

# SÍNDROME DE PRADER-WILLI. PROTOCOLO DIAGNÓSTICO Y CONSEJO GENÉTICO

Protoc diagn ter pediatri.  
2010;1:64-70.

## RESUMEN

El síndrome de Prader-Willi (SPW) fue descrito el año 1956, la clínica es muy compleja, la mayoría de las manifestaciones son secundarias a la alteración de la función hipotalámica, los síntomas varían con la edad del paciente.

El SPW se caracteriza por presentar en el período neonatal una hipotonía severa que dificulta la alimentación, posteriormente el niño/a presenta una hiperfagia que conduce a obesidad, conducta obsesiva compulsiva, retraso mental de leve a moderado y hipogonadismo.

El síndrome de Prader-Willi (SPW) es una enfermedad genética causada por diferentes mecanismos genéticos que resultan en la ausencia física o funcional de genes que se expresan solo a partir del cromosoma 15 paterno, y que no pueden ser complementados al estar estos mismos genes silenciados en el cromosoma 15 materno.

### Objetivo:

Presentar un protocolo diagnóstico de laboratorio para identificar el mecanismo genético responsable del SPW.

### Conclusiones:

Es importante identificar el mecanismo genético responsable del SPW que presenta el paciente para poder estudiar las correlaciones fenotipo-genotipo que permitan establecer un valor pronóstico y para ofrecer un consejo genético.

**Palabras clave:** Síndrome de Prader-Willi. Deleción. Impronta genómica. Disomía uniparental. Consejo genético.

## PRADER-WILLI SYNDROME. DIAGNOSIS PROTOCOL AND GENETIC COUNSELLING

### ABSTRACT

Prader-Willi syndrome (PWS) was first described in 1956; clinical symptoms are complex, many of the manifestations are referable to insufficient functioning of the hypothalamus, the symptoms change with patient's age.

The major features of PWS include severe neonatal hypotonia causing feeding problems, after the hyperphagia lets to obesity, obsessive compulsive behaviour, mild to moderate developmental delay, and hypogonadism.

**OBJECTIVE**

To present a laboratory diagnosis protocol to allow the identification the genetic mechanism responsible of PWS.

**CONCLUSION**

It is important to identify the genetic mechanism responsible of PWS, to study correlations phenotype-genotype for prognosis and genetic counselling.

**Key words:** Prader-Willi syndrome. Deletion. Genomic imprinting. Uniparental disomy. Genetic counselling.

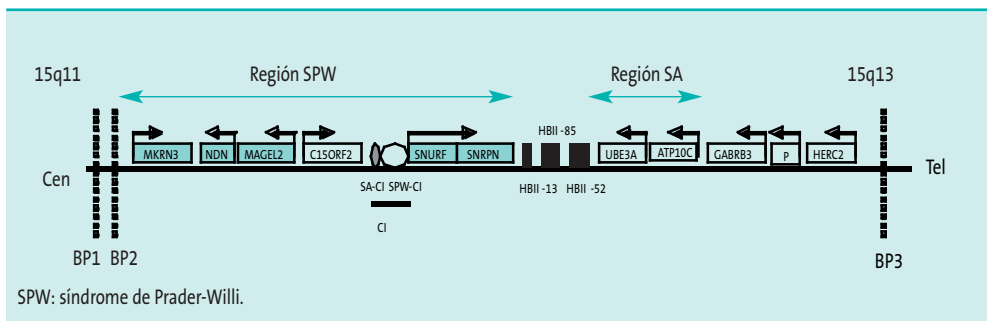
**INTRODUCCIÓN**

El síndrome de Prader-Willi (SPW) es una enfermedad genética compleja causada por diferentes mecanismos genéticos que resultan en la ausencia física o funcional de genes que se expresan solo a partir del cromosoma 15 paterno, y que no pueden ser complementados al estar estos mismos genes silenciados en el cromosoma 15 materno<sup>1</sup>.

El SPW no es un trastorno monogénico, sino un síndrome de genes contiguos, no hay ningún individuo afecto de SPW en que se haya identificado la mutación de un solo gen de la región PW como responsable del cuadro clínico<sup>2</sup>.

La región 15q11-q13 está sometida a un sistema de control de expresión genética denominado impronta genómica<sup>3,4</sup>.

**Figura 1.** Región 15q11-q13. Los genes en la región SPW se expresan solo en el cromosoma paterno (verde). Los genes en la región SA se expresan solo en el cromosoma materno (rojo). También hay genes de expresión biparental (blanco). (CI) está formado por la secuencias SA-CI y SPW-CI.



La impronta genómica es una marca epigenética reversible que implica la inactivación de determinados genes en función de su origen parental<sup>5</sup>.

tribuyen a algunos aspectos fenotípicos de los pacientes<sup>4,6</sup>.

## REGIÓN 15Q11-Q13

El análisis de la región 15q11-q13 ha permitido identificar una serie de genes y secuencias responsables del SPW (**Figura 1**).

- **SNURF-SNRPN**, gen complejo, forma parte del centro regulador de la impronta. Dentro de la unidad de transcripción se han identificado un conjunto de ARN pequeños nucleolares (snoARN), que pueden ser importantes en el fenotipo del SPW.
- **NECDIN (NDN)**, se expresa en los tejidos neuronales en particular a nivel hipotalámico.
- **MAGEL2**, se expresa en el sistema nervioso central (SNC), como el anterior, intervienen en la diferenciación y supervivencia de neuronas postmitóticas.
- **MKRN3**, factor de transcripción de dedo de zinc.
- Otros, **IPW**, **WI-15897**, **WI-15028**, **WI-1379**, y nuevos genes identificados con impronta y transcritos de función desconocida.
- En esta región 15q11-q13 también incluye genes de expresión bialélica, no sometidos a impronta, el gen **P** (gen albinismo oculocutáneo tipo II) y subunidades de los receptores del ácido  $\alpha$ -aminobutírico (GABA): **GABRB3**, **GABRA5** y **GABRG3** que con-

## MECANISMOS GENÉTICOS Y CONSEJO GENÉTICO

El SPW puede originarse por delección de la región 15q11-q13, disomía uniparental (DUP), defecto de la impronta (DI) y, en baja frecuencia por reorganizaciones cromosómicas.

1. **Delección paterna de la región 15q11-q13.** Se observa en el 70-75% de los pacientes SPW. Implica la pérdida en el cromosoma 15 paterno de un fragmento de ADN de 4Mb que contiene genes responsables del SPW (**Figura 1**). Las delecciones entre los puntos de rotura BP1 y BP3 se denominan de clase I y ocurren en el 40% de los pacientes, las delecciones entre BP2 y BP3 se denominan de clase II y ocurren en el 60% de los pacientes. El riesgo de recurrencia es bajo, inferior al 1%<sup>7</sup>.
2. **Disomía uniparental materna.** Se observa en el 20-25% de los pacientes. Implica la herencia de dos cromosomas 15 de la madre y ninguno del padre. Ocurre por error en el reparto de cromosomas durante la división celular. El riesgo de recurrencia es bajo, inferior al 1%<sup>8</sup>.
3. **Defecto de impronta.** Se observa en el 1-5% de los pacientes. Implica la herencia de un cromosoma 15 paterno con impronta materna. Ocurre por error en el mecanismo de cambio de impronta materna a paterna en la línea germinal masculina. Impide que se expresen genes que deberían haberse activado en la región SPW.

Hay casos esporádicos y familiares, siendo el riesgo de recurrencia muy variable, menor al 1% hasta el 50% respectivamente. La mayoría de los defectos de impronta (85%) son los que presentan una impronta incorrecta con ausencia de expresión paterna pero sin alteraciones en el ADN, debida a errores epigenéticos, considerados esporádicos con un riesgo menor al 1%. El 15% restante se originan por deleciones en el centro de impronta (CI), que mayoritariamente son casos familiares con un riesgo recurrencia del 50%<sup>9,10</sup>.

**4. Reorganización cromosómica de la región 15q11-q13.** Se observa en <1%, el riesgo de recurrencia se estima en un 5-50%, en función de la reorganización y su origen parental<sup>1</sup>.

En todos los casos se ofrece un diagnóstico prenatal que puede realizarse a partir ADN extraído de una biopsia corial o de una amniocentesis. La técnica de elección y que permite diag-

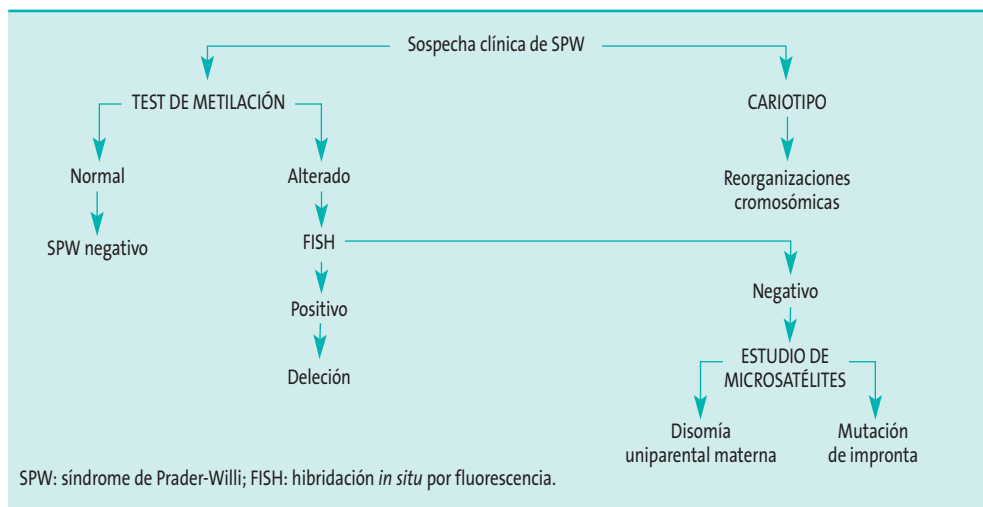
nosticar el 99% de los casos es el test de metilación del exón alfa del gen *SNRPN* mediante la técnica de M-PCR. Para determinar el tipo de alteración se aplicarán técnicas específicas.

**PROTOCOLO DIAGNÓSTICO**

Para un laboratorio es necesario disponer de un protocolo de estudio genético para confirmar el diagnóstico clínico y conocer la etiología. Comentamos el que utilizamos en nuestro centro (**Algoritmo 1**)<sup>6</sup>.

- **Cariotipo:** Se realiza a todos los pacientes con sospecha clínica de SPW. Permite el estudio de reorganizaciones cromosómicas que afectan a la región 15q11-q13.
- **Test de metilación (M-PCR):** Técnica de análisis molecular que se realiza a todos los pacientes, y permite confirmar el diagnóstico del síndrome causado por una deleción,

**Algoritmo 1.** Algoritmo diagnóstico del SPW.



una disomía uniparental materna o un defecto de impronta, pero no permite diferenciar entre estas etiologías (Figura 3).

Un patrón de metilación normal será aquel en el que se obtengan ambos alelos, y un patrón de metilación característico del SPW, será aquel en el que sólo se obtenga producto del alelo materno, ya sea porque existe una delección del paterno, porque ambos son maternos (disomía uniparental) o porque el paterno presenta metilación, es de-

cir, ambos alelos presentan impronta materna (defecto de impronta). Para diferenciar entre delección, disomía uniparental o defecto de impronta se han de aplicar técnicas de FISH y/o análisis de microsatélites.

- **Hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH):** Dado que el 70-75% de los casos con SPW son causados por delección, en los casos que presentan un resultado positivo en el test de metilación se prosigue el estudio mediante la técnica de FISH (Figura 3).

Figura 2. Bandas obtenidas en el test de metilación de muestras normales y tres casos de SPW.

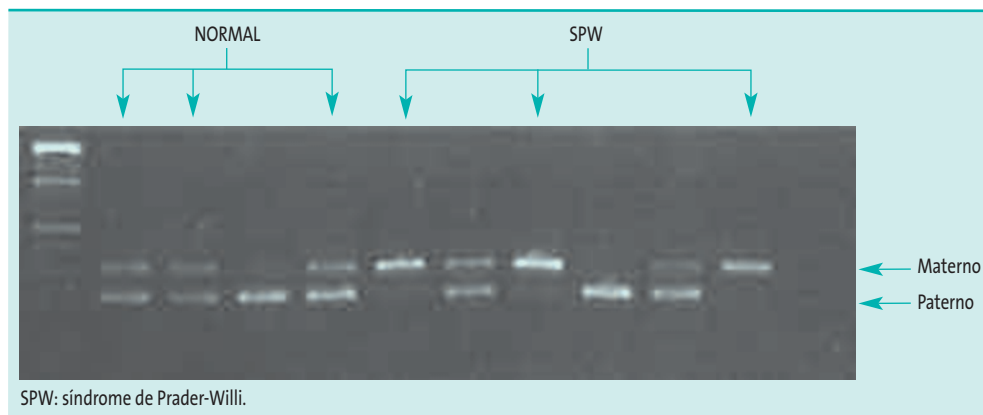


Figura 3. Cromosoma 15 normal y con delección de un paciente afecto de SPW.



- **Análisis de microsatélites:** En los casos que la delección no está presente se realizará el análisis de microsatélites. Esta técnica permite diferenciar si ambas cromosomas provienen del mismo origen parental (los dos provienen de la madre) o si su origen es biparental (un cromosoma proviene del padre y el otro de la madre). En el primer caso podemos confirmar que se trata de una disomía uniparental materna y en caso de obtener un resultado que confirme herencia biparental, el diagnóstico será, por exclusión, un defecto en la impronta (**Figura 4**).
- (precursor de melanina) que se implica en el albinismo oculocutáneo<sup>11</sup>.
- Se ha descrito un coeficiente intelectual ligeramente más bajo en el grupo con delección respecto al grupo con disomía uniparental, y más frecuencia y gravedad de ciertas conductas (rascarse la piel, abandono, agresión, hiperfagia) en individuos con delección<sup>12</sup>.
- Se ha descrito una asociación entre el desarrollo de trastornos psicóticos en edad adolescente y adulta, en casos debidos a disomía uniparental o a defecto en la impronta<sup>13</sup>.

### CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO

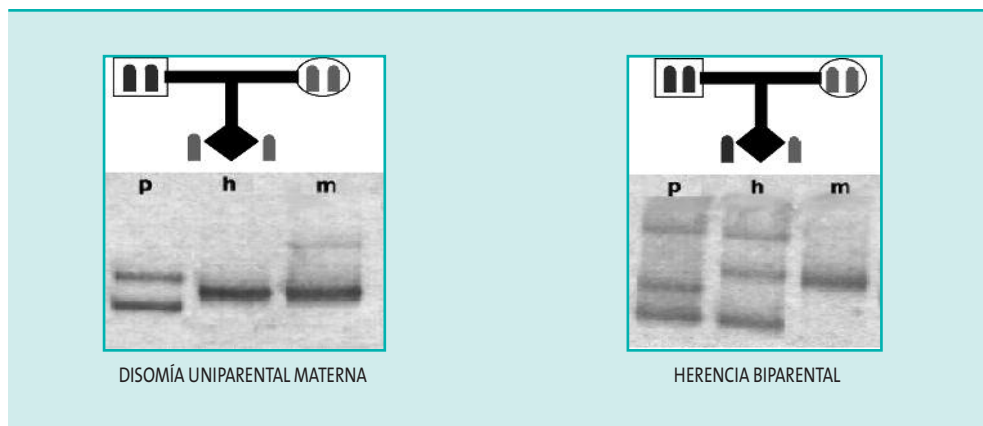
Las diferencias en el fenotipo de los individuos con SPW según el genotipo son:

- La hipopigmentación asociada a pacientes con delección, se debe a la pérdida de una de las copias del gen *P*. El gen *P* codifica una proteína integral de membrana del melanosoma transportadora de tirosina

### CONCLUSIONES

El test de metilación es suficiente para confirmar el diagnóstico clínico de SPW, pero es necesario identificar el mecanismo genético para ofrecer un pronóstico y consejo genético adecuado.

**Figura 4.** Un caso de SPW por disomía uniparental materna, un caso de SPW por defecto de impronta, herencia biparental y test metilación positivo.



**BIBLIOGRAFÍA:**

1. Cassidy SB, Schwartz S. Prader-Willi Syndrome. Gene Reviews. Last revision: 12 July 2006. [www.GeneClinics.org](http://www.GeneClinics.org).
2. Harvey J, Voelckel M, Malzac P, Moncla A, Ramsden S, Matthijs G. Draft best practice guidelines for molecular analysis of Prader-willi and Angelman syndromes. Clinical Molecular Genetics Society. European molecular genetics quality network EMQN. 2001.
3. Nicholls RD, Knoll JH, Butler MG, Karam S, Lande M. Genetic imprinting suggested by maternal heterodisomy in nondeletion Prader-Willi syndrome. *Nature*. 1989;342:281-5.
4. Cassidy SB, Dykens E, Williams C. Prader-Willi and Angelman syndromes: sister imprinted disorders. *Am J Med Genet*. 2000;97:136-46.
5. Hall JG. Genomic imprinting: review and relevance to human diseases. *Am J Hum Genet*. 1990;46(5):857-73.
6. Camprubí C, Coll MD, Villatoro S, Gabau E, Kamli A, Martínez MJ et al. Imprinting center analysis in Prader-Willi and Angelman syndrome patients with typical and atypical phenotypes. *Eur J Med Genet*. 2007;50(1):11-20.
7. Chai JH, Locke DP, Grealley JM, Knoll JH, Ohta T, Dunnai J et al. Identification of four highly conserved genes between breakpoint hotspots BP1 and Bp2 of the Prader-Willi/Angelman syndromes deletion region that have undergone evolutionary transposition mediated by flanking duplicons. *Am J Hum Genet*. 2003; 73(4):898-925.
8. Shaffer LG, Agan N, Goldberg JD, Ledbetter DH, Longshore JW, Cassidy SB. American College of Medical Genetics Statement on Diagnostic testing for uniparental disomy. *Genetics in Medicine*. 2001;3(3): 206-11.
9. Buiting K, Gross S, Lich C, Gillessen-Kaesbach G, el-Maarri O, Horsthemke B. Epimutations in Prader-Willi and Angelman syndromes: a molecular study of 136 patients with an imprinting defect. *Am J Hum Genet*. 2003;72:571-7.
10. Camprubí-Sánchez C, Gabau-Vila E, Artigas-Pallarés J, Coll-Sandiumenge MD, Guitart-Feliubadaló M. Del diagnóstico clínico al diagnóstico genético de los síndromes de Prader-Willi y Angelman. *Rev Neurol*. 2006;42(Supl. 1):S61-7.
11. Cassidy SB, Forsythe M, Heeger S, Nicholls RD, Schork N, Benn P et al. Comparation of phenotype between patients with Prader-Willi syndrome due to deletion 15q and uniparental disomy 15. *Am J Med Genet*. 1997;68:433-40.
12. Dykens EM, Cassidy SB, King BH. Maladaptive behaviour differences in Prader-Willi syndrome due to paternal deletion versus maternal uniparental disomy. *Am J Ment Retard*. 1999;104: 67-77.
13. Vogels A, De Hert M, Descheemaeker MJ, Govers V, Devriendt K, Legius E et al. Psychotic disorders in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet*. 2004;127:238-43.