

(aunque, probablemente, intuya o imagine). Obviamente, es necesario un ofrecimiento diario y continuado para resolver sus dudas. En nuestra experiencia, éstas han sido escasas y, curiosamente, derivadas de problemas 'menores', nunca en relación con su pronóstico real.

Más que en ninguna otra situación se hace obligada la separación necesaria entre las decisiones médicas (teóricamente objetivas e independientes), la relación médico-paciente-familia, generadora de conflictos más que en ninguna otra situación, y las consideraciones económicas sobre el enorme coste que supone la atención a una persona con este grado de discapacidad. En relación con este último hecho surge otra cuestión crucial, ¿dónde deben estar estos pacientes?; considerando que pueden tener una supervivencia prolongada, ¿disponemos de centros apropiados para sus cuidados de forma mantenida? La respuesta en nuestro caso es evidente: no.

La bibliografía existente sobre estos aspectos del síndrome de cautiverio no es muy abundante. Es destacable una encuesta realizada por Thiel et al a 93 intensivistas de distintos centros hospitalarios alemanes [1]. Un 52% no eran partidarios de tratar con antibióticos las infecciones graves. El 58% estaban a favor de discutir las opciones terapéuticas con el propio paciente y el 87%, además, con la familia. El 97% recomendarían sedar al paciente con morfina o benzodiazepinas. En relación con la eutanasia, el 99% estaban a favor de su modalidad pasiva y sólo un 19% de la forma activa. Las cifras ilustran importantes discrepancias y ponen de manifiesto la necesidad de establecer consensos éticos para determinadas situaciones que, al menos, son infrecuentes.

Recientemente, Goold et al han propuesto un abordaje en forma de diagnóstico diferencial de los aspectos familiares, médicos y socio-económicos que condicionan la aparición de conflictos en relación con situaciones límite, como la que nos ocupa [2]. Se analiza de forma especial la relación médico-familia, sustitutiva de la habitual relación médico-paciente.

Para no olvidar la perspectiva del enfermo, es muy recomendable la lectura del libro *La escafandra y la mariposa*, de Jean-Dominique Bauby [3], editor de la revista *Elle*, que sobrevivió varios meses en una situación similar y logró escribir el libro con el parpadeo de un solo ojo. Expresiones como '... ese cuerpo flácido y desarticulado que ya sólo me pertenecía para hacerme sufrir', consiguen algo más que una reflexión.

La existencia de una comisión ética consultora de ámbito hospitalario o local es fundamental, al menos para aliviar la sensación de soledad y extrema responsabilidad que tiene el médico comprometido con el tratamiento de un paciente con este proceso. Sin duda, lo más deseable sería que se iniciara una formación ética adecuada en las facultades de medicina. Aunque plagadas de interrogantes, confiamos que estas reflexiones, motivadas por una experiencia dura y difícil, puedan ser útiles en otras situaciones similares a neurólogos y médicos en general.

[<http://www.revneurolog.com/3105/j050496.pdf>]

M.A. Tola

Recibido: 24.04.00. Aceptado: 15.05.00.

Sección de Neurología. Hospital Universitario del Río-Hortega. Valladolid, España.

Correspondencia: Dr. Miguel Ángel Tola Arribas. Sección Neurología. Hospital Universitario del Río-Hortega. Cardenal Torquemada, s/n. E-47010 Valladolid. E-mail: mtolaa@seneurologia.org

BIBLIOGRAFÍA

1. Thiel A, Schmidt H, Prange H, Nau R. Treatment of patients with thromboses of the basilar artery and locked-in syndrome. An ethical dilemma. *Nervenarzt* 1997; 68: 653-8.
2. Goold SD, Williams B, Arnold RM. Conflicts regarding decisions to limit treatment. *JAMA* 2000; 283: 909-14.
3. Bauby JD. *La escafandra y la mariposa*. Barcelona: Plaza&Janés; 1997.

Hipotonía neonatal por síndrome de Prader-Willi debido a t(15;16)

La hipotonía neonatal es un signo clínicamente reconocible en el recién nacido (RN), aunque su evaluación requiere una considerable experiencia, práctica y paciencia por parte del neonatólogo.

El enfoque diagnóstico se basa en establecer si la hipotonía es causada por afectación del sistema nervioso central (SNC), una enfermedad sistémica o metabólica o bien un trastorno neuromuscular, para lo cual es fundamental una cuidadosa anamnesis, así como un buen examen físico del paciente.

El estudio genético para el síndrome de Prader-Willi (SPW) es una de las pruebas diagnósticas a realizar, ya que la hipotonía neonatal es característica en estos pacientes y, a veces, es el único signo evidente.

Presentamos el caso de una niña con hipotonía neonatal severa manifiesta desde el primer día de vida, en la que fue necesario para el diagnóstico la realización de un estudio genético del SPW. Se comprobó la existencia de una delección de la región crítica 15q11-13 producida por una traslocación recíproca disbalanceada *de novo*, que implicaba a los brazos largos de un cromosoma 16, no descrito con anterioridad en la literatura revisada.

La mayoría de los casos de SPW (70-75%) están originados por una delección paterna a nivel de la región crítica 15q11-13. Del 25-30%, son debidos a una disomía uniparental (DUP) materna o a mutaciones en el mecanismo de la impronta genética de la región crítica, dando lugar a una metilación anormal del ADN de esta zona.

Pero sólo en un pequeño porcentaje de los casos (inferior al 5%), la delección de la región 15q11-13 es debida a reestructuraciones cromosómicas, que son, la mayoría de las veces, traslocaciones disbalanceadas con 45 cromosomas, y que puede ocurrir por segregación de los cromosomas implicados en una traslocación balanceada familiar o por una traslocación disbalanceada *de novo* [1].

Presentamos el caso de una recién nacida a término que ingresa en el Servicio de Neona-

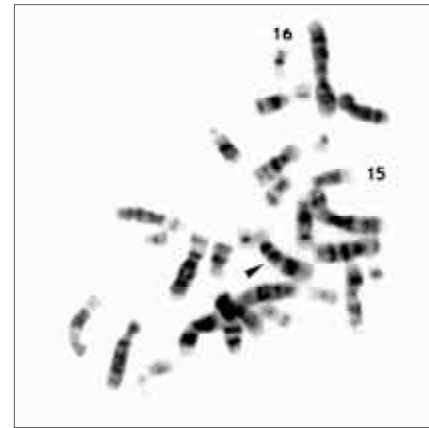


Figura 1. Traslocación 15;16 con bandas GTG (flecha).

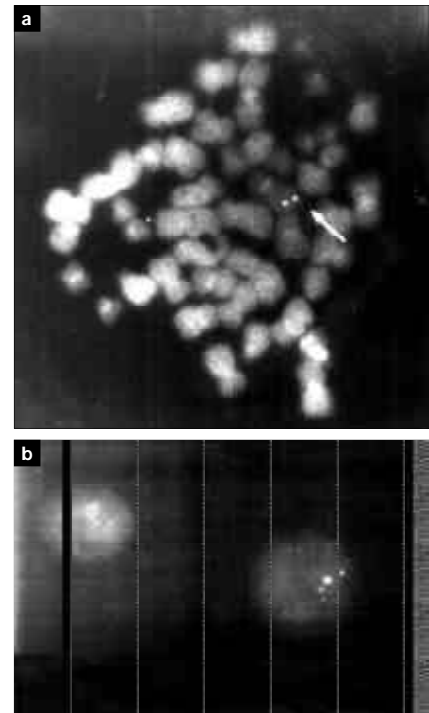


Figura 2. a) FISH metafásico con cromosoma 15 normal y delección de la región 15pter-15q14 en el cromosoma 16 derivado (flecha); b) FISH interfásico: se observan 4 señales (1 verde D15Z1; 1 roja SNRPN; 2 rojas PML control).

tología por dificultad respiratoria y depresión neurológica. La madre es primípara primigesta sin enfermedades previas; embarazo de 40 semanas, controlado y sin patología; parto mediante cesárea, por registro tococardiográfico patológico (dips tipo II). El test de Apgar es de 6-8-8 a los 1-5 y 10 minutos, respectivamente, y permanecen alterados el tono y los reflejos.

La recién nacida, cuyo peso es adecuado (3.360 g), presentaba en la exploración estado general afectado, subcianosis generalizada y polipnea; escasa actividad espontánea, hipotonía generalizada más marcada a nivel axial y proximal en miembros superiores, y reflejos osteotendinosos abolidos, mínima respuesta a estímulos nociceptivos, succión

débil sin fasciculación lingual. El resto del examen físico por aparatos y sistemas fue normal.

Entre los exámenes complementarios realizados cabe destacar: ecografía cerebral normal, TAC cerebral normal, EEG con actividad fundamental normal y ondas lentas de proyección difusa. Los estudios de cribado metabólico fueron normales. El test de neostigmina, negativo y CPK normal. Las radiografías de tórax y el mapa óseo fueron asimétricamente normales.

Estudio citogenético: se realizó cultivo de linfocitos en sangre periférica, se aplicaron técnicas de bandas GTG, y se comprobó la existencia de una traslocación entre los brazos largos de un cromosoma 15 y de un cromosoma 16, con fórmula cromosómica: 45,XX,-15,der (16) t(15;16) (q14;q24), presentando por tanto una monosomía para la región 15pter-q13. No se observó, citogenéticamente, una pérdida evidente de material genético en el brazo largo del cromosoma 16 (Fig. 1).

El cariotipo en sangre periférica de ambos progenitores fue normal.

FISH: a las preparaciones cromosómicas se les aplicó la técnica de hibridación *in situ* con fluorescencia; para ello se utilizaron sondas Vysis para tres loci: una sonda control (D15Z1) para la identificación del 15p (15p11.2) en color verde; una sonda para el locus SNRPN en color naranja en la región del SPW (15q11-q13) cuya ausencia indica la delección de dicha región crítica, y por último una sonda control PML (15q22) en color naranja. Se detectó la delección de la región 15p11.2, así como la delección de la región SNRPN, y así, se confirmó la sospecha clínica de SPW (Fig. 2).

PCR específica de metilación: el ADN de la probanda fue tratado con bisulfito y amplificado por PCR para el estudio de los patrones de metilación del exón 1 del gen SNRPN, y se observó pérdida del patrón paterno de metilación, ya que sólo se aprecia la banda materna (Fig. 3).

El SPW es un trastorno neurogenético caracterizado por retraso mental, talla baja, hipogonadismo y obesidad en niños mayores; sin embargo, debido a las variaciones en el fenotipo, su detección no siempre es fácil, y es necesario establecer un correcto diagnóstico diferencial con otras entidades clínicas. Su diagnóstico es muy infrecuente en RN. Se debe sospechar en aquellos neonatos con hipotonía generalizada, escasez de movimientos espontáneos y criptorquidia en caso de varones. En la etapa perinatal, la hipotonía constituye en ocasiones, prácticamente, el único signo, por lo que descartar el síndrome de forma temprana ayudaría a prevenir la aplicación de técnicas diagnósticas posteriores más invasivas, y contribuiría al mejor desarrollo de estos niños mediante una estimulación precoz adecuada.

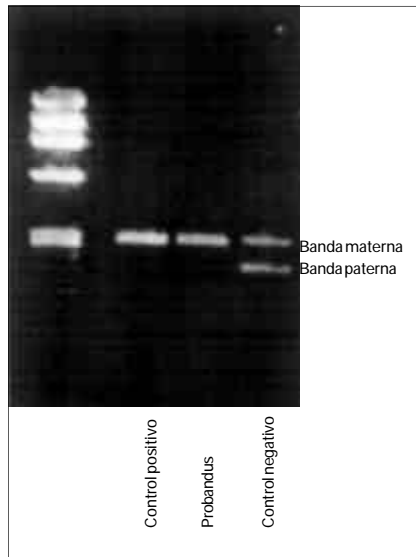


Figura 3. PCR específica de metilación. Sólo se observa la banda materna.

La niña recién nacida con hipotonía neonatal severa aquí descrita es portadora de una traslocación recíproca no balanceada *de novo* entre los cromosomas 15 y 16, y presenta un SPW causado por delección de la región crítica 15q11-13 en el cromosoma de origen paterno, la cual se perdió al producirse dicha traslocación.

La aparición de SPW originado por una delección de la región crítica 15q11-13, diagnosticada mediante FISH y/o técnicas moleculares, debido a una traslocación cromosómica disbalanceada *de novo*, es un hecho bien documentado en la literatura [2-6], así como la aparición de SPW por traslocaciones familiares disbalanceadas [7-9]. Sin embargo, es el primer caso descrito que está producido por una traslocación *de novo* entre un cromosoma 15 y los brazos largos de un cromosoma 16.

Gracias a la utilización de la técnica del FISH con las sondas SNRPN para la región crítica del SPW y la D15Z1, unido al análisis citogenético, se ha podido comprobar la existencia de una monosomía para la región pter-q13 de un cromosoma 15, que no estaba presente en el cromosoma derivado. El uso de la PCR específica de metilación nos ha permitido comprobar que el cromosoma 15 delecionado era de origen paterno, ya que sólo estaba presente la banda materna.

Por tanto, el diagnóstico de certeza siempre se realiza mediante estudio genético, y es el FISH y la PCR específica de metilación las técnicas de elección para diagnosticar el SPW en los casos de RN con hipotonía neonatal.

Por otra parte, en los últimos años se han publicado algunos casos de familias con más de un niño con SPW, y dado que hoy es posible realizar un diagnóstico rápido y eficiente de la

enfermedad, se debería considerar la posibilidad de ofrecer a esas familias un diagnóstico prenatal para un futuro embarazo.

[<http://www.revneurolog.com/3105/j050496.pdf>]

M.C. Fernández-Novoa^a, M.T. Vargas^a,
M.R. Santano^b, J. Moya^b, M.C. Garnacho^a

Recibido: 23.03.00. Aceptado 10.04.00.

^aUnidad de Genética. Departamento de Anatomía Patológica. ^bDepartamento de Pediatría. Hospital Universitario Virgen de la Macarena. Sevilla, España.

Correspondencia: Dra. M.C. Fernández-Novoa García. Unidad de Genética. Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Virgen de la Macarena. Avda. Dr. Fedriani, 3. E-41071 Sevilla. Fax: +34 9545 51799. E-mail: mtvargas@cica.es

BIBLIOGRAFÍA

- Hulten M, Armstrong S, Challinor P, Gould C, Hardy G, Leedham P, et al. Genomic imprinting in an Angelman and Prader-Willi translocation family. *Lancet* 1991; 338: 638-9.
- Vickers S, Dahlitz M, Hardy C, Kilpatrick M, Webb T. A male with a *de novo* translocation involving loss of 15q11-13 material and Prader-Willi syndrome. *J Med Genet* 1994; 31: 478-81.
- Devriendt K, Petit P, Matthijs G, Vermeesch JR, Holvoet M, De Muelenaere A, Marynen P, et al. Trisomy 15 rescue with jumping translocation of distal 15q in Prader-Willi syndrome. *J Med Genet* 1997; 34: 395-9.
- Sun Y, Nicholls RD, Butler MG, Saitoh S, Hainline BE, Palmer CG. Breakage in the SNRPN locus in a balanced 46XY, t(15;19) Prader-Willi syndrome patient. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 517-24.
- Jauch A, Robson L, Smith A. Investigations with fluorescence in situ hybridization (FISH) demonstrate loss of the telomeres on the reciprocal chromosome in three unbalanced translocations involving chromosome 15 in the Prader-Willi and Angelman syndromes. *Hum Genet* 1995; 96: 345-9.
- Smith A, Lindeman R, Volpato F, Kearney A, White S, Haan E, et al. A *de novo* unbalanced reciprocal translocation identified as paternal in origin in the Prader-Willi syndrome. *Hum Genet* 1991; 86: 534-6.
- Krajewska M, Gutkowska A, Bienslinka 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* 1998; 54: 60-4.
- Eliez S, Morris MA, Dahoun-Hardorn S, De Lozier-Blanchet CD, Gos A, Sizonenko P, et al. Familial translocation t(Y;15)(q12;p11) and *de novo* deletion of the Prader-Willi syndrome (PWS) critical region on 15q11-q13. *Am J Med Genet* 1997; 13: 222-8.
- Horsthemke B, Maat-Kievit A, Slegers E, Van den Ouweland A, Buiting K, Lich C, et al. Familial translocations involving 15q11-q13 can give rise to interstitial deletions causing Prader-Willi or Angelman syndrome. *J Med Genet* 1996; 33: 848-51.