

1. Diferente origen parental de la deleción de novo en 15q11-q13 que es común en ambos síndromes.
2. Disomía uniparental de la misma región en pacientes SPW y SA sin deleción.
3. Casos familiares con un fenotipo heredable basado en genes SPW y SA hipotéticos.

Si tenemos en cuenta que los pacientes SPW no se reproducen, la transmisión sólo puede ocurrir a través de portadores normales. Se postula que la mutación específica *per se* no resulta en la expresión clínica del SPW, y depende por tanto del imprinting genómico para que se manifieste.

Por otra parte hay que tener en cuenta que los SPW y SA no son necesariamente fenotipos alternativos, puesto que afectan a genes diferentes. Es la falta de genes SPW específicos lo que da lugar a la manifestación clínica del SPW. Y la falta de genes específicos SA da lugar al SA. Estos genes aunque próximos ocuparían posiciones bien delimitadas como podemos ver en el mapa genético (figura 7) que representa la posición que ocupan los genes identificados hasta el momento en la región 15q11-q13.

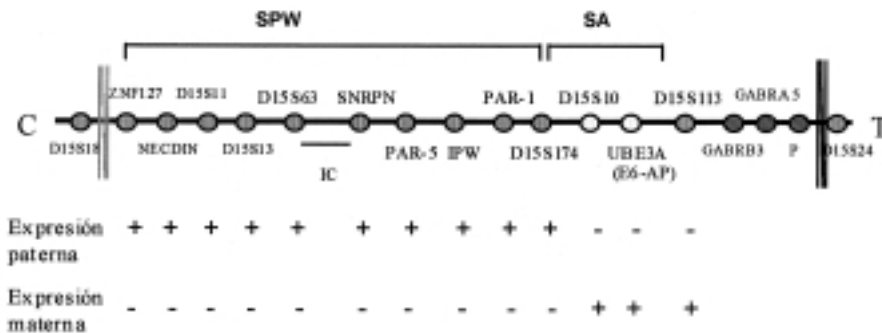


Fig. 7. Mapa genético SPW/SA.

#### 4.1. Genes y secuencias génicas asociadas al SPW

NECDIN: codifica una proteína nuclear que se expresa en neuronas del cerebro, MacDonald y Wevrick, 1997.

SNRPN: gen que codifica una proteína (snRNP) que participa en la eliminación de intrones (splicing) de los pre-ARNm. No se conoce su función exacta, Glenn *et al.*, 1996.

ZNF127: gen que codifica una proteína reguladora con dominios en dedos de zing.

IC: centro de imprinting, secuencia que determina el cambio de imprinting en la línea germinal.

IPW: no codifica proteína, es un ARN que podría regular el imprinting, Wevrick *et al.*, 1994.

PAR1 y PAR5: no codifican proteínas, Sutcliffe *et al.*, 1994.

PW71 (D15S63): secuencia empleada en el diagnóstico de SPW/SA. Presenta un patrón de metilación diferencial, Dittrich *et al.*, 1993.

P: gen asociado con la pigmentación.

## 5. CONSEJO GENÉTICO

Determinar la alteración genética que originó el SPW es un factor importante para proponer un consejo genético. El test usado para la evaluación del paciente depende de la información solicitada por la familia. Para establecer el diagnóstico de SPW sería suficiente determinar el patrón de metilación. Pero para determinar el riesgo de recurrencia es necesario identificar si se trata de una deleción, disomía uniparental, mutación de imprinting o reorganización cromosómica.

Aunque la mayoría de los casos ocurren de forma esporádica, algunas familias presentan un riesgo de recurrencia según se comenta a continuación.

1. Cuando en la familia hay un individuo afecto con *deleción*, el riesgo de recurrencia teórico es bajo, aproximadamente un 1%. Este porcentaje hace referencia a la posibilidad de una inserción balanceada o un mosaicismo gonadal de la deleción, siendo las translocaciones crípticas poco frecuentes. Algunas de estas familias han tenido más hijos y ninguno de ellos ha sido afecto. Para mayor tranquilidad de la familia se puede realizar un diagnóstico prenatal mediante el estudio de FISH en biopsia corial o en líquido amniótico para confirmar o descartar la deleción en el feto.

2. Si en la familia hay un individuo afecto con *disomía uniparental materna*, el riesgo de recurrencia es bajo, un 1%. No se han encontrado familias con más de un hijo afecto. Este 1% hace referencia al riesgo teórico de una no disyunción que originaría una trisomía 15 y que podría continuar con la pérdida de un cromosoma 15. El diagnóstico prenatal se realizará a partir de líquido amniótico mediante estudio de microsatélites para determinar el origen parental de los cromosomas 15, o bien mediante análisis de metilación que excluye la posibilidad de una deleción, disomía uniparental o una mutación de imprinting.

3. En caso de *mutación de imprinting* el riesgo de recurrencia es alto, de un 50%, puesto que los padres pueden ser portadores de la mutación. Se ofrecerá un diagnóstico prenatal en líquido amniótico basado en el análisis de metilación con la sonda KB17 (exón -1 SNRPN).

4. En los casos donde se haya observado *translocación "de novo"* o heredada que afecte al cromosoma 15 o bien un cromosoma 15 marcador puede ser aconsejable realizar estudio de FISH y/o microsatélites. El riesgo estimado dependerá de la naturaleza de la translocación.