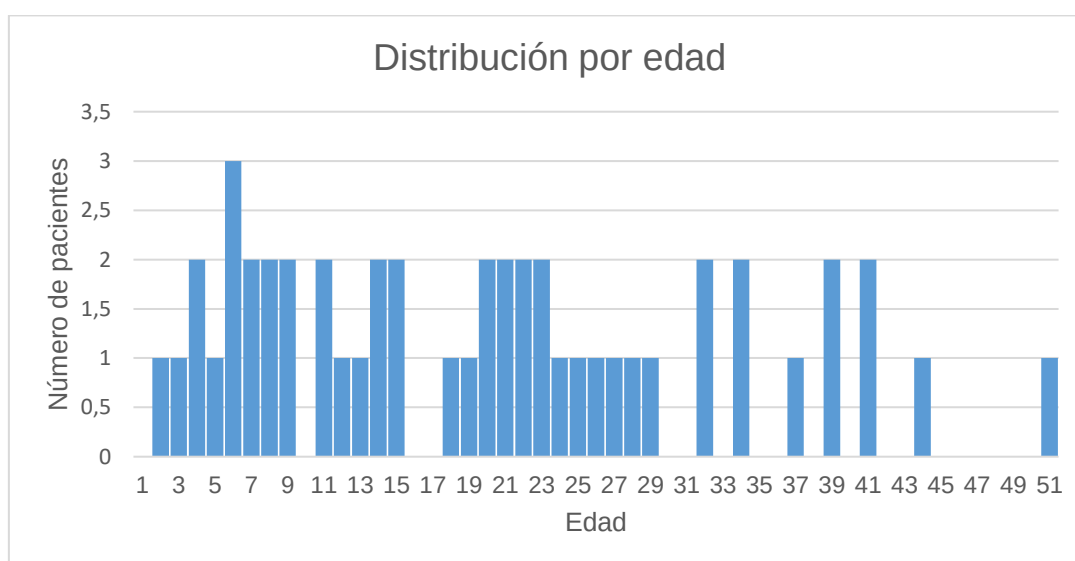
La edad se presenta como media y desviación estándar y el IMC como mediana y [rango intercuartílico]. ¥ SPW pediátricos: menores de 18 años. £ IMC (SDS): IMC calculado con SDS según peso, talla y edad. °Z-score de peso y talla en pacientes pediátricos.

a. Datos demográficos: Edad

La distribución por edad de los pacientes con SPW se describe en la **Tabla 5** y en la **Figura 11**.

El rango de edad fue de 2 a 51 años.

Figura 11: Distribución por edad de los pacientes con SPW

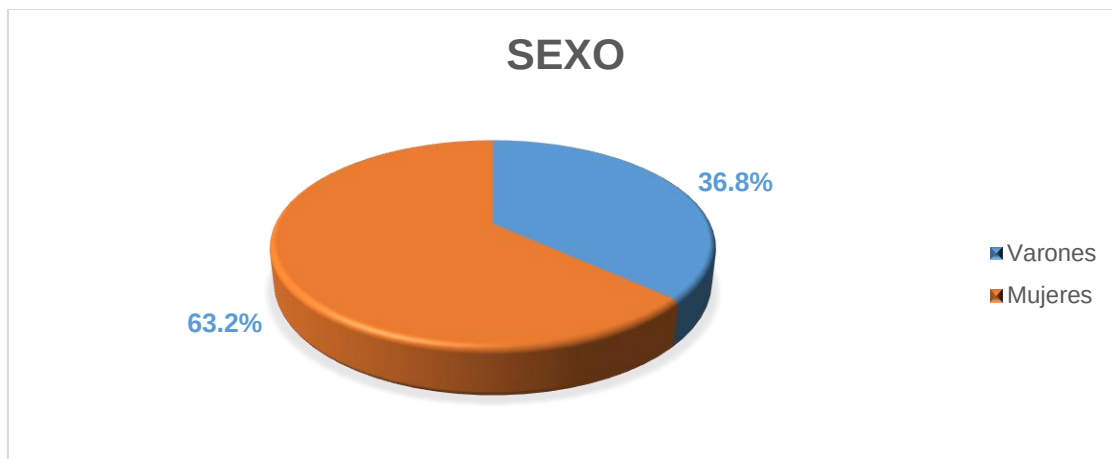


Edad de todos los pacientes con SPW estudiados y su frecuencia.

b. Datos demográficos. Sexo

En la población con SPW estudiada había un total de 31 mujeres (16 niñas) y un total de 18 varones (6 niños).

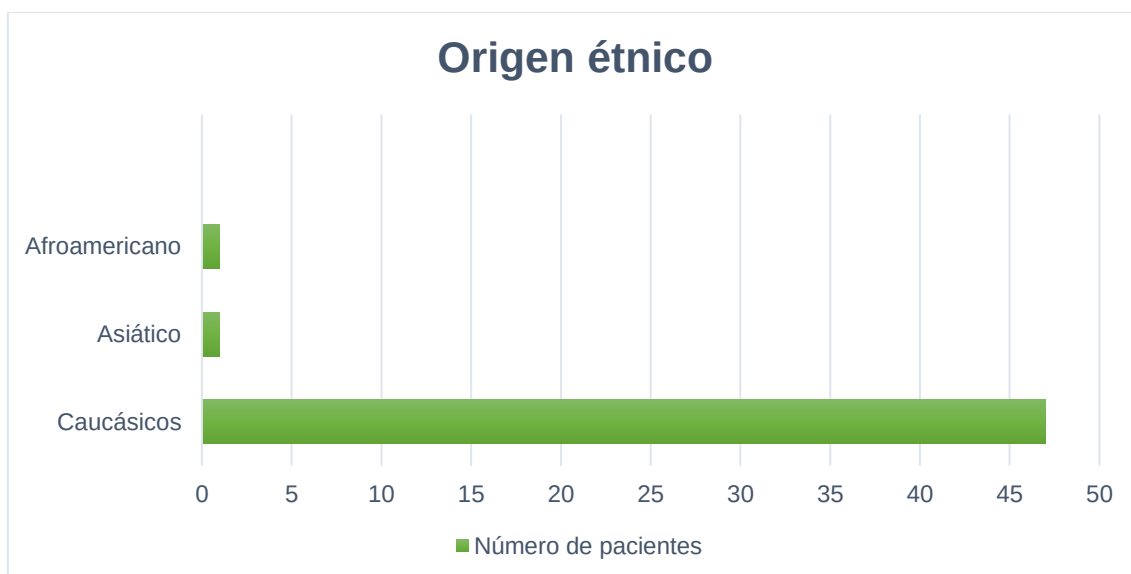
Figura 12: Distribución por sexo de los pacientes incluidos en el estudio



c. Datos demográficos. Etnia

La mayoría de los pacientes eran de origen caucásico (47 pacientes, un 95.92%), uno de origen asiático (China) (2.04%) y uno de ellos de origen afroamericano (2.04%).

Figura 13: Representación de los pacientes con SPW por grupo étnico



d. Datos demográficos. Diagnóstico.

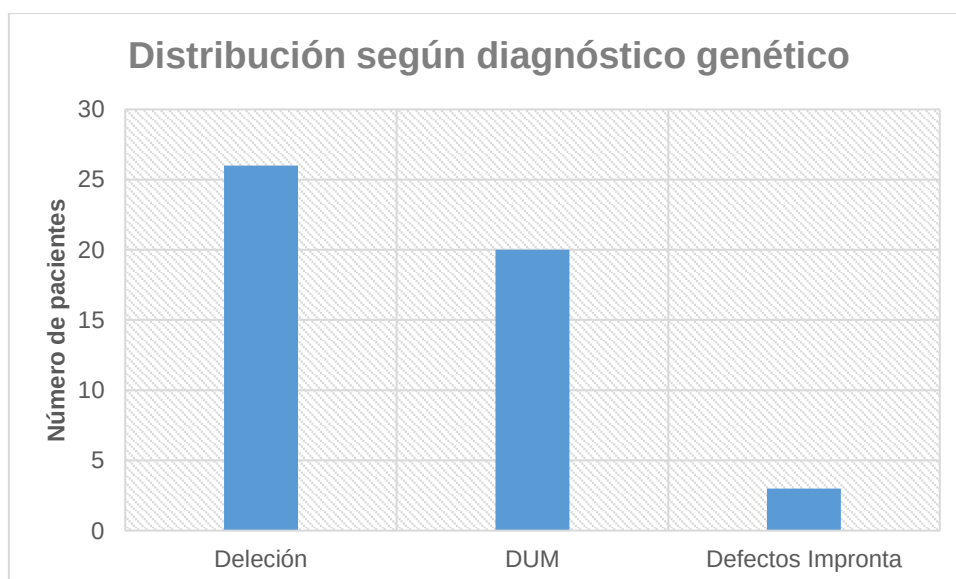
- Diagnóstico genético

La distribución de los pacientes con SPW según el tipo de alteración genética fue:

- **Deleción:** 26 pacientes (17 adultos y 9 pediátricos) (53.06% de los pacientes)
- **Disomía uniparental materna:** 20 pacientes (8 adultos y 12 pediátricos) (40.82% del total)
- **Defectos de la impronta:** 3 pacientes (2 adultos y 1 pediátrico) (6.12% de los pacientes)
- **Otros** (translocaciones): 0 pacientes

Dentro de las deleciones, la deleción tipo II la presentaron 12 pacientes, y la deleción tipo I 11 pacientes. En 3 pacientes no se obtuvo el tipo de deleción.

Figura 14: Distribución según alteración genética



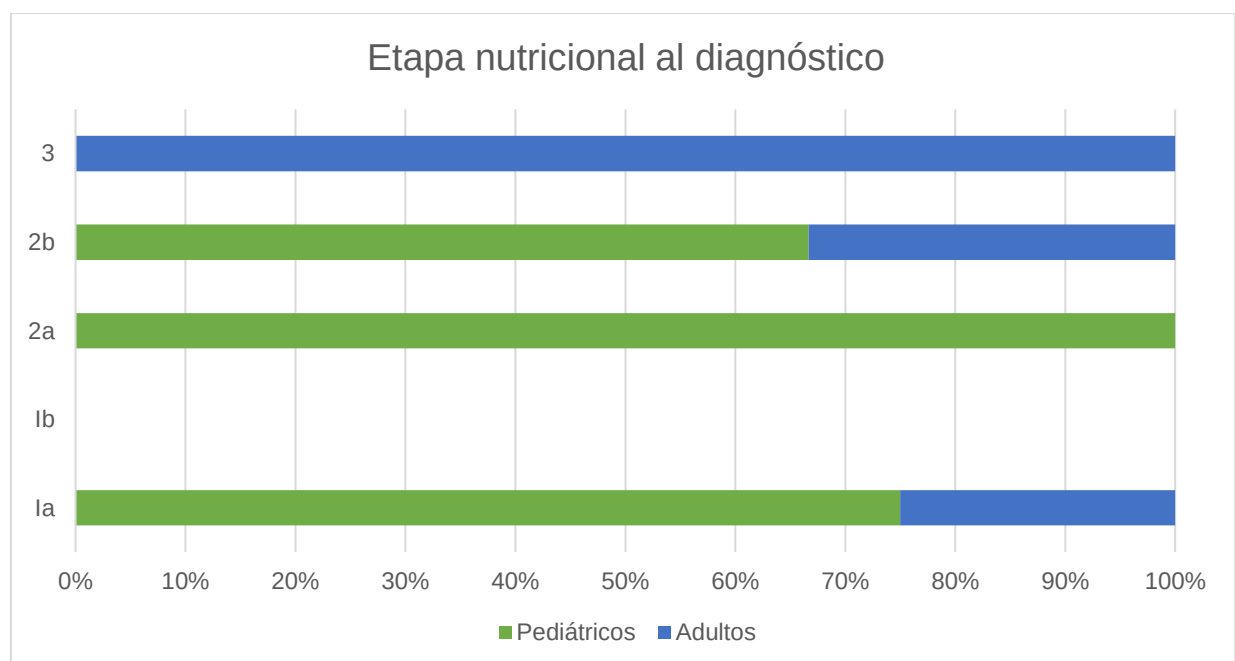
No se han observado diferencias estadísticamente significativas en la distribución según diagnóstico genético entre la población adulta y la población pediátrica estudiada.

- Edad al diagnóstico

De los 49 pacientes con SPW, el 46.94 % fueron diagnosticados genéticamente durante el primer año de vida. Del 53.06 % restante, el 42.86% se diagnosticó pasados los 8 años de vida, y el 10.20% entre los 2 y los 7 años de vida. Desde el año 2000 el diagnóstico en el primer año de vida en nuestra muestra de pacientes se sitúa en el 76.92%.

Se han utilizado estos rangos de edad en función de la fase nutricional (55) de la enfermedad en que se realizó el diagnóstico, tal y como muestra la **Figura 15**.

Figura 15: Etapa nutricional al diagnóstico



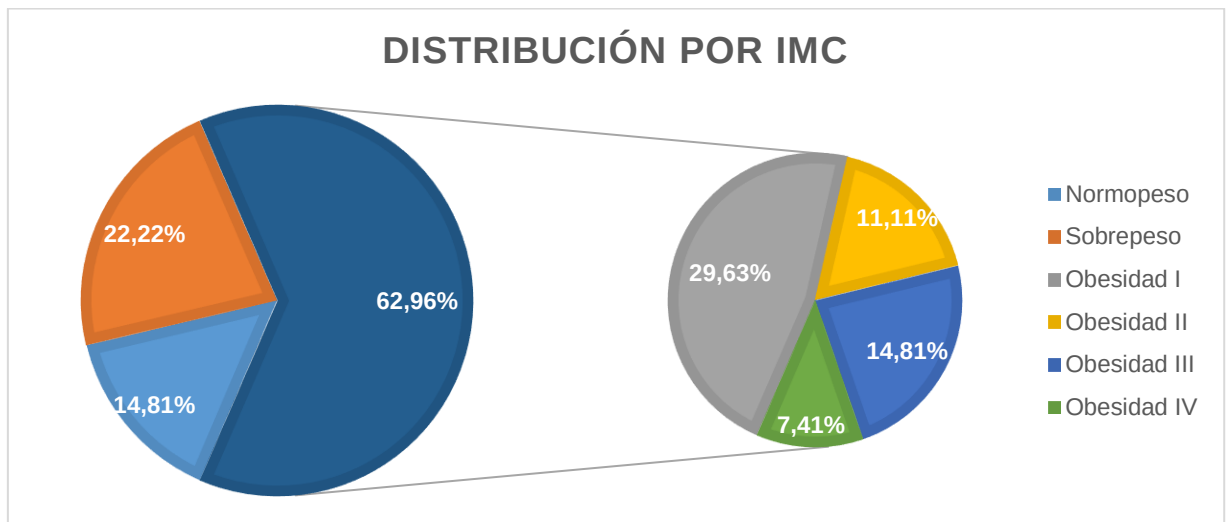
Fase nutricional	Pacientes pediátricos	Pacientes adultos	Total
Ia (≤ 9 meses)	18	6	24
Ib (9-25 meses)	0	0	0
2a (2.1-4.5 años)	2	0	2
2b (4.5-8 años)	2	1	3
3 (≥ 8 años)	0	20	20

El gráfico muestra el porcentaje de pacientes pediátricos y adultos en función de la etapa nutricional en que se encontraba el paciente al momento del diagnóstico del SPW.

e. Datos antropométricos de la población adulta con SPW. Peso, talla e IMC

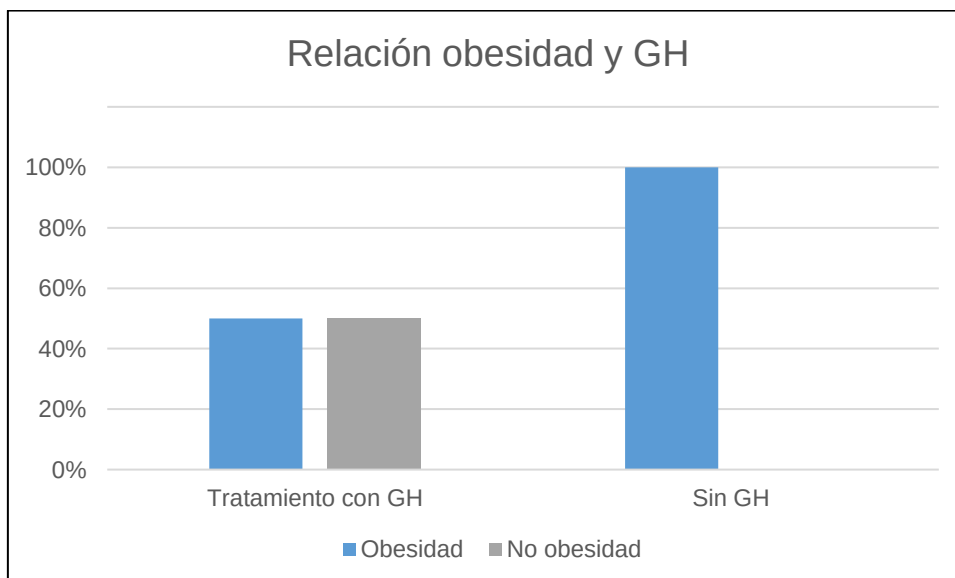
La población adulta con SPW estudiada presentaba un peso de 84.54 ± 20.34 Kg, una talla de 157.66 ± 13.56 cm y un perímetro de cintura de $107.27 \text{ cm} \pm 14.42$. La mediana del IMC fue de 33.80 y IQR [27.20-39.00] Kg/m² (**Tabla 5**). En función del IMC y según la definición de la OMS modificada por la SEEDO, entre los adultos 4 pacientes presentaban normopeso, 6 pacientes sobrepeso y 17 pacientes obesidad. De los pacientes adultos obesos, un 47% presentaban obesidad tipo I, un 17.6% obesidad tipo II, un 23.5% obesidad tipo III u obesidad mórbida, y un 11.7% obesidad tipo IV o extrema (**Figura 16**).

Figura 16: Distribución por IMC (y grado de obesidad) en SPW adultos



Dentro de la población adulta estudiada, se ha observado que los pacientes que no recibían GH estaban más obesos que aquellos que sí realizaban tratamiento, (p 0.0050)(**Figura 17**).

F 17: Relación entre obesidad y GH en la población adulta estudiada



f. Datos antropométricos de la población pediátrica con SPW. Peso, talla e IMC.

La población pediátrica con SPW estudiada presentaba un peso en Z-score de 0.49 ± 1.28 y una talla en Z- score de -0.28 ± 1.26 .

Figura 18: Z-score de peso en la población pediátrica SPW

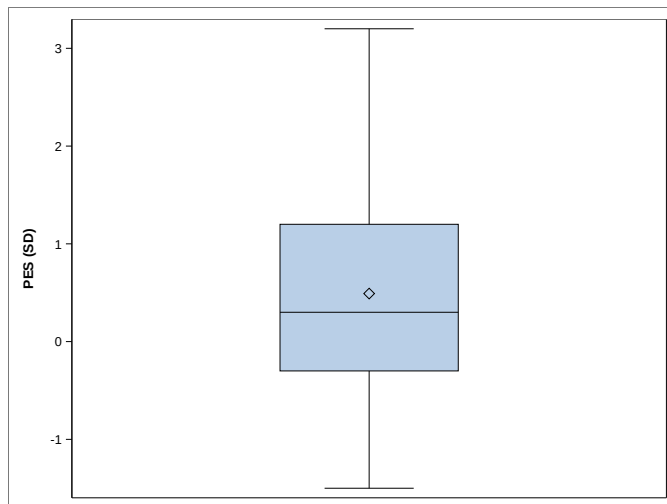
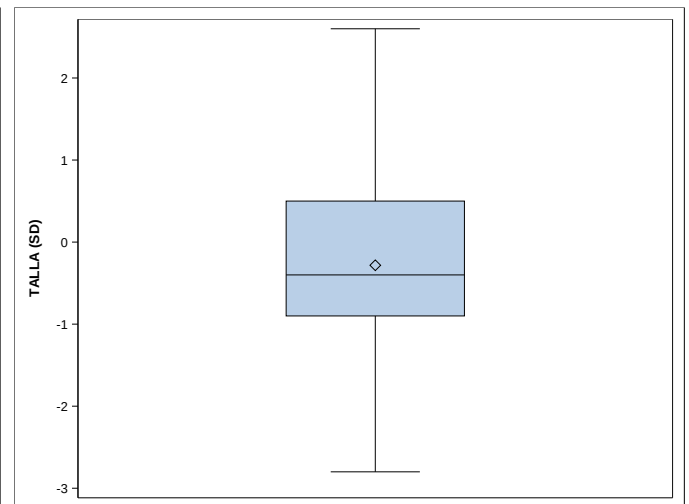


Figura 19: Z-score de talla en la población pediátrica SPW



Su IMC en SDS ajustado para edad y sexo fue de 0.65 de mediana con un rango intercuartílico (IQR) de [-0.20-2.00]. Según las curvas de crecimiento del estudio español de la Fundación Orbegozo (244), el 54.6% presentaban normopeso (IMC entre -2 SDS y + 1 SDS), 22.7% presentaban sobrepeso (IMC entre +1 SDS y +2 SDS) y un 22.7% presentaban obesidad (>+2 SDS) (**Figura 20**)

Figura 20: Distribución por IMC (en SDS) en los menores con SPW



Distribución en números absolutos de los pacientes pediátricos de estudio, en función de su IMC.

g. Tratamiento con GH

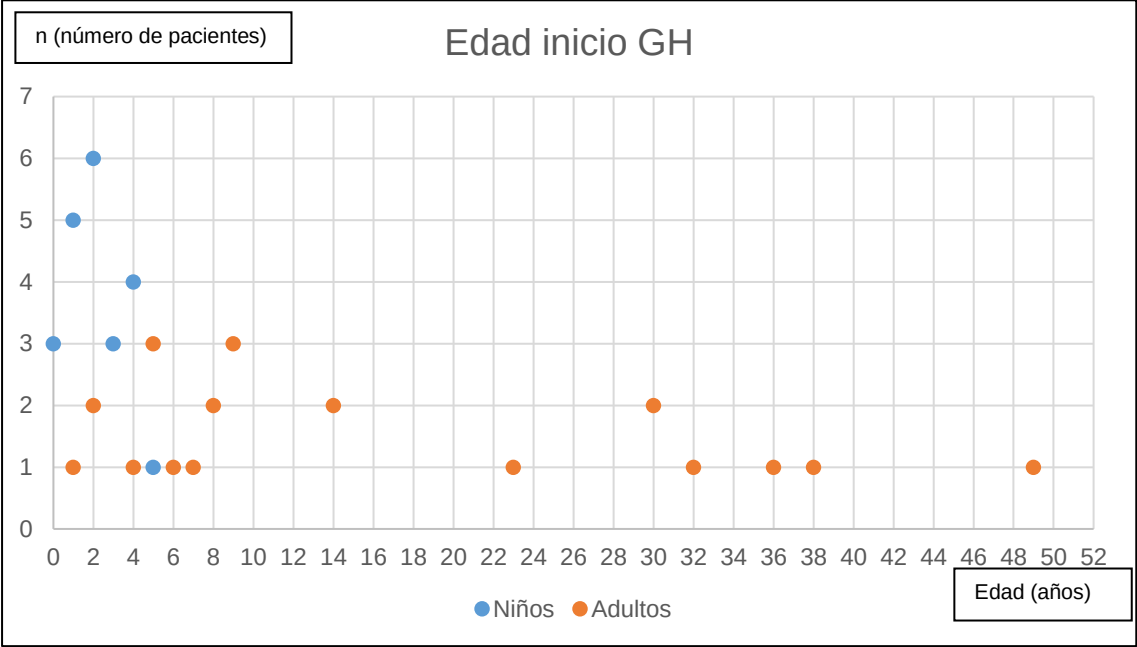
En el momento del estudio, el 100% de los pacientes pediátricos y el 66.7% (18/27) de los pacientes adultos recibían tratamiento con GH de forma regular. De los 9 pacientes adultos que no recibían GH, 4 no habían recibido nunca este tratamiento y, los otros 5 pacientes, habían suspendido el tratamiento previamente al desarrollo del estudio. El motivo de suspensión del tratamiento había sido: cierre de los cartílagos de crecimiento (3 pacientes), empeoramiento respiratorio (1 paciente adulto que nunca recibió tratamiento con GH en la infancia) y decisión propia del paciente sin efecto secundario descrito (1 paciente).

- Edad de inicio del tratamiento con GH

La edad media de inicio del tratamiento con GH fue 2.14 ± 1.46 años en la población pediátrica con SPW y 15.35 ± 13.72 años en la población adulta con

SPW. Concretamente, el 36.36% de los menores inició el tratamiento con GH antes de los dos años de vida.

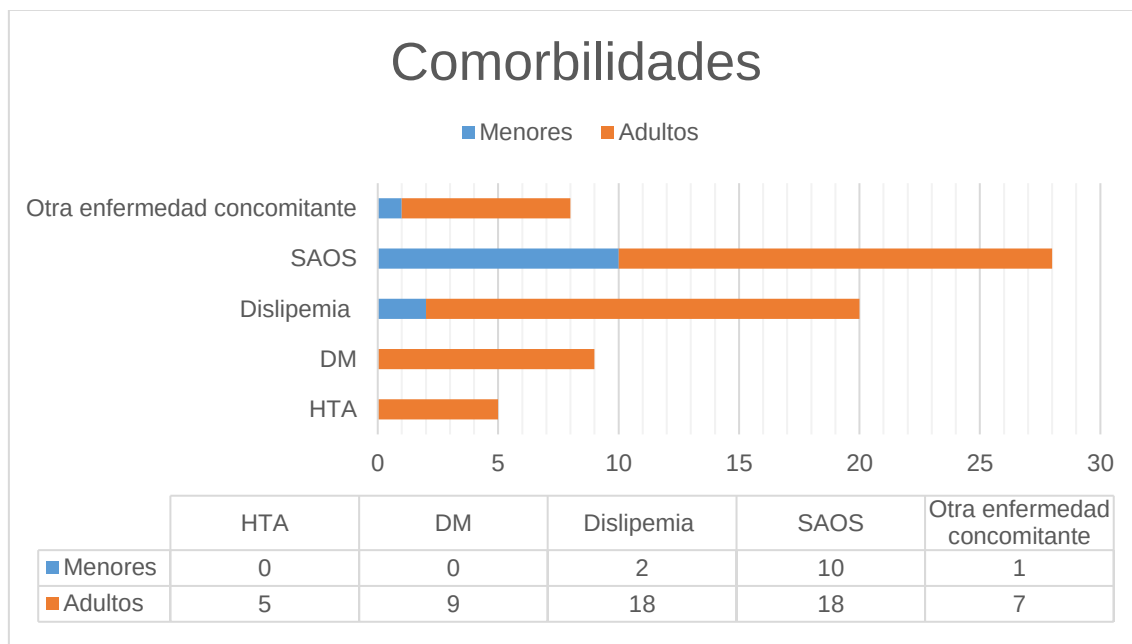
Figura 21: Edad de inicio de GH en la población SPW



En color azul se muestra la población pediátrica (edad máxima de inicio de GH 5 años) y en color naranja la población adulta con SPW (edad máxima 49 años). La población adulta incluye todos los pacientes que habían recibido tratamiento con GH previo al estudio (tanto si el tratamiento seguía vigente como si estaba suspendido).

h. Comorbilidades

Figura 22: Frecuencia de comorbilidades asociadas



- Hipogonadismo

El 96.29% de los adultos con SPW presentaba hipogonadismo en el momento del estudio (26 pacientes del total de 27).

Entre los menores con SPW, estaban diagnosticados de hipogonadismo mediante estudio analítico el 27.27% (6 pacientes de 16). Aquellos pacientes pediátricos sin diagnóstico bioquímico de hipogonadismo eran todos prepuberales ¹.

De todos los pacientes con hipogonadismo con indicación de tratamiento hormonal sustitutivo, recibían THS el 50% de los pacientes pediátricos (el 50% de los pacientes puberales con hipogonadismo) y el 53.13% de los pacientes adultos. Los pacientes pediátricos prepuberales no recibían tratamiento.

¹ Prepuberales: niñas < 8 años y niños < 9 años (293)

- HTA

Ninguno de los menores del estudio presentaba hipertensión arterial, mientras que 5 de los pacientes adultos (18.52%) recibían tratamiento por hipertensión arterial instaurada.

- Diabetes

El 33.33% de los pacientes adultos tenía el diagnóstico de diabetes tipo 2 en el momento del estudio y un 7.40% de los pacientes presentaban resistencia a la insulina, sin diagnóstico de diabetes. Todos los pacientes con diabetes y resistencia a la insulina recibían tratamiento con Metformina sola, o en combinación con otros fármacos antidiabéticos (insulina, semaglutide, liraglutide o empagliflozina).

Por el contrario, ningún paciente pediátrico presentaba diabetes.

El 77.78% de los pacientes con diabetes presentaban un IMC > 30.

- Dislipemia

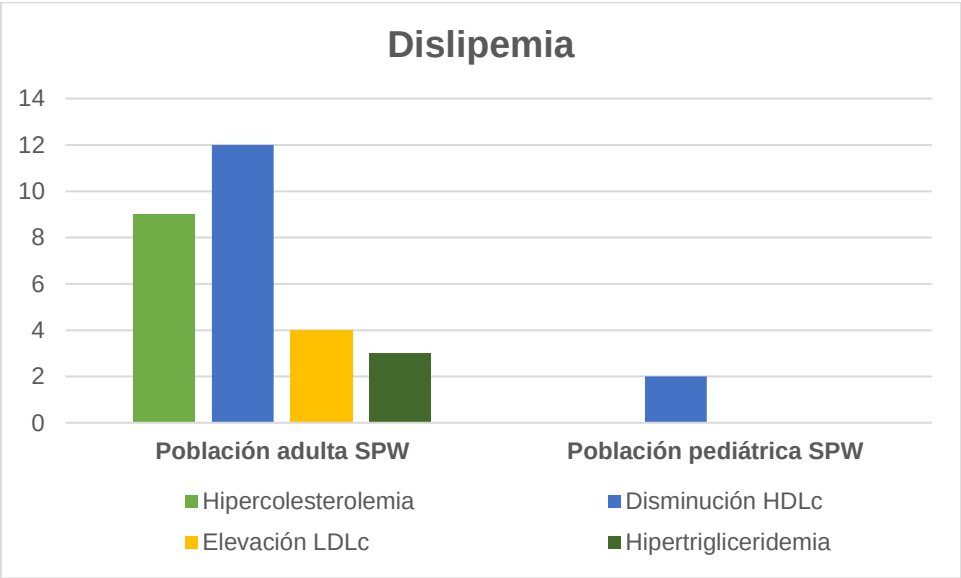
Del total de pacientes, 20 (40.82%) presentaron algún tipo de dislipemia.

Sólo dos pacientes pediátricos presentaron dislipemia, en forma de disminución del colesterol HDL o HDLc, sin observar ningún paciente pediátrico con hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia.

De los pacientes adultos con SPW, 18 presentaron algún tipo de dislipemia. No hubo ningún caso de hipertrigliceridemia aislada. Hubo 2 pacientes con hipercolesterolemia aislada, 4 pacientes presentaban hipercolesterolemia con elevación de LDLc, 3 pacientes presentaban hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia (todos ellos con una disminución de HDLc y dos de ellos con

elevación de LDLc), y finalmente, 12 pacientes adultos presentaron disminución de los niveles de HDLc (9 de forma aislada).

Figura 23: Pacientes con SPW y dislipemia de algún tipo



	Población adulta SPW	Población pediátrica SPW
Hipercolesterolemia	9	0
Disminución HDLc	12	2
Elevación LDLc	4	0
Hipertrigliceridemia	3	0

El gráfico muestra los pacientes con algún tipo de dislipemia sin mostrar las combinaciones, que se pueden encontrar en el texto precedente.

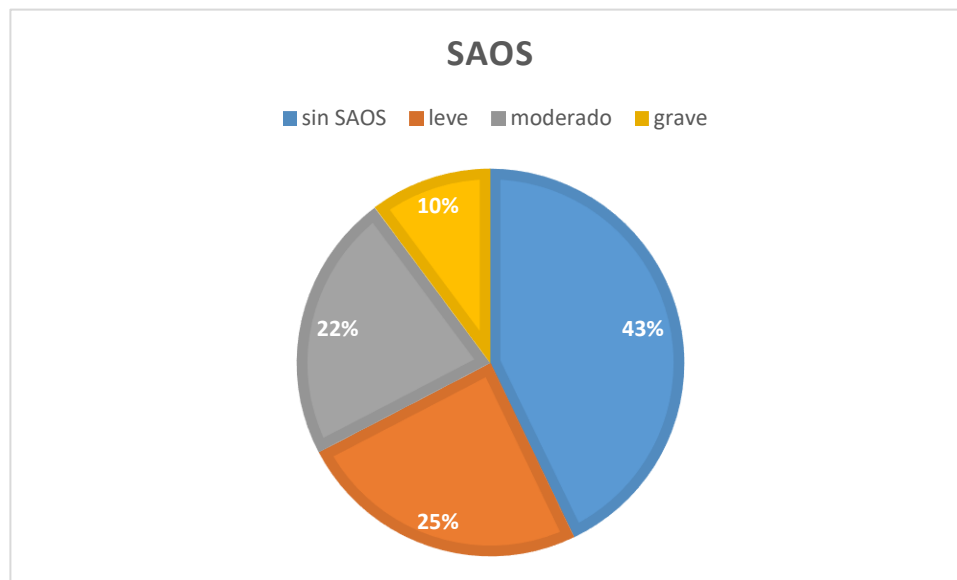
- SAOS

Un total de 28 pacientes presentaba SAOS como comorbilidad en el momento del estudio, 10 pacientes pediátricos y 18 adultos.

De los pacientes con SAOS, 12 presentaban una clínica leve, 11 moderada y 5 grave. En el momento del estudio 8 pacientes con SAOS (grave o moderado) eran portadores de VMNI nocturna continua por este motivo, y 2 pacientes pediátricos) usaban la VMNI de forma intermitente durante infecciones u otros

cuadros respiratorios intercurrentes. Hubo 5 pacientes con indicación terapéutica de VMNI que no realizaron dicho tratamiento por los siguientes motivos: trastorno del espectro autista grave con trastorno del comportamiento asociado (1 paciente), negativa del propio paciente (2 pacientes adultos), negativa familiar por percepción de empeoramiento de la calidad de vida (2 pacientes). Finalmente 1 paciente pediátrico con SAOS moderado recibió indicación de amigdalectomía.

Figura 24: Proporción de pacientes con SAOS



Proporción de pacientes con SAOS (tanto pediátricos como adultos)

- Status basal de vitamina D

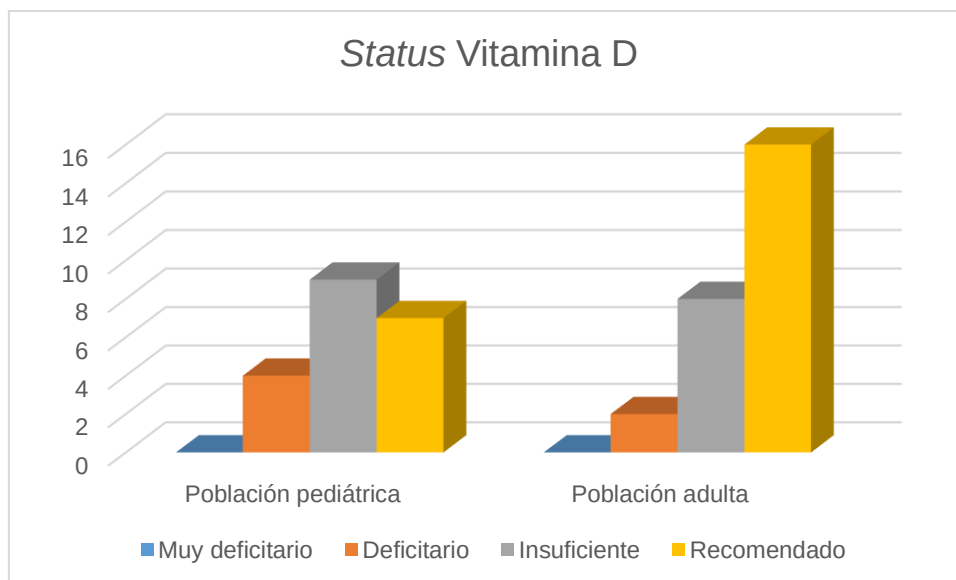
Se estudió el *status* o situación basal de vitamina D en los pacientes con SPW tanto pediátricos como adultos (**Figura 25**).

Dentro de la población pediátrica con SPW, el 20% presentaban un déficit de vitamina D, un 45% una vitamina D insuficiente y el 35% restante presentaban niveles óptimos de vitamina D según recomendaciones internacionales².

La población adulta con SPW presentaba los siguientes valores de vitamina D: deficiente en el 7.69%, insuficiente en el 30.76% y niveles recomendados en el 61.54%.

Ningún paciente pediátrico ni adulto con SPW presentó niveles muy deficitarios de vitamina D.

Figura 25: Status de vitamina D de la población con SPW de estudio



- Otras comorbilidades asociadas a SPW

5 pacientes presentaban otras comorbilidades asociadas al SPW, que fueron las siguientes:

- Hipotiroidismo central 2 pacientes (4% del total de pacientes)
- Epilepsia 1 paciente

² Vitamina D: muy deficiente: 0-10 ng/mL, deficiente 10-20 ng/mL, insuficiente 20-30 ng/mL, recomendado 30-100 ng/mL (294)

- Insuficiencia venosa crónica 2 pacientes

- Otra enfermedad concomitante

4 pacientes con SPW presentaban otra enfermedad concomitante en el momento del estudio, 1 de ellos pediátrico.

Las enfermedades concomitantes fueron:

- Síndrome de triple X en el paciente pediátrico
- Anemia ferropénica (3 pacientes adultos)

- Trombosis

En el momento del estudio ningún paciente presentaba clínica de trombosis o trombosis reciente.

1 paciente tenía como antecedente el haber presentado una trombosis cardíaca 8 años antes (endocarditis trombótica), motivo por el cual recibía tratamiento con aspirina a dosis antiagregantes

i. Otros tratamientos recibidos

De los pacientes con SPW, el 59.18% de ellos recibían algún tratamiento distinto a la GH o la vitamina D. De los pacientes que no recibían otros tratamientos, el 90% eran pediátricos.

El grupo de fármacos que más habitualmente llevaban prescritos nuestros pacientes fue el grupo de fármacos de la esfera psiquiátrica y los fármacos relacionados con los factores de riesgo cardiovascular (ver **Tabla 8**).

Tabla 8: Otra medicación concomitante

	n
THS	14
Tratamientos psiquiátricos	24
Metformina	9
Otros antidiabéticos (incluida insulina)	6
Hipolipemiantes (estatinas y fibratos)	5
Diuréticos	4
Broncodilatadores	2
Aspirina	1

n: número de pacientes. THS: terapia hormonal sustitutiva.

Los tratamientos psiquiátricos recibidos más habituales fueron la fluoxetina y otros ISRS (18 pacientes), la risperidona y otros antipsicóticos (10), y los estabilizadores del ánimo como el topiramato (12). 5 pacientes recibían tratamientos ansiolíticos de rescate, 2 pacientes antidepresivos tricíclicos, 1 paciente recibía tratamiento con litio y 3 pacientes recibían tratamiento estimulante tipo metilfenidato. Salvo los pacientes pediátricos que recibían monoterapia, todos los pacientes adultos recibían alguna combinación de los fármacos anteriormente descritos.

j. Características familiares

Un 22.44 % de casos tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular en algún familiar de primer grado (HTA 10.20%, hipercolesterolemia 8.15% y/o DM2 2.04%). 4 pacientes adultos presentaban eventos cardiovasculares en la familia (2 AVC y 2 IAM). No hubo ningún caso de trombosis venosa en familiares.

2) Estudios de coagulación

Se realizó estudio de hemograma (**Tabla 9**) y estudio de trombofilia en todos los pacientes con SPW. Los valores de los diferentes grupos de leucocitos fueron normales: no hubo alteraciones en cifra total de eosinófilos, neutrófilos ni basófilos. No se muestran todos los datos recogidos de hemograma, y se ha optado por mostrar aquellos valores que son de interés dentro de un estudio de trombosis por su implicación en la activación, mantenimiento y/o propagación de la hemostasia.

La **Tabla 10** recoge todos los estudios de hemostasia y de trombofilia convencionales realizados en pacientes con SPW y su comparación con el grupo control.

Tabla 9: Valores medios de hemograma de los pacientes con SPW

	Total	Pediátricos	Adultos
Hematíes [^]	4.80 ± 0.51	4.70 ± 0.26	4.87 ± 0.64
Hemoglobina (g/dL)	13.73 ± 1.17	13.34 ± 0.70	14.05 ± 1.37
VCM (fL)	86.46 ± 4.53	84.77 ± 3.83	87.83 ± 4.65
ADE (%)	13.58 ± 1.32	13.47 ± 1.24	13.68 ± 1.40
Plaquetas*	261277 ± 58187.37	285476 ± 58855.43	241731 ± 50689.29
VPM (fL)	11.30 ± 1.09	9.90 ± 1.21	11.55 ± 0.94
Leucocitos (x10 ⁹ /L)	8.79 ± 2.95	8.45 ± 2.23	9.07 ± 3.45
Monocitos*	701 ± 263.02	704 ± 279.76	698 ± 254.29

*cifra total por mCL de sangre

[^]millones de células por mm³ de sangre

La tabla muestra la media y desviación estándar de los valores dentro del hemograma relevantes para los pacientes con SPW (en el total de la muestra, la cohorte pediátrica y la cohorte adulta).

Tabla 10: Estudio de hemostasia y trombofilia en la población de estudio

	SPW pediátricos (n=22)	Controles pediátricos (n=44)	p	SPW adultos (n=27)	Controles adultos (n= 41)	p
Grupo ABO (A/B/AB/O) [#]	8/2/1/8	19/8/2/13	0.7720	8/ 1/ 2/ 6	26/2/ 0/ 13	0.1356
TP (ratio) [¥]	1.10 ± 0.06	1.07 ± 0.06	0.1610	0.99 ± 0.07	0.99 ± 0.05	0.4929
TTPa (ratio) [¥]	1.07 ± 0.13	1.08 ± 0.10	0.7823	1.04 ± 0.14	1.00 ± 0.06	0.2305
Fibrinógeno (g/L) [§]	2.86 [2.37-3.32]	3.26 [2.90-3.67]	0.01015	3.44 [3.04-4.11]	3.29 [3.04-3.70]	0.2856
Tiempo de trombina (seg.) [¥]	23.06 ± 2.19	22.76 ± 2.22	0.6103	20.93 ± 3.27	19.78 ± 1.61	0.1196
Dímero D (ng/mL) [§]	318.50 [229.00-427.00]	62.00 [53.00-81.00]	<0.0001	403.00 [269.00-573.00]	181.00 [149.00-293.00]	< 0.0001
Actividad factor VIII (%) [§]	135.00 [111.00-173.00]	139.00 [121.00-168.00]	0.4029	153.00 [108.50-172.50]	125.00 [110.00-168.50]	0.1697
Antígeno vW (%) [¥]	130.41 ± 39.07	90.85 ± 29.21	< 0.0001	136.58 ± 31.70	111.49 ± 40.57	0.0116
Cofactor Ristocetina [¥]	101.00 ± 38.98			107.00 ± 36.84		
Proteína C (%) [¥]	107.23 ± 18.25	95.81 ± 18.03	0.0196	110.65 ± 16.07	115.51 ± 25.23	0.3511
Proteína S (%) [¥]	83.82 ± 18.54	88.41 ± 17.94	0.3361	99.00 ± 18.17	97.56 ± 16.84	0.7509
Antitrombina III (%) [¥]	127.59 ± 10.65	118.12 ± 13.85	0.0068	106.52 ± 13.50	108.00 ± 11.35	0.6422
Mutación factor V (n) [#]	1	0		0	1	
Mutación factor II: G20210A (n) [#]	0	2		0	4	
Vitamina B12 (pg./mL) [¥]	720.97 ± 273.76	529.05 ± 149.81	0.0071	490.29 ± 217.25	336.50 ± 99.43	0.0120
Ácido fólico (ng/mL) [¥]	12.55 ± 4.86	22.70 ± 7.74	< 0.0001	8.78 ± 5.25	3.24 ± 7.54	0.0083
Homocisteína (µmol/L) [§]	6.85 [6.10-8.55]	7.16 [6.32-8.55]	0.5721	9.90 [8.20-12.10]	8.24 [6.90-10.58]	0.1125
Anticoagulante lúpico (+/-) [#]	0/22	16/28		24/40	21/19	0.0014
Anticardiolipina IgM (U/mL) [§]	1.10 [1.00-1.70]	2.86 [0.42-1.15]	<0.0001	1.40 [1.00-2.10]	2.38 [2.11-2.72]	0.0012
Anticardiolipina IgG (U/mL) [§]	5.00 [2.60-12.80]	[3.67-4.77]	0.3652	4.55 [2.60-7.90]	3.23 [2.65-3.99]	0.0503
Antibeta2 glicoproteína IgM (U/mL) [§]	1.10 [1.10-1.10]	0.72 [0.42-1.15]	0.0016	1.10 [1.10-1.10]	0.62 [0.28-1.06]	0.0001
Antibeta2 glicoproteína IgG (U/mL) [§]	6.40 [6.40-6.40]	3.98 [3.54-4.43]	<0.0001	6.40 [6.40-6.40]	2.76 [2.39-2.94]	< 0.001

[#] Se expresan como frecuencias el grupo sanguíneo ABO, la presencia o no de mutación en los factores V de Leiden y del gen II: G20210A de la protrombina, así como la presencia o no de anticoagulante lúpico circulante

¥ Se expresan como medias $\pm$ SDS aquellas variables que siguen una distribución normal en la muestra de pacientes (TP, TTPa, TT, Antígeno del factor de von Willebrand, proteína C, proteína S, AT III, vitamina B12 y ácido fólico).

§ Se expresan como medianas y [rango intercuartílico] el resto de variables que no siguen una distribución normal (fibrinógeno, dímero D, Actividad del factor VIII, homocisteína, anticuerpos del tipo anticardiolipina y anticuerpos anti-beta2glicoproteína).

a. Hemograma

Dentro de la serie roja o eritroide, el 97.98% de los pacientes presentó una cifra normal de hematíes (un único paciente adulto presentó una elevación de esta cifra). Hubo dos pacientes adultos con alteración de la hemoglobina, uno de ellos con anemia (disminución de la cifra de hemoglobina) y el otro con policitemia (elevación de la cifra de hemoglobina), ambos casos comparados con los valores de referencia de nuestro laboratorio según sexo y edad. El volumen corpuscular o VCM de nuestra muestra de pacientes fue normal en todos los pacientes salvo el paciente adulto con elevación de la cifra de hemoglobina, que presentaba microcitosis (disminución del VCM). Referente al ADE en nuestra población, fue anómalo en 3 pacientes (6.38% de pacientes). En los 3 casos alterados el ADE estuvo aumentado (2 de ellos de forma aislada sin otras alteraciones en el hemograma, y el otro paciente coincidiendo con una elevación en la cifra de hematíes y disminución del VCM al mismo tiempo).

Dentro de la serie blanca o leucocitaria cabe mencionar el aumento leve de la cifra de leucocitos totales en 8 pacientes (3 pediátricos y 5 adultos) entre 11000 y 14500 leucocitos por microlitro. Un paciente presentó una cifra de leucocitos de 20100 sin cuadro intercurrente aparente. En cuanto a los monocitos (reflejo de la actividad monocito- macrófago) hubo 7 pacientes con una elevación de la cifra de monocitos por encima de 900 monocitos por mCL (límite de referencia en

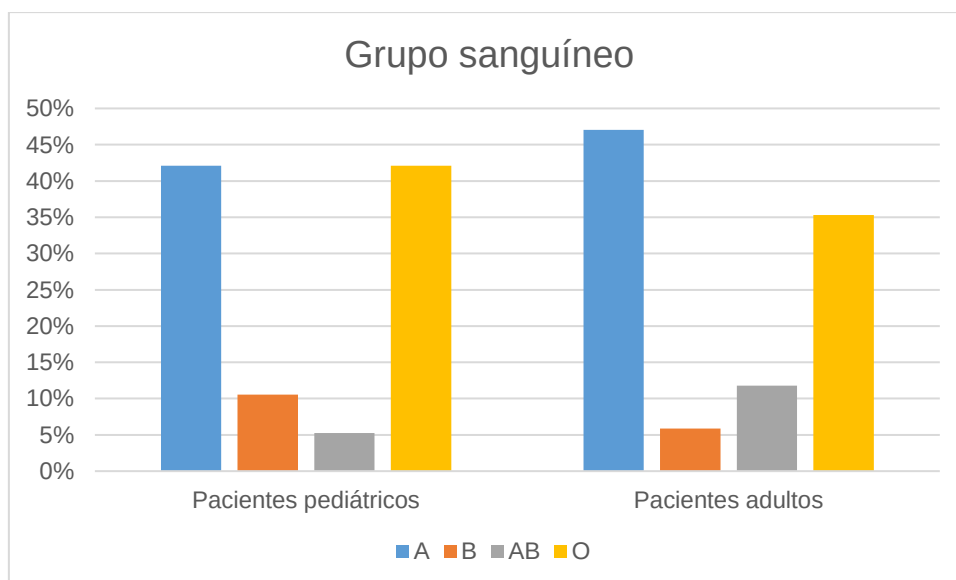
nuestro laboratorio), 5 de los cuales fue en relación a una cifra total de leucocitos aumentada. De estos 5 pacientes, 2 fueron pediátricos. La cifra máxima de monocitos fue de 1600 por mCL.

Por último, en cuanto a la serie plaquetar, ningún paciente con SPW presentó aumento o disminución de la cifra de plaquetas, y 4 pacientes (2 adultos y 2 pediátricos) presentaron un VPM elevado (entre 13 y 14fL que fue el valor máximo). Ningún paciente con aumento del VPM presentó otra alteración concomitante en el hemograma.

b. Grupo sanguíneo

La distribución según grupo sanguíneo en la población con SPW se muestra en la siguiente figura (**Figura 26**).

Figura 26: Distribución según grupo sanguíneo



En los pacientes con SPW se registró:

- Grupo A: 42.1% en población pediátrica y 47.05% en población adulta

- Grupo B: 10.53% en población pediátrica y 5.89% en población adulta
- Grupo AB: 5.27% en población pediátrica y 11.77% en población adulta
- Grupo O: 42.10% en población pediátrica y 35.29% en población adulta

En cuanto a la distribución de los grupos sanguíneos ABO en la población a estudio, tanto pediátrica como adulta, no se obtuvieron diferencias significativas respecto la distribución de grupos ABO en los controles sanos.

En las siguientes figuras (**Figura 27**, **Figura 28**) se observa la comparación con la población control .

Figura 27: Comparación del grupo sanguíneo ABO entre la población pediátrica con SPW y la población control

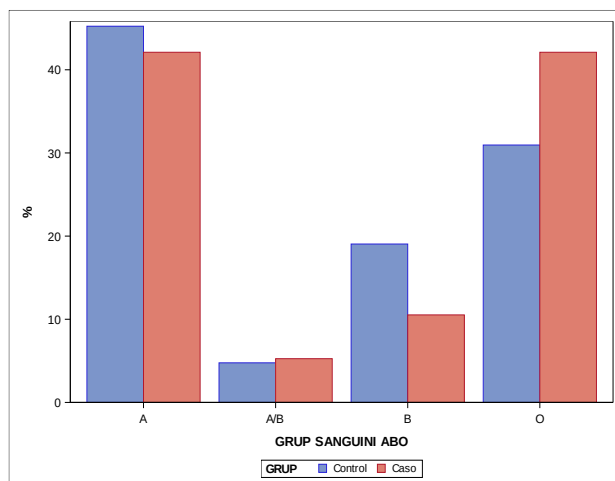
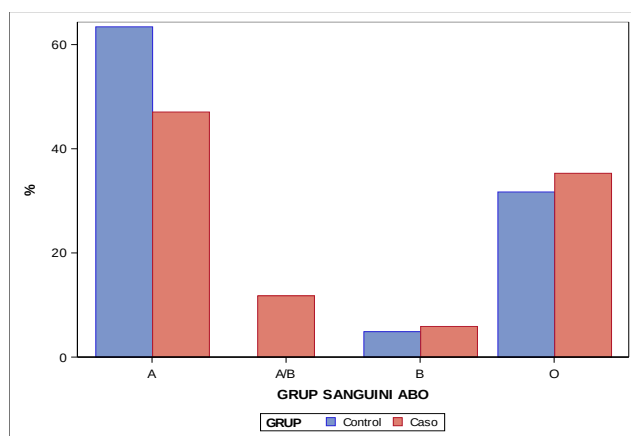


Figura 28: Comparación del grupo sanguíneo ABO entre la población pediátrica con SPW y la población control



c. Estudio de hemostasia básica y trombofilia convencional

- TP, TTPa y TT

El estudio básico de hemostasia (TP, TTPa) fue normal (dentro de los valores de referencia según edad) en todos los pacientes y no se obtuvieron diferencias significativas respecto al grupo control, tanto en el grupo de pacientes pediátricos con SPW y en el grupo de pacientes adultos.

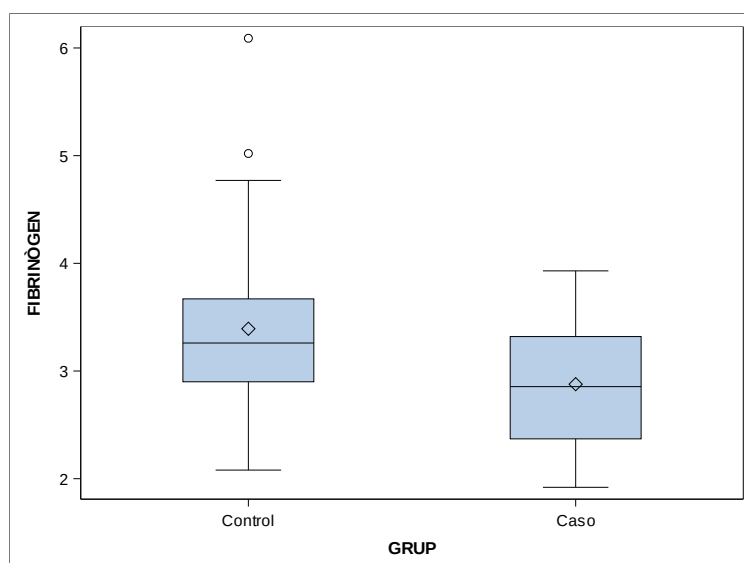
El tiempo de trombina (TT) también fue normal en ambas cohortes de pacientes y sin diferencias con el grupo control.

- Fibrinógeno

En todos los casos pediátricos con SPW el fibrinógeno estuvo dentro de los valores de referencia (2-4 g/L), pero con una mediana inferior al grupo control ($p= 0.0105$) (**Figura 29**).

Por el contrario, en la población adulta con SPW no hubo diferencias significativas en relación al valor del fibrinógeno, si bien se obtuvieron valores de fibrinógeno por encima de los valores de referencia en un 25% de los pacientes.

Figura 29: Comparación del fibrinógeno en población pediátrica con SPW (caso) y población control



- Dímero D

En el total de pacientes con SPW, hubo un 15.55% de pacientes (4.44% pediátricos) con un valor elevado de dímero D, siendo el valor máximo de Dímero D de 6859 ng/mL. El resto de pacientes presentaban un valor de dímero D dentro de los valores normales de referencia según edad (datos no mostrados).

Todos los controles analizados presentaron valor normal de Dímero D con una mediana significativamente inferior a la de los pacientes con SPW ($p < 0.0001$), tanto en población pediátrica como adulta (**Figura 30** y **Figura 31**).

Figura 30: Dímero D en población pediátrica con SPW y grupo control

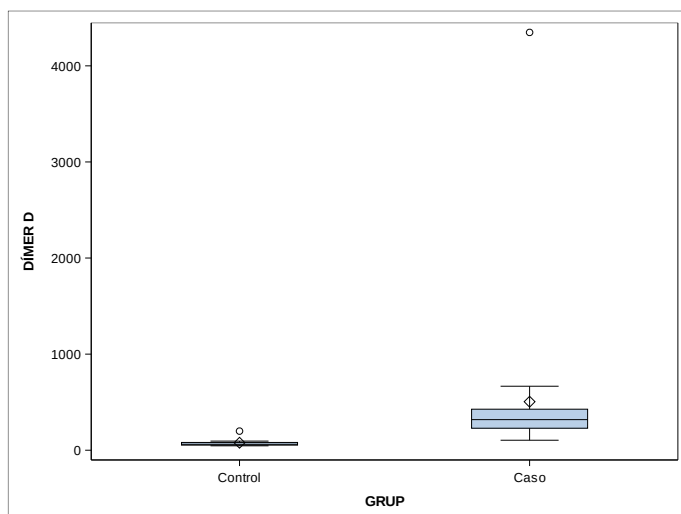
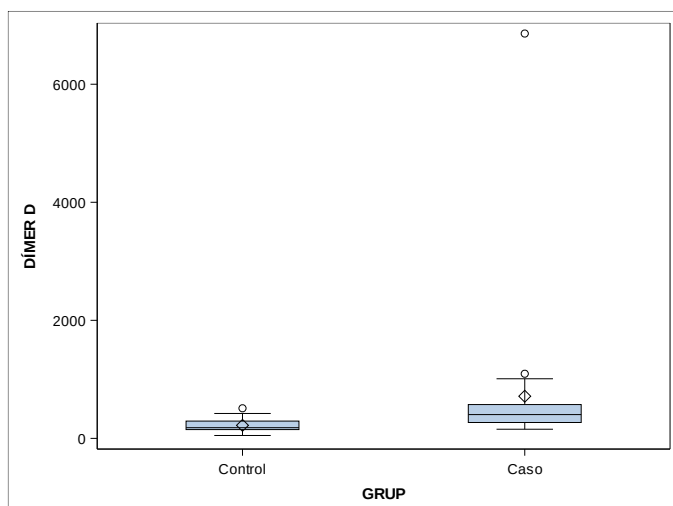


Figura 31: Dímero D en población adulta con SPW y grupo control



- Anticoagulantes naturales: proteína C, proteína S y antitrombina III

No se detectó ningún déficit de proteína C, proteína S ni antitrombina III.

En referencia a la proteína C, con una media de 107.23 ± 18.25 en la población pediátrica con SPW, ésta fue significativamente más elevada que la media de la población control ($p=0.0196$). No se observó esta diferencia en la población adulta con SPW.

Tanto en población pediátrica como adulta, no hubo diferencias significativas en el valor medio de la proteína S con el grupo control.

Finalmente, y del mismo modo que con la proteína C, la AT III fue significativamente más elevada en la población pediátrica con SPW respecto al grupo control (media de 127.59 ± 10.65), mientras que no se observaron estas diferencias en población adulta.

- Mutación factor V de Leiden y mutación del gen II: G20210A de la protrombina

El estudio de las mutaciones genéticas conocidas asociadas a trombofilia fue negativo en todos los casos de SPW para la mutación G20210A del gen de la protrombina (tanto población pediátrica como adulta) y 1 de ellos fue heterocigoto para la mutación del factor V de Leiden (paciente pediátrico). Los resultados de cribaje de la resistencia a la proteína C activada fueron concordantes con los resultados para la mutación del factor V de Leiden: 1 paciente pediátrico con un valor de resistencia a la proteína C activada alterado (inferior a 2.3) portador de la mutación del factor V en heterocigosis, siendo el resto normales. Las medias de resistencia a la proteína C activada fueron de 2.5 ± 0.75 en población pediátrica y de 3 ± 1.26 en población adulta con SPW.

El porcentaje de pacientes con SPW portadores de la mutación del factor V (heterocigotos) fue del 4,55% (población pediátrica con SPW) y del 2,04% (toda la población con SPW del estudio). No hubo ningún paciente con la mutación en homocigosis.

Figura 32: Mutación factor V población pediátrica

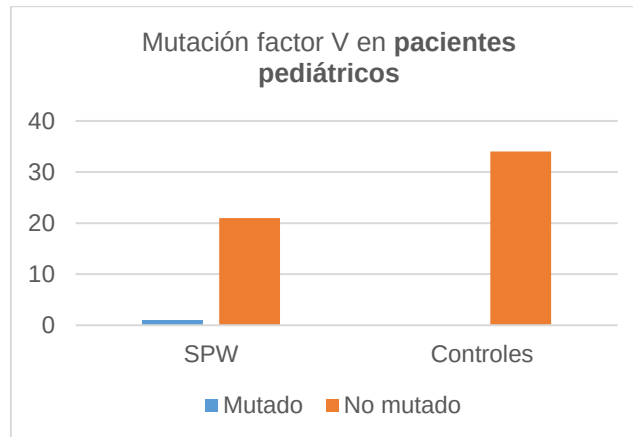


Figura 33: Mutación factor V población adulta

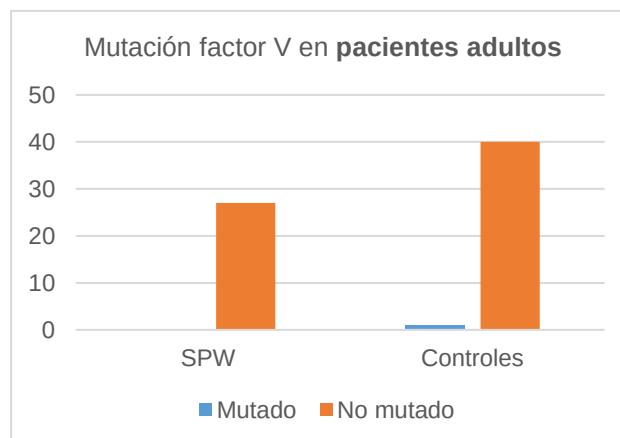


Figura 34: Mutación factor II en población adulta

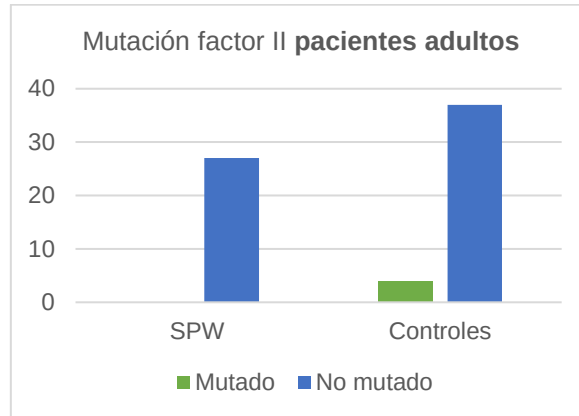
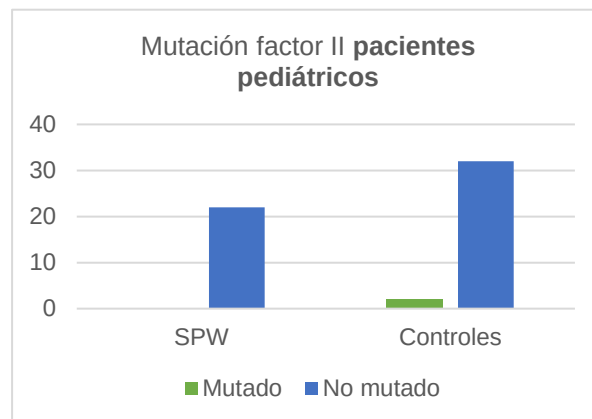


Figura 35: Mutación factor II en población pediátrica



- Anticuerpos antifosfolipídicos

En el 100% de los pacientes pediátricos con SPW se obtuvo un resultado de anticoagulante lúpico negativo, mientras que el grupo control pediátrico hubo 16 casos positivos (24.24%). En la población adulta con SPW se obtuvo un resultado de anticoagulante lúpico positivo en el 14.28% de pacientes, mientras que en el grupo control de pacientes adultos los positivos alcanzaron el 52.5% de la muestra (siendo estas diferencias estadísticamente significativas).

Dentro de los anticuerpos antifosfolipídicos se realizó el estudio de anticuerpos anticardiolipinas (IgG e IgM) y anticuerpos anti $\beta 2$ glicoproteína (IgG e IgM).

En todos los pacientes pediátricos con SPW se obtuvo un resultado normal de los anticuerpos anti $\beta 2$ glicoproteína, tanto IgG como IgM (dentro de los valores

de referencia). Se obtuvo un valor de mediana de 6.40 U/mL con un IQR [6.40-6.40] para la IgG de anticuerpos anti β 2 glicoproteína y un valor de mediana de 1.10 UI/mL con un IQR [1.10-1.10] para la IgM de dichos anticuerpos. En ambos casos, esta mediana fue más elevada respecto la población control ($p < 0.05$). Por otro lado, los valores de anticuerpos anticardiolipina en población pediátrica con SPW fueron todos normales para la IgM y todos normales excepto 2 para la IgG (los dos valores anómalos estuvieron dentro del rango de indeterminación analítica entre 20 y 30 U/mL). No hubo diferencias con la población pediátrica control para la IgG de anticuerpos anticardiolipina y sí que la IgM fue inferior en el grupo de pacientes con SPW con una mediana de 1.10 y un IQR [1.00-1.70] ($p < 0.0001$).

Todos los pacientes adultos con SPW, excepto uno, obtuvieron un resultado normal de los anticuerpos anti β 2 glicoproteína, tanto IgG como IgM. 1 paciente adulto presentó una IgG elevada, dentro del rango de la indeterminación analítica (entre 20 y 30 U/mL) sin clínica asociada. Las medianas de ambos anticuerpos, fueron más elevadas que las medianas en los controles ($p < 0.05$).

Los valores de IgM de anticuerpos anticardiolipina en población adulta con SPW fueron todos normales, y los valores de IgG de anticuerpos anticardiolipina fueron todos normales excepto un paciente que presentó un valor indeterminado. No hubo diferencias con la población control adulta para la IgG de anticuerpos anticardiolipina y la IgM fue superior en el grupo de pacientes con SPW con una mediana de 1.40 y un IQR [1.00-2.10] ($p = 0.0012$).

Ningún paciente del estudio cumplió criterios de síndrome antifosfolípido, ni clínicos ni analíticos.

Tabla 11: Comparativa anticuerpos antifosfolipídicos entre pacientes con SPW y controles

	SPW pediátricos	Controles pediátricos	SPW adultos	Controles adultos
Anticoagulante lúpico	N	16	3	21
IgG anticardiolipina	2 casos indeterminados	NA	1 caso indeterminado	NA
IgM anticardiolipina	N	NA	N	NA
IgG antiβ2 glicoproteína	N	NA	1 caso indeterminado	NA
IgM antiβ2 glicoproteína	N	NA	N	NA

N: negativo, indeterminado (20-30 U/mL)

NA: no aplicable

- Vitamina B12, ácido fólico y homocisteína

No hubo ningún caso pediátrico de SPW donde la vitamina B12 estuviera por debajo de los valores de referencia (160-950 pg/mL), y hubo tres pacientes donde se obtuvo una B12 en por encima del rango (valor máximo 1288 pg/mL).

La media de la vitamina B12 en población pediátrica con SPW fue de 720.97 ± 273.76 pg/mL, superior a la población pediátrica control ($p= 0.0071$).

Dentro de la población adulta con SPW, todos los valores de vitamina B12 fueron normales, con una mediana de 490.29 ± 217.25 pg/mL, estadísticamente superior a la población adulta control ($p=0.0120$).

Todos los pacientes pediátricos con SPW obtuvieron unos valores de ácido fólico dentro de la normalidad (2-14 ng/mL), con una media de 12.55 ± 4.86 ng/mL, que fue significativamente inferior a la población pediátrica sin SPW ($p < 0.0001$).

Los pacientes adultos con SPW presentaron unos niveles de ácido fólico normales en todos los casos excepto uno, que presentó un valor por debajo del límite inferior (1.95 ng/mL). La media fue de 8.78 ± 5.25 ng/mL, inferior a la población control adulta ($p= 0.0083$).

No hubo ningún paciente pediátrico con SPW con hiperhomocisteinemia³. Se obtuvo una mediana de 6.85 y IQR [6.10-8.55]. No hubo diferencias entre los valores de homocisteína de la población control respecto la población pediátrica de estudio.

En el caso de la población adulta con SPW, hubo un paciente con una hiperhomocisteinemia leve (valor de homocisteína de 20 micromol/L) (leve), y 5 pacientes con un valor indeterminado de homocisteína, siendo el resto de valores normales. Con una mediana de 9.90 y IQR [8.20-12.10], no se obtuvieron diferencias con la cohorte control de adultos.

- Estudio del factor VIII

El estudio del factor VIII no mostró diferencias con el grupo control, ni en población pediátrica ni en población adulta, siendo los valores de factor VIII de 153% con IQR [172.50-108.50] en población adulta y de 135% con IQR [173.00-111.00] en población pediátrica.

El 40.91% de los pacientes pediátricos del estudio presentaron cifras de factor VIII > al 150%, y el 58.33% de los pacientes adultos del estudio presentaron cifras de factor VIII > 150%.

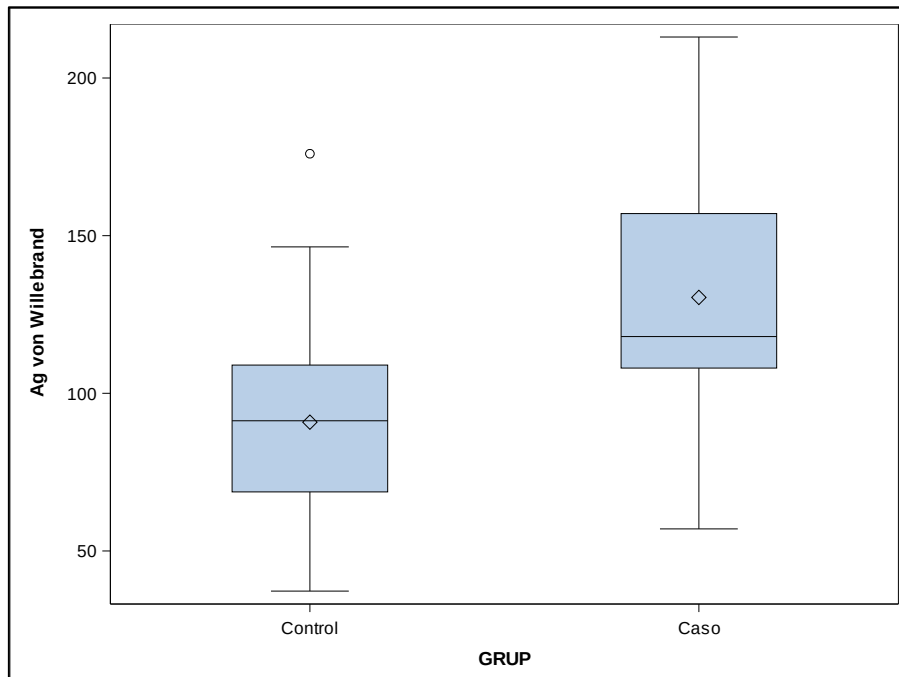
- Estudio del factor von Willebrand

El estudio del antígeno del factor de von Willebrand (antígeno o FvW: Ag) evidenció una media del 130.41 ± 39.07 % en población pediátrica, significativamente superior a la del grupo control ($p < 0.0001$).

³ Homocisteína normal 4.2-10 micromol/L. Entre 10 y 14 indeterminada.
Hiperhomocisteinemia (posible significado clínico): Leve (15-30), moderada (30-100), grave (>100)

La media del cofactor de la ristocetina en pacientes pediátricos con SPW fue de $101.00 \pm 38.98 \%$.

Figura 36: Comparativa FvW: Ag en población pediátrica con SPW y población control

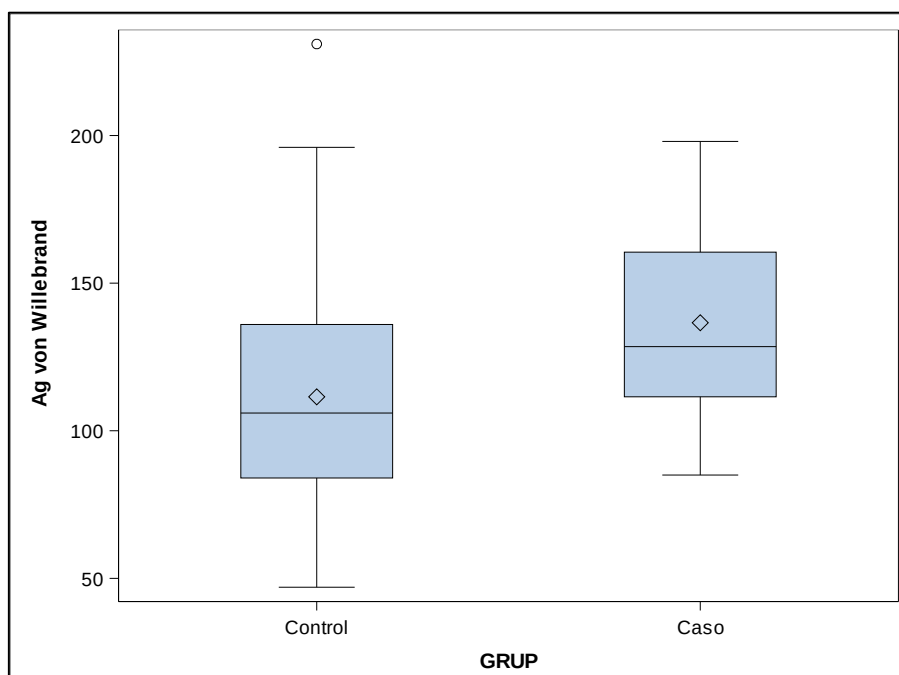


En población adulta con SPW, el FvW: Ag fue de $136.58 \pm 31.70\%$, estadísticamente superior a la media de la población control ($111.49 \pm 40.57\%$).

La media del cofactor de la ristocetina en pacientes adultos con SPW fue de $107.00 \pm 36.84 \%$.

El 27.27% de los pacientes pediátricos con SPW presentó una elevación del FvW: Ag > 150%, mientras que el 33.33% de los pacientes adultos con SPW presentó una elevación del FvW: Ag > 150%.

Figura 37: Comparativa FvW: Ag en población adulta con SPW y población control



d. Estudio PFA (Platelet Function Analyser)

Los resultados del PFA en la población de estudio se muestran en la **Tabla 12**.

Tabla 12: Resultados de PFA en la población de estudio (segundos)

	Población pediátrica			Población adulta		
	SPW	Control	p	SPW	Control	p
PFA- ADP	94.50 [81.00-106.50]	80.00 [70.00-91.00]	0.0118	89 [80.00-106.00]	84.5 [76.5-95.00]	0.1397
PFA- Epi	110.00 [94.00-119.00]	106.00 [91.00-120.00]	0.6639	123.00 [101.00-185.00]	128.50 [108.50-145.50]	0.8903

Los resultados de la variable de PFA se expresan en forma de mediana y [IQR].

PFA- ADP: se utiliza ADP como agregante. PFA- Epi: se utiliza epinefrina como agregante.

Dentro de los estudios de trombofilia novedosos se realizó el estudio del PFA-100 en población tanto adulta como pediátrica de nuestro estudio.

En población adulta no hubo diferencias entre la población afecta de SPW y la población control, tanto con ADP como con epinefrina.

En el caso de la población pediátrica, no hubo diferencias en el PFA con epinefrina. En cambio, el PFA con ADP fue superior (tiempo más alargado) en la población con SPW en comparación a la población control.

Ningún paciente con SPW (ni adulto ni pediátrico) mostró valores de PFA por debajo de los valores de referencia.

La cifra de plaquetas fue normal en todos los pacientes incluidos en el estudio y el plaquetocrito también.

e. Tromboelastograma (TEG ®)

Se pudo realizar el tromboelastograma en 39 pacientes con SPW. En la **Tabla 13** se muestran los valores medios y SDS de los principales parámetros analizados, junto con los valores de referencia del laboratorio y el punto de corte para considerar el resultado como hipercoagulable.

Tabla 13: Resultados de los parámetros del TEG en pacientes con SPW

Tromboelastograma (nativo, recalcificado)	Media (SDS)	Valor de referencia	Hipercoagulable
R (min.)	8.15 (1.69)	9-27	<9
K (min.)	2.01 (0.54)	2-9	<2
α (grados)	63.01 (6.40)	22-58	>58
MA (mm)	63.31 (3.76)	44-64	> 64
G (din x cm²)	8.77 (1.45)	3.6-8.5	>8.5
EPL (%)	0.46 (1.19)	0-15	
Ci	1.88 (0.82)	-3 - +3	
Lys 30 (%)	0.46 (1.19)	0-8	

R: reaction time o tiempo de reacción medido en minutos (corresponde al tiempo que tarda en iniciarse la coagulación).

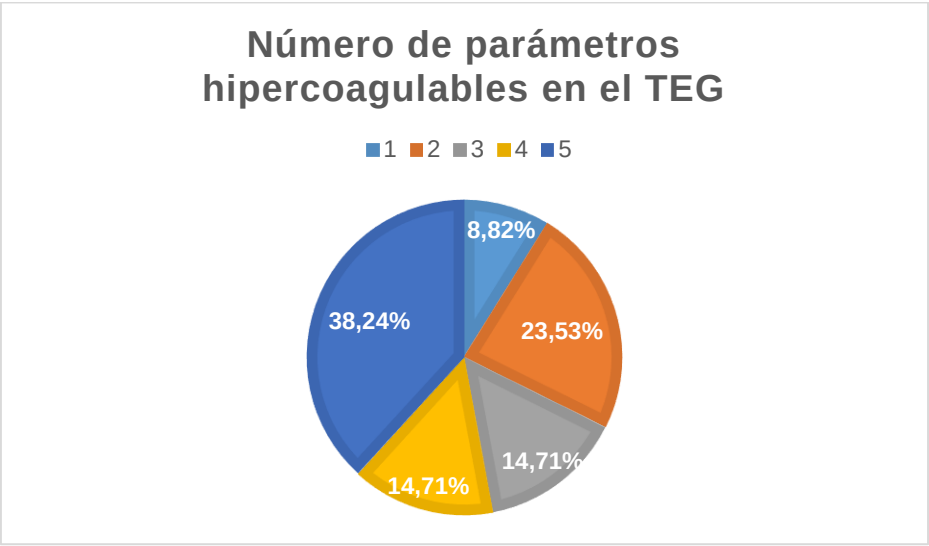
K: clot formation time o tiempo de formación del coágulo medido en minutos (corresponde a la rapidez con que se genera la malla de fibrina). Ángulo α en grados (mide la velocidad de formación del coágulo). MA o amplitud máxima medida en mm (también llamado fortaleza del coágulo, refleja la interacción entre las plaquetas activadas y el fibrinógeno). G o firmeza del coágulo (medido en dinas por cm²). EPL: porcentaje estimado de lisis del coágulo (primeros 15 minutos). Ci

o índice de coagulación (mide la calidad de la formación del coágulo). Lys30: porcentaje estimado de lisis a los 30 minutos (evalúa la estabilidad del coágulo y su tendencia a romperse).

De los pacientes en que se pudo realizar el TEG, el 89.76% presentaban algún parámetro alterado que definía el tromboelastograma como hipercoagulable. Todas las alteraciones observadas del tromboelastograma correspondían a parámetros relacionados con el inicio de la coagulación y la formación del coágulo. 5 pacientes obtuvieron un resultado normal de tromboelastograma (3 pediátricos y 2 adultos). Ningún paciente mostró un TEG hipocoagulable.

En cuanto a los pacientes con TEG hipercoagulable: las principales alteraciones observadas por orden de frecuencia fueron un acortamiento del tiempo de reacción R (79.49% de pacientes) y un incremento en el ángulo α (el 74.36%). El resto de parámetros relacionados con la formación del coágulo también mostraron alteraciones de diferente magnitud: disminución del tiempo de formación del coágulo o K un 48.72%, un aumento de la amplitud máxima o MA un 46.15% y un aumento de la firmeza del coágulo o G el 56.41% de los pacientes. Sólo 3 pacientes presentaron un único parámetro alterado (de 5 parámetros en total relacionados con la formación del coágulo), mientras que el resto presentaron entre 2 y 5 parámetros alterados.

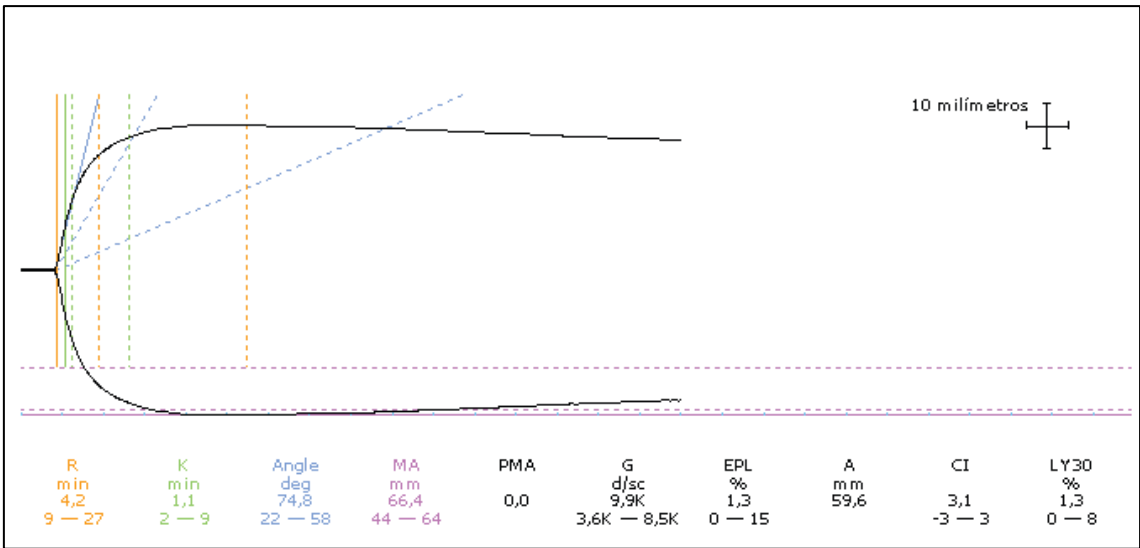
Figura 38: Proporción de pacientes en función del número de parámetros alterados en el TEG



Los números 1-5 corresponden al número de parámetros alterados en el TEG. Se expresan los porcentajes de pacientes en función del número de parámetros alterados hipercoagulables.

Todos los pacientes presentaron valores normales de porcentaje estimado de lisis tanto a los 15 como a los 30 minutos (EPL y Lys30), con un Ci o índice de coagulación normal en el 94.88% de pacientes (el 5.12% restante presentó un mínimo aumento del Ci con un valor máximo de 3.2).

Figura 39: Imagen de un paciente con SPW y TEG hipercoagulable



f. Test de generación de trombina

De forma exploratoria se decidió realizar el test de generación de trombina en 22 pacientes (16 pacientes pediátricos y 6 pacientes adultos).

Tabla 14: Resultados de los TGT en pacientes con SPW

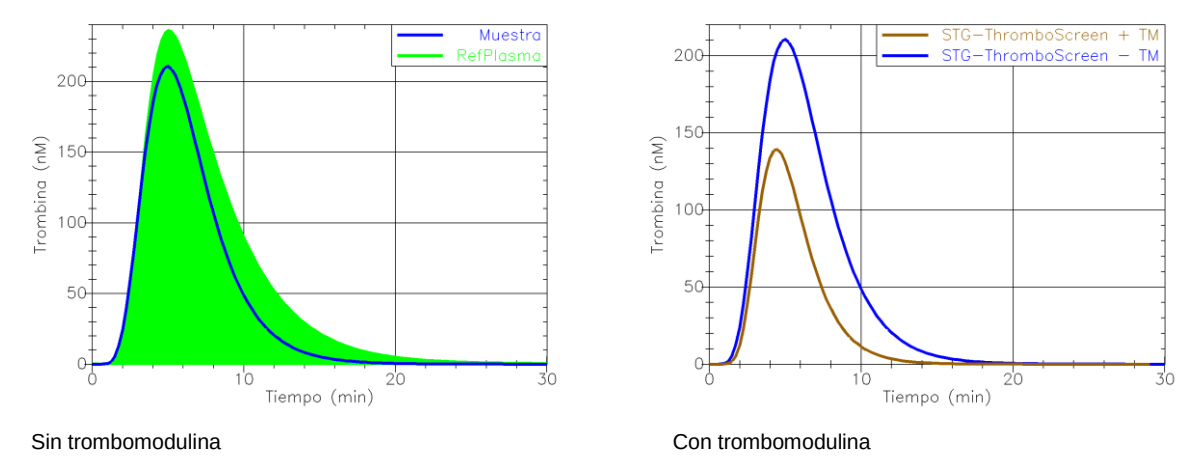
Parámetros TGT Genesia	Mediana [IQR]
Lag time (min)	2.28 [2.08-2.42]
Normalized Lag time (ratio)	1.12 [1.03-1.23]
Time to peak (min)	4.92 [4.49-5.28]
Normalized Time to peak (ratio)	1.17 [1.05-1.24]
Peak height (nM)	233.50 [176.08-282.48]
Normalized Peak height (%)	90.61 [68.61-110.10]
ETP (nM x min)	1188.00 [1021.25-1327.00]
Normalized ETP (%)	81.50 [70.04-88.93]
Start tail (min)	16.04 [14.13-17.21]
Normalized Start tail (ratio)	0.93 [0.80-0.98]
ETP with TM (nM x min)	634.10 [531.63-741.88]
ETP inhibition (%)	46.31 [40.03-55.46]
Velocity index	106.75 [80.51-143.50]
Normalized Velocity index	73.81 [54.99-98.94]

ETP: *Endogenous thrombin potential* (potencial de generación de trombina, área bajo la curva). Min: minutos.

nM: nanoMol. TM: trombomodulina.

La **Tabla 14** recoge los resultados en forma de mediana y rango intercuartílico de nuestros pacientes estudiados. Todos los resultados fueron concordantes con un test de generación de trombina normal, con un *lag time* (tiempo de inicio de formación de trombina), el *peak* o pico de trombina y el *time to peak* (tiempo hasta el pico máximo) normales, y sus respectivos valores normalizados también normales (entre el 80 y el 120%). La inhibición tras adición de trombomodulina también fue normal (entre el 40 y el 60% según valores de referencia del laboratorio).

Figura 40: Curva del TGT de unos de los pacientes del estudio



DISCUSIÓN

Este estudio es, según nuestro conocimiento, el primero que aborda la posible hipercoagulabilidad en un número considerable de pacientes afectados de SPW. El hospital Parc Taulí de Sabadell es centro reconocido como UEC (Unidad de Experticia Clínica) acreditado por el Departamento de Sanidad de la Generalitat de Catalunya para el diagnóstico, asistencia y seguimiento de pacientes con SPW (DOG, instrucción 12/2015 e instrucción 06/2015). A pesar de ser una enfermedad rara, el hecho de ser centro de referencia nos permite alcanzar una muestra amplia de pacientes. Al estar compuesto por servicios pediátricos y de adultos tenemos la posibilidad de atender a pacientes con Síndrome de Prader-Willi de todas las edades y de forma integral. Esto nos permite tener una muestra que englobe todas las etapas del ciclo vital y nos permite seguir la evolución de todos nuestros pacientes.

Si bien varios autores han analizado algunos aspectos de la coagulación de estos pacientes, la mayor parte de ellos lo han hecho en casos clínicos aislados a partir de un episodio de hemorragia o trombosis en un paciente con SPW (221,230,231,233,234). En ningún artículo previo se ha abordado de forma completa el estado basal de coagulación y, por tanto, una posible hipercoagulabilidad en los pacientes con SPW, siendo la aproximación más relevante hasta la fecha el estudio aislado del dímero D realizado por Matesevac *et al* en 2022 (138).

1) Características epidemiológicas

La mayoría de los pacientes con SPW incluidos en el estudio estaban por debajo de la 5ª década de la vida (91.84%), incluyendo sólo 4 pacientes por encima de los 40 años. El rango de edad y la proporción de pacientes por edad fue similar

a otras series descritas (5,202,205) donde la mayor parte de población adulta con SPW se encuentra entre los 20 y 35 años y con menor número de pacientes por encima de los 40 años. Seguramente disponemos de un grupo de pacientes mayor a los 40 años superior al de otras series por tratarse, el nuestro, de un centro de referencia estatal.

En relación a la edad al diagnóstico, de forma global el 46.94% de los pacientes se diagnosticó en el primer año de vida. A partir del año 2000 (año de aprobación por parte de la FDA del uso de GH), el porcentaje de pacientes diagnosticados en el primer año de vida alcanza el 76.92%, lo que refleja un cambio en los criterios de sospecha diagnóstica (53) y el uso probablemente de los recursos de laboratorio genéticos para poder diagnosticar la enfermedad. Cabe destacar que ninguno de los pacientes pediátricos de nuestra serie fue diagnosticado con más de 8 años, mientras que los pacientes adultos fueron diagnosticados más allá de esta edad en su gran mayoría (74.07% de los pacientes adultos). En muchos casos, previo al diagnóstico genético ha habido un lapso de tiempo más o menos prolongado de sospecha clínica, que, en caso de la población adulta, puede haber sido mucho más largo debido a la menor disponibilidad de técnicas de laboratorio genético, ya que estas no fueron de uso general hasta pasado el año 1992 (198). En nuestra unidad, el diagnóstico molecular de SPW se inició en el año 1992, convirtiéndose en centro de referencia para el diagnóstico genético de la enfermedad en 1996.

La mayor parte de nuestros pacientes eran de origen caucásico, tal y como se describe en la literatura (3,12) y también acorde a la población predominante en nuestra área de referencia y país.

De los pacientes con SPW el 63.2% eran de sexo femenino. De forma inesperada, la ratio por sexo en el grupo de pacientes no fue 1:1 tal y como se describe en la literatura (3) sino 1.7:1 aproximadamente, a favor del sexo femenino. Aunque está descrita la mayor longevidad en población femenina con SPW (205,206,245) y esto podría favorecer esta diferencia, es en la población pediátrica de nuestro estudio dónde se halla la mayor diferencia en la ratio por sexos. Tampoco podría explicarse esta diferencia por la escasa participación femenina en los ensayos clínicos (sesgo de género), dado que nuestro estudio ha sido observacional, transversal y no ha habido ninguna restricción por motivo de género. Una posible hipótesis sería que tanto las mujeres con SPW como los padres de pacientes de sexo femenino hayan tenido mayor implicación a la hora de participar en el estudio por tener mayor concienciación sobre la enfermedad. Además, tenemos una fuerte representación de pacientes con DUM. Está descrito que dichas pacientes presentan mayor alteración de conducta grave (TEA y psicosis) (108,246) y en nuestra experiencia tanto las pacientes como las familias aceptan participar en los estudios de investigación más frecuentemente que los varones, en la búsqueda de la posibilidad de mejora de la hiperfagia y el trastorno de conducta ya que tienen más conciencia de enfermedad.

Todos los pacientes incluidos en el estudio tenían el diagnóstico molecular de SPW, con un 53.06% de los pacientes con algún tipo de delección, y un 40.82% de los pacientes con DUM. Si comparamos estos resultados con los previamente descritos en la literatura (3,43), vemos que en nuestra serie hay un aumento de la proporción de DUM respecto las delecciones como causa de alteración genética. Esto podría estar en consonancia con lo descrito por Whittington *et al.* (24), donde se observa una tendencia al aumento de los pacientes con SPW por

DUM, y que ellos han atribuido al aumento de la edad materna. Aunque no hemos analizado este dato concretamente en nuestra muestra, la edad materna en la población de nuestro país también está aumentando, por lo que se podría esperar que fuera una de las causas de aumento de DUM entre nuestros pacientes. Sí se ha analizado la proporción de DUM y delección comparativamente entre nuestra población pediátrica y adulta con SPW y no se han observado diferencias ($p= 0.1774$), probablemente porque la población adulta con SPW de nuestro estudio es relativamente joven y ya presenta este cambio de paradigma en el tipo de alteración genética.

2) Características antropométricas y características basales

A nivel de peso e IMC, cabe destacar que en el momento del estudio sólo el 22.7% de la población pediátrica con SPW presentaba obesidad, a diferencia de la adulta (62.96%). Esta diferencia en el IMC y peso responde probablemente a varios factores: el diagnóstico precoz, el tratamiento con GH recibido, y también la instauración de medidas para evitar la obesidad de forma precoz. Nuestra población pediátrica con SPW inició tratamiento con GH como muy tarde a los dos años de vida en un 63.63% de los casos mientras que la población adulta que recibió GH lo hizo antes de esa edad sólo en un 17.39% de los casos.

Según datos publicados del Ministerio de Sanidad, el 16% de la población adulta y el 10.3% de la población pediátrica de nuestro país presentan algún tipo de obesidad. Si comparamos nuestros datos con los de la población española de referencia, vemos que nuestra población pediátrica con SPW a pesar de tener mayor tasa de obesidad, no presenta unos resultados tan dispares como nuestra población adulta con SPW, que casi quintuplica la proporción de obesidad. Por

este motivo, aun apareando los controles del estudio por edad, sexo e IMC, vemos que entre la población adulta con SPW y la de control existen diferencias significativas, ya que en población con SPW hay muchos más valores extremos (7 pacientes pesaban más de 100 Kg en el momento del estudio, y hubo un 11.7% de pacientes con obesidad extrema). Estos valores son mucho más singulares en la población española de referencia, por lo que fue muy difícil encontrar controles exactamente iguales a nuestros pacientes más obesos (que además eran pacientes relativamente jóvenes).

Por lo que respecta a los datos de tratamiento con GH, hasta hace poco los pacientes pediátricos con SPW tratados con GH debían suspender el tratamiento al llegar a la adultez (al presentar cierre del cartílago de crecimiento) y posteriormente, iniciar GH a dosis de adulto después de demostrar déficit de GH. Este hecho es la causa subyacente de las diferencias en cuanto a tratamiento con GH entre población pediátrica y adulta con SPW de nuestro estudio, y sobre todo también el hecho de que nuestra unidad de referencia es una unidad pionera estatal y mundial en el inicio precoz de tratamiento con GH (189). En un futuro las tasas de tratamiento con GH en población adulta van a ser muy superiores, y con ello cabe esperar cierta modificación de la historia natural de la enfermedad (sobre todo en cuanto a morbilidad).

A nivel clínico y analítico, todos nuestros pacientes con SPW (tanto adultos como pediátricos) tenían una bioquímica de función renal y función hepática basal normal, similar a otros estudios (247), a pesar de presentar factores de riesgo como la diabetes un 18.37% del total de los pacientes con SPW (todos ellos adultos) y sobrepeso u obesidad un 22.45 y un 44.89% respectivamente. Con el seguimiento y farmacoterapia los pacientes presentaban un buen control

metabólico en el momento del estudio. Llama la atención, también, que los valores de insulina de los pacientes del estudio eran superiores a los esperables (248,249) debido a que gran parte de ellos estaban recibiendo tratamiento con GH en el momento del estudio (el 81.63% de todos los sujetos con SPW).

Por otro lado, cabe destacar que los marcadores de inflamación crónica como la PCR y vitamina D también fueron normales en la mayoría de pacientes. La proteína C reactiva (de alta sensibilidad) se estudió en adultos (por protocolo de nuestro centro) con resultado normal en todos los pacientes excepto dos de ellos: con valores de 4.42 mg/dL y 17.13 mg/dL (ambos no recibían tratamiento con GH). En los pocos pacientes pediátricos en que se obtuvo la PCR (por otros motivos), ésta fue normal e inferior a 0.5 mg/dL (datos no mostrados). La proporción de pacientes con vitamina D deficitaria fue del 13.04%. El 36.96% de los pacientes tenía una vitamina D insuficiente, y el 50% obtuvo un valor de vitamina D óptimo. La población adulta con SPW presentó mayores tasas de vitamina D que la población pediátrica ($p=0.047$), reflejando el tratamiento habitual de forma estandarizada con vitamina D en estos pacientes (en población pediátrica sólo se prescribe tratamiento en caso de existir déficit de ésta).

Tal y como cabía esperar según datos de la literatura, casi todos los pacientes adultos presentaban hipogonadismo clínico y analítico (26 de 27 pacientes). Sólo el 27.27% de los pacientes pediátricos con SPW presentaban analítica con gonadotrofinas bajas, de lo que no se pueden extraer conclusiones por el momento de extracción de la muestra que fue realizada en edad prepuberal.

En cuanto a las comorbilidades de carácter metabólico analizadas (diabetes, HTA y dislipemia), sólo se observaron en población adulta con SPW. Sí hubo dos casos pediátricos de dislipemia, en forma de disminución de HDLc sin

aumento de triglicéridos, ni LDLc ni de colesterol total (uno de ellos con obesidad y otro con normopeso). Tal y como describe Brambilla *et al* (250), la aparición de estas comorbilidades (sobre todo DM e HTA) en edad pediátrica está íntimamente ligada a la obesidad por lo que lo más probable es que este perfil metabólico favorable en nuestros pacientes sea debido al buen control de peso que presentan. Las comorbilidades metabólicas observadas en población adulta con SPW son las mismas descritas en la literatura (156), y todas ellas ligadas a la obesidad:

- Del 33.3% de adultos con diabetes tipo 2, más de tres cuartas partes presentaban un IMC ≥ 30 Kg/m².
- Todos los pacientes adultos hipertensos presentaban un IMC ≥ 30 Kg/m², incluyendo todos los pacientes con obesidad extrema según la SEEDO.
- En el caso de la dislipemia, el 66.67% presentaban obesidad, mientras que el 22.22% tenían sobrepeso. Hubo dos pacientes con dislipemia y normopeso.

Parece que en el caso de los pacientes con SPW, las alteraciones lipídicas más propias como serían la disminución de HDLc (250) pueden estar presentes antes del desarrollo de obesidad, lo que concordaría con esta dislipemia observada en nuestros pacientes con y sin obesidad.

Por otro lado, cabe mencionar cierta discordancia en la prevalencia de SAOS respecto la literatura. En cuanto a la población adulta con SPW, se objetivó la presencia de SAOS de algún grado en el 69.23% de los pacientes, de forma similar a otros autores (47). Por el contrario, nuestra población pediátrica con SPW no obtuvo una prevalencia tan alta de SAOS como se indica en la literatura y que puede ser próxima al 80% (116). La prevalencia de SAOS en nuestra

población pediátrica con SPW fue del 45.45% (incluyendo el SAOS leve, moderado o grave). Esto podría deberse a varios motivos. El primero es la escasa presencia en nuestra serie de pacientes con menos de 2 años, donde son mucho más habituales las apneas (la mayoría de origen central) y que podrían aumentar la prevalencia de SAOS en las series publicadas. El segundo motivo, tal y como se ha ido desarrollando hasta ahora, sería la buena adherencia al tratamiento multidisciplinar y la menor proporción de pacientes pediátricos obesos en nuestra cohorte. Además, cuando se iniciaba el tratamiento con GH sobre los 2 años de vida, se realizaba siempre una polisomnografía previa y, en caso de existir apnea obstructiva que precisara cirugía, se demoraba el inicio de GH. A día de hoy, al iniciar el tratamiento con GH de forma mucho más precoz (alrededor de los 6 meses de edad), no es necesario dicho estudio previo a la GH ya que el tejido adenoideo susceptible de aumentar y provocar apnea obstructiva todavía no está desarrollado. Finalmente, tal y como mencionan Duis *et al.* (115), nosotros también observamos dificultad en la aplicación del tratamiento del SAOS mediante VMNI por varios motivos, siendo la causa principal el trastorno del comportamiento asociado al SPW (poca tolerancia, negativa del paciente, etc.).

Finalmente, 4 pacientes presentaron otra enfermedad concomitante: 3 pacientes adultos presentaban anemia ferropénica y un paciente pediátrico presentaba un Síndrome de triple X (paciente con SPW por DUM). Hay tres casos descritos previamente en la literatura (251,252) de pacientes con SPW por el mecanismo molecular de DUM que asocian síndrome de triple X, y que podría estar en relación con la no disyunción meiótica y el *trisomy rescue* que se asocia a la propia DUM. Por otro lado, está ampliamente descrita la asociación entre

anemia ferropénica y obesidad, por un mecanismo no del todo dilucidado pero que entre otras causas destacaría la inflamación crónica derivada de la obesidad y que, a su vez, asociaría valores altos de hepcidina que provocarían una disminución de la absorción de hierro en estos pacientes (253). Sin embargo, uno de nuestros pacientes con anemia ferropénica no presentaba obesidad (su IMC era inferior a 25 Kg/m²). Esta paciente presentaba otras comorbilidades y recibía tratamiento habitual con aspirina (con lo que no podrían descartarse pérdidas crónicas asociadas a ésta como factor contribuyente a la anemia). Los otros dos pacientes con anemia ferropénica sí que eran obesos.

Asociado al SPW, en nuestra cohorte de pacientes se objetivó hipotiroidismo central con una baja prevalencia (4% del total de pacientes), epilepsia en un paciente e insuficiencia venosa crónica en otro paciente. Las distintas series publicadas son muy variables en cuanto a prevalencia (130,134) y no todos los pacientes presentan todas las comorbilidades, por lo que parece que nuestra cohorte de pacientes incluye las distintas manifestaciones del SPW de forma representativa.

No se ha hecho mención a otras comorbilidades que no tengan influencia en la coagulación o la predisposición a trombosis como serían el estrabismo, la escoliosis, etc. ya que estos datos no han sido recogidos ni analizados.

La mayor parte de pacientes adultos recibían algún tipo de tratamiento farmacológico (el 77.78%), siendo los más frecuentes los fármacos de la esfera psiquiátrica y metabólica, así como el tratamiento hormonal sustitutivo. Probablemente no recibían tratamiento el 100% de los adultos ante la negativa de muchos pacientes de recibir atención o medicación (dentro de los trastornos de conducta asociados a SPW). Todos los adultos recibían una combinación de

fármacos, reflejando el complejo fenotipo conductual, de acuerdo a lo descrito previamente en la literatura (108,113). A nivel metabólico, el tratamiento mayormente prescrito ha sido la metformina, de inicio ya en la edad pediátrica, tal y como ocurre en otras series. Aunque muchos de estos fármacos tienen descrita en ficha técnica una posible afectación en el hemograma (leucopenia, plaquetopenia, etc. en distintas combinaciones) no hemos observado estos efectos secundarios, y en algunos de ellos también consta como efecto secundario poco habitual el posible desarrollo de trombosis que tampoco ha sido observado. Por su importancia y frecuencia, además, cabe mencionar la metformina y una posible relación con una disminución de los niveles de vitamina B12 por disminución de su absorción, y que no se ha observado en ningún caso. Por otro lado, el segundo grupo de fármacos más usado ha sido la THS, lo que refleja el hipogonadismo constante en estos pacientes, y aunque debatido ampliamente en la literatura desde hace décadas, no se ha visto asociado a un incremento de las trombosis en este tipo de pacientes a las dosis y formas terapéuticas utilizadas (254–256).

Finalmente, tal y como recogió Butler *et al* (222) en una de sus recientes publicaciones, hemos buscado antecedentes familiares que pudieran estar relacionados con un incremento del riesgo de trombosis o alteración en la coagulación de nuestros pacientes. La mayoría de pacientes pediátricos no tenían ningún antecedente familiar (sólo el 4.08% tenía un progenitor con HTA), y en edad adulta observamos ya en familiares de primer grado factores de riesgo metabólico y eventos tipo IAM o AVC, tal y como ocurre en población general con el envejecimiento. Ningún paciente presentaba hipercoagulabilidad diagnosticada en familiares.

3) Estudios de coagulación

En todos los pacientes del estudio se realizaron los estudios estándar de coagulación y estudios de trombofilia hereditaria convencionales de cara a determinar un posible factor protrombótico de los pacientes con SPW. Además, conjuntamente con la Unidad de Hemostasia del Hospital de la Santa Creu y Sant Pau se han llevado a cabo otros estudios que no se utilizan de forma convencional en la evaluación de la trombosis, al ser más novedosos y estar ampliamente reconocidos en otras aplicaciones. La Unidad de Hemostasia del Hospital de la Santa Creu y Sant Pau ha sido reconocida recientemente como UEC de los trastornos de la hemostasia hereditarios y tiene, además, una amplia trayectoria en el estudio del paciente trombótico, siendo una unidad de referencia para todos los hospitales del Estado desde hace décadas.

Sin embargo, como el objetivo del estudio fue determinar un posible estado de hipercoagulabilidad en relación a tromboembolismo venoso (TEP y/o TVP principalmente), no se estudió la lipoproteína a como factor de riesgo protrombótico. Höybye *et al* (257) describen valores normales de lipoproteína a en pacientes adultos con SPW en comparación a pacientes diagnosticados inicialmente de SPW pero con test de metilación negativo. Por otro lado, a pesar de que su asociación con la aterosclerosis es clara (sobre todo miocardiopatía isquémica y algo menor en el ictus isquémico)(258), la asociación entre lipoproteína a y tromboembolismo venoso sigue siendo controvertida y el estudio de laboratorio difícil de estandarizar y costoso (259). Por estos motivos, decidimos no incluir este parámetro en nuestro estudio, ya que creemos que no habría tenido impacto.

Por otro lado, tampoco se estudió una posible elevación del factor IX y/o del factor XI ya que, aunque se ha asociado en algunos casos a un aumento del riesgo de trombosis, esta asociación todavía no es tan clara como la elevación del factor VIII, por ejemplo, y pensamos que podría haber sido un factor de confusión. De la misma manera, no se estudió la mutación del factor XII que en algunas poblaciones específicas (sobre todo asiática) se ha asociado a un aumento del riesgo de trombosis, y que no está incluido actualmente en el estudio de trombofilia clásico.

Antes de analizar los estudios de la coagulación y trombofilia, se analizaron los resultados del hemograma de nuestros pacientes. Hemos querido destacar las plaquetas y monocitos como principales actores en la activación de los mecanismos de inmunotrombosis, y los eritrocitos como factores contribuyentes (260). Nuestros pacientes han presentado unas cifras normales de hemoglobina, hematíes y hematocrito; cifras normales de plaquetas (y volumen plaquetar) y cifras normales de leucocitos. No hemos observado leucocitosis ni trombocitosis como está descrito en población con obesidad como reflejo de una inflamación crónica (253). Aunque en un porcentaje relativamente bajo (14.89% de los pacientes), sí que observamos un aumento de la cifra de monocitos por encima de los valores de referencia, y hasta un 38.30% de los pacientes presentaban una cifra de monocitos por encima del p75. Esto podría estar en relación a posible daño vascular subyacente o bien un perfil inflamatorio específico, tal y como han analizado otros autores (261), quienes han observado un aumento de monocitos CD16+ en pacientes con SPW y no relacionados con el IMC, y que podría estar en relación con fenómenos de inmunotrombosis.

Posteriormente se estudió el grupo sanguíneo como factor genético determinante de trombofilia, que no mostró diferencias entre población control y población SPW, reflejando la distribución por grupos sanguíneos, en nuestra muestra, la misma proporción de cada uno de ellos en población española según datos del *Banc de Sang i Teixits* de Cataluña. Es conocido que aquellos grupos sanguíneos diferentes al O, presentan una mayor predisposición a la trombosis (aunque sea leve) (262), así que el hecho de que nuestros pacientes tengan una proporción de grupos sanguíneos similar a la población control y también a la población general de referencia, deja el grupo sanguíneo en un segundo plano como posible factor de trombofilia.

De forma genérica, se puede concluir que el estudio de coagulación básica con TP y TTPa resultó normal en nuestra población de estudio. Las alteraciones del TP y TTPa adquieren significado cuando estos tiempos están alargados, y en estos casos, lo que acontece es una predisposición al sangrado y no a la trombosis. En todos nuestros pacientes el TP fue normal (implica integridad del factor VII y nivel de vitamina K normal). En el caso del TTPa, también fue normal en todos los pacientes salvo en una paciente de 12 años que mostraba un acortamiento del TTPa (asociado a un aumento del factor VIII y del factor de von Willebrand). Si bien en la literatura existen dos casos descritos con SPW y acortamiento del TTPa (221,230), ambos casos hacen referencia a neonatos de menos de 72h de vida, donde el acortamiento del TTPa es frecuente tras la administración de vitamina K y por causas preanalíticas (263,264). Dado que no hay estudios basales de coagulación en población con SPW y nuestro conocimiento actual sobre las diferencias de coagulación existentes en período perinatal en población sana, no deberíamos basarnos en los estudios publicados

hasta la fecha en cuanto al acortamiento del TTPa en los pacientes con SPW. Además, no sólo fueron normales los valores de TTPa en nuestra población con SPW, sino que tampoco se observaron diferencias con el grupo control. El tiempo de trombina fue normal y sin diferencias respecto la población control, lo que corrobora que el paso de fibrinógeno a fibrina está conservado. Esto se puede correlacionar con los resultados del fibrinógeno en nuestros pacientes, ya que no hubo ningún caso de hipofibrinogenemia ni disfibrinogenemia. Aquí cabe mencionar la diferencia entre la población pediátrica y la población adulta con SPW. En el caso de la población pediátrica con SPW, la mediana del fibrinógeno fue significativamente inferior a la mediana del fibrinógeno en población control. Esta diferencia no tiene significado clínico, ya que en todos los casos la concentración del fibrinógeno estuvo dentro de los valores de referencia del laboratorio. Sin embargo, en población adulta con SPW, a pesar de no encontrar diferencias con la población control en cuanto a la mediana, sí se observó un aumento de las cifras de fibrinógeno por encima del valor de referencia hasta en una cuarta parte de los pacientes, en ningún caso por debajo. Los valores de la concentración de fibrinógeno se han relacionado con la inflamación sistémica de múltiples causas, siendo la obesidad una de las más reconocidas (265). El hecho que en nuestra población pediátrica con SPW los valores de fibrinógeno hayan sido todos normales y en cambio, en población adulta con SPW estos hayan mostrado un aumento en el 25% de los casos, probablemente esté relacionado con el mayor grado de obesidad de la población adulta con SPW. Por otro lado, parece que éste no sería un hecho aislado por el propio SPW ya que comparativamente con el grupo control de adultos, no se encontraron

diferencias, y se podría interpretar este aumento del fibrinógeno como un marcador más de inflamación a tener en cuenta, pero no específico del SPW.

El siguiente estudio realizado fue el dímero D. Referente al dímero D y su utilidad como marcador en situación basal para predecir trombosis o estado de trombofilia sabemos que hay mucha controversia y aún más en población pediátrica. Ya en 2022, Matesevac *et al* (138) hicieron una aproximación al valor basal del dímero D como predictor de evento trombótico en población con SPW. En sus conclusiones descartaban la utilidad de este marcador, como mínimo de forma aislada. Es ampliamente conocida la utilidad del dímero D en el manejo del paciente adulto con sospecha clínica (elevada probabilidad pre test) de trombosis venosa (266) y posteriormente para el manejo de la anticoagulación (tanto tratamiento como profilaxis secundaria en algunos casos). También sabemos que no es tan efectivo en población pediátrica ya que los menores pueden mostrar valores elevados de dímero D en múltiples situaciones, aunque casos seleccionados con alta sospecha de enfermedad tromboembólica podría ser útil para descartarla (267,268). Aun así, en el ensayo clínico que motivó nuestro estudio (*BestPWS trial*) se analizó posteriormente el valor de dímero D en los pacientes incluidos y también su cambio bajo tratamiento con Beloranib (224), que objetivó un aumento del dímero D en la rama de tratamiento. En nuestra población de estudio destaca el hecho que la cohorte de pacientes con SPW presentaba una mediana de dímero D significativamente superior a la cohorte sin SPW tanto pediátrica como adulta, con un 15.55% de los pacientes con SPW con unos valores de dímero D por encima del valor normal de referencia del laboratorio, y similar a los resultados obtenidos por Matesevac, donde objetivaron un dímero D elevado de forma basal en el 15% de sus

pacientes. En nuestra población, los pacientes pediátricos con elevación del dímero D no presentaban otros marcadores de inflamación asociados, mientras que los pacientes adultos con SPW y elevación del dímero D, además, presentaban como mínimo otro marcador sistémico de inflamación o alteración metabólica asociada en el 60% de los casos (aumento del fibrinógeno, diabetes e hipercolesterolemia en distintas combinaciones). Estas diferencias encontradas entre población pediátrica y adulta con SPW podrían reflejar la evolución natural de la enfermedad, donde ya se ha visto de forma variable que a pesar del tratamiento con GH, la obesidad y la inflamación sistémica va aumentando con la edad. Por otro lado, si sólo estuviera influenciado por la obesidad, probablemente no habría diferencias significativas entre las alteraciones del dímero D entre población SPW y población sin SPW. Este hecho, junto con las cifras más elevadas de fibrinógeno en nuestra cohorte adulta con SPW, podrían indicar que la inflamación sistémica (y, por ende, inmunotrombosis), sería superior en pacientes con SPW.

En el estudio de los anticoagulantes naturales no se observó ningún déficit en nuestros pacientes y, por tanto, ninguno de ellos se constató como factor protrombótico. Se observaron algunos aumentos discretos y aislados de alguna de las tres proteínas estudiadas (proteína S en 7 casos, proteína C en 4 casos) respecto los valores normales de referencia del laboratorio (todos ellos <150%). De los 7 casos de elevación de proteína S, sólo 1 fue pediátrico. En el caso de la proteína C, la mitad de los casos fueron pediátricos y la otra mitad adultos. Estas elevaciones no están asociadas a patología y por lo tanto, carecen de significado clínico en el contexto actual. Además, al ser elevaciones discretas podrían reflejar la variabilidad de las concentraciones de proteína en población

general en momentos puntuales. En población adulta, a pesar de estos hallazgos, no hubo diferencias significativas en ningún caso con la población control del estudio. Sin embargo, los niveles de proteína C anticoagulante fueron más elevados en población pediátrica con SPW respecto la población control ($p=0.0196$). Estos resultados, aunque con significación estadística, no tienen significado clínico. No se observó ninguna elevación de ATIII, ni en población pediátrica ni en población adulta con SPW, sin embargo, los valores de ATIII en población pediátrica fueron también más elevados que en la población control ($p=0.0068$), igualmente sin traducción clínica.

Dentro del estudio de trombofilia clásico se incluyeron los estudios de la mutación del factor V de Leiden y factor II (protrombina) G20210A, y se obtuvieron resultados similares a los observados en población general. No se obtuvo ningún paciente (ni adulto ni pediátrico) con la mutación en el factor II, acorde con las prevalencias descritas en distintas poblaciones (entre el 0 y el 13%) (269). En el caso de la mutación del factor V, sólo hubo un paciente pediátrico heterocigoto para la mutación (2.04% del total de pacientes), también acorde con la prevalencia mundial de dicha mutación (alrededor 5% de la población)(270). No era esperable encontrar un aumento de la proporción de pacientes con estas mutaciones, ya que ambas enfermedades se consideran monogénicas, y el factor V se origina en un gen del cromosoma 1, y la protrombina en un gen del cromosoma 11. De forma interesante, cabe destacar que solamente el paciente con mutación en el factor V obtuvo un valor de resistencia a la proteína C activada disminuido, teniendo en cuenta que hay otros factores que pueden provocar su disminución como son la elevación del factor VIII, el tratamiento hormonal sustitutivo y los anticuerpos antifosfolipídicos, entre otros (271).

El siguiente estudio realizado fue el despistaje de síndrome antifosfolipídico mediante estudio de anticoagulante lúpico y anticuerpos antifosfolipídicos (anticardiolipina y anti- β 2 glicoproteína). En el caso del anticoagulante lúpico nuestros pacientes pediátricos fueron todos negativos, y un paciente adulto obtuvo un resultado positivo. Esto contrasta con el 24.24% de los controles pediátricos que fueron positivos y el 52.5% de los controles adultos que también fueron positivos. Como posibles causas está, en primer lugar, el hecho de que los estudios de anticoagulante lúpico de los pacientes y de los controles se realizaron en laboratorios distintos. Teniendo en cuenta que la estandarización del método de laboratorio es compleja y que es un problema todavía no resuelto, esta parece la causa principal. Por otro lado, habría que analizar qué importancia clínica tiene esto, en el contexto de un TTPa normal, y sin diferencias significativas entre pacientes y controles ya que, en general, si no hay alargamiento del TTPa, el anticoagulante lúpico no adquiere valor. Y por último, existen otras causas de positivización del anticoagulante lúpico como los procesos infecciosos (sobre todo en población pediátrica) que no tienen valor como factor de hipercoagulabilidad al encontrar un anticoagulante lúpico en este contexto. Dicho esto, es importante destacar que los pacientes con SPW obtuvieron una prevalencia de anticoagulante lúpico (2.04%) que es la normal en población general (entre el 2 y el 4%) (272) y que esto descarta este factor como posible causa de hipercoagulabilidad en este síndrome. De una forma similar, se estudiaron los anticuerpos anticardiolipina y anti- β 2 glicoproteína en ausencia de clínica de trombosis, es decir, en situación basal (igual que el resto de estudios). En el caso de estos anticuerpos (en conjunto llamados anticuerpos antifosfolipídicos o aFL) tiene especial relevancia el hecho de estudiarlos sin

clínica de trombosis asociada, porque entonces su valor clínico es dudoso (273,274). Se estima que podría haber hasta un 10% de la población general con algún aFL de forma transitoria, y su utilidad como factor de riesgo independiente de trombosis dependería de varios criterios clínicos y analíticos y sobre todo ante la persistencia de estos anticuerpos positivos. Así, en nuestra población de estudio, vemos que los resultados de los aFL fueron en general todos negativos, salvo algún caso de valor indeterminado (2 pacientes pediátricos con IgG anticardiolipina, 1 paciente adulto con IgG anticardiolipina y 1 paciente adulto con IgG anti- β 2 glicoproteína). Dado que ningún paciente con SPW fue positivo fuerte (los casos indeterminados se consideran positivo débil y de bajo riesgo), carece de importancia clínica el hecho de que comparando con los controles, la mediana de los valores haya sido superior a los controles en la mayoría de los aFL. Esto es así por dos razones: la primera, igual que en el caso del anticoagulante lúpico, la capacidad de detectar estos anticuerpos depende del laboratorio y fueron dos laboratorios distintos; la segunda, se podría haber dado el resultado de forma dicotómica (positivo y negativo), y hubiera sido negativo en todos los casos excepto los mencionados como positivos débiles, y no habríamos encontrado estas diferencias dependientes de la distinta sensibilidad de cada laboratorio. Es importante, además, destacar que ningún paciente cumplía criterios de SAF, por lo que no parece una patología asociada a SPW. Ningún paciente con SPW mostró niveles insuficientes de vitamina B12 y tanto los pacientes adultos como los pacientes pediátricos obtuvieron un valor de mediana de vitamina B12 superior al de la población control. Aunque hubo tres pacientes pediátricos con elevación de los niveles de B12 por encima del valor máximo de referencia del laboratorio, estas elevaciones fueron discretas y no

hubo ningún caso de B12 > 2000 pg/mL que suele asociarse a otras patologías. Estos valores de B12 superiores a la población control es posible que se asocien al soporte dietético que reciben nuestros pacientes, con una dieta bien balanceada y controlada por nutricionistas en muchos casos. Los valores de ácido fólico fueron normales en todos nuestros pacientes pediátricos y en todos los pacientes adultos, excepto un paciente que estuvo discretamente por debajo del límite inferior del valor de referencia. De forma contraria a la vitamina B12, los valores de ácido fólico de nuestra población con SPW fueron de mediana inferiores a la población control. Aunque no adquiere significación clínica al presentar valores normales de ácido fólico, sí que adquiere relevancia a la hora de plantear porqué la vitamina B12 es superior y el ácido fólico inferior. No está descrita una malabsorción a nivel del SPW, por lo que esta no parecería ser la causa de estas diferencias. Sí que está descrita la interacción medicamentosa, tanto con el ácido fólico como con la vitamina B12. La metformina disminuye los niveles de B12 (273), con un subsiguiente aumento de los niveles de homocisteína (274), aunque estos desbalances están asociados a tratamientos de larga duración (5-10 años) sin suplementación. Probablemente, esto adquiere poca importancia en el caso del SPW, por la supervisión dietética que reciben. En nuestros pacientes, la mayoría jóvenes y con inicio de metformina en edad adolescente o adulto joven, probablemente todavía no hemos podido ver dicho efecto. Por otro lado, algunos fármacos antiepilépticos o estabilizadores del ánimo (habituales en pacientes con SPW por sus efectos en el comportamiento), disminuyen el ácido fólico, lo que podría justificar estos valores inferiores a la población control. En concordancia con los valores en general normales de B12 y fólico en los pacientes con SPW, no se obtuvo ningún paciente con

hiperhomocisteinemia ni grave ni moderada, observando un único paciente con hiperhomocisteinemia leve que no correspondía con el paciente que presentó la disminución del nivel de ácido fólico. Ninguno de los pacientes que presentaba unos niveles de homocisteína indeterminados (entre 10 y 14 micromol/L) estaba recibiendo tratamiento con metformina como posible causa. Además, ni en población pediátrica ni en población adulta se obtuvieron diferencias en los valores de homocisteína respecto a la población control del estudio. Tanto la homocisteína como el ácido fólico y la vitamina B12, forman parte de las vías de síntesis del DNA a través del ciclo de la metionina, donde ácido fólico y homocisteína son substratos, y la B12 un cofactor. En esta vía hay una implicación directa de la enzima MTHFR con dos polimorfismos principales (C677T and A1298C) en un elevado porcentaje de la población mundial, que en población caucásica y latina puede estar presente hasta en el 40-60% de individuos (275). Aunque inicialmente hubo estudios que apoyaron su asociación con un aumento del riesgo de trombosis, la evidencia más reciente de los últimos años ya no apoya el estudio de las mutaciones del MTHFR dentro de la evaluación de trombofilia clásica (276) y, por este motivo, no hemos querido incluir este análisis genético en nuestro estudio. Además, los hallazgos de normalidad en homocisteína y vitamina B12 y fólico, hacen improbable que el hecho de no haber determinado estos polimorfismos haya sido una merma para el resultado e importancia de nuestro estudio.

Dentro del estudio del factor VIII en nuestros pacientes, observamos que no hubo diferencias entre población con SPW y población control en cuanto a sus medianas. Es importante recordar que tampoco hubo diferencias en cuanto a distribución por grupo sanguíneo, por lo que las cifras de factor VIII no se vieron

afectadas por el efecto del grupo sanguíneo. A pesar de no encontrar diferencias, es destacable la proporción de pacientes con cifras de $>$ del 150%, y por tanto, elevadas. El 40.91% de los pacientes pediátricos y el 58.33% de los pacientes adultos obtuvieron estas cifras $>$ al 150%. Esta elevación de factor VIII ya se ha visto relacionada en múltiples ocasiones anteriormente con la obesidad, por lo que es atribuible a ella (277). Probablemente por este motivo hay más adultos que menores con estas cifras elevadas, lo que refleja un mejor control del peso en nuestros pacientes pediátricos.

Muy en relación con el factor VIII está el factor de von Willebrand, que también evaluamos en nuestra población de estudio. En este caso realizamos el estudio del antígeno del factor von Willebrand (prueba cuantitativa). En el caso del cofactor de la ristocetina para el estudio de la enfermedad de von Willebrand, aunque sí que se valoró en nuestros pacientes, no se estudió en población control ya que esta prueba se realiza habitualmente para determinar la disfunción del factor von Willebrand y, por tanto, clasificar la enfermedad de von Willebrand (que es una enfermedad hemorrágica y, por tanto, no relacionada con la trombosis). De forma significativa, los pacientes pediátricos y los pacientes adultos con SPW de nuestro estudio obtuvieron cifras del FvW: Ag superiores a la población control. Además, el 30.43% del total de pacientes con SPW (tanto pediátricos como adultos) presentaron cifras del FvW: Ag por encima de 150%, que algunos autores consideran que es cuando se incrementa de forma importante el riesgo de trombosis y la mortalidad de cualquier tipo (278,279). Gracias a la teoría de la hemostasia del desarrollo (239), sabemos que las cifras de los distintos factores de la coagulación van cambiando a lo largo de la infancia. En el caso del factor de von Willebrand, sabemos que a partir de los 3

meses de edad ya se alcanzan los valores normales de dicho factor. También sabemos que estas cifras pueden aumentar bajo situación de estrés, infección, etc. porque el factor de von Willebrand es un reactante de fase aguda y se incrementa de forma transitoria en dichas situaciones y, además, es un marcador de daño endotelial. Y es un promotor importante en la trombogénesis gracias al reclutamiento de plaquetas en las zonas donde se produce lesión vascular, y es secretado por megacariocitos, plaquetas y células endoteliales (280). Por otro lado, las cifras de este factor son superiores en población afroamericana respecto la población caucásica, y son superiores en pacientes con grupo sanguíneo distinto al grupo O, de forma similar como ocurre con el factor VIII (281). Se postula que gran parte de las cifras del factor de von Willebrand tienen influencia genética, ya que se han descrito muchos polimorfismos y que estos pueden afectar tanto la síntesis, como la secreción, la eliminación o *clearance* o bien la multimerización del factor. Así, en nuestra población es importante destacar dos puntos: no hay un aumento de la población afroamericana en el estudio ni una mayor representación de los grupos sanguíneos no O respecto la cohorte de control. Por otro lado, sabemos que los niveles elevados de factor de von Willebrand se asocian también a la obesidad (viendo la obesidad como una enfermedad inflamatoria sistémica), y que podríamos presentar un sesgo ya que hemos expresado anteriormente que la población adulta de control presentó significativamente cifras más bajas de IMC. Aunque esta afirmación es cierta, pensamos que esto no ha influido en nuestro resultado por dos motivos: el primero, lo que ha marcado la diferencia tan importante de IMC han sido los valores extremos de los pacientes más obesos y no toda la población con SPW y, segundo, estas diferencias en la cantidad de factor de von Willebrand se han

observado también en población pediátrica e independientemente de la edad. El hecho que la misma diferencia se observe en población pediátrica y adulta respalda la idea de que por algún motivo que desconocemos, las cifras del factor de von Willebrand son superiores en los pacientes con SPW respecto el resto de la población de forma genuina. Como posibles causas no investigadas estarían un factor ADAMTS13 disminuido, por ejemplo, que provocaría un aumento del factor von Willebrand al no poderse degradar (similar a lo observado en algunos pacientes durante la pandemia COVID19), o bien un aumento de vasculopatía o lesión endotelial en pacientes con SPW en comparación a pacientes obesos sin SPW que provocaría una mayor liberación de von Willebrand. Sea cual sea la causa, lo único que podemos afirmar con nuestros resultados, es que la población con SPW parece tener unas cifras más elevadas de factor de von Willebrand respecto la población control, y estas diferencias no se limitan sólo a la población adulta o de más edad.

El estudio del PFA no obtuvo diferencias entre la población adulta con SPW y la población control. En población pediátrica no se obtuvieron diferencias con la población control en el estudio del PFA con epinefrina, aunque sí que se obtuvieron cifras más altas de PFA con ADP en población con SPW. Pensamos que no hay significación clínica en estos hallazgos ya que, el alargamiento del PFA estaría relacionado con mayor tendencia al sangrado. Podría estar alargado este tiempo, además, en algunos casos de enfermedad de von Willebrand, pero tal y como hemos explicado anteriormente, las cifras del factor von Willebrand han resultado todas normales o elevadas en nuestros pacientes. El acortamiento o los percentiles bajos del PFA se han relacionado con el riesgo de trombosis (241,282), implicando la adhesión y agregación plaquetar como unos de los

factores posibles. Sin embargo, a pesar de encontrar cifras elevadas del factor de von Willebrand, por su relación con las plaquetas podríamos pensar que la adhesión y/o agregación plaquetar podría estar afectada, pero no ha sido así en nuestro caso. Probablemente, el hecho de que haya un aumento del von Willebrand no implica un aumento de la agregación o adhesión plaquetar, aunque sí su mayor reclutamiento en los lugares donde se produce el daño endotelial (y todo ello sin acortamiento del PFA).

Según la teoría celular de la coagulación propuesta ya en 2003 (283), el proceso de coagulación y fibrinólisis es un proceso dinámico y que se sucede de forma simultánea y no de forma secuencial o compartimentada como se creía hasta entonces. Esto ha puesto en entredicho los métodos de laboratorio clásicos para estudiar la coagulación como el TP o el TTPa, que son pruebas parciales que reflejan muy bien la coagulación *in vitro*, pero de forma menos fidedigna lo que pasa *in vivo*. Así, surgieron los test globales de la coagulación, ampliamente conocidos en el empleo en coagulopatía asociada a trauma y mucho menos conocidos en el estudio de la trombosis. Nuevamente la pandemia por COVID19 impulsó el uso de estos test para la valoración de la coagulación de forma global en la predicción de trombosis o de situación de hipercoagulabilidad (284). Dado que el tromboelastograma es una prueba que permite estudiar el proceso de coagulación desde el inicio de la formación del trombo hasta el proceso final de fibrinólisis, y por su carácter innovador, decidimos evaluar nuestros pacientes con este estudio. En nuestro caso, utilizamos el TEG® y no la tecnología ROTEM por disponibilidad (285). Hasta un 89.76% de los pacientes presentaron un tromboelastograma hipercoagulable (definiendo hipercoagulabilidad como la alteración en 1 o más parámetros) y, sobre todo, lo más destacable fue el

acortamiento del tiempo de inicio de coágulo (con un parámetro R corto y K corto, y en muchos casos después un aumento del ángulo α y amplitud máxima grande). Así, nuestros pacientes presentaron un inicio de coagulación rápido con una formación del trombo estable muy rápida y una fibrinólisis posterior normal. La fase que tiene lugar una vez alcanzada la amplitud máxima fue normal, ya que se observarían anomalías en caso de fibrinógenos bajos y plaquetas disfuncionales (ambos normales en nuestros pacientes). Debido a que el estudio de tromboelastograma no mide ningún factor en particular, no es posible definir la causa directa de este fenotipo hipercoagulable, aunque se sabe que en los tiempos R y K está implicada la fase inicial de activación y formación de trombina (inicio del coágulo mayormente por los factores de la vía intrínseca) (286). Una elevación del factor von Willebrand, implicaría una mayor estabilidad del factor VIII que contribuiría al inicio rápido de la formación del trombo, y gracias al reclutamiento plaquetar mantendría la firmeza del coágulo con MA aumentadas (calidad del coágulo). Por lo que ambos hallazgos en los pacientes con SPW podrían estar relacionados.

Finalmente, se decidió realizar el test de generación de trombina en algunos pacientes para determinar su posible utilidad, pero se obtuvo un TGT normal en todos ellos. El TGT evalúa de forma global la coagulación, pero está más enfocado en estudiar la cantidad y velocidad de generación de trombina (no analiza la calidad del coágulo como lo hace el tromboelastograma), y por ello se considera que podrían ser pruebas complementarias. Además, está influido sobre todo por los factores de la coagulación implicados en la generación de trombina (VIII, IX, X, V, II) y los anticoagulantes naturales, siendo útil en la evaluación de la vía de la proteína C y el resto de anticoagulantes naturales

(287,288). La única implicación del factor von Willebrand en este sentido sería el aumento del factor VIII si fuera suficientemente importante como para generar mayor cantidad de trombina. En nuestra serie, sin embargo, el aumento del factor VIII no ha sido significativo respecto la población control, por lo que parece coherente con el resto de hallazgos, encontrar un TGT normal.

Por último, es importante destacar que la enfermedad tromboembólica es una enfermedad multifactorial y multigénica, y que ningún factor protrombótico aislado es el único responsable de la trombogénesis, tal y como ya postuló Virchow con la tríada clásica de estasis venosa, daño endotelial e hipercoagulabilidad.

Limitaciones

Se trata de un estudio en una enfermedad rara con lo que el número de pacientes a estudio es limitado. El hecho de ser el nuestro, centro de Experticia Clínica, nos permite disponer de prácticamente toda la población de pacientes con SPW y no de una muestra de la que inferir los resultados. La promoción del estudio en el centro y en las Asociaciones de Pacientes ha permitido disponer de un número representativo de esta población.

El posible sesgo de inclusión en estudios descriptivos se ha solventado ofreciendo la participación a todos los pacientes.

Debido al amplio estudio sanguíneo propuesto, los controles se obtuvieron de dos grandes bases de datos poblacionales: una de adultos (RETROVE) y una pediátrica (GAIT2), que se crearon con otra finalidad, y esto no ha permitido tener controles en el estudio del tromboelastograma, y en algunos parámetros

analíticos basales, que pensamos que no han tenido influencia en nuestros resultados.

Futuro

Al tratarse del primer estudio de estas características, sería interesante confirmar nuestros hallazgos en estudios posteriores y con un número de pacientes superior.

Si los hallazgos obtenidos de elevación de los valores de factor de von Willebrand y TEG hipercoagulable están relacionados tal y como nos parece, es probable que la relación entre inmunidad y trombosis sea particular en nuestros pacientes y esto podría abrir un camino de investigación como sería la valoración de los NETs y otras micropartículas circulantes relacionadas con la activación de la hemostasia en situación de inflamación crónica (289–292), y cuyo conocimiento va en aumento en los últimos años. Del mismo modo, sería interesante profundizar en las causas de aumento del factor de von Willebrand, como el estudio de sus multímeros y el estudio de ADAMTS13.

Finalmente, estos hallazgos podrían cambiar el manejo de estos pacientes, con terapias antitrombóticas específicamente dirigidas contra el factor de von Willebrand (en desarrollo en otros contextos), o simplemente se podrían introducir cambios en el seguimiento y vigilancia de la predisposición a trombosis de estos pacientes.

CONCLUSIONES

- Los pacientes con Síndrome de Prader Willi presentan unos estudios de coagulación básica normales y estudios clásicos de trombofilia también normales.
- Existe una elevación del factor de von Willebrand significativa en SPW (con valores elevados de VIII que no son diferentes a los pacientes obesos sin SPW), que reflejan un estado proinflamatorio y de daño endotelial basal a pesar de tener un buen control metabólico.
- El tromboelastograma en el SPW refleja un aumento de la predisposición a la trombosis con tiempos cortos de inicio del coágulo en la mayor parte de los pacientes, con test de generación de trombina normales.

BIBLIOGRAFIA

1. Prader A LAWH. Ein Syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptorchismus and Oligophrenie nach myotonieartigem Zustand im Neugeborenenalter. *Schweiz Med Wochenschr.* 1956;86:1260–1.
2. Ledbetter DH, Riccardi VM, Airhart SD, Strobel RJ, Keenan BS, Crawford JD. Deletions of Chromosome 15 as a Cause of the Prader–Willi Syndrome. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 1981 Feb 5;304(6):325–9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM198102053040604>
3. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genetics in Medicine* [Internet]. 2012 Jan;14(1):10–26. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098360021032846>
4. 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. *Genetics in Medicine* [Internet]. 2017 Jun 1;19(6):635–42. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098360021022577>
5. Pacoricona Alfaro DL, Lemoine P, Ehlinger V, Molinas C, Diene G, Valette M, et al. Causes of death in Prader-Willi syndrome: lessons from 11 years' experience of a national reference center. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2019 Dec 4;14(1):238. Available from: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-019-1214-2>
6. Smith A. Birth prevalence of Prader-Willi syndrome in Australia. *Arch Dis Child* [Internet]. 2003 Mar 1;88(3):263–4. Available from: <https://adc.bmj.com/lookup/doi/10.1136/adc.88.3.263>
7. Vogels A, Van Den Ende J, Keymolen K, Mortier G, Devriendt K, Legius E, et al. Minimum prevalence, birth incidence and cause of death for Prader–Willi syndrome in Flanders. *European Journal of Human Genetics* [Internet]. 2004 Mar 17;12(3):238–40. Available from: <http://www.nature.com/articles/5201135>
8. Whittington JE. Population prevalence and estimated birth incidence and mortality rate for people with Prader-Willi syndrome in one UK Health Region. *J Med Genet* [Internet]. 2001 Nov 1;38(11):792–8. Available from: <https://jmg.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jmg.38.11.792>
9. Burd L, Vesely B, Martsolf J, Kerbeshian J. Prevalence study of Prader-Willi syndrome in North Dakota. *Am J Med Genet* [Internet]. 1990 Sep;37(1):97–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.1320370122>
10. Ehara H, Ohno K, Takeshita K. Frequency of the Prader-Willi syndrome in the San-in district, Japan. *Brain Dev* [Internet]. 1995 Sep;17(5):324–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0387760495000600>
11. Åkefeldt A, Gillberg C, Larsson C. Prader-Willi Syndrome in a Swedish rural county: epidemiological aspects. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 2008 Nov 12;33(8):715–21. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-8749.1991.tb14950.x>
12. 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* [Internet]. 2015 Feb 25;167(2):371–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.36845>
13. Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY, et al. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics* [Internet]. 1993 Feb;91(2):398–402. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8424017>
14. Tuysuz B, Kartal N, Erener-Ercan T, Guclu-Geyik F, Vural M, Perk Y, et al. Prevalence of prader-willi syndrome among infants with hypotonia. *Journal of Pediatrics*. 2014;164(5):1064–7.
15. Proffitt J, Osann K, McManus B, Kimonis VE, Heinemann J, Butler MG, et al. Contributing factors of mortality in Prader–Willi syndrome. *Am J Med Genet A*. 2019 Feb 1;179(2):196–205.

16. Cassidy SB. Prader-Willi syndrome. *J Med Genet* [Internet]. 1997 Nov;34(11):917–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9391886>
17. Bittel DC, Butler MG. Prader-Willi syndrome: Clinical genetics, cytogenetics and molecular biology. Vol. 7, *Expert Reviews in Molecular Medicine*. 2005.
18. Butler MG. Single Gene and Syndromic Causes of Obesity: Illustrative Examples. In: *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. Elsevier B.V.; 2016. p. 1–45.
19. Knoll JHM, Nicholls RD, Magenis RE, Graham JM, Lalande M, Latt SA, et al. Angelman and Prader-Willi syndromes share a common chromosome 15 deletion but differ in parental origin of the deletion. *Am J Med Genet* [Internet]. 1989 Feb;32(2):285–90. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.1320320235>
20. Nicholls RD, Knepper JL. Genome Organization, Function, and Imprinting in Prader-Willi and Angelman Syndromes. *Annu Rev Genomics Hum Genet* [Internet]. 2001 Sep;2(1):153–75. Available from: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.genom.2.1.153>
21. Butler MG, Palmer CG. Parental origin of chromosome 15 deletion in Prader-Willi syndrome. *Lancet* [Internet]. 1983 Jun 4;1(8336):1285–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6134086>
22. Gold JA, Ruth C, Osann K, Flodman P, McManus B, Lee HS, et al. Frequency of Prader-Willi syndrome in births conceived via assisted reproductive technology. *Genet Med* [Internet]. 2014 Feb;16(2):164–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23928912>
23. Nicholls RD, Knoll JHM, Butler MG, Karam S, Lalande M. Genetic imprinting suggested by maternal heterodisomy in non-deletion Prader-Willi syndrome. *Nature* [Internet]. 1989 Nov;342(6247):281–5. Available from: <http://www.nature.com/articles/342281a0>
24. Whittington JE, Butler J V, Holland AJ. Changing rates of genetic subtypes of Prader-Willi syndrome in the UK. *European Journal of Human Genetics* [Internet]. 2007 Jan 6;15(1):127–30. Available from: <http://www.nature.com/articles/5201716>
25. Butler MG, Hartin SN, Hossain WA, Manzardo AM, Kimonis V, Dykens E, et al. Molecular genetic classification in Prader-Willi syndrome: a multisite cohort study. *J Med Genet* [Internet]. 2019 Mar 1;56(3):149–53. Available from: <https://jmg.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jmedgenet-2018-105301>
26. Beygo J, Buiting K, Ramsden SC, Ellis R, Clayton-Smith J, Kanber D. Update of the EMQN/ACGS best practice guidelines for molecular analysis of Prader-Willi and Angelman syndromes. *European Journal of Human Genetics* [Internet]. 2019 Sep 24;27(9):1326–40. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41431-019-0435-0>
27. McCandless SE. Health Supervision for Children With Prader-Willi Syndrome. *Pediatrics* [Internet]. 2011 Jan 1;127(1):195–204. Available from: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/127/1/195/30016/Health-Supervision-for-Children-With-Prader-Willi>
28. Walasek MK, Gutkowska A, Bielińska B, Goryluk-Kozakiewicz B, Popowska E. A case of Prader – Willi syndrome arising as a result of familial unbalanced translocation t(11;15)(q25;q13). *Clin Genet* [Internet]. 1998 Jul 23;54(1):60–4. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-0004.1998.tb03695.x>
29. Varela MC, Lopes GMP, Koiffmann CP. Prader-Willi syndrome with an unusually large 15q deletion due to an unbalanced translocation t(4;15). *Ann Genet* [Internet]. 2004 Jul;47(3):267–73. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003399504000085>

30. Collinson MN, Roberts SE, Crolla JA, Dennis NR. A familial balanced inverted insertion ins(15)(q15q13q11.2) producing Prader–Willi syndrome, Angelman syndrome and duplication of 15q11.2-q13 in a single family: Importance of differentiation from a paracentric inversion. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2004 Apr 6;126A(1):27–32. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.26565>
31. Correa-da-Silva F, Fliers E, Swaab DF, Yi C. Hypothalamic neuropeptides and neurocircuitries in Prader Willi syndrome. *J Neuroendocrinol* [Internet]. 2021 Jul 22;33(7). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jne.12994>
32. Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2015 Dec 11;38(12):1249–63. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40618-015-0312-9>
33. Bieth E, Eddiry S, Gaston V, Lorenzini F, Buffet A, Conte Auriol F, et al. Highly restricted deletion of the SNORD116 region is implicated in Prader–Willi Syndrome. *European Journal of Human Genetics* [Internet]. 2015 Feb 11;23(2):252–5. Available from: <https://www.nature.com/articles/ejhg2014103>
34. Kim SJ, Miller JL, Kuipers PJ, German JR, Beaudet AL, Sahoo T, et al. Unique and atypical deletions in Prader–Willi syndrome reveal distinct phenotypes. *European Journal of Human Genetics* [Internet]. 2012 Mar 2;20(3):283–90. Available from: <http://www.nature.com/articles/ejhg2011187>
35. Cheon CK. Genetics of Prader-Willi syndrome and Prader-Will-Like syndrome. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* [Internet]. 2016 Sep 1;21(3):126. Available from: <http://e-apem.org/journal/view.php?doi=10.6065/apem.2016.21.3.126>
36. Grootjen LN, Juriaans AF, Kerkhof GF, Hokken-Koelega ACS. Atypical 15q11.2-q13 Deletions and the Prader-Willi Phenotype. *J Clin Med*. 2022 Aug 1;11(15).
37. Cassidy SB, Forsythe M, Heeger S, Nicholls RD, Schork N, Benn P, et al. Comparison of phenotype between patients with Prader-Willi syndrome due to deletion 15q and uniparental disomy 15. *Am J Med Genet* [Internet]. 1997 Feb 11;68(4):433–40. Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19970211\)68:4<433::AID-AJMG12>3.0.CO;2-T](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1096-8628(19970211)68:4<433::AID-AJMG12>3.0.CO;2-T)
38. Varela M, Kok F, Setian N, Kim C, Koiffmann C. Impact of molecular mechanisms, including deletion size, on Prader-Willi syndrome phenotype: study of 75 patients. *Clin Genet* [Internet]. 2004 Dec 22;67(1):47–52. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-0004.2005.00377.x>
39. Gillessen-Kaesbach G, Robinson W, Lohmann D, Kaya-Westerloh S, Passarge E, Horsthemke B. Genotype-phenotype correlation in a series of 167 deletion and non-deletion patients with Prader-Willi syndrome. *Hum Genet* [Internet]. 1995 Dec;96(6):638–43. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF00210291>
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* [Internet]. 2008 Nov;93(11):4183–97. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2008-0649>
41. Buiting K, Cassidy SB, Driscoll DJ, Gillessen-Kaesbach G, Kanber D, Tauber M, et al. Clinical utility gene card for: Prader-Willi Syndrome. *European Journal of Human Genetics* [Internet]. 2014 Sep 16;22(9):1153–1153. Available from: <http://www.nature.com/articles/ejhg201466>
42. Crinò A, Fintini D, Bocchini S, Grugni G. Obesity management in Prader-Willi syndrome: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes* [Internet]. 2018 Oct;Volume 11:579–93. Available from: <https://www.dovepress.com/obesity-management-in-prader-willi-syndrome-current-perspectives-peer-reviewed-article-DMSO>
43. Butler MG, Miller JL, Forster JL. Prader-Willi Syndrome - Clinical Genetics, Diagnosis and Treatment Approaches: An Update. *Curr Pediatr Rev* [Internet].

- 2019 Dec 30;15(4):207–44. Available from: <http://www.eurekaselect.com/173540/article>
44. Tauber M, Hoybye C. Endocrine disorders in Prader-Willi syndrome: a model to understand and treat hypothalamic dysfunction. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2021 Apr 1;9(4):235–46. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213858721000024>
45. Swaab D. Prader-Willi syndrome and the hypothalamus. *Acta Paediatr* [Internet]. 1997 Nov;86(S423):50–4. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1651-2227.1997.tb18369.x>
46. Swaab DF, Purba JS, Hofman MA. Alterations in the hypothalamic paraventricular nucleus and its oxytocin neurons (putative satiety cells) in Prader-Willi syndrome: a study of five cases. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1995 Feb;80(2):573–9. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jcem.80.2.7852523>
47. Dodet P, Sanapo F, Leu-Semenescu S, Coupaye M, Bellicha A, Arnulf I, et al. Sleep Disorders in Adults with Prader–Willi Syndrome: Review of the Literature and Clinical Recommendations Based on the Experience of the French Reference Centre. *J Clin Med* [Internet]. 2022 Apr 2;11(7):1986. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/7/1986>
48. van Nieuwpoort IC, Sinnema M, Castelijns JA, Twisk JWR, Curfs LMG, Drent ML. The GH/IGF-I Axis and Pituitary Function and Size in Adults with Prader-Willi Syndrome. *Horm Res Paediatr* [Internet]. 2011 Jun;75(6):403–11. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/323442>
49. Miller L, Angulo M, Price D, Taneja S. MR of the pituitary in patients with Prader-Willi syndrome: size determination and imaging findings. *Pediatr Radiol* [Internet]. 1996;26(1):43–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8598994>
50. Iughetti L, Bosio L, Corrias A, Gargantini L, Ragusa L, Livieri C, et al. Pituitary height and neuroradiological alterations in patients with Prader-Labhart-Willi syndrome. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2008 Jun 2;167(6):701–2. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00431-007-0555-3>
51. Yamada K, Matsuzawa H, Uchiyama M, Kwee IL, Nakada T. Brain Developmental Abnormalities in Prader-Willi Syndrome Detected by Diffusion Tensor Imaging. *Pediatrics* [Internet]. 2006 Aug 1;118(2):e442–8. Available from: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/118/2/e442/68926/Brain-Developmental-Abnormalities-in-Prader-Willi>
52. Miller JL, Goldstone AP, Couch JA, Shuster J, He G, Driscoll DJ, et al. Pituitary abnormalities in Prader–Willi syndrome and early onset morbid obesity. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2008 Mar 1;146A(5):570–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.31677>
53. 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* [Internet]. 2001 Nov 1;108(5):e92–e92. Available from: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/108/5/e92/63709/The-Changing-Purpose-of-Prader-Willi-Syndrome>
54. Cataletto M, Angulo M, Hertz G, Whitman B. Prader-Willi syndrome: A primer for clinicians. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2011 Dec;2011(1).
55. Miller JL, Lynn CH, Driscoll DC, Goldstone AP, Gold JA, Kimonis V, et al. Nutritional phases in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2011 May;155(5):1040–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.33951>
56. Noordam C, Höybye C, Eiholzer U. Prader–Willi Syndrome and Hypogonadism: A Review Article. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 Mar 8;22(5):2705. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/5/2705>

57. Napolitano L, Barone B, Morra S, Celentano G, La Rocca R, Capece M, et al. Hypogonadism in Patients with Prader Willi Syndrome: A Narrative Review. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 Feb 17;22(4):1993. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/4/1993>
58. Crinò A, Schiaffini R, Ciampalini P, Spera S, Beccaria L, Benzi F, et al. Hypogonadism and pubertal development in Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2003 May 27;162(5):327–33. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00431-002-1132-4>
59. Hirsch HJ, Eldar-Geva T, Erlichman M, Pollak Y, Gross-Tsur V. Characterization of Minipuberty in Infants with Prader-Willi Syndrome. *Horm Res Paediatr* [Internet]. 2014 Nov 7;82(4):230–7. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/365047>
60. Fillion M, Deal CL, Van Vliet G. Normal minipuberty of infancy in boys with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr* [Internet]. 2006 Dec;149(6):874–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347606009127>
61. Hirsch HJ, Eldar-Geva T, Bennaroch F, Pollak Y, Gross-Tsur V. Sexual dichotomy of gonadal function in Prader–Willi syndrome from early infancy through the fourth decade. *Human Reproduction* [Internet]. 2015 Nov 26;30(11):2587–96. Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article-lookup/doi/10.1093/humrep/dev213>
62. 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* [Internet]. 2021 Sep 24;10(19):4361. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/19/4361>
63. Radicioni AF, Di Giorgio G, Grugni G, Cuttini M, Losacco V, Anzuini A, et al. Multiple forms of hypogonadism of central, peripheral or combined origin in males with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2012 Jan;76(1):72–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2265.2011.04161.x>
64. Vogels A, Moerman P, Frijns JP, Bogaert GA. Testicular histology in boys with Prader-Willi syndrome: fertile or infertile? *J Urol* [Internet]. 2008 Oct;180(4 Suppl):1800–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18721940>
65. Pellikaan K, Ben Brahim Y, Rosenberg AGW, Davidse K, Poitou C, Coupaye M, et al. Hypogonadism in Women 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* [Internet]. 2021 Dec 10;10(24):5781. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/24/5781>
66. Siemensma EPC, van Alfen-van der Velden AAEM (Janielle), Otten BJ, Laven JSE, Hokken-Koelega ACS. Ovarian Function and Reproductive Hormone Levels in Girls with Prader-Willi Syndrome: A Longitudinal Study. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2012 Sep 1;97(9):E1766–73. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/97/9/E1766/2536619>
67. 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* [Internet]. 2010 Feb 1;162(2):377–84. Available from: <https://academic.oup.com/ajendo/article/162/2/377/6676771>
68. Schulze A, Mogensen H, Hamborg-Petersen B, Graem N, Ostergaard JR, Brøndum-Nielsen K. Fertility in Prader-Willi syndrome: a case report with Angelman syndrome in the offspring. *Acta Paediatr* [Internet]. 2001 Apr;90(4):455–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11332942>
69. Greco D, Vetri L, Ragusa L, Vinci M, Gloria A, Occhipinti P, et al. Prader–Willi Syndrome with Angelman Syndrome in the Offspring. *Medicina (B Aires)*

- [Internet]. 2021 May 8;57(5):460. Available from: <https://www.mdpi.com/1648-9144/57/5/460>
70. Åkefeldt A, Törnhage CJ, Gillberg C. A woman with Prader–Willi syndrome gives birth to a healthy baby girl. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 1999 Nov;41(11):S0012162299221573. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1017/S0012162299221573>
 71. Lecka-Ambroziak A, Wysocka-Mincewicz M, Marszałek-Dziuba K, Rudzka-Kocjan A, Szalecki M. Premature Adrenarche in Children with Prader-Willi Syndrome Treated with Recombinant Human Growth Hormone Seems to Not Influence the Course of Central Puberty and the Efficacy and Safety of the Therapy. *Life* [Internet]. 2020 Oct 10;10(10):237. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-1729/10/10/237>
 72. Gaston LS, Stafford DE. Premature adrenarche in Prader–Willi syndrome is associated with accelerated pre-pubertal growth and advanced bone age. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 2022 Dec 5;0(0):185–94. Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jpem-2022-0468/html>
 73. Heksch R, Kamboj M, Anglin K, Obrynba K. Review of Prader-Willi syndrome: the endocrine approach. *Transl Pediatr* [Internet]. 2017 Oct 1;6(4):274–85. Available from: <http://tp.amegroups.com/article/view/16966/17483>
 74. Höybye C. Endocrine and metabolic aspects of adult Prader–Willi syndrome with special emphasis on the effect of growth hormone treatment. *Growth Hormone & IGF Research* [Internet]. 2004 Feb;14(1):1–15. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1096637403001369>
 75. Butler MG, Sturich J, Lee J, Myers SE, Whitman BY, Gold JA, et al. Growth Standards of Infants With Prader-Willi Syndrome. *Pediatrics* [Internet]. 2011 Apr 1;127(4):687–95. Available from: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/127/4/687/65115/Growth-Standards-of-Infants-With-Prader-Willi>
 76. Butler MG, Lee J, Manzardo AM, Gold JA, Miller JL, Kimonis V, et al. Growth Charts for Non-Growth Hormone Treated Prader-Willi Syndrome. *Pediatrics* [Internet]. 2015 Jan 1;135(1):e126–35. Available from: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/135/1/e126/52833/Growth-Charts-for-Non-Growth-Hormone-Treated>
 77. Grugni G, Marzullo P. Diagnosis and treatment of GH deficiency in Prader–Willi syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2016 Dec 1;30(6):785–94. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521690X16300690>
 78. Theodoridis CG, Brown GA, Chance GW, Rudd BT. Plasma growth hormone levels in children with the prader-willi syndrome. *J Paediatr Child Health* [Internet]. 1971 Mar;7(1):24–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1440-1754.1971.tb02464.x>
 79. Parra A, Cervantes C, Schultz RB. Immunoreactive insulin and growth hormone responses in patients with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr* [Internet]. 1973 Oct;83(4):587–93. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347673802197>
 80. Aycan Z, Nijat Baş V. Prader-Willi Syndrome and Growth Hormone Deficiency. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* [Internet]. 2014 Jun 5;6(2):62–7. Available from: http://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_1146/Jcrpe-06-02-62.pdf
 81. Costeff H, Holm VA, Ruvalcaba R, Shaver J. Growth Hormone Secretion in Prader-Willi Syndrome. *Acta Paediatr* [Internet]. 1990 Nov;79(11):1059–62. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1651-2227.1990.tb11383.x>
 82. Deal CL, Tony M, Höybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS. Growth Hormone Research Society Workshop Summary: Consensus Guidelines for

- Recombinant Human Growth Hormone Therapy in Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2013 Jun 1;98(6):E1072–87. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/98/6/E1072/2536743>
83. Goldstone AP, Unmehopa UA, Swaab DF. Hypothalamic growth hormone-releasing hormone (GHRH) cell number is increased in human illness, but is not reduced in Prader-Willi syndrome or obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2003 Jun;58(6):743–55. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2265.2003.01788.x>
 84. Eiholzer U, Bachmann S, l'Allemand D. Is There Growth Hormone Deficiency in Prader-Willi Syndrome? *Horm Res Paediatr* [Internet]. 2000;53(Suppl. 3):44–52. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/23533>
 85. Corrias A, Bellone J, Beccaria L, Bosio L, Trifirò G, Livieri C, et al. GH/IGF-I axis in Prader-Willi syndrome: Evaluation of IGF-I levels and of the somatotroph responsiveness to various provocative stimuli. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2000 Feb 11;23(2):84–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF03343684>
 86. Grugni, Guzzaloni, Moro, Bettio, De Medici, Morabito. Reduced growth hormone (GH) responsiveness to combined GH-releasing hormone and pyridostigmine administration in the Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 1998 Jun 4;48(6):769–75. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1365-2265.1998.00435.x>
 87. Grosso S, Cioni M, Buoni S, Peruzzi L, Pucci L, Berardi R. Growth hormone secretion in Prader-Willi syndrome. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 1998 Jul 29;21(7):418–22. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF03347319>
 88. Burman P, Ritzén EM, Lindgren AC. Endocrine Dysfunction in Prader-Willi Syndrome: A Review with Special Reference to GH. *Endocr Rev* [Internet]. 2001 Dec 1;22(6):787–99. Available from: <https://academic.oup.com/edrv/article/22/6/787/2424187>
 89. Davies PSW. Body composition in Prader-Willi syndrome: Assessment and effects of growth hormone administration. In: *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics, Supplement*. 1999. p. 105–8.
 90. Davies PS, Joughin C. Using stable isotopes to assess reduced physical activity of individuals with Prader-Willi syndrome. *Am J Ment Retard* [Internet]. 1993 Nov;98(3):349–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8292311>
 91. Brambilla P, Bosio L, Manzoni P, Pietrobelli A, Beccaria L, Chiumello G. Peculiar body composition in patients with Prader-Labhart-Willi syndrome. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1997 May;65(5):1369–74. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002916523177598>
 92. Carrel AL, Allen DB. Prader-Willi syndrome: how does growth hormone affect body composition and physical function? *J Pediatr Endocrinol Metab* [Internet]. 2001;14 Suppl 6:1445–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11837498>
 93. Lee PDK, Hwu K, Henson H, Brown BT, Bricker JT, LeBlanc AD, et al. Body Composition Studies in Prader-Willi Syndrome: Effects of Growth Hormone Therapy. In: *Human Body Composition* [Internet]. Boston, MA: Springer US; 1993. p. 201–5. Available from: https://link.springer.com/10.1007/978-1-4899-1268-8_46
 94. Angulo M, Castro-Magana M, Mazur B, Atilio Canas J, Vitollo PM, Sarrantonio M. Growth Hormone Secretion and Effects of Growth Hormone Therapy on Growth Velocity and Weight Gain in Children with Prader-Willi Syndrome. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 1996 Jan;9(3):393–400. Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/JPEM.1996.9.3.393/html>
 95. Grugni G, Crinò A, Pagani S, Meazza C, Buzi F, De Toni T, et al. Growth hormone secretory pattern in non-obese children and adolescents with Prader-Willi syndrome. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 2011 Jan

- 1;24(7–8):477–81. Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jpem.2011.269/html>
96. Butler MG, Roberts J, Hayes J, Tan X, Manzardo AM. Growth hormone receptor (GHR) gene polymorphism and Prader-Willi Syndrome. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2013 Jul;161(7):1647–53. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.35980>
97. Cohen M, Harrington J, Narang I, Hamilton J. Growth hormone secretion decreases with age in paediatric Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2015 Aug 1;83(2):212–5. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cen.12694>
98. Grugni G, Giardino D, Crinò A, Malvestiti F, Ballarati L, Di Giorgio G, et al. Growth hormone secretion among adult patients with Prader-Willi syndrome due to different genetic subtypes. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2011 Jul;34(7):493–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20651469>
99. Butler MG, Theodoro M, Skouse JD. Thyroid function studies in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2007 Mar 1;143A(5):488–92. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.31683>
100. Iughetti L, Vivi G, Balsamo A, Corrias A, Crinò A, Delvecchio M, et al. Thyroid function in patients with Prader-Willi syndrome: an Italian multicenter study of 339 patients. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 2019 Feb 25;32(2):159–65. Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jpem-2018-0388/html>
101. Festen DAM, Visser TJ, Otten BJ, Wit JM, Duivenvoorden HJ, Hokken-Koelega ACS. Thyroid hormone levels in children with Prader-Willi syndrome before and during growth hormone treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2007 Sep;67(3):449–56. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2265.2007.02910.x>
102. Sharkia M, Michaud S, Berthier MT, Giguère Y, Stewart L, Deladoëy J, et al. Thyroid Function from Birth to Adolescence in Prader-Willi Syndrome. *J Pediatr* [Internet]. 2013 Sep;163(3):800–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347613003776>
103. Stevenson DA, Anaya TM, Clayton-Smith J, Hall BD, Van Allen MI, Zori RT, et al. Unexpected Death and Critical Illness in Prader-Willi Syndrome: Report of Ten Individuals. *Am J Med Genet*. 2004 Jan 15;124 A(2):158–64.
104. Connell NA, Paterson WF, Wallace AM, Donaldson MD. Adrenal function and mortality in children and adolescents with Prader-Willi syndrome attending a single centre from 1991-2009. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2010 Nov;73(5):686–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2265.2010.03853.x>
105. 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* [Internet]. 2020 Jul 1;105(7):e2563–71. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/105/7/e2563/5813913>
106. Grugni G, Beccaria L, Corrias A, Crinò A, Cappa M, De Medici C, et al. Central adrenal insufficiency in young adults with Prader-Willi Syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2013 Sep 11;79(3):371–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cen.12150>
107. Rice LJ, Einfeld SL. Cognitive and behavioural aspects of Prader-Willi syndrome. *Curr Opin Psychiatry* [Internet]. 2015 Mar 6;28(2):102–6. Available from: <http://journals.lww.com/00001504-201503000-00006>
108. Dykens E, Shah B. Psychiatric Disorders in Prader-Willi Syndrome. *CNS Drugs* [Internet]. 2003;17(3):167–78. Available from: <http://link.springer.com/10.2165/00023210-200317030-00003>
109. Whittington J, Holland A. A review of psychiatric conceptions of mental and behavioural disorders in Prader-Willi syndrome. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet].

- 2018 Dec 1;95:396–405. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149763418302987>
110. Zarcone J, Napolitano D, Peterson C, Breidbord J, Ferraioli S, Caruso-Anderson M, et al. The relationship between compulsive behaviour and academic achievement across the three genetic subtypes of Prader-Willi syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research* [Internet]. 2007 Jun;51(6):478–87. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2788.2006.00916.x>
111. Bennett JA, Germani T, Haqq AM, Zwaigenbaum L. Autism spectrum disorder in Prader-Willi syndrome: A systematic review. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2015 Dec 29;167(12):2936–44. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.37286>
112. Whittington J, Holland A. Developing an understanding of skin picking in people with Prader-Willi syndrome: A structured literature review and re-analysis of existing data. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2020 May 1;112:48–61. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149763419306487>
113. Bonnot O, Cohen D, Thuilleaux D, Consoli A, Cabal S, Tauber M. Psychotropic treatments in Prader-Willi syndrome: a critical review of published literature. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2016 Jan 19;175(1):9–18. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00431-015-2670-x>
114. Nixon GM, Brouillette RT. Sleep and breathing in Prader-Willi syndrome. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2002 Sep;34(3):209–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12203850>
115. Duis J, Pullen LC, Picone M, Friedman N, Hawkins S, Sannar E, et al. Diagnosis and management of sleep disorders in Prader-Willi syndrome. *J Clin Sleep Med* [Internet]. 2022 Jun 1;18(6):1687–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35172921>
116. Ingram DG, Arganbright JM, Paprocki E, Halpin KL. Sleep Disorders in Children with Prader Willi Syndrome: Current Perspectives. *Nat Sci Sleep* [Internet]. 2022 Nov;Volume 14:2065–74. Available from: <https://www.dovepress.com/sleep-disorders-in-children-with-prader-willi-syndrome-current-perspec-peer-reviewed-fulltext-article-NSS>
117. Gillett E, Perez I. Disorders of Sleep and Ventilatory Control in Prader-Willi Syndrome. *Diseases* [Internet]. 2016 Jul 8;4(4):23. Available from: <http://www.mdpi.com/2079-9721/4/3/23>
118. Haqq AM, Stadler DD, Jackson RH, Rosenfeld RG, Purnell JQ, LaFranchi SH. Effects of growth hormone on pulmonary function, sleep quality, behavior, cognition, growth velocity, body composition, and resting energy expenditure in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2003 May 1;88(5):2206–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12727976>
119. Cohen M, Hamilton J, Narang I. Clinically important age-related differences in sleep related disordered breathing in infants and children with Prader-Willi Syndrome. *PLoS One* [Internet]. 2014 Jun 30;9(6):e101012. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24979549>
120. Miller J, Silverstein J, Shuster J, Driscoll DJ, Wagner M. Short-Term Effects of Growth Hormone on Sleep Abnormalities in Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2006 Feb;91(2):413–7. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2005-1279>
121. Lee C, Hsu W, Ko J, Yeh T, Lin M, Kang K. Adenotonsillectomy for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Children with Prader-Willi Syndrome: A Meta-analysis. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* [Internet]. 2020 Feb 10;162(2):168–76. Available from: <https://aao-hnsfjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1177/0194599819893115>
122. Bohonowych JE, Vrana-Diaz CJ, Miller JL, McCandless SE, Strong T V. Incidence of strabismus, strabismus surgeries, and other vision conditions in Prader-Willi syndrome: data from the Global Prader-Willi Syndrome Registry. *BMC*

- Ophthalmol [Internet]. 2021 Dec 12;21(1):296. Available from: <https://bmcophthalmol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12886-021-02057-4>
123. Kroonen LT, Herman M, Pizzutillo PD, MacEwen GD. Prader-Willi Syndrome: Clinical Concerns for the Orthopaedic Surgeon. *Journal of Pediatric Orthopaedics* [Internet]. 2006 Sep;26(5):673–9. Available from: <https://journals.lww.com/01241398-200609000-00020>
 124. Odent T, Accadbled F, Koureas G, Cournot M, Moine A, Diene G, et al. Scoliosis in Patients With Prader-Willi Syndrome. *Pediatrics* [Internet]. 2008 Aug 1;122(2):e499–503. Available from: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/122/2/e499/73086/Scoliosis-in-Patients-With-Prader-Willi-Syndrome>
 125. Gurd AR, Thompson TR. Scoliosis in Prader-Willi Syndrome. *Journal of Pediatric Orthopaedics* [Internet]. 1981 Nov;1(3):317–20. Available from: <http://journals.lww.com/01241398-198111000-00013>
 126. de Lind van Wijngaarden RFA, de Klerk LWL, Festen DAM, Hokken-Koelega ACS. Scoliosis in Prader-Willi syndrome: prevalence, effects of age, gender, body mass index, lean body mass and genotype. *Arch Dis Child* [Internet]. 2008 Dec 1;93(12):1012–6. Available from: <https://adc.bmj.com/lookup/doi/10.1136/adc.2007.123836>
 127. 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* [Internet]. 2001 Oct 15;103(3):216–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11745993>
 128. Pemmasani G, Yandrapalli S. Age-stratified prevalence of relevant comorbidities and etiologies for hospitalizations in Prader-Willi syndrome patients. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2021 Feb 11;185(2):600–1. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.61968>
 129. Sinnema M, Maaskant MA, van Schrojenstein Lantman-de Valk HMJ, Boer H, Curfs LMG, Schrander-Stumpel CTRM. The use of medical care and the prevalence of serious illness in an adult Prader-Willi syndrome cohort. *Eur J Med Genet* [Internet]. 2013 Aug;56(8):397–403. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1769721213001304>
 130. Verrotti A, Soldani C, Laino D, d'Alonzo R, Grosso S. Epilepsy in Prader-Willi syndrome: clinical, diagnostic and treatment aspects. *World Journal of Pediatrics* [Internet]. 2014 May 7;10(2):108–13. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12519-014-0478-9>
 131. Fan Z, Greenwood R, Fisher A, Pendyal S, Powell CM. Characteristics and frequency of seizure disorder in 56 patients with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2009 Jul;149A(7):1581–4. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.32934>
 132. Butler MG, Victor AK, Reiter LT. Autonomic nervous system dysfunction in Prader-Willi syndrome. *Clinical Autonomic Research* [Internet]. 2023 Jun 14;33(3):281–6. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s10286-022-00909-7>
 133. Priano L, Miscio G, Grugni G, Milano E, Baudo S, Sellitti L, et al. On the origin of sensory impairment and altered pain perception in Prader-Willi syndrome: A neurophysiological study. *European Journal of Pain* [Internet]. 2009 Sep 9;13(8):829–35. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/j.ejpain.2008.09.011>
 134. Sinnema M, Maaskant MA, van Schrojenstein Lantman-de Valk HMJ, Caroline van Nieuwpoort I, Drent ML, Curfs LMG, et al. Physical health problems in adults with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2011 Sep 10;155(9):2112–24. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.34171>

135. Didden R, Korzilius H, Curfs LMG. Skin-Picking in Individuals with Prader-Willi Syndrome: Prevalence, Functional Assessment, and its Comorbidity with Compulsive and Self-Injurious Behaviours. *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities* [Internet]. 2007 Sep;20(5):409–19. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1468-3148.2007.00388.x>
136. 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* [Internet]. 2016 Jun 1;41(4):261–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26645739>
137. Heitink M V, Sinnema M, van Steensel MAM, Schrande-Stumpel CTRM, Frank J, Curfs LMG. Lymphedema in Prader-Willi syndrome. *Int J Dermatol* [Internet]. 2008 Nov;47 Suppl 1:42–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18986486>
138. Matesevac L, Miller JL, McCandless SE, Malloy JL, Bohonowych JE, Vrana-Diaz C, et al. Thrombosis Risk History and D-dimer Levels in Asymptomatic Individuals with Prader–Willi Syndrome. *J Clin Med*. 2022 Apr 1;11(7).
139. Munné-Miravés C, Brunet-Llobet L, Cahuana-Cárdenas A, Torné-Durán S, Miranda-Rius J, Rivera-Baró A. Oral disorders in children with Prader-Willi syndrome: a case control study. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2020 Dec 10;15(1):43. Available from: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-020-1326-8>
140. Hart PS. Salivary Abnormalities in Prader-Willi Syndrome. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 1998 Apr 7;842(1):125–31. Available from: <https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1749-6632.1998.tb09640.x>
141. Stevenson DA, Heinemann J, Angulo M, Butler MG, Loker J, Rupe N, et al. Deaths due to choking in Prader–Willi syndrome. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2007 Mar 11;143A(5):484–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.31502>
142. Butler MG. Hypopigmentation: a common feature of Prader-Labhart-Willi syndrome. *Am J Hum Genet* [Internet]. 1989 Jul;45(1):140–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2741944>
143. Spritz RA, Bailin T, Nicholls RD, Lee ST, Park SK, Mascari MJ, et al. Hypopigmentation in the Prader-Willi syndrome correlates with P gene deletion but not with haplotype of the hemizygous P allele. *Am J Med Genet* [Internet]. 1997 Jul 11;71(1):57–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9215770>
144. Khan MJ, Gerasimidis K, Edwards CA, Shaikh MG. Mechanisms of obesity in Prader–Willi syndrome. *Pediatr Obes* [Internet]. 2018 Jan 10;13(1):3–13. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijpo.12177>
145. Miller JL, Lynn CH, Shuster J, Driscoll DJ. A reduced-energy intake, well-balanced diet improves weight control in children with Prader-Willi syndrome. *Journal of Human Nutrition and Dietetics* [Internet]. 2013 Feb;26(1):2–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-277X.2012.01275.x>
146. Holsen LM, Zarccone JR, Brooks WM, Butler MG, Thompson TI, Ahluwalia JS, et al. Neural Mechanisms Underlying Hyperphagia in Prader-Willi Syndrome*. *Obesity* [Internet]. 2006 Jun;14(6):1028–37. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1038/oby.2006.118>
147. Arenz T, Schwarzer A, Pfluger Th, Koletzko S, Schmidt H. Delayed Gastric Emptying in Patients with Prader Willi Syndrome. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 2010 Jan;23(9). Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jpem.2010.140/html>
148. Stevenson DA, Heinemann J, Angulo M, Butler MG, Loker J, Rupe N, et al. Gastric Rupture and Necrosis in Prader-Willi Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*

- [Internet]. 2007 Aug;45(2):272–4. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1097/MPG.0b013e31805b82b5>
149. Butler MG, Theodoro MF, Bittel DC, Donnelly JE. Energy expenditure and physical activity in Prader–Willi syndrome: Comparison with obese subjects. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2007 Mar 1;143A(5):449–59. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.31507>
 150. Bekx MT, Carrel AL, Shriver TC, Li Z, Allen DB. Decreased energy expenditure is caused by abnormal body composition in infants with Prader-Willi Syndrome. *J Pediatr* [Internet]. 2003 Sep 1;143(3):372–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002234760300386X>
 151. van Mil EA, Westerterp KR, Gerver WJ, Curfs LM, Schrande-Stumpel CT, Kester AD, et al. Energy expenditure at rest and during sleep in children with Prader-Willi syndrome is explained by body composition. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2000 Mar;71(3):752–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002916523070673>
 152. Butler J V, Whittington JE, Holland AJ, Boer H, Clarke D, Webb T. Prevalence of, and risk factors for, physical ill-health in people with Prader-Willi syndrome: a population-based study. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 2002 May 9;44(04):248. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1017/S001216220100202X>
 153. Lee JE. An Update on Prader-Willi Syndrome with Diabetes Mellitus. *Journal of mucopolysaccharidosis and rare disease* [Internet]. 2016 Dec 31;2(2):35–7. Available from: <http://koreascience.or.kr/journal/view.jsp?kj=MKDDBR&py=2016&vnc=v2n2&sp=35>
 154. Schuster DP, Osei K, Zipf WB. Characterization of alterations in glucose and insulin metabolism in Prader-Willi subjects. *Metabolism* [Internet]. 1996 Dec;45(12):1514–20. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002604959690181X>
 155. Crinò A, Grugni G. Update on Diabetes Mellitus and Glucose Metabolism Alterations in Prader-Willi Syndrome. *Curr Diab Rep* [Internet]. 2020 Feb 6;20(2):7. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11892-020-1284-5>
 156. Muscogiuri G, Formoso G, Pugliese G, Ruggeri RM, Scarano E, Colao A. Prader-Willi syndrome: An uptodate on endocrine and metabolic complications. *Rev Endocr Metab Disord* [Internet]. 2019 Jun 7;20(2):239–50. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11154-019-09502-2>
 157. Miller JL, Linville TD, Dykens EM. Effects of metformin in children and adolescents with Prader-Willi syndrome and early-onset morbid obesity: a pilot study. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 2014 Jan 1;27(1–2):23–9. Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jpem-2013-0116/html>
 158. Goldman VE, Naguib MN, Vidmar AP. Anti-Obesity Medication Use in Children and Adolescents with Prader–Willi Syndrome: Case Review and Literature Search. *J Clin Med* [Internet]. 2021 Sep 30;10(19):4540. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/19/4540>
 159. Tan Q, Orsso CE, Deehan EC, Triador L, Field CJ, Tun HM, et al. Current and emerging therapies for managing hyperphagia and obesity in Prader-Willi syndrome: A narrative review. *Obesity Reviews* [Internet]. 2020 May 30;21(5). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/obr.12992>
 160. G. Butler M, M. Manzardo A, L. Forster J. Prader-Willi Syndrome: Clinical Genetics and Diagnostic Aspects with Treatment Approaches. *Curr Pediatr Rev* [Internet]. 2016 May 6;12(2):136–66. Available from: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1573-3963&volume=12&issue=2&spage=136>
 161. Schmidt H, Bechtold-Dalla Pozza S, Bonfig W, Schwarz HP, Dokoupil K. Successful Early Dietary Intervention Avoids Obesity in Patients with Prader-Willi

- Syndrome: A Ten-Year Follow-up. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 2008 Jan;21(7):651–5. Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/JPEM.2008.21.7.651/html>
162. Couto-Rosende Y, Garcia-Tirado D, Palacio-Marco M, Caixàs A, Corripio R. A Personalized Approach to Determining the Caloric Needs of Children with Prader–Willi Syndrome Treated with Growth Hormone. *J Clin Med* [Internet]. 2023 Jun 10;12(12):3967. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/12/3967>
 163. Castner DM, Tucker JM, Wilson KS, Rubin DA. Patterns of habitual physical activity in youth with and without Prader-Willi Syndrome. *Res Dev Disabil* [Internet]. 2014 Nov;35(11):3081–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0891422214003114>
 164. Butler MG. Management of obesity in Prader–Willi syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* [Internet]. 2006 Nov;2(11):592–3. Available from: <https://www.nature.com/articles/ncpendmet0320>
 165. Reus L, Zwarts M, van Vlimmeren LA, Willemsen MA, Otten BJ, Nijhuis-van der Sanden MWG. Motor problems in Prader–Willi syndrome: A systematic review on body composition and neuromuscular functioning. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2011 Jan;35(3):956–69. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014976341000179X>
 166. Wolfe G, Salehi V, Browne A, Riddle R, Hall E, Fam J, et al. Metabolic and bariatric surgery for obesity in Prader Willi syndrome: systematic review and meta-analysis. *Surgery for Obesity and Related Diseases* [Internet]. 2023 Aug 1;19(8):907–15. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1550728923000436>
 167. Mahmoud R, Kimonis V, Butler MG. Clinical Trials in Prader–Willi Syndrome: A Review. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 Jan 21;24(3):2150. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/3/2150>
 168. Miller J, Strong T, Heinemann J. Medication Trials for Hyperphagia and Food-Related Behaviors in Prader–Willi Syndrome. *Diseases* [Internet]. 2015 Jun 3;3(2):78–85. Available from: <http://www.mdpi.com/2079-9721/3/2/78>
 169. Lee PDK, Wilson DM, Rountree L, Hintz RL, Rosenfeld RG, Reynolds JF, et al. Linear growth response to exogenous growth hormone in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet* [Internet]. 1987 Dec;28(4):865–71. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.1320280411>
 170. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Eickhoff J, Allen DB. Long-Term Growth Hormone Therapy Changes the Natural History of Body Composition and Motor Function in Children with Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2010 Mar 1;95(3):1131–6. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/95/3/1131/2596835>
 171. Manzardo AM, Loker J, Heinemann J, Loker C, Butler MG. Survival trends from the Prader–Willi Syndrome Association (USA) 40-year mortality survey. *Genetics in Medicine* [Internet]. 2018 Jan 1;20(1):24–30. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098360021019341>
 172. Eiholzer U, L’Allemand D, Schlumpf M, Rousson V, Gasser T, Fusch C. Growth hormone and body composition in children younger than 2 years with Prader-Willi syndrome. *Journal of Pediatrics*. 2004 Jun;144(6):753–8.
 173. Lindgren A, Hagenäs L, Müller J, Blichfeldt S, Rosenborg M, Brismar T, et al. Growth hormone treatment of children with Prader-Willi syndrome affects linear growth and body composition favourably. *Acta Paediatr* [Internet]. 1998 Jan 2;87(1):28–31. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1651-2227.1998.tb01380.x>
 174. Butler MG, Lee J, Cox DM, Manzardo AM, Gold JA, Miller JL, et al. Growth Charts for Prader-Willi Syndrome During Growth Hormone Treatment. *Clin Pediatr (Phila)* [Internet]. 2016 Sep 3;55(10):957–74. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0009922815617973>

175. Angulo MA, Castro-Magana M, Lamerson M, Arguello R, Accacha S, Khan A. Final adult height in children with Prader–Willi syndrome with and without human growth hormone treatment. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2007 Jul 1;143A(13):1456–61. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.31824>
176. Festen DAM, de Lind van Wijngaarden R, van Eekelen M, Otten BJ, Wit JM, Duivenvoorden HJ, et al. Randomized controlled GH trial: effects on anthropometry, body composition and body proportions in a large group of children with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2008 Sep;69(3):443–51. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2265.2008.03228.x>
177. Höybye C. Growth hormone treatment of Prader–Willi syndrome has long-term, positive effects on body composition. *Acta Paediatr* [Internet]. 2015 Apr 29;104(4):422–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apa.12898>
178. Davies PSW, Evans S, Broomhead S, Clough H, Day JME, Laidlaw A, et al. Effect of growth hormone on height, weight, and body composition in Prader-Willi syndrome. *Arch Dis Child* [Internet]. 1998 May 1;78(5):474–6. Available from: <https://adc.bmj.com/lookup/doi/10.1136/adc.78.5.474>
179. Coupaye M, Lorenzini F, Lloret-Linares C, Molinas C, Pinto G, Diene G, et al. Growth Hormone Therapy for Children and Adolescents with Prader-Willi Syndrome Is Associated with Improved Body Composition and Metabolic Status in Adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2013 Feb;98(2):E328–35. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2012-2881>
180. Coupaye M, Tauber M, Cuisset L, Laurier V, Bieth E, Lacorte JM, et al. Effect of Genotype and Previous GH Treatment on Adiposity in Adults With Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2016 Dec 1;101(12):4895–903. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2016-2163>
181. Tanaka Y, Abe Y, Oto Y, Itabashi H, Shiraishi M, Yoshino A, et al. Characterization of fat distribution in Prader–Willi syndrome: Relationships with adipocytokines and influence of growth hormone treatment. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2013 Jan 13;161(1):27–33. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.35653>
182. Oto Y, Tanaka Y, Abe Y, Obata K, Tsuchiya T, Yoshino A, et al. Exacerbation of BMI after cessation of growth hormone therapy in patients with Prader–Willi syndrome. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2014 Mar 17;164(3):671–5. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.36355>
183. Wolfram PM, Carrel AL, Allen DB. Long-term effects of recombinant human growth hormone therapy in children with Prader–Willi syndrome. *Curr Opin Pediatr* [Internet]. 2013 Aug;25(4):509–14. Available from: <https://journals.lww.com/00008480-201308000-00014>
184. Oto Y, Obata K, Matsubara K, Kozu Y, Tsuchiya T, Sakazume S, et al. Growth hormone secretion and its effect on height in pediatric patients with different genotypes of Prader–Willi syndrome. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2012 Jun 14;158A(6):1477–80. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.35378>
185. Bakker NE, Kuppens RJ, Siemensma EPC, Tummers-de Lind van Wijngaarden RFA, Festen DAM, Bindels-de Heus GCB, et al. Eight Years of Growth Hormone Treatment in Children With Prader-Willi Syndrome: Maintaining the Positive Effects. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2013 Oct;98(10):4013–22. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2013-2012>
186. Reus L, Pelzer BJ, Otten BJ, Siemensma EPC, van Alfen-van der Velden JAAEM, Festen DAM, et al. Growth hormone combined with child-specific motor training

- improves motor development in infants with Prader-Willi syndrome: A randomized controlled trial. *Res Dev Disabil* [Internet]. 2013 Oct;34(10):3092–103. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0891422213002436>
187. Reus L, Pillen S, Pelzer BJ, van Alfen-van der Velden JAAEM, Hokken-Koelega ACS, Zwarts M, et al. Growth Hormone Therapy, Muscle Thickness, and Motor Development in Prader-Willi Syndrome: An RCT. *Pediatrics* [Internet]. 2014 Dec 1;134(6):e1619–27. Available from: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/134/6/e1619/33106/Growth-Hormone-Therapy-Muscle-Thickness-and-Motor>
 188. Ayet-Roger A, Joga-Elvira L, Caixàs A, Corripio R. Cognitive and Adaptive Effects of Early Growth Hormone Treatment in Prader–Willi Syndrome Patients: A Cohort Study. *J Clin Med*. 2022 Mar 1;11(6).
 189. Corripio R, Tubau C, Calvo L, Brun C, Capdevila N, Larramona H, et al. Safety and effectiveness of growth hormone therapy in infants with Prader-Willi syndrome younger than 2 years: a prospective study. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 2019 Aug 27;32(8):879–84. Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jpem-2018-0539/html>
 190. Carrel AL, Moerchen V, Myers SE, Bekx MT, Whitman BY, Allen DB. Growth hormone improves mobility and body composition in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr* [Internet]. 2004 Dec;145(6):744–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347604007152>
 191. Lindgren AC, Hellström LG, Ritzén EM, Milerad J. Growth hormone treatment increases CO₂ response, ventilation and central inspiratory drive in children with Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr* [Internet]. 1999 Oct 6;158(11):936–40. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s004310051246>
 192. l'Allemand D, Eiholzer U, Schlumpf M, Steinert H, Riesen W. Cardiovascular risk factors improve during 3 years of growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2000 Oct 4;159(11):835–42. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/PL00008349>
 193. Sanchez-Ortiga R, Klibanski A, Tritos NA. Effects of recombinant human growth hormone therapy in adults with Prader-Willi syndrome: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2012 Jul;77(1):86–93. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2265.2011.04303.x>
 194. Butler MG, Smith BK, Lee J, Gibson C, Schmoll C, Moore WV, et al. Effects of growth hormone treatment in adults with Prader–Willi syndrome. *Growth Hormone & IGF Research* [Internet]. 2013 Jun;23(3):81–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1096637413000026>
 195. Tauber M, Diene G, Molinas C, Hébert M. Review of 64 cases of death in children with Prader–Willi syndrome (PWS). *Am J Med Genet A* [Internet]. 2008 Apr 1;146A(7):881–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.32131>
 196. Vliet G Van, Deal CL, Crock PA, Robitaille Y, Oligny LL. Sudden death in growth hormone–treated children with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr* [Internet]. 2004 Jan;144(1):129–31. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347603006784>
 197. Eiholzer U. Deaths in Children with Prader-Willi Syndrome. *Horm Res Paediatr* [Internet]. 2005;63(1):33–9. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/82745>
 198. Dittrich B, Robinson WendyP, Knoblauch H, Buiting K, Schmidt K, Gillessen-Kaesbach G, et al. Molecular diagnosis of the Prader-Willi and Angelman syndromes by detection of parent-of-origin specific DNA methylation in 15q11-13. *Hum Genet* [Internet]. 1992 Nov;90(3):313–5. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF00220089>
 199. Bohonowych J, Miller J, McCandless SE, Strong T V. The Global Prader-Willi Syndrome Registry: Development, Launch, and Early Demographics. *Genes*

- (Basel) [Internet]. 2019 Sep 14;10(9):713. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31540108>
200. Giesecke J, Oskarsson A, Petersson M, Nordenvall AS, Tettamanti G, Nordgren A, et al. Comorbidities, Endocrine Medications, and Mortality in Prader–Willi Syndrome—A Swedish Register Study. *J Clin Med* [Internet]. 2025 Feb 16;14(4):1307. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/14/4/1307>
 201. Lioni T, Reid SM, Rowell MM. Prader-Willi syndrome in Victoria: Mortality and causes of death. *J Paediatr Child Health* [Internet]. 2012 Jun;48(6):506–11. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1440-1754.2011.02225.x>
 202. Whittington JE, Holland AJ, Webb T. Ageing in people with Prader – Willi syndrome: mortality in the UK population cohort and morbidity in an older sample of adults. *Psychol Med* [Internet]. 2015 Feb 4;45(3):615–21. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0033291714001755/type/journal_article
 203. Sinnema M, Schrande-Stumpel CTRM, Maaskant MA, Boer H, Curfs LMG. Aging in Prader-Willi syndrome: Twelve persons over the age of 50 years. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2012 Jun;158A(6):1326–36. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.35333>
 204. Donze SH, Codd V, Damen L, Goedegebuure WJ, Denniff M, Samani NJ, et al. Evidence for Accelerated Biological Aging in Young Adults with Prader–Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2020 Jun 1;105(6):2053–9. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/105/6/2053/5613535>
 205. Greenswag LR. Adults with Prader-Willi syndrome: a survey of 232 cases. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 1987 Apr 12;29(2):145–52. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-8749.1987.tb02129.x>
 206. Carpenter PK. Prader-Willi syndrome in old age. *Journal of Intellectual Disability Research* [Internet]. 1994 Oct 28;38(5):529–31. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2788.1994.tb00441.x>
 207. Einfeld SL, Kavanagh SJ, Smith A, Evans EJ, Tonge BJ, Taffe J. Mortality in Prader-Willi syndrome. *Am J Ment Retard* [Internet]. 2006 May;111(3):193–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16597186>
 208. Grugni G, Crinò A, Bosio L, Corrias A, Cuttini M, De Toni T, et al. The Italian National Survey for Prader–Willi syndrome: An epidemiologic study. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2008 Apr 1;146A(7):861–72. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.32133>
 209. Smith A, Loughnan G, Steinbeck K. Death in adults with Prader-Willi syndrome may be correlated with maternal uniparental disomy. Vol. 40, *Journal of medical genetics*. 2003.
 210. Schrande-Stumpel CTRM, Curfs LMG, Sastrowijoto P, Cassidy SB, Schrande JJP, Fryns JP. Prader-Willi Syndrome: Causes of Death in an International Series of 27 Cases. *Am J Med Genet*. 2004 Feb 1;124 A(4):333–8.
 211. Pellikaan K, Nguyen NQC, Rosenberg AGW, Coupaye M, Goldstone AP, Høybye C, et al. Malignancies in Prader-Willi Syndrome: Results From a Large International Cohort and Literature Review. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2023 Nov 17;108(12):e1720–30. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/108/12/e1720/7189787>
 212. Nagai T, Obata K, Tonoki H, Temma S, Murakami N, Katada Y, et al. Cause of sudden, unexpected death of Prader-Willi syndrome patients with or without growth hormone treatment. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2005 Jul 1;136A(1):45–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.30777>
 213. Wharton RH, Wang T, Graeme-Cook F, Briggs S, Cole RE. Acute idiopathic gastric dilation with gastric necrosis in individuals with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet* [Internet]. 1997 Dec 31;73(4):437–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9415471>

214. Blat C, Busquets E, Gili T, Caixàs A, Gabau E, Corripio R. Gastric dilatation and abdominal compartment syndrome in a child with Prader-Willi syndrome. *American Journal of Case Reports*. 2017 Jun 7;18:637–40.
215. 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. Vol. 65, *European Journal of Medical Genetics*. Elsevier Masson s.r.l.; 2022.
216. Lamb AS, Johnson WM, Opitz JM, Reynolds JF, Ledbetter DH. Premature coronary artery atherosclerosis in a patient with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet* [Internet]. 1987 Dec;28(4):873–80. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.1320280412>
217. Page SR, Nussey SS, Haywood GA, Jenkins JS. Premature coronary artery disease and the Prader-Willi syndrome. *Postgrad Med J* [Internet]. 1990 Mar 1;66(773):232–4. Available from: <https://academic.oup.com/pmj/article/66/773/232/7062072>
218. Kobayashi S, Murakami N, Oto Y, Toide H, Kimura N, Hayashi A, et al. Subtle Cardiovascular Abnormalities in Prader-Willi Syndrome Might Begin in Young Adulthood. *Internal Medicine* [Internet]. 2021 Nov 1;60(21):7073–21. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/60/21/60_7073-21/_article
219. Beckman MG, Hooper WC, Critchley SE, Ortel TL. Venous Thromboembolism. A Public Health Concern. Vol. 38, *American Journal of Preventive Medicine*. 2010.
220. Hedgeman E, Ulrichsen SP, Carter S, Kreher NC, Malobisky KP, Braun MM, et al. Long-term health outcomes in patients with Prader-Willi Syndrome: A nationwide cohort study in Denmark. *Int J Obes*. 2017 Oct 1;41(10):1531–8.
221. Beretta L, Hauschild M, Jeannet PY, Addor MC, Maeder P, Truttmann A. Atypical Presentation of Prader-Willi Syndrome with Cerebral Venous Thrombosis: Association or Fortuity? *Neuropediatrics* [Internet]. 2007 Aug;38(4):204–6. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2007-991149>
222. Manzardo AM, Heinemann J, McManus B, Loker C, Loker J, Butler MG. Venous Thromboembolism in Prader-Willi Syndrome: A Questionnaire Survey. *Genes (Basel)* [Internet]. 2019 Jul 19;10(7):550. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4425/10/7/550>
223. Lucena J, Rico A, Vázquez R, Marín R, Martínez C, Salguero M, et al. Pulmonary embolism and sudden-unexpected death: Prospective study on 2477 forensic autopsies performed at the Institute of Legal Medicine in Seville. *J Forensic Leg Med*. 2009 May;16(4):196–201.
224. 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* [Internet]. 2017 Dec 13;19(12):1751–61. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dom.13021>
225. Howland RH. Aspergillus, Angiogenesis, and Obesity: The Story Behind Beloranib. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* [Internet]. 2015 Mar;53(3):13–6. Available from: <https://journals.healio.com/doi/10.3928/02793695-20150219-01>
226. Rupnick MA, Panigrahy D, Zhang CY, Dallabrida SM, Lowell BB, Langer R, et al. Adipose tissue mass can be regulated through the vasculature. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [Internet]. 2002 Aug 6;99(16):10730–5. Available from: <https://pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.162349799>
227. Hughes TE, Kim DD, Marjason J, Proietto J, Whitehead JP, Vath JE. Ascending dose-controlled trial of beloranib, a novel obesity treatment for safety, tolerability, and weight loss in obese women. *Obesity* [Internet]. 2013 Sep 25;21(9):1782–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/oby.20356>
228. Kim DD, Krishnarajah J, Lillioja S, de Looze F, Marjason J, Proietto J, et al. Efficacy and safety of beloranib for weight loss in obese adults: a randomized

- controlled trial. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2015 Jun 31;17(6):566–72. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dom.12457>
229. Proietto J, Malloy J, Zhuang D, Arya M, Cohen ND, de Looze FJ, et al. Efficacy and safety of methionine aminopeptidase 2 inhibition in type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Diabetologia* [Internet]. 2018 Sep 11;61(9):1918–22. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00125-018-4677-0>
 230. Chatziioannidis I, Mitsiakos G, Karagianni P, Tsitouridis I, Kyriakidou M, Nikolaidis N. Cerebral sinus thrombosis in an infant with Prader-Willi syndrome and literature review. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine* • [Internet]. 2013;2(1):85–9. Available from: www.jpnm.com
 231. Benson LA, Maski KP, Kothare S V., Bourgeois BF. New Onset Epilepsy in Prader-Willi Syndrome: Semiology and Literature Review. *Pediatr Neurol* [Internet]. 2010 Oct;43(4):297–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0887899410002432>
 232. Kusuhara T, Ayabe M, Hino H, Shoji H, Neshige R. [A case of Prader-Willi syndrome with bilateral middle cerebral artery occlusion and moyamoya phenomenon]. *Rinsho Shinkeigaku*. 1996 Jun;36(6):770–3.
 233. Rahman A, Mittapalli A, Goldstein M. A Case Report of Acute Saddle Pulmonary Embolism in Prader-Willi Syndrome. *Cureus* [Internet]. 2024 Apr 2; Available from: <https://www.cureus.com/articles/198479-a-case-report-of-acute-saddle-pulmonary-embolism-in-prader-willi-syndrome>
 234. Carr RB, Khanna PC, Saneto RP. Childhood Subdural Hemorrhage, Macrocephaly, and Coagulopathy Associated With Prader-Willi Syndrome: Case Report and Review of the Literature. *Pediatr Neurol* [Internet]. 2012 Jul;47(1):59–61. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0887899412001233>
 235. Klinge L, Scott RC, de Sousa C. Neonatal Subdural and Extradural Haemorrhage in Prader-Willi Syndrome. *Neuropediatrics* [Internet]. 2001 Aug;32(4):221–2. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2001-17379>
 236. Butler MG, Oyetunji A, Manzardo AM. Age Distribution, Comorbidities and Risk Factors for Thrombosis in Prader–Willi Syndrome. *Genes (Basel)* [Internet]. 2020 Jan 7;11(1):67. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4425/11/1/67>
 237. Anhalt H. Type I diabetes mellitus, ketoacidosis and thromboembolism in an adolescent with Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatr* [Internet]. 1996 Apr;85(4):516–516. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1651-2227.1996.tb14076.x>
 238. Monagle P, Cuello CA, Augustine C, Bonduel M, Brandão LR, Capman T, et al. American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: Treatment of pediatric venous thromboembolism. Vol. 2, *Blood Advances*. American Society of Hematology; 2018. p. 3292–316.
 239. Toulon P. Developmental hemostasis: laboratory and clinical implications. Vol. 38, *International Journal of Laboratory Hematology*. Blackwell Publishing Ltd; 2016. p. 66–77.
 240. Martin-Fernandez L, Ziyatdinov A, Carrasco M, Millon JA, Martinez-Perez A, Vilalta N, et al. Genetic determinants of thrombin generation and their relation to venous thrombosis: Results from the GAIT-2 project. *PLoS One*. 2016 Jan 1;11(1).
 241. Vázquez-Santiago M, Vilalta N, Cuevas B, Murillo J, Llobet D, Macho R, et al. Short closure time values in PFA–100® are related to venous thrombotic risk. Results from the RETROVE Study. *Thromb Res*. 2018 Sep 1;169:57–63.
 242. WHO. Programme of Nutrition, Family and Reproductive Health. Obesity. Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Ginebra, 3-5 junio, 1997. Ginebra WHO, 1998. 1998;

243. Barbany M, Remesar X, Carrillo M, Aranceta J, García-Luna P, Alemany M, et al. Obesidad; Sobrepeso; Epidemiología; tratamiento; Prevención; Documento de consenso. Vol. 115, Barcelona. Med Clin (Barc). 2000.
244. Hernández M CJ NJRJRISE y col. Curvas y tablas de crecimiento. Instituto sobre crecimiento y desarrollo. Fundación Orbegozo. Madrid: Garsi. 1988.
245. Goldman JJ. Prader-Willi syndrome in two institutionalized older adults. *Ment Retard*. 1988 Apr;26(2):97–102.
246. Dykens EM, Roof E. Behavior in Prader-Willi syndrome: relationship to genetic subtypes and age. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* [Internet]. 2008 Sep 27;49(9):1001–8. Available from: <https://acamh.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-7610.2008.01913.x>
247. Pellikaan K, Rosenberg AGW, Kattentidt-Mouravieva AA, Kersseboom R, Bos-Roubos AG, Veen-Roelofs JMC, et al. Missed Diagnoses and Health Problems in Adults With Prader-Willi Syndrome: Recommendations for Screening and Treatment. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2020 Dec 1;105(12):e4671–87. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/105/12/e4671/5900721>
248. Haqq AM, Muehlbauer MJ, Newgard CB, Grambow S, Freemark M. The Metabolic Phenotype of Prader-Willi Syndrome (PWS) in Childhood: Heightened Insulin Sensitivity Relative to Body Mass Index. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2011 Jan 1;96(1):E225–32. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/96/1/E225/2834062>
249. Eiholzer U, Stutz K, Weinmann C, Torresani T, Molinari L, Prader A. Low insulin, IGF-I and IGFBP-3 levels in children with Prader-Labhart-Willi syndrome. *Eur J Pediatr* [Internet]. 1998 Oct 23;157(11):890–3. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s004310050961>
250. Brambilla P, Crinò A, Bedogni G, Bosio L, Cappa M, Corrias A, et al. Metabolic syndrome in children with Prader-Willi syndrome: the effect of obesity. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* [Internet]. 2010 Jan 20;21(4):269–76. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0939475309002385>
251. Butler MG, Hedges LK, Rogan PK, Seip JR, Cassidy SB, Moeschler JB. Klinefelter and trisomy X syndromes in patients with Prader-Willi syndrome and uniparental maternal disomy of chromosome 15--a coincidence? *Am J Med Genet* [Internet]. 1997 Oct 3;72(1):111–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9295086>
252. Devriendt K, Matthijs G, Claes S, Legius E, Proesmans W, Cassiman JJ, et al. Prader-Willi syndrome in a child with mosaic trisomy 15 and mosaic triplo-X: a molecular analysis. *J Med Genet* [Internet]. 1997 Apr;34(4):318–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9138157>
253. Purdy JC, Shatzel JJ. The hematologic consequences of obesity. *Eur J Haematol* [Internet]. 2021 Mar 13;106(3):306–19. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ejh.13560>
254. Knowlton AA, Lee AR. Estrogen and the cardiovascular system. Vol. 135, *Pharmacology and Therapeutics*. Elsevier Inc.; 2012. p. 54–70.
255. Olié V, Canonico M, Scarabin PY. Risk of venous thrombosis with oral versus transdermal estrogen therapy among postmenopausal women. Vol. 17, *Current Opinion in Hematology*. 2010. p. 457–63.
256. Cittadini A, Isidori AM, Salzano A. Testosterone therapy and cardiovascular diseases. *European Journal of Preventive Cardiology*. Oxford University Press; 2021.
257. 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* [Internet]. 2002 Aug;87(8):3590–7. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jcem.87.8.8735>
258. Reyes-Soffer G, Ginsberg HN, Berglund L, Duell PB, Heffron SP, Kamstrup PR, et al. Lipoprotein(a): A Genetically Determined, Causal, and Prevalent Risk Factor

- for Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2022 Jan 1;42(1):E48–60. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/ATV.0000000000000147>
259. Dentali F, Gessi V, Marcucci R, Gianni M, Grandi A, Franchini M. Lipoprotein(a) as a Risk Factor for Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analysis of the Literature. *Semin Thromb Hemost* [Internet]. 2017 Sep 27;43(06):614–20. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0036-1598002>
 260. Martinod K, Deppermann C. Immunothrombosis and thromboinflammation in host defense and disease. *Platelets* [Internet]. 2021 Apr 3;32(3):314–24. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09537104.2020.1817360>
 261. Xu Y, Hou X, Guo H, Yao Z, Fan X, Xu C, et al. CD16+ monocytes are involved in the hyper-inflammatory state of Prader-Willi Syndrome by single-cell transcriptomic analysis. *Front Immunol* [Internet]. 2023 May 11;14. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2023.1153730/full>
 262. Colucci G, Tsakiris DA. Thrombophilia screening revisited: an issue of personalized medicine. Vol. 49, *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. Springer; 2020. p. 618–29.
 263. Mina A, Favaloro EJ, Mohammed S, Koutts J. A laboratory evaluation into the short activated partial thromboplastin time. *Blood Coagulation & Fibrinolysis* [Internet]. 2010 Mar;21(2):152–7. Available from: <https://journals.lww.com/00001721-201003000-00009>
 264. Lippi G, Salvagno GL, Ippolito L, Franchini M, Favaloro EJ. Shortened activated partial thromboplastin time: causes and management. *Blood Coagulation & Fibrinolysis* [Internet]. 2010 Jul;21(5):459–63. Available from: <https://journals.lww.com/00001721-201007000-00013>
 265. De Moerloose P, Boehlen F, Neerman-Arbez M. Fibrinogen and the risk of thrombosis. Vol. 36, *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2010. p. 7–17.
 266. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, et al. Excluding Pulmonary Embolism at the Bedside without Diagnostic Imaging: Management of Patients with Suspected Pulmonary Embolism Presenting to the Emergency Department by Using a Simple Clinical Model and D-Dimer [Internet]. 2001. Available from: www.annals.org
 267. Kanis J, Hall CL, Pike J, Kline JA. Diagnostic accuracy of the D-dimer in children. *Arch Dis Child*. 2018 Sep 1;103(9):832–4.
 268. Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A Test in Context: D-Dimer. Vol. 70, *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier USA; 2017. p. 2411–20.
 269. Dziadosz M, Baxi L V. Global prevalence of prothrombin gene mutation G20210A and implications in women's health: A systematic review. Vol. 27, *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. 481–9.
 270. Van Cott EM, Khor B, Zehnder JL. Factor V Leiden. *Am J Hematol*. 2016 Jan 1;91(1):46–9.
 271. Castoldi E, Rosing J. APC resistance: Biological basis and acquired influences. Vol. 8, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010. p. 445–53.
 272. Manukyan D, Rossmann H, Schulz A, Zeller T, Pfeiffer N, Binder H, et al. Distribution of antiphospholipid antibodies in a large population-based German cohort. *Clin Chem Lab Med*. 2016 Oct 1;54(10):1663–70.
 273. Infante M, Leoni M, Caprio M, Fabbri A. Long-term metformin therapy and vitamin B12 deficiency: an association to bear in mind. *World J Diabetes*. 2021 Jul 15;12(7):916–31.
 274. Zhang Q, Li S, Li L, Li Q, Ren K, Sun X, et al. Metformin treatment and homocysteine: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Vol. 8, *Nutrients*. MDPI AG; 2016.

275. Graydon JS, Claudio K, Baker S, Kocherla M, Ferreira M, Roche-Lima A, et al. Ethnogeographic prevalence and implications of the 677C>T and 1298A>C MTHFR polymorphisms in US primary care populations. *Biomark Med*. 2019;13(8):649–61.
276. Hickey SE, Curry CJ, Toriello H V. ACMG practice guideline: Lack of evidence for MTHFR polymorphism testing. *Genetics in Medicine*. 2013 Feb;15(2):153–6.
277. Mertens I, Gaal LF Van. Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system. *Obesity Reviews* [Internet]. 2002 May 23;3(2):85–101. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1467-789X.2002.00056.x>
278. Morrell CN, Hilt ZT, Pariser DN, Maurya P. PAD4 and von willebrand factor link inflammation and thrombosis. Vol. 125, *Circulation Research*. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. 520–2.
279. Michels A, Lillicrap D, Yacob M. Role of von Willebrand factor in venous thromboembolic disease. Vol. 3, *JVS-Vascular Science*. Elsevier Inc.; 2022. p. 17–29.
280. Randi AM, Laffan MA. Von Willebrand factor and angiogenesis: basic and applied issues. Vol. 15, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. Blackwell Publishing Ltd; 2017. p. 13–20.
281. Swystun LL, Lillicrap D. Genetic regulation of plasma von Willebrand factor levels in health and disease. Vol. 16, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 2375–90.
282. Llobet D, Vallvé C, Tirado I, Vilalta N, Carrasco M, Oliver A, et al. Platelet hyperaggregability and venous thrombosis risk: results from the RETROVE project. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. 2021 Mar 1;32(2):122–31.
283. Hoffman M. A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. *Blood Rev* [Internet]. 2003 Sep;17:S1–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0268960X03900002>
284. Mortus JR, Manek SE, Brubaker LS, Loor M, Cruz MA, Trautner BW, et al. Thromboelastographic Results and Hypercoagulability Syndrome in Patients with Coronavirus Disease 2019 Who Are Critically Ill. Vol. 3, *JAMA Network Open*. American Medical Association; 2020.
285. Whiting D, Dinardo JA. TEG and ROTEM: Technology and clinical applications. *Am J Hematol*. 2014 Feb 1;89(2):228–32.
286. Traverso C, Caprini J, Arcelus J. The Normal Thromboelastogram and Its Interpretation. *Semin Thromb Hemost* [Internet]. 2012 May 9;21(S 04):007–13. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0032-1313615>
287. Tripodi A. Thrombin generation assay and its application in the clinical laboratory. Vol. 62, *Clinical Chemistry*. American Association for Clinical Chemistry Inc.; 2016. p. 699–707.
288. Gassiot S, Ruiz-Llobet A, Suleman W, Sarrate E, Berrueco R. Thrombin generation in children using ThromboScreen reagent kit with ST Genesis—A pilot study. *Int J Lab Hematol*. 2021 Dec 1;43(6):1612–9.
289. Carminita E, Crescence L, Panicot-dubois L, Dubois C. Role of Neutrophils and NETs in Animal Models of Thrombosis. Vol. 23, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2022.
290. Yipp BG, Kubes P. NETosis: how vital is it? 2013;
291. Owens AP, MacKman N. Microparticles in hemostasis and thrombosis. Vol. 108, *Circulation Research*. 2011. p. 1284–97.
292. Lacroix R, Dubois C, Leroyer AS, Sabatier F, Dignat-George F. Revisited role of microparticles in arterial and venous thrombosis. Vol. 11, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013. p. 24–35.
293. Smith CE, Biro FM. Pubertal Development: What's Normal/What's Not. *Clin Obstet Gynecol* [Internet]. 2020 Sep;63(3):491–503. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/GRF.0000000000000537>

294. Mohammad S, Mishra A, Ashraf MZ. Emerging Role of Vitamin D and its Associated Molecules in Pathways Related to Pathogenesis of Thrombosis. *Biomolecules* [Internet]. 2019 Oct 24;9(11):649. Available from: <https://www.mdpi.com/2218-273X/9/11/649>

ANEXOS

Anexo I: Aprobación del Comité Ética



INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Coloma Moreno Quiroga, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos Parc Taulí de Sabadell (Barcelona)

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor Irene Berges Raso para que se realice el estudio titulado: "Hipercoagulabilidad y síndrome de Prader-Willi", Protocolo Protocolo v. 1.1 de julio 2018 y HIP/CI v. 1.2 de octubre 2018, y considera que:

1. Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsible para el sujeto.
2. La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
3. Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudiera derivarse de su participación en el estudio.
4. El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
5. Y que el Comité acepta que dicho estudio sea realizado en el Corporació Sanitària Parc Taulí de Sabadell por Perea Duran Granada, como investigador principal.

El CEIm del Parc Taulí, tanto en su composición como en sus procedimientos, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la legislación vigente que regula su funcionamiento. La composición del CEIm es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que los miembros del Comité se ausentan de la sesión durante la valoración de los proyectos en los que participan.

Lo que firma en Sabadell a viernes, 19 octubre 2018

Firmado:

Dra. Coloma Moreno Quiroga

Ref.: 2018596

**MORENO
QUIROGA
COLOMA**
40859447Q

Firmado digitalmente por
MORENO QUIROGA COLOMA -
40859447Q
Nombre de reconocimiento (DN):
c=ES, serialNumber=40859447Q,
sn=MORENO QUIROGA,
givenName=COLOMA,
ou=MORENO QUIROGA COLOMA -
40859447Q
Fecha: 2018.11.15 12:02:29
+01'00'

Anexo II. Hoja informativa a los sujetos

HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE ADULTO/PADRES DE PACIENTES MENORES DE EDAD O INCAPACITADOS LEGALMENTE

Títol de l'estudi "HIPERCOAGULABILIDAD EN EL SÍNDROME DE PRADER-WILLI"

Codi de l'estudi 2018596

Promotor Unitat d'Expertesa Clínica (UEC) de SPW de Parc Taulí (Pediatría)

Investigador principal Raquel Corripio Collado

Centre HOSPITAL UNIVERSITARI PARC TAULÍ

OBJETIVO / FINALIDAD DEL ESTUDIO

Se solicita la participación de su hijo/a en este proyecto de investigación que tiene como objetivo principal profundizar en el conocimiento del Síndrome de Prader-Willi (SPW), en relación con un posible estado de hipercoagulabilidad relacionado. Se le pide que otorgue su consentimiento para que dé una muestra de sangre. Este estudio ha sido supervisado y pasado la aprobación del comité ético del Hospital Parc Taulí.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO. MUESTRA A RECOGER

Si usted decide que su hijo/a participe se le pide, se le pide que ceda para este proyecto de investigación una muestra de sangre. Para su obtención, se intentará en la medida de lo posible que coincida con la extracción de una muestra de sangre de rutina solicitada por sus especialistas habituales. Deseamos analizar las muestras de sangre de 40 pacientes con SPW, siendo 20 mayores de 18 años y 20 menores de edad.

Se solicita su participación/ la de su hijo/a con SPW porque se desea estudiar si existe un estado de hipercoagulabilidad en los pacientes con SPW. SPW es una condición sindrómica genética que conlleva obesidad, con el posible desarrollo de síndrome metabólico y complicaciones cardiovasculares que conllevan una reducción en la esperanza de vida. Por estudios publicados sabemos que a día de hoy, los factores cardiopulmonares relacionados con obesidad contribuyeron en más del 50% de los fallecimientos. Sin embargo, varios casos publicados y la interrupción del desarrollo de Beloranib en 2017, un medicamento en estudio para tratamiento del apetito y obesidad en SPW por varios casos de trombosis graves, han hecho que nuestro grupo de estudio se plantee que pueda haber una relación entre SPW y un estado de hipercoagulabilidad en la sangre.

A día de hoy no se disponen de estudios que evalúen el estado de coagulación sanguínea mediante diferentes test de laboratorio comparando los sujetos SPW con un grupo control apareado por edad, sexo e índice de masa corporal (IMC). En el caso de que se estableciera una posible relación, se podrían establecer estrategias preventivas para evitar eventos trombóticos en situaciones de riesgo como podrían ser viajes muy largos en avión o estados de encamamiento prolongado, cirugía, etc...

RIESGOS/INCOMODIDADES

La toma de una muestra de sangre puede provocar una sensación de ardor en el punto que se introduce la aguja en la piel y ocasionarle un pequeño hematoma o una leve infección, que desaparecerán en pocos días; más raramente, puede producirse una breve sensación de mareo durante la extracción de sangre.

BENEFICIOS

Es posible que de su participación en el estudio usted no obtenga un beneficio directo. Sin embargo, la identificación de posibles factores relacionados con un estado de hipercoagulabilidad en los pacientes con SPW podría beneficiar en un futuro a otros pacientes que la sufran y contribuir a un mejor conocimiento y tratamiento de la enfermedad.

COMPENSACIÓN

Usted no recibirá ninguna compensación económica ni de cualquier otro tipo por su participación.

¿QUÉ SE HARÁ CON LA MUESTRA?

Una vez obtenida la muestra, ésta se almacenará en el Laboratorio de Hemostasia del Hospital Parc Taulí durante 10 años. Los datos recogidos se realizarán en forma de datos disociados, esto es, se recogerán y almacenarán de manera separada sus datos personales y de salud, por lo que únicamente el investigador responsable del proyecto podrá conocer a quién pertenece cada muestra. Los datos disociados pasarán a ser anónimas al cabo de 5 años.

Una vez finalizado el estudio, su muestra:

-Podrá ser utilizada para futuras investigaciones relacionadas con su enfermedad, ya que es probable que en un futuro se descubran nuevos factores de riesgo, tratamientos y/o moléculas relacionadas con la fisiopatología del SPW. Es por ello que se le solicita que autorice al investigador almacenar la muestra en una colección de la que el investigador principal del estudio será titular.

-Sólo se utilizará la muestra en proyectos de investigación aprobados por el Comité de Ética de Investigación del hospital.

-El investigador garantizará que guardará y utilizará la muestra hasta agotarla.

DERECHO A CONOCER LOS RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN

Usted tiene derecho a conocer los resultados de la investigación o de otras en el futuro en caso de cesión de la muestra, por lo que solicitamos que nos lo indique el final del documento. Si lo desea lo podrá pedir al investigador del estudio. Se le podrán dar los resultados siempre y cuando se mantengan los datos personales vinculados a la muestra.

En caso de obtener información relevante para su familia le corresponderá a usted decidir si quiere o no comunicarla. Sin embargo, si no quiere recibir esta información tenga en cuenta que la Ley establece que cuando la información obtenida sea necesaria para evitar un grave perjuicio para la salud de sus familiares biológicos, un Comité de Expertos analizará el caso y decidirá si es conveniente informar a los afectados o a sus representantes legales.

DERECHO A REVOCAR EL CONSENTIMIENTO

Si cambia de opinión después de la obtención de la muestra, usted puede solicitar a su médico que se destruya la muestra. Si ha aceptado que se guarde la muestra para estudios futuros (apartados 2 y 3 del párrafo anterior) deberá indicarlo antes de que se anonimice oficialmente, ya que después no se podrá identificar y por tanto no se podrá destruir.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Su participación en el estudio es **totalmente voluntaria** y si usted decide no participar, continuará recibiendo todos los cuidados médicos que necesite. Igualmente, su relación con el equipo médico que le atiende no se verá afectada.

CONFIDENCIALIDAD

El Promotor se compromete al cumplimiento del Reglamento 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD).

Para ello, los datos recogidos por el estudio se identificarán mediante un código, por lo que no se incluirá información que le pueda identificar y sólo la persona responsable del estudio y sus colaboradores podrán relacionar estos datos con usted y su historia clínica. Por lo tanto, su identificación no será revelada a ninguna otra persona con la excepción de las autoridades sanitarias, cuando así lo requieran o en casos de urgencia médica.

Los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos, los representantes de la Autoridad Sanitaria en materia de inspección y el personal autorizado por el Promotor, únicamente podrán acceder para comprobar los datos personales, los procedimientos del estudio clínico y el cumplimiento de las normas de buena práctica clínica (siempre manteniendo la confidencialidad de la información). El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los participantes se ajustará a lo dispuesto en esta normativa.

Toda la información que se le solicita es necesaria para poder participar en este estudio y es obligatorio proporcionarla para garantizar el correcto desarrollo del estudio. El Investigador y el Promotor están obligados a conservar los datos recogidos por el estudio al menos hasta 25 años una vez finalizado. Posteriormente, la información personal sólo se conservará por el centro para el cuidado de su salud. No se elaborarán perfiles en base a la información que usted nos facilita, por tanto no se tomarán decisiones automatizadas en base a perfiles. La base legal que legitima el tratamiento de sus datos es su consentimiento y el artículo 9.2 del Reglamento.

De acuerdo al Reglamento, usted tiene derecho a acceder a sus datos, solicitar la rectificación de los datos inexactos o, en su caso, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad). También puede limitar el tratamiento, oponerse y retirar el consentimiento de su uso para fines determinados. Para ejercitar sus derechos, diríjase a Delegado de Protección de Datos, cuyos datos figuran al final de este apartado. Le recordamos que los datos no se pueden eliminar aunque se deje de participar en el estudio para garantizar la validez de la investigación y cumplir con los deberes legales y los requisitos de autorización de medicamentos. Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo se añadirá a la base de datos, pero sí se utilizarán las que ya se hayan recogido.

Asimismo, tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no queda satisfecho.

Los datos codificados pueden transmitirse a terceros y en otros países siempre para la misma finalidad que el estudio describe o para su uso en publicaciones científicas y siempre manteniendo su confidencialidad de acuerdo con la legislación vigente (en ningún caso contendrán información que lo pueda identificar directamente, tales como nombre y apellidos, iniciales, dirección, número de la seguridad social, etc.). En caso de que se produzca transferencia de sus datos codificados fuera de la UE a las entidades de nuestro grupo, a prestadores de servicios o a investigadores científicos que colaboran con nosotros, los datos del participante quedarán protegidos con salvaguardas tales como contratos u otros mecanismos por las autoridades de protección de datos. Si el participante quiere saber más de esta cuestión, puede contactar con el Delegado de Protección de Datos del Consorcio Corporación Sanitaria Parc Taulí, cuyos datos son los siguientes:

Delegat de Protecció de Dades
Sr. Pablo Hernando Robles
C/ Parc Taulí, 1. 08208 Sabadell

Correo electrónico: dpd@tauli.cat

Tanto el Centro como el Promotor son responsables respectivamente del tratamiento de sus datos y se comprometen a cumplir con la normativa de protección de datos en vigor.

INFORMACIÓN ADICIONAL

Si usted necesita más información sobre el estudio puede contactar con el investigador Raquel Corripio del Servicio de Endocrinología Pediátrica, al teléfono 937231010 ext 21005 o por mail rcorripio@tauli.cat

Anexo III: Hoja de consentimiento del representante legal del participante

Título del estudio.

Hipercogulabilidad en el Síndrome de Prader Willi

Código de protocolo: 2018596

Yo, _____ en calidad de _____ de _____-.

- ☐ He leído la hoja de información que se me ha entregado sobre el estudio.
- ☐ He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- ☐ He recibido suficiente información sobre el estudio.
- ☐ He hablado con _____
- ☐ Comprendo que mi participación es voluntaria.
- ☐ Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 - Cuando quiera.
 - Sin tener que dar explicaciones.
 - Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Recibiré una copia firmada y fechada de este documento de consentimiento informado.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

En caso de menores, el representante deben ser los padres o tutor/a legal. Se deben hacer constar:

- ☐ Los progenitores (ambos)

En el supuesto de que autorizase sólo uno de los progenitores, el progenitor que autoriza tendrá que declarar una de las siguientes:

- ☐ Confirmando con la presente que el otro progenitor no se opone a la participación de nuestro hijo/a en el estudio.
- ☐ El firmante es el único tutor legal.

Firma del representante Firma del investigador

Fecha: ____/____/____ Fecha: ____/____/____

(Nombre, firma y fecha de puño y letra por el representante)

Firma del representante Firma del investigador

Fecha: ____/____/____ Fecha: ____/____/____

(Nombre, firma y fecha de puño y letra por el representante)

Deseo que me comuniquen la información derivada de la investigación que pueda ser relevante para la salud:

☐ Sí ☐ No

Firma del representante Firma del investigador

Fecha: ____/____/____ Fecha: ____/____/____

(Nombre, firma y fecha de puño y letra por el representante)

Firma del representante Firma del investigador

Fecha: ____/____/____ Fecha: ____/____/____

(Nombre, firma y fecha de puño y letra por el representante)

Anexo IV. Artículo científico enviado para su publicación

Genetics in Medicine Hypercoagulability in Prader-Willi Syndrome: A Case-Control Study Exploring Coagulation Profiles and Thrombotic Risk —Manuscript Draft—

Manuscript Number:	GENETMED-D-25-00504R1
Full Title:	Hypercoagulability in Prader-Willi Syndrome: A Case-Control Study Exploring Coagulation Profiles and Thrombotic Risk
Article Type:	Article
Section/Category:	Clinical Genetics and Genomics
Corresponding Author:	Raquel Corripio Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí SPAIN
Corresponding Author's Institution:	Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí
Order of Authors:	Griselda Vallés-Cardona Granada Perea Assumpta Caixàs Noelia Vilalta Irene Berges Raquel Corripio
Manuscript Region of Origin:	SPAIN
Abstract:	Purpose Prader-Willi syndrome (PWS) is a complex imprinting disorder associated with severe obesity and endocrine dysfunction, both contributing to increased cardiovascular morbidity. Emerging data suggest a disproportionately high incidence of thromboembolic events in PWS, potentially implicating an intrinsic hypercoagulable state. Methods We conducted a cross-sectional, case-control study including 49 genetically confirmed PWS patients (22 paediatric and 27 adult) and 85 age-, sex-, and BMI-matched controls. Participants underwent comprehensive haemostatic assessment including standard coagulation tests, thrombophilia screening, factor VIII and von Willebrand factor (vWF: Ag) and platelet function analysis (PFA). Thrombin generation test (TGT) and thromboelastography (TEG) in PWS were also explored. Results Routine coagulation and thrombophilia parameters were largely normal across groups. TGT and PFA were unremarkable. However, D-dimer and vWF: Ag levels were significantly elevated in both paediatric and adult PWS groups with no association to obesity or inflammatory markers. TEG showed a hypercoagulable pattern in 89.76% of PWS participants, independent of BMI or metabolic status. Conclusion This study identifies a distinct hypercoagulable profile in individuals with PWS not attributable solely to obesity and likely linked to endothelial dysfunction rather than conventional thrombophilic mechanisms. This may justify personalised thrombotic risk assessment in PWS and further investigation into preventive strategies.

Hypercoagulability in Prader-Willi Syndrome: A Case-Control Study Exploring Coagulation Profiles and Thrombotic Risk

AUTHORS: Vallès-Cardona Griselda MD¹, Caixàs Assumpta MD, PhD², Berges Irene MD², Perea Granada MD³, Vilalta Noelia MD, PhD⁴, Corripio Raquel MD, PhD¹

AFFILIATION: ¹Pediatric Department, ²Endocrinology and Nutrition Department, ³Hematology Department, Hospital Universitari Parc Taulí, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT-CERCA, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, Spain. ⁴Unit of Haemostasis and Thrombosis, Hematology Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain.

ABBREVIATED TITLE: Hipercoagulability in Prader Willi Syndrome

KEY WORDS: Prader-Willi, thrombosis, haemostasia, thromboelastography

WORD COUNT: 3984

CORRESPONDING AUTHOR:

Dr Raquel Corripio

Pediatric Endocrine Department

Parc Taulí Hospital Universitari, Institut d'Investigació i Innovació I3PT-CERCA, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, Spain

C/ Parc Taulí 1

08208 Sabadell, Spain

Tel: +34667972442

E-mail: raquelcorripio@gmail.com/ rcorripio@tauli.cat

Clinical Trial Registration Number, if applicable: not applicable

Source(s) of financial support: This project was supported by a grant from Spanish Paediatric Endocrinology Society Foundation (FSEEP).

Declaration of interest: nothing to disclose.

Abstract

Purpose

Prader-Willi syndrome (PWS) is a complex imprinting disorder associated with severe obesity and endocrine dysfunction, both contributing to increased cardiovascular morbidity. Emerging data suggest a disproportionately high incidence of thromboembolic events in PWS, potentially implicating an intrinsic hypercoagulable state.

Methods

We conducted a cross-sectional, case-control study including 49 genetically confirmed PWS patients (22 paediatric and 27 adult) and 85 age-, sex-, and BMI-matched controls. Participants underwent comprehensive haemostatic assessment including standard coagulation tests, thrombophilia screening, factor VIII and von Willebrand factor (vWF: Ag) and platelet function analysis (PFA). Thrombin generation test (TGT) and thromboelastography (TEG) in PWS were also explored.

Results

Routine coagulation and thrombophilia parameters were largely normal across groups. TGT and PFA were unremarkable. However, D-dimer and vWF: Ag levels were significantly elevated in both paediatric and adult PWS groups with no association to obesity or inflammatory markers. TEG showed a hypercoagulable pattern in 89.76% of PWS participants, independent of BMI or metabolic status.

Conclusion

This study identifies a distinct hypercoagulable profile in individuals with PWS not attributable solely to obesity and likely linked to endothelial dysfunction rather than conventional thrombophilic mechanisms. This may justify personalised thrombotic risk assessment in PWS and further investigation into preventive strategies.

Introduction

Prader-Willi syndrome (PWS) is a rare and complex neurogenetic disorder first described in 1956 by Prader, Labhart and Willi (1). With a prevalence of 1/10.000-30.000(2), PWS is recognised as the first imprinting disease in humans, arising from the loss of paternally expressed genes on chromosome 15q11.2-q13 mainly due to paternal deletion, maternal uniparental disomy or imprinting centre defects. The syndrome is classically characterised by a constellation of symptoms attributed to hypothalamic dysregulation including hypotonia, endocrine dysfunctions (such as hypogonadism and GH deficiency), intellectual disability, severe hyperphagia, and early-onset obesity (3). PWS is considered the most common form of genetic obesity.

Obesity is almost universal among untreated individuals with PWS (4), stemming from impaired satiety mechanisms and reduced basal energy expenditure (5). Patients also frequently develop metabolic complications such as type 2 diabetes, dyslipidaemia, hypertension and obstructive sleep apnoea syndrome (6). Since 2001- EMA approval of GH treatment in PWS patients, its use has turned almost universal to treat not only demonstrated GH deficiency but also to improve metabolic profile and body composition (7,8). Multimodal approach to obesity with early GH treatment (before the age of two), restricted food intake, exercise plans and careful surveillance, has improved PWS well-being and quality of life (9), although life expectancy is still decreased. Most patients with PWS die around the fourth decade of life (2) and, although cases involving patients over 50 years of age have been reported in recent series (10-12), such occurrences remain anecdotal.

While obesity and hormonal alterations are widely recognised contributors to increased cardiovascular risk in PWS with respiratory and cardiovascular complications being leading causes of death, several population studies have noted an elevated rate of thromboembolic events in individuals with PWS (10,12,13). Last reports point to a 10-fold increased risk of deep vein thrombosis (DVT) and a 5-fold increased risk of

pulmonary embolism (PE) in this population, mainly attributed to obesity so far (10). Furthermore, it has drawn attention to the potential presence of an underlying hypercoagulable state in this population (14,15). Among these recently described cases of thrombosis, the interruption of the clinical trial of beloranib (conducted between 2014 and 2015 and published in 2018) for the treatment of hyperphagia and overweight in PWS stands out (16). The trial was stopped due to fatal thrombotic events in the treatment arm of the study (and no events occurring in the placebo arm. Retrospective analysis of D-dimer levels was carried out for all study participants, revealing a non-significant increase in the beloranib treatment groups within weeks of beginning drug administration.

Although obesity is a well- established risk factor for thrombosis in general population (17), the hypothesis that individuals with PWS might possess intrinsic prothrombotic tendencies - independent of obesity- has gained interest. However, only a few studies have attempted to characterise the coagulation profile in some PWS to date. Most have been limited to isolated case reports or small cohorts, lacking comprehensive haemostatic evaluation or appropriate control groups (18-20). The most recent study by Matešević et al in 2022 (21) focused on D- dimer levels in PWS patients with and without thrombosis, failing to identify predictive markers for asymptomatic individuals.

Owing the lack of previous literature on extensive evaluation of the coagulation in PWS patients, this study aimed to characterise the haemostatic profile of individuals with PWS to assess the presence of a hypercoagulable state of these patients, yet the mechanisms behind thrombotic events remain poorly understood.

Methods

Aim of the Study

The primary aim of this study was to investigate haemostasis and the coagulation status of patients with PWS with the hypothesis that PWS has a prothrombotic state favouring

thromboembolic events. The secondary objectives were to determine whether differences in coagulation exist between obese patients with and without PWS, and to provide a detailed description of the thromboelastogram in patients with PWS.

Study Design and Population

We present a descriptive, observational, and cross-sectional case-control study on coagulation in patients with PWS, primarily involving patients from the Clinical Expertise Unit on PWS at Hospital Parc Tauli in Sabadell, Spain. The study included 49 patients with genetically confirmed PWS (22 paediatric, 27 adult). Each case was matched with two healthy controls based on age, sex and body mass index (BMI) using propensity score matching. The control groups were recruited from population-based databases: GAIT2 for paediatric participants (22) and RETROVE for adults (23), supported by the Haemostasis and Thrombosis Unit of Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Exclusion criteria were restricted to the use of anticoagulant medication at time of study (antiplatelet treatment at prophylactic doses not excluded).

Data collection

Demographic and clinical data were collected including age, sex, ethnicity, genetic subtype, anthropometric measurements (weight, height, BMI), comorbidities (diabetes, hypertension, dyslipidaemia), GH treatment history and other treatment regimens, and thrombotic events.

Blood samples were drawn in fasting conditions after placement and indwelling catheter and 20 mL blood were extracted.

Laboratory Analysis

Blood samples were used for a comprehensive analytical evaluation with the ACL-TOP 550 (Werfen®), including haemostasis (complete blood count, prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (aPTT), thrombin time (TT) and fibrinogen), thrombophilia workup (D-dimer, protein C, protein S, antithrombin III, factor V Leiden and

prothrombin G20210A genetic testing, factor VIII (aPTT based) and von Willebrand factor analysis (Turbidimetry with latex particles), antiphospholipid antibodies, and homocysteine, B12 vitamin and folic acid). There were also included some functional analysis such as the platelet function analysis (PFA-100® analyser), thromboelastography (TEG® Haemoscope Corporation, reagent: calcium) and thrombin generation test (TGT) performed with ST Genesia platform (Thromboscreen).

Except for basal haemostasis and thromboelastography (immediate blood analysis), blood samples were frozen to -80°C immediately after extraction until analysis.

The assessment of lipoprotein(a) was not performed within the scope of the present study (mainly linked to atherosclerosis and arterial ischemia) (30). We decided not to study factors IX, XI and XII as emergent possible prothrombotic factors because of less consistent reports than other factors involved in venous thrombosis.

Statistical Analysis

Descriptive statistics were calculated for all variables. Comparative analysis was conducted using Student's t-test or Mann-Whitney U-test for continuous variables and chi-square or Fisher's exact test for categorical variables. Quantitative variables are expressed as means $\pm$ standard deviations or medians and interquartile ranges depending on normality assessed with the Shapiro-Wilk test. Parametric (Student's t-test) or non-parametric tests (Wilcoxon or Kruskal-Wallis) were applied accordingly. Qualitative variables were expressed as percentages and analysed using Chi-square, Fisher's exact test, or Yates correction. Statistical significance was set at $p < 0.05$. and SAS v9.4 was the software utilised.

Results

Participant Characteristics

6

The study comprised 49 patients with PWS —22 paediatric and 27 adults— and 85 matched controls. Mean age was 9.13 ± 3.91 and 29.80 ± 9.01 in PWS paediatric and adult populations respectively. The oldest patient was 51 years old. Male to female ratio in PWS patients was 1.7:1, and 95.92% of patients were White. Distribution among genetic subtypes was: 53.06% deletion, 40.82% uniparental disomy and 6.12% imprinting defects.

No significant differences in age or sex were observed between PWS and control groups. BMI was significantly higher in adult PWS patients compared to controls ($p = 0.0072$) (Table 1).

Obesity was prevalent in adult PWS population (62.96% were obese and 22.22% overweight) whereas only 22.7% of PWS paediatric patients had overt obesity and 22.7% were overweight at the time of the study. All paediatric PWS participants were receiving GH treatment with a mean age of 2.14 ± 1.46 years at the beginning of it. On the other hand, 66.7% of PWS adult patients were on GH therapy (4 patients had never used GH treatment). Patients on GH were significantly thinner than patients without this therapy ($p=0.0050$).

In spite of obesity, all PWS participants had good metabolic control showing normal basic chemistry including C-reactive protein. The most frequent comorbidities observed were dyslipidaemia in 40.82% of patients (18 adults and 2 children), type 2 diabetes in 33.33% of adults (none paediatric), hypertension in 18.52% of adult PWS patients and OSAS (Obstructive Sleep Apnea Syndrome) in 57% of patients.

No patients had symptoms of thrombosis at the moment of the study. There was one patient with a medical history of an intracardiac thrombus eight years before (thrombotic endocarditis).

Because of comorbidities, most of adult patients were receiving other treatments, being the most frequent psychiatric drugs, hormonal replacement therapy (HRT) and metabolic

treatments (especially metformin and other antidiabetic medication and lipid lowering drugs). Most of patients did not have a family history of metabolic disorders (77.56%, being arterial hypertension the most frequent).

Conventional Coagulation and thrombophilia markers

Routine blood tests in PWS showed normal hemogram values in most of the patients. Platelet counts were all normal, haemoglobin was also normal in all but one patient (overt iron deficiency anaemia) and white blood cell count was slightly elevated in 8 patients (with elevated monocyte count in most of them above 900 monocytes/microliter).

There were no significant differences in ABO blood group distribution among the study populations. All routine coagulation parameters (PT, aPTT and TT) were within reference ranges in all groups (Table 2).

Elevated fibrinogen levels (above 4 g/L) were found in 25% of PWS adult patients, with mean values similar than controls ($p=0.2856$). However, all paediatric patients showed normal fibrinogen levels, and lower than controls ($p=0.0105$).

D-dimer concentrations were significantly higher in PWS patients (paediatric and adults) than controls ($p<0.0001$), with 15.55% of patients having values above reference range (particularly among obese individuals and those not receiving GH therapy).

No deficits were found in natural anticoagulants (protein C, protein S, antithrombin III). The only thrombophilia detected was a heterozygous factor V Leiden variant in one paediatric patient, and no prothrombin G20210A variant was found. Antiphospholipid antibodies were sporadically positive, and there were 3 patients showing positive lupus anticoagulant, without clinic events or fulfilling criteria for antiphospholipid syndrome. There was no folic acid or B12 vitamin deficiencies. Paediatric patients did not have elevated homocysteine, and there was just one adult PWS patient with a mild elevation in homocysteine similar to controls ($p=0.1125$).

Factor VIII and von Willebrand factor

The von Willebrand antigen (vWF: Ag) was significantly elevated in both paediatric and adult PWS groups compared to controls. Elevated levels > 150% were found in 27.27% of paediatric and 33.33% of adult patients respectively.

Factor VIII values did not significantly differ from controls.

Functional analysis

Closure times in response to collagen/epinephrine and collagen/ADP were normal in the majority of patients, and none of them were suggestive of hypercoagulability (under p25 values of reference range). The PFA-ADP test revealed prolonged closure times in paediatric PWS patients compared to controls ($p=0.0118$). No differences were observed with epinephrine-induced aggregation or among adults.

TEG® results were available for 39 patients, and they revealed a hypercoagulable pattern in 89.76% of patients (at least one parameter indicative of hypercoagulability) (Table 3). Most common abnormalities included shortened R-time (79.49% of patients) and an increased clot angle (α) (74.36% of patients) suggestive of faster and stronger clot formation. A smaller proportion showed increased clot firmness (G) in 56.41% of patients and elevated maximum amplitude (MA) in 46.15%. There was also a reduced clot formation time (K) in 48.72% of patients. Only three patients had a single altered parameter; the rest showed 2 to 5 altered values. All patients had normal fibrinolysis parameters.

Finally, TGT was conducted in 22 patients as an exploratory analysis. All results were within normal ranges, including lag time, peak height, time to peak and endogenous thrombin potential (ETP) both with and without thrombomodulin.

Discussion

This study comprehensively evaluates the baseline coagulation status and potential hypercoagulability in a substantial cohort of patients with Prader-Willi Syndrome (PWS). Conducted at Parc Tauli Hospital in Sabadell, a designated national reference centre for PWS in Spain, the study benefits from access to a wide and diverse patient population, encompassing both paediatric and adult individuals.

Previous investigations into coagulation disorders in PWS have largely been limited to isolated case reports, often describing either thrombotic (18,19) or haemorrhagic (24) events in singular patients. No published literature addresses extensively PWS coagulation, finding only one prior study by Matesevac *et al.* in 2022 (21). They specifically evaluated D-dimer levels in PWS patients, but it did not reveal significant predictive value for thrombotic events in asymptomatic individuals.

Most participants were under the age of 40, consistent with age distributions reported in international literature (25). The inclusion of patients older than 40 years (4 patients) was possible due to the reference status of the centre, which permits broader age representation compared to other studies. As such, this study may offer insights that are more generalisable across the lifespan of individuals with PWS.

Globally, 46.94% of patients were diagnosed in the first year of life, while after 2001-EMA approval of GH treatment, 76.92% of patients were diagnosed in the first year of life. This clearly reflects the shift in diagnostic criteria and the more widely used genetic laboratory technology (26,27). Our laboratory team started doing the molecular diagnosis in 1992, and it turned to a Statal reference centre in 1996.

Of our patients 63% were female, which contrasts to the 1:1 sex ratio described in previous literature (3). Although more longevity in females with PWS is described (28), our major disparity is in the paediatric population. As we offered participation consecutively and the study had no intervention, we also discard gender bias as a cause

of this disparity. In contrast, we have more UPD patients among females in our cohort, reflecting the UPD increase during last decades (29). In our experience, both patients and families accept to participate more often in studies than men to look for an improvement in hyperphagia and behavioural disorder mainly due to more insight of the disease.

As expected, a high proportion of adult patients exhibited obesity, with only 22.7% of paediatric patients being obese. This finding is probably due to the fact that patient surveillance and treatment has improved over last decades, with early diagnosis and early GH treatment initiation, and obesity avoiding strategies. Five of our adult PWS patients weighted over 100Kg, with extreme obesity being more frequent in PWS population than the Spanish reference population. Because of its extreme values it was difficult to find exact matching controls individually based on BMI.

Our patients show good metabolic control, reflected by normal biochemistry panels, controlled systemic inflammatory markers like C-Reactive Protein, despite having the typical comorbidities of PWS patients. Apart from OSAS, the only metabolic derangement in paediatric PWS population was dyslipidaemia in the form of lower HDLc.

Hemogram values were normal. Just one patient was anaemic (iron deficiency). Iron deficiency anaemia is the most common hematologic problem worldwide and it is known to be more prevalent among obese people. There were no leucocytosis or thrombocytosis as inflammatory markers instead. One remarkable finding was that there were 14.89% patients with elevated monocytes, and up to 38.30% had a monocyte title over p75 according to reference range (data not shown). This could reflect an underlying vascular injury or to a specific inflammatory profile, as analysed by other authors (31), who observed an increase in CD16+ monocytes in patients with PWS, which was not associated with BMI, and which could be related to immunothrombosis phenomena.

ABO blood group distribution was the same between PWS and control groups, so the possible implication in vWF: Ag and factor VIII results was mitigated.

Routine coagulation markers and conventional thrombophilia tests were found to be largely normal. According to fibrinogen levels, median fibrinogen in PWS paediatric patients was inferior to controls. No differences were found between adult PWS group and adult control group. However, almost 25% of adult patients had elevated fibrinogen levels (above reference range), probably related to obesity (32). D-dimer levels were significantly superior to controls (both paediatric and adult), with 15.55% of adults showing D dimer above normal reference range values. This percentage of elevated D dimer is in line with Matešević findings (15%), but most important, 60% of adults with elevated D dimer had at least another altered metabolic or inflammatory marker (elevated fibrinogen, diabetes and/ or hypercholesterolemia). On the contrary, paediatric patients with elevated D dimer had no other remarkable alteration. These differences could reflect the natural progression of the disease as obesity and systemic inflammation tend to increase with age. On the other hand, if these findings were solely influenced by obesity, significant differences in D-dimer alterations between the PWS and non-PWS populations would likely not be observed. Although not diagnostic of acute thrombosis, persistent elevation in D-dimer levels may reflect a baseline prothrombotic state or ongoing low-grade endothelial activation, and coupled with the higher fibrinogen levels found in our adult PWS cohort suggest that systemic inflammation (and, consequently, immunothrombosis) is more pronounced in patients with PWS.

Regarding classical thrombophilia studies, there were no natural anticoagulants deficiency (named protein C, protein S and antithrombin III). Some of these proteins were statistically elevated in pediatric PWS participants, but these findings are of no clinical significance. There were no prothrombin pathogenic variant, and just one paediatric patient was heterozygous for factor V Leiden variant (2.04% of total patients), in line with worldwide reported prevalences (33). Antiphospholipid antibodies were also

not relevant, with some undetermined and isolated values. Lupus anticoagulant was positive in 2.04% of patients, similar to reports in general population. Besides, no patient met criteria for antiphospholipid syndrome, suggesting that this is not a pathology associated with PWS. In conclusion, the rare presence of hereditary thrombophilia further confirms that classical risk factors are not predominant contributors to thrombotic risk in this population.

Folic acid and B12 vitamin were normal and there was just one patient with mild hyperhomocysteinemia in spite of treatment with metformin besides long-term use of metformin is related to low levels, and possible elevated homocysteine (34,35). As MTHFR variant is no longer considered a thrombotic risk factor but a polymorphism, we didn't explore its prevalence in our population of study (36).

Despite the absence of statistically significant differences, the proportion of patients with factor VIII levels exceeding 150%—and therefore elevated—is noteworthy. Specifically, 40.91% of paediatric patients and 58.33% of adult patients exhibited levels >150%. This elevation in factor VIII has previously been linked on numerous occasions to obesity and can likely be attributed to it.

Closely related to factor VIII is von Willebrand factor, which we also assessed in our study population. In this case, we measured von Willebrand factor antigen (VWF: Ag) as a quantitative test. While ristocetin cofactor activity (used in the diagnosis of von Willebrand disease) was evaluated in our patients, it was not assessed in the control population, as this test is typically employed to determine von Willebrand factor dysfunction for the classification of von Willebrand disease—primarily a bleeding disorder and, thus, not directly relevant to thrombosis. For von Willebrand factor, normal adult levels are typically reached by three months of age. We also understand that levels may rise under stress, infection, and other inflammatory states, as VWF is an acute-phase reactant. It increases transiently in these contexts and serves as a marker of endothelial injury. VWF is a key contributor to thrombogenesis through platelet

recruitment at sites of vascular damage, and is secreted by megakaryocytes, platelets, and endothelial cells (37,38).

One of the most notable findings in our study was the elevated von Willebrand Factor antigen (vWF: Ag) levels in both children and adults with PWS compared to controls. This biomarker is well-established as a surrogate marker of endothelial dysfunction and inflammation. Furthermore, 30.43% of all PWS patients (both paediatric and adult) showed vWF: Ag levels exceeding 150%, a threshold above which some authors have reported a significantly increased risk of thrombosis and all-cause mortality. The elevated vWF levels, in the context of normal factor VIII levels and no correlation with blood group differences or age, suggest a basal proinflammatory and prothrombotic environment inherent to PWS. Importantly, these elevations were observed even in patients with well-controlled metabolic profiles, implying that the endothelial stress is not solely attributable to obesity or metabolic syndrome. Indeed, these disparities remain evident even though the stratified analysis in the adult PWS population shows lower VWF levels under GH treatment (data not shown). The fact that this difference is present in both paediatric and adult populations supports the hypothesis that, for reasons not yet fully understood, VWF levels are genuinely higher in individuals with PWS compared to the general population. Potential causes, yet unexplored, could include reduced ADAMTS13 activity—leading to impaired degradation and accumulation of VWF, as observed in some patients during the COVID-19 pandemic—or an increased degree of vasculopathy or endothelial injury in PWS patients compared to obese individuals without PWS, resulting in greater VWF release. In summary, this suggests a unique pathophysiological mechanism potentially linked to PWS.

Regarding functional assays PFA failed to show shortened closure times, and thrombin generation tests, although exploratory, did not show abnormalities. In contrast to PFA and TGT, thromboelastography analysis did provide some of the most compelling evidence of a hypercoagulable state in the PWS population. The most notable finding

was the shortening of clot initiation time, evidenced by a reduced R and K value, and in many cases followed by an increased α angle and elevated maximum amplitude (MA). This indicates that our patients exhibited a rapid onset of coagulation, with swift formation of a stable thrombus and subsequently normal fibrinolysis. As thromboelastography does not measure any single coagulation factor specifically, it is not possible to determine the precise cause of this hypercoagulable phenotype. However, it is known that the R and K times reflect the initial activation phase and thrombin generation (predominantly involving intrinsic pathway factors) (39). An elevation in von Willebrand factor could contribute to this profile by increasing factor VIII stability, thereby facilitating rapid thrombus formation. Additionally, through enhanced platelet recruitment, it would support increased clot firmness, as reflected by elevated MA (i.e., clot quality). Thus, both findings observed in patients with PWS may be interrelated.

These findings in TEG were consistent in both paediatric and adult groups and did not correlate directly with BMI, reinforcing the hypothesis that the prothrombotic phenotype in PWS is independent of obesity.

The findings align with existing literature describing increased thrombotic events in individuals with PWS compared to BMI-matched obese controls without PWS. Notably, Butler et al. reported that both venous and arterial thrombotic events were more common in the PWS population (14), with age and obesity being key drivers. However, the present study suggests additional, PWS-specific mechanisms are at play—most likely involving low-grade persistent endothelial activation or damage.

The hypothesis emerging from this work posits that PWS entails a chronic low-grade inflammatory state, possibly due to disrupted hypothalamic regulation, that contributes to vascular dysfunction and altered haemostasis. Elevated vWF and the hypercoagulable TEG profile appear to be hallmarks of this phenomenon.

1 These data support a paradigm wherein thrombotic risk in PWS may be driven by
2 multifactorial mechanisms, including altered haemostatic regulation.

3
4
5 Taken together, these findings may provide a rationale for considering individualised
6 prophylactic treatment strategies (e.g. low-dose aspirin).
7
8
9

10
11
12 **Limitations** include a cross-sectional and single-centre design, modest sample size,
13 and the lack of long-term follow-up data linking haemostatic profiles with clinical
14 thrombotic outcomes. Further multicentre, longitudinal studies are required to validate
15 these findings.
16
17
18
19
20
21

22 Despite its strengths, the study has limitations. The relatively small sample size,
23 particularly for advanced tests like TGT or TEG, may limit generalisability. Additionally,
24 cross-sectional design precludes causal inference, and longitudinal studies are needed
25 to assess how haemostatic profiles evolve over time and relate to clinical outcomes such
26 as thrombotic events.
27
28
29
30
31
32

33 Furthermore, while the study excluded patients on anticoagulants, those on antiplatelet
34 agents were not excluded, which may have influenced some of the platelet function
35 results.
36
37
38
39
40
41

42 43 44 45 **Conclusion**

46 This study paves the way for a paradigm shift in the management of thrombosis risk in
47 PWS. Our results provide novel insights into the coagulation profile of individuals with
48 PWS, revealing a hypercoagulable state that may underlie the increased incidence of
49 thrombotic events, independent of classical thrombophilia traits. Elevated D-dimer,
50 elevated vWF: Ag levels and abnormal thromboelastography patterns point to a
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61

prothrombotic profile not entirely captured by conventional tests, independent of obesity or age.

Our results support the consideration of targeted surveillance strategies in PWS, particularly those with elevated vWF: Ag or abnormal TEG profiles. While routine antithrombotic prophylaxis is not currently justified, individualised risk assessment may help identify patients who could benefit from closer monitoring of tailored preventive measures.

Future studies should validate these findings in larger, multicentric cohorts and investigate the utility of pre-emptive anticoagulation strategies in high-risk subgroups.

Data Availability Statement

Individual patient data are not publicly available due to privacy and ethical considerations but are available from the corresponding author upon request.

Acknowledgements

We thank all participants and their families and Ana Vazquez for statistical support.

Ethics Declaration

Ethical approval was obtained by the Ethics Committee in Hospital Parc Taulí (code 2018596), and informed consent was collected from adult participants or guardians. All data were de-identified. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

Author Contributions

Conceptualization: R.C., G.P., A.C., I.B.; Data curation: G.V., A.C, R.C.; Formal analysis: G.V., R.C., A.C.; Investigation: G.P., N.V., G.V., Resources: R.C.; Visualization: R.C, G.V., Writing-original draft: G.V, R.C., A.C.; Writing-review & editing: R.C, A.C.

Conflict of Interest

The authors declare no competing interests.

Funding

This research received a grant from Spanish Paediatric Endocrinology Society Foundation (FSEEP).

References

1. Prader ALAWH. Ein Syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptorchismus und Oligophrenie nach myotonieartigem Zustand im Neugeborenenalter. *Schweiz Med Wochenschr.* 1956;86:1260–1.
2. Whittington JE. Population prevalence and estimated birth incidence and mortality rate for people with Prader-Willi syndrome in one UK Health Region. *J Med Genet* [Internet]. 2001 Nov 1;38(11):792–8. Available from: <https://jmg.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jmg.38.11.792>
3. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genetics in Medicine* [Internet]. 2012 Jan;14(1):10–26. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098360021032846>
4. Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2015 Dec 11;38(12):1249–63. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40618-015-0312-9>
5. Khan MJ, Gerasimidis K, Edwards CA, Shaikh MG. Mechanisms of obesity in Prader-Willi syndrome. *Pediatr Obes* [Internet]. 2018 Jan 10;13(1):3–13. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijpo.12177>
6. Muscogiuri G, Formoso G, Pugliese G, Ruggeri RM, Scarano E, Colao A. Prader-Willi syndrome: An uptodate on endocrine and metabolic complications. *Rev Endocr Metab Disord* [Internet]. 2019 Jun 7;20(2):239–50. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11154-019-09502-2>
7. G. Butler M, M. Manzardo A, L. Forster J. Prader-Willi Syndrome: Clinical Genetics and Diagnostic Aspects with Treatment Approaches. *Curr Pediatr Rev* [Internet]. 2016 May 6;12(2):136–66. Available from: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1573-3963&volume=12&issue=2&page=136>

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
8. Deal CL, Tony M, Höybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS. Growth Hormone Research Society Workshop Summary: Consensus Guidelines for Recombinant Human Growth Hormone Therapy in Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2013 Jun 1;98(6):E1072–87. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/98/6/E1072/2536743>
9. Tan Q, Orsso CE, Deehan EC, Triador L, Field CJ, Tun HM, et al. Current and emerging therapies for managing hyperphagia and obesity in Prader-Willi syndrome: A narrative review. *Obesity Reviews* [Internet]. 2020 May 30;21(5). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/obr.12992>
10. Giesecke J, Oskarsson A, Petersson M, Nordenvall AS, Tettamanti G, Nordgren A, et al. Comorbidities, Endocrine Medications, and Mortality in Prader-Willi Syndrome—A Swedish Register Study. *J Clin Med* [Internet]. 2025 Feb 16;14(4):1307. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/14/4/1307>
11. Pacoricono Alfaro DL, Lemoine P, Ehlinger V, Molinas C, Diene G, Valette M, et al. Causes of death in Prader-Willi syndrome: lessons from 11 years' experience of a national reference center. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2019 Dec 4;14(1):238. Available from: <https://orjrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-019-1214-2>
12. 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. *Genetics in Medicine* [Internet]. 2017 Jun 1;19(6):635–42. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098360021022577>
13. Hedgeman E, Ulrichsen SP, Carter S, Kreher NC, Malobisky KP, Braun MM, et al. Long-term health outcomes in patients with Prader-Willi Syndrome: A nationwide cohort study in Denmark. *Int J Obes*. 2017 Oct 1;41(10):1531–8.
14. Manzardo AM, Heinemann J, McManus B, Loker C, Loker J, Butler MG. Venous Thromboembolism in Prader-Willi Syndrome: A Questionnaire Survey. *Genes (Basel)* [Internet]. 2019 Jul 19;10(7):550. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4425/10/7/550>
15. Butler MG, Oyetunji A, Manzardo AM. Age Distribution, Comorbidities and Risk Factors for Thrombosis in Prader-Willi Syndrome. *Genes (Basel)* [Internet]. 2020 Jan 7;11(1):67. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4425/11/1/67>
16. 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* [Internet]. 2017 Dec 13;19(12):1751–61. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dom.13021>
17. Beckman MG, Hooper WC, Critchley SE, Ortel TL. Venous Thromboembolism. A Public Health Concern. Vol. 38, *American Journal of Preventive Medicine*. 2010.
18. Beretta L, Hauschild M, Jeannet PY, Addor MC, Maeder P, Truttmann A. Atypical Presentation of Prader-Willi Syndrome with Cerebral Venous Thrombosis: Association or Fortuity? *Neuropediatrics* [Internet]. 2007 Aug;38(4):204–6. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2007-991149>

19. Chatziioannidis I, Mitsiakos G, Karagianni P, Tsiouridis I, Kyriakidou M, Nikolaidis N. Cerebral sinus thrombosis in an infant with Prader-Willi syndrome and literature review. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine* • [Internet]. 2013;2(1):85–9. Available from: www.jpnm.com
20. Rahman A, Mittapalli A, Goldstein M. A Case Report of Acute Saddle Pulmonary Embolism in Prader-Willi Syndrome. *Cureus* [Internet]. 2024 Apr 2; Available from: <https://www.cureus.com/articles/198479-a-case-report-of-acute-saddle-pulmonary-embolism-in-prader-will syndrome>
21. Matesevac L, Miller JL, McCandless SE, Malloy JL, Bohonowych JE, Vrana-Diaz C, et al. Thrombosis Risk History and D-dimer Levels in Asymptomatic Individuals with Prader-Willi Syndrome. *J Clin Med*. 2022 Apr 1;11(7).
22. Martin-Fernandez L, Ziyatdinov A, Carrasco M, Millon JA, Martinez-Perez A, Vilalta N, et al. Genetic determinants of thrombin generation and their relation to venous thrombosis: Results from the GAIT-2 project. *PLoS One*. 2016 Jan 1;11(1).
23. Vázquez-Santiago M, Vilalta N, Cuevas B, Murillo J, Llobet D, Macho R, et al. Short closure time values in PFA-100[®] are related to venous thrombotic risk. Results from the RETROVE Study. *Thromb Res*. 2018 Sep 1;169:57–63.
24. Carr RB, Khanna PC, Saneto RP. Childhood Subdural Hemorrhage, Macrocephaly, and Coagulopathy Associated With Prader-Willi Syndrome: Case Report and Review of the Literature. *Pediatr Neurol* [Internet]. 2012 Jul;47(1):59–61. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0887899412001233>
25. Manzardo AM, Loker J, Heinemann J, Loker C, Butler MG. Survival trends from the Prader-Willi Syndrome Association (USA) 40-year mortality survey. *Genetics in Medicine* [Internet]. 2018 Jan 1;20(1):24–30. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098360021019341>
26. Dittrich B, Robinson WendyP, Knoblauch H, Buiting K, Schmidt K, Gillissen-Kaesbach G, et al. Molecular diagnosis of the Prader-Willi and Angelman syndromes by detection of parent-of-origin specific DNA methylation in 15q11-13. *Hum Genet* [Internet]. 1992 Nov;90(3):313–5. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF00220089>
27. Beygo J, Buiting K, Ramsden SC, Ellis R, Clayton-Smith J, Kanber D. Update of the EMQN/ACGS best practice guidelines for molecular analysis of Prader-Willi and Angelman syndromes. *European Journal of Human Genetics* [Internet]. 2019 Sep 24;27(9):1326–40. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41431-019-0435-0>
28. Greenswag LR. Adults with Prader-Willi syndrome: a survey of 232 cases. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 1987 Apr 12;29(2):145–52. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-8749.1987.tb02129.x>
29. Whittington JE, Butler JV, Holland AJ. Changing rates of genetic subtypes of Prader-Willi syndrome in the UK. *European Journal of Human Genetics* [Internet]. 2007 Jan 6;15(1):127–30. Available from: <http://www.nature.com/articles/5201716>
30. Reyes-Soffer G, Ginsberg HN, Berglund L, Duell PB, Heffron SP, Kamstrup PR, et al. Lipoprotein(a): A Genetically Determined, Causal, and Prevalent Risk Factor for Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart

- Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2022 Jan 1;42(1):E48–60. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/ATV.000000000000147>
31. Xu Y, Hou X, Guo H, Yao Z, Fan X, Xu C, et al. CD16+ monocytes are involved in the hyper-inflammatory state of Prader-Willi Syndrome by single-cell transcriptomic analysis. *Front Immunol* [Internet]. 2023 May 11;14. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2023.1153730/full>
 32. De Moerloose P, Boehlen F, Neerman-Arbez M. Fibrinogen and the risk of thrombosis. Vol. 36, *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2010. p. 7–17.
 33. Van Cott EM, Khor B, Zehnder JL. Factor V Leiden. *Am J Hematol*. 2016 Jan 1;91(1):46–9.
 34. Infante M, Leoni M, Caprio M, Fabbri A. Long-term metformin therapy and vitamin B12 deficiency: an association to bear in mind. *World J Diabetes*. 2021 Jul 15;12(7):916–31.
 35. Zhang Q, Li S, Li L, Li Q, Ren K, Sun X, et al. Metformin treatment and homocysteine: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Vol. 8, *Nutrients*. MDPI AG; 2016.
 36. Graydon JS, Claudio K, Baker S, Kocherla M, Ferreira M, Roche-Lima A, et al. Ethnogeographic prevalence and implications of the 677C>T and 1298A>C MTHFR polymorphisms in US primary care populations. *Biomark Med*. 2019;13(8):649–61.
 37. Rietveld IM, Lijfering WM, le Cessie S, Bos MHA, Rosendaal FR, Reitsma PH, et al. High levels of coagulation factors and venous thrombosis risk: strongest association for factor VIII and von Willebrand factor. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2019 Jan 1;17(1):99–109.
 38. Brill A, Fuchs TA, Chauhan AK, Yang JJ, De Meyer SF, Köllnberger M, et al. Von Willebrand factor-mediated platelet adhesion is critical for deep vein thrombosis in mouse models. *Blood*. 2011 Jan 27;117(4):1400–7.
 39. Whiting D, Dinardo JA. TEG and ROTEM: Technology and clinical applications. *Am J Hematol*. 2014 Feb 1;89(2):228–32.

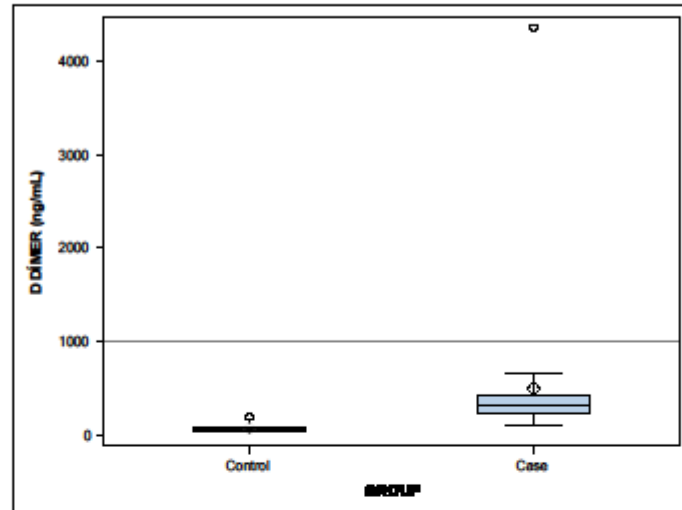
Legend to the Figures

Figure 1: D-dimer levels in paediatric and adult PWS population and their matched controls (ng/mL)

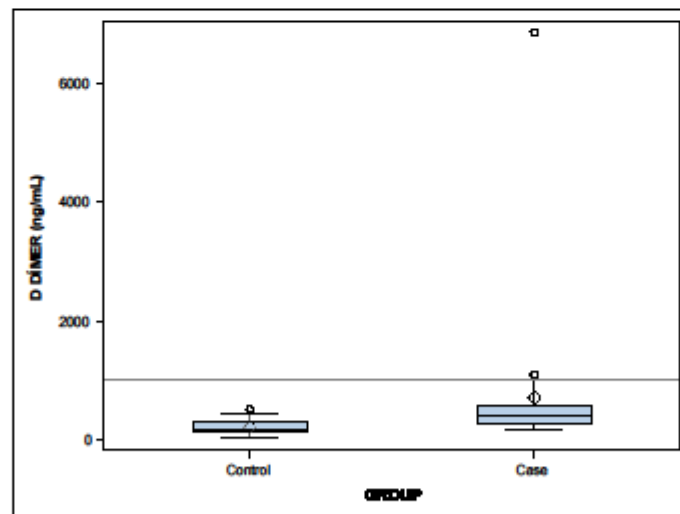
Figure 2: vWF: Ag levels in paediatric and adult PWS population and their matched controls (% of activity)

Figure 1: D-dimer levels in paediatric (A) and adult (B) PWS population and their matched controls (ng/mL)

1A

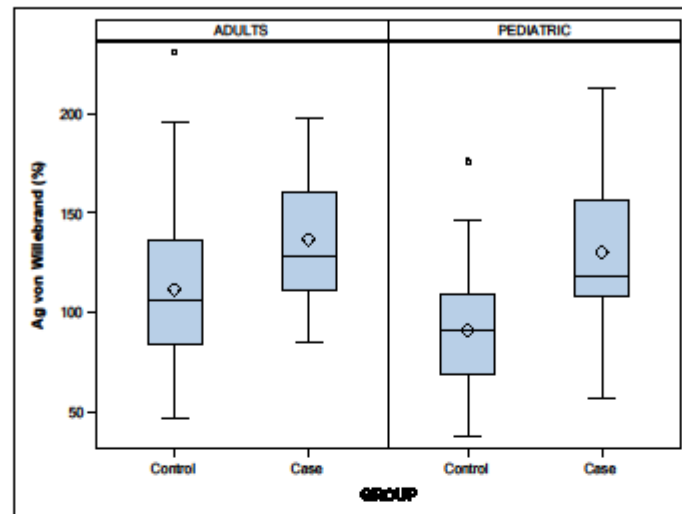


1B



Reference range values: 0-500 ng/mL

Figure 2: vWF: Ag levels in paediatric and adult PWS population and their matched controls (% of activity)



Reference range values Ag von Willebrand 50-100%

Table 1: Demographic data of the study population

	PWS paediatric (n=22)	Paediatric controls (n=44)	p value	PWS adults (n=27)	Adult control (n=41)	P value
Sex (M/F) *	6M /16 F	12 M/32 F	1	12M/15F	20M/21F	0.7260
Age (years)	9.13 ± 3.91	9.58 ± 3.94	0.1948	29.80 ± 9.01	31.32 ± 8.78	0.4942
Genetic background (Del/UPD/Imp) §	9/12/1			17/8/2		
Weight SDS/Kg	0.49 ± 1.28 *			84.54 ±20.34		
Height SDS/ cm	-0.28 ± 1.26*			157.66 ± 13.56		
Waist (cm)	63.50 ± 14.79			107.27 ± 14.42		
BMI (Kg/m ²)	19.50 [17.10-24.30]	17.56 [15.87-21.13]	0.1210	33.80 [27.20-39.00]	27.47 [25.08-31.64]	0.0072
BMI (SDS)£	0.65 [-0.20-2.00]			NA		
GH status (treatment/no treatment)	22/0			18/9		

*M/F: male/female.

§ Del: deletion; UPD: uniparental disomy; Imp: Imprinting defect.

*Weight and height Z-scores in children.

£ BMI (SDS): BMI calculated using standard deviation score according to weight, height, and age.

NA: Not applicable.

Table 2: Haemostasis and Thrombophilia Workup in the Study Population

	PWS paediatric (n=22)	Paediatric controls (n=44)	p	PWS adults (n=27)	Adult controls (n= 41)	p
ABO blood group (A/B/AB/O) ²	8/2/1/8	19/8/2/13	0.7720	8/ 1/ 2/ 6	26/2/ 0/ 13	0.1366
PT (ratio) [*]	1.10 ± 0.06	1.07 ± 0.06	0.1610	0.99 ± 0.07	0.99 ± 0.05	0.4929
aTTP (ratio) [*]	1.07 ± 0.13	1.08 ± 0.10	0.7823	1.04 ± 0.14	1.00 ± 0.06	0.2305
Fibrinogen (g/L) [‡]	2.86 [2.37-3.32]	3.26 [2.90-3.67]	0.01015	3.44 [3.04-4.11]	3.29 [3.04-3.70]	0.2856
Thrombin time (TT) (sec.) [*]	23.06 ± 2.19	22.76 ± 2.22	0.6103	20.93 ± 3.27	19.78 ± 1.61	0.1196
D-dimer (ng/mL) [‡]	318.50 [229.00-427.00]	62.00 [53.00-81.00]	<0.0001	403.00 [269.00-573.00]	181.00 [149.00-293.00]	< 0.0001
Factor VIII activity (%) [‡]	135.00 [111.00-173.00]	139.00 [121.00-168.00]	0.4029	153.00 [108.50-172.50]	125.00 [110.00-168.50]	0.1697
vW antigen (%) [*]	130.41 ± 39.07	90.85 ± 29.21	< 0.0001	136.58 ± 31.70	111.49 ± 40.57	0.0116
Ristocetin cofactor [*]	101.00 ± 38.98			107.00 ± 36.84		
Protein C (%) [*]	107.23 ± 18.25	95.81 ± 18.03	0.0196	110.65 ± 16.07	115.51 ± 25.23	0.3511
Protein S (%) [*]	83.82 ± 18.54	88.41 ± 17.94	0.3361	99.00 ± 18.17	97.56 ± 16.84	0.7509
Antithrombin III (%) [*]	127.59 ± 10.65	118.12 ± 13.85	0.0068	106.52 ± 13.50	108.00 ± 11.35	0.6422
Factor V variant (n) ²	1	0		0	1	
Factor II: G20210A variant (n) ²	0	2		0	4	
B12 vitamin (pg/mL) [*]	720.97 ± 273.76	529.05 ± 149.81	0.0071	490.29 ± 217.25	336.50 ± 99.43	0.0120
Folic acid (ng/mL) [*]	12.55 ± 4.86	22.70 ± 7.74	< 0.0001	8.78 ± 5.25	3.24 ± 7.54	0.0083
Homocysteine (µmol/L) [‡]	6.85 [6.10-8.55]	7.16 [6.32-8.55]	0.5721	9.90 [8.20-12.10]	8.24 [6.90-10.58]	0.1125
Lupus anticoagulant (+/-) [·]	0/22	16/28		24/40	21/19	0.0014
Anticardiolipin IgM (U/mL) [*]	1.10 [1.00-1.70]	2.86 [0.42-1.15]	<0.0001	1.40 [1.00-2.10]	2.38 [2.11-2.72]	0.0012
Anticardiolipin IgG (U/mL) [*]	5.00 [2.60-12.80]	[3.67-4.77]	0.3652	4.55 [2.60-7.90]	3.23 [2.65-3.99]	0.0503
Antibeta2 glycoprotein IgM (U/mL) [‡]	1.10 [1.10-1.10]	0.72 [0.42-1.15]	0.0016	1.10 [1.10-1.10]	0.62 [0.28-1.06]	0.0001
Antibeta2 glycoprotein IgG (U/mL) [‡]	6.40 [6.40-6.40]	3.98 [3.54-4.43]	<0.0001	6.40 [6.40-6.40]	2.76 [2.39-2.94]	< 0.001

ABO blood group, presence or absence of Factor V Liden and prothrombin gene G20210A variants, as well as the presence or absence of circulating lupus anticoagulant, are expressed as frequencies.

± Variables following a normal distribution in the patient sample (PT, aPTT, TT, von Willebrand factor antigen, protein C, protein S, antithrombin III, vitamin B12 and folic acid) are expressed as means ± standard deviation scores (SDS).

§ Variables not following a normal distribution (fibrinogen, D-dimer, Factor VIII activity, homocysteine, antithrombin antibodies and anti-beta2-glycoprotein antibodies) are expressed as medians and [interquartile range].

Reference Range values: PT ratio 0.7-1.2; aPTT ratio 0.7-1.3; Fibrinogen 2-4 g/L; TT 16-24 sec; D-dimer 0-500 ng/mL; factor VIII activity 45-175%; vW antigen 50-160%; Ristocetin 50-261%; Protein C 70-130%; Protein S 50-110%; Antithrombin III 0-150%; B12 vitamin 150-695 pg/mL; folic acid 2-14.54 ng/mL; homocysteine 4.2-10 µmol/L; antithrombin and anti-beta2 glycoprotein 0-20 U/mL)

Table 3: TEG Parameter Results in Patients with PWS

Thromboelastography	Mean (SDS)	Reference range	Hypercoagulable
R (min.)	8.15 (1.69)	9-27	<9
K (min.)	2.01 (0.54)	2-9	<2
α (degrees)	63.01 (6.40)	22-58	>58
MA (mm)	63.31 (3.76)	44-64	> 64
G (din x cm ²)	8.77 (1.45)	3.6-8.5	>8.5
EPL (%)	0.46 (1.19)	0-15	
CI	1.88 (0.82)	-3 - +3	
Lys 30 (%)	0.46 (1.19)	0-8	

R (Reaction Time): Measured in minutes; represents the latency period before the initiation of coagulation. **K (Clot Formation Time):** Measured in minutes; indicates the rate at which the fibrin network is generated. **α Angle:** Measured in degrees; reflects the speed of clot formation. **MA (Maximum Amplitude):** Measured in millimetres; denotes clot strength and reflects the interaction between activated platelets and fibrinogen. **G (Clot Firmness):** Measured in dynes per cm²; quantifies the mechanical stability of the clot. **EPL (Estimated Percentage Lysis):** Represents the percentage of clot lysis occurring within the first 15 minutes. **CI (Coagulation Index):** A composite measure indicating the overall quality of clot formation. **Lys30:** Represents the estimated percentage of clot lysis at 30 minutes, assessing clot stability and fibrinolytic activity