



GENÉTICA EN EL SÍNDROME DE PRADER WILLI. CONSEJO GENÉTICO

Dra. Miriam Guitart

Laboratorio de Genética e Inmunología.

Unidad de retardo mental de base genética. UDIAT-Centro Diagnóstico. Corporación Sanitaria Parc Taulí

El consejo genético tradicionalmente ha estado centrado en transmitir a las familias unos conocimientos suficientes para facilitar la comprensión del diagnóstico, pronóstico, así como entender la base genética de la enfermedad para conocer el riesgo de recurrencia en la descendencia. Actualmente la tendencia del consejo genético es abarcar un mayor número de objetivos con la pretensión de que la familia pueda tomar decisiones, reducir el estrés psicológico, restaurar los sentimientos de control personal y posibilitar con el tiempo una adaptación a la situación.

Debido a que la mayoría de estos aspectos se mencionan en otras ponencias, se hará énfasis en la información relacionada con el asesoramiento reproductivo, incluyendo el riesgo de recurrencia de la enfermedad en la familia, la posibilidad de diagnóstico de portadores y la posibilidad de diagnóstico prenatal.

Antes de establecer un riesgo de recurrencia para futuros embarazos es necesario conocer el mecanismo genético responsable de la ausencia de contribución paterna de la región crítica del síndrome de Prader Willi (SPW). Dependiendo del origen genético el riesgo de recurrencia es variable, pero se puede afirmar que la **recurrencia en el SPW es muy rara** y son muy escasas las familias reportadas. Al tratarse de un síndrome multigénico en donde participan varios genes de expresión paterna no existen casos de mutaciones puntuales familiares como sucede en el síndrome de Angelman, considerado monogénico, en donde se requiere de una única alteración para causar la enfermedad.

Para mayor tranquilidad de los padres 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 diagnosticar el 99% de los casos es el test de metilación del exón alfa del gen SNRPN mediante la técnica de M-PCR PCR (Zesching M et al., 1997, Buiting K et al., 1998). Para determinar el tipo de alteración se aplicarán técnicas específicas.

Deleción paterna 15q11-q13 (70%)

La mayoría de los casos de SPW presentan la deleción típica de aproximadamente cuatro mega bases, en la región 15q11-q13, y ocurren de forma esporádica. El riesgo de recurrencia es bajo, inferior al 1%. Un diagnóstico prenatal en células de velloidad corial o de líquido amniótico, mediante la técnica de hibridación in situ fluorescente con una sonda específica de la región, como puede ser SNRPN permite descartar o confirmar la deleción en el feto.

Mencionar que hasta la fecha se conoce una única familia con dos hijos afectos con la deleción clásica (Fernández-Novoa et al., 2001).

Disomía uniparental materna (20-25%)

El riesgo de recurrencia es bajo, inferior al 1%. La disomía uniparental generalmente se origina a partir de un feto trisómico para el cromosoma 15 y una posterior corrección con pérdida del cromosoma 15 paterno. En la mayoría de los casos el feto trisómico es consecuencia de un error en la segregación de los cromosomas en la meiosis femenina, y existe un mayor riesgo

GENÉTICA EN EL SÍNDROME DE PRADER WILLI. CONSEJO GENÉTICO

Dra. Miriam Guitart

Laboratori de Genètica i Immunologia
Unitat de Recerca i Assessoria de base genètica (URAG) Centre Diagnòstic i Corporació Santitària Parc Taulí

para edades maternas avanzadas (Robinson et al., 1996). La detección prenatal de una trisomía 15 en vellosidad corial y la supervivencia del feto obliga a practicar una amniocentesis para determinar el origen parental de los dos cromosomas 15 restantes. El diagnóstico prenatal de detección de disomía uniparental se basa en el análisis de microsatélites en ADN de amniocitos. Para ello es necesaria una muestra de sangre de los padres para comparar el haplotipo del feto con el de los progenitores.

Defecto de impronta (2-5%)

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 corresponden a casos esporádicos. Se conocen dos tipos de defectos, aquellos originados por una mutación en el centro de impronta y los que presentan una impronta incorrecta con ausencia de expresión paterna pero sin alteraciones en el ADN, debida a errores epigenéticos (Buiting et al., 2003). En los casos familiares la mutación generalmente corresponde a una microdelección en el centro de impronta. Esta mutación procede de la línea germinal de la abuela paterna y es transmitida por el padre de forma silenciosa, e impide que haya expresión paterna de la región crítica del SPW en la descendencia. El hijo/a afecto presentará dos cromosomas 15, uno de origen materno y otro paterno, pero únicamente serán funcionales los genes maternos. Se ha de considerar que los hermanos del padre portador también pueden ser portadores de la microdelección y por tanto con un riesgo elevado de tener descendencia afectada (Fig.2). En aquellos casos muy infrecuentes de SPW en que la microdelección en el centro de impronta no se halla en el padre, no se puede asegurar que sean esporádicos, ya que se ha descrito la presencia de mosaïcismo a nivel germinal y el riesgo de transmisión de la mutación se establece en un rango inferior al 50% dependiendo del grado de mosaïcismo.

Para llegar a establecer el riesgo de recurrencia en una familia es necesario realizar un estudio molecular del centro de impronta e identificar la mutación en el paciente y valorar si esta presente en el padre.

Antes de realizar un diagnóstico prenatal es conveniente pues conocer si existe microdelección. Pero si ello no se conoce se puede recurrir al análisis del patrón de metilación del exón alfa del gen SNRPN en ADN fetal mediante la técnica de M-PCR que permite el diagnóstico de todos los casos de alteración en el centro de impronta con o sin mutación.

Reorganización cromosómica de la región 15q11-q13 (<1%)

La translocación recíproca que afecta el punto de rotura a la región 15q11-q13 puede alterar el patrón de impronta causando el SPW. Si se trata de una translocación de novo el riesgo es muy bajo, y en los raros casos familiares el riesgo de recurrencia de transmitir la translocación podría ser mayor del 25% (Cassidy and Schwartz, 2004). Otras reorganizaciones cromosómicas desequilibradas generan delección de la región 15q11-q13 (Park et al., 1998). Según el origen parental causa el SPW si es paterno y el síndrome de Angelman si es materno (Flori et al., 2004).

La translocación robertsoniana que implica al cromosoma 15 o la presencia de un cromosoma marcador extra derivado del cromosoma 15, son alteraciones que predisponen a errores de segregación dando lugar a una disomía uniparental. Para la translocación robertsoniana, los datos empíricos sugieren que el riesgo de recurrencia es menor al 1%.

En la detección prenatal se debe incluir un cariotipo y un análisis de metilación. Cuando el patrón de metilación muestra una expresión monoalélica se procederá al análisis de microsatélites.

Referencias:

- Buiting K, Dittrich B, GroÉ; S et al. Sporadic imprinting defects in Prader Willi syndrome and Angelman syndrome: Implications for imprint-switch models, genetic counseling, and prenatal diagnosis. *Am J Hum Genet* 63:170-180 (1998).
- Buiting K, GroÉ; S, Lich C, Gillese-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* 72:571-7 (2003).
- Cassidy S and Schwartz. Prader Willi syndrome. *GeneReviews*. Last revision: 2004.
- Fernandez-Novoa MC, Vargas MT, Vizmanos JL, garnacho C, Martínez JJ, Sanz P, Lluch D. Dos hermanos son síndrome de Prader Willi por deleción clásica. ¿Es la excepción que confirma la regla?. *Rev Neurol*:32 (10),935-938 (2001).
- Flor E, Biancalana V, Girard-Lemaire F, Favre R, Flori J, Doray B, Mandel JL. Difficulties of genetic counseling and prenatal diagnosis in a consanguineous couple segregation for the same translocation (14;15)(q11;q13) and a risk for Prader Willi and Angelman syndromes. *Eur J Hum Genet*: 12, 181-186 (2004).
- Ming J, Blagowidow N, Knoll J, Rollings L, Fortina P, Mc Donald-McGinn D, Spinner N, Zackai E. Submicroscopic deletion in cousins with Prader Willi syndrome causes a grandmatrilineal inheritance pattern: effects of imprinting. *Am J Med Genet*:92, 19-24 (2000).
- Robinson WP, Langlois S, Schuffenhauer S, Horsthemke B, Michaelis RC, Christian S, Ledbetter D, Schinzel A. Cytogenetic and age-dependent risk factors associated with uniparental disomy 15. *Prenat Diagn*: 16(9), 837-844 (1996).
- Zesching M, Lich C, Buiting K, Doerfler W, Horsthemke B. A single tube PCR test for the diagnosis of Angelman and Prader Willi syndrome based on allelic methylation differences at the SNRPN locus. *Eur J Hum Genet* :94-98 (1997).