



Vol. 72 • Núms. 3-4
Mayo-Agosto • 2018
pp 258-263

Recibido: 03/01/2018
Aceptado: 24/03/2018

Caso clínico

Serie de casos: síndrome de Prader-Willi con diagnóstico molecular y citogenético en la Unidad de Especialidades Médicas

José Juan Ceballos-Macías,* Ramón Madriz-Prado,† Ramón Arístides Pérez-Martínez,§ Jorge Alberto Flores-Real,|| Joel Vargas Sánchez,|| Anna Carolina Meneses-Pérez,¶ José Luis Cruz-López¶

* Médico Especialista en Medicina Interna y Endocrinología, Unidad de Especialidades Médicas, Ciudad de México.

† Médico Especialista en Pediatría y Endocrinología Pediátrica, Unidad de Especialidades Médicas, Ciudad de México.

§ Médico Especialista en Genética, Unidad de Especialidades Médicas, Ciudad de México.

|| Médico Especialista en Medicina Interna y Endocrinología, Hospital Central Militar.

¶ Médico Residente en Medicina Interna, Escuela Militar de Graduados de Sanidad, Ciudad de México.

RESUMEN

El síndrome de Prader-Willi es un trastorno multisistémico; se caracteriza en la infancia por hipotonía, dificultades para la alimentación, retraso en el desarrollo e hipoplasia genital. En la adolescencia y edad adulta, la problemática se centra en las alteraciones del comportamiento, la ausencia de saciedad y el retraso mental leve o moderado. Su diagnóstico temprano requiere una alta sospecha clínica y estudios especiales (estudios de metilación e hibridación fluorescente *in situ*). La detección temprana se realiza con el fin de disminuir la morbilidad y mortalidad de los pacientes. Existe una clara necesidad de un enfoque multidisciplinario para facilitar el diagnóstico temprano y optimizar el manejo y tratamiento para mejorar la calidad de vida. Se presentan seis casos de SPW que tienen seguimiento en la Unidad de Especialidades Médicas a fin de conocer la prevalencia del SPW, ya que en la actualidad no se cuenta con ningún registro que la documente.

Palabras clave: Síndrome de Prader-Willi, estudios de metilación, análisis de hibridación fluorescente *in situ*.

Case series: Prader-Willi syndrome with molecular and cytogenetic diagnosis in the Medical Specialties Unit

ABSTRACT

Prader-Willi syndrome is a multisystem disorder; it is characterized in childhood by hypotonia, feeding difficulties, developmental delay and genital hypoplasia. In adolescence and adulthood, the problem focuses on behavioral changes, the absence of satiety and mild or moderate mental retardation. Its early diagnosis requires a high clinical suspicion and special studies (methylation studies and fluorescent *in situ* hybridization). An early detection reduces the morbidity and mortality of patients. There is a clear need for a multidisciplinary approach to facilitate early diagnosis and optimize management and treatment to improve quality of life. There are six cases of SPW that are followed in the Medical Specialties Unit; we report them in order to know the prevalence of PWS, since at present there is no record documenting it.

Key words: Prader-Willi syndrome, methylation studies, fluorescent *in situ* hybridization analysis.

Introducción

El síndrome de Prader-Willi (SPW) es una alteración genética relacionada con la impronta

genómica; tiene una incidencia aproximada de entre 1:15,000 y 1:25,000 recién nacidos vivos.¹ Ocasiona una afección multisistémica con manifestaciones físicas y mentales caracterizadas por

hipotonía severa y dificultades en la alimentación durante la infancia, seguidas en la niñez temprana por comer en exceso y un desarrollo gradual de obesidad mórbida.² Los hitos motores y el desarrollo del lenguaje se retrasan y presentan algún grado de discapacidad cognitiva.³ El fenotipo conductual distintivo es común, con rabietas, terquedad, comportamientos manipuladores y compulsivos. El hipogonadismo está presente tanto en hombres como en mujeres y se manifiesta como hipoplasia genital, desarrollo puberal incompleto e infertilidad. La estatura baja es común, relacionada con insuficiencia de la hormona de crecimiento. El SPW

tiene una mayor incidencia de trastornos del sueño y diabetes tipo 2, particularmente en aquéllos que se vuelven obesos.

El SPW es una enfermedad causada por diferentes mecanismos genéticos que resultan en la ausencia física o funcional de genes que se expresan sólo a partir del cromosoma 15 paterno (impronta genómica) y que no pueden complementarse, ya que estos mismos genes están silenciados en el cromosoma 15 materno. Esta misma delección también causa otra enfermedad genética, el síndrome de Angelman, con la diferencia de que, en este caso, la delección se produce en el cromosoma 15 materno.

Cuadro 1. Criterios mayores y menores para el diagnóstico clínico en el SPW (Holm, 1993). Para niños de tres años o menos, el diagnóstico de SPW es muy probable si se suman cinco puntos de entre estos criterios. En niños mayores de tres años y adultos, se requieren ocho puntos.

Criterios diagnóstico	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6
Criterios clínicos						
Criterios mayores (un punto por cada criterio)	Puntos	Puntos	Puntos	Puntos	Puntos	Puntos
Hipotonía neonatal y del lactante con mala succión	1	1	1	1	1	1
Trastornos de alimentación durante la infancia	1	1	1	1	1	1
Rápida ganancia de peso entre el primero y sexto año, generando obesidad central	1	1	1	1		
Características faciales: diámetro bifrontal estrecho, ojos almendrados, boca con comisuras hacia abajo		1	1	1	1	1
Hipogonadismo			1	1	1	1
Hiperfagia	1	1	1	1	1	1
Retraso global del desarrollo o discapacidad intelectual leve a moderada	1	1	1	1	1	1
Criterios menores (0.5 puntos por cada criterio)						
Disminución del movimiento fetal y letargia postnatal		0.5				
Trastornos de la conducta		0.5		0.5	0.5	0.5
Alteración del sueño o apnea del sueño	0.5	0.5	0.5			
Talla baja en relación con la familia	0.5	0.5		0.5		0.5
Hipopigmentación			0.5			0.5
Manos y/o pies pequeños, manos estrechas con borde cubital recto	0.5		0.5	0.5	0.5	0.5
Anomalías oculares (esotropía, miopía)		0.5			0.5	0.5
Saliva espesa y viscosa con costras en las esquinas de la boca	0.5	0.5	0.5			0.5
Defectos en la articulación del habla	0.5				0.5	
Prurito de la piel	0.5	0.5	0.5			0.5
Total	8	9.5	9.5	8.5	8	9.5
Estudios genéticos						
Cariotipo	46 XX	46 XX	46 XY	46 XX	46 XX	46 XY
Test de metilación			Se observa sólo la presencia de alelo materno			
Análisis de hibridación fluorescente <i>in situ</i> (FISH)	FISH -	FISH +	FISH +	FISH +	FISH -	FISH desconocido

Cuadro 2. Criterios clínicos para la realización del estudio genético de síndrome de Prader-Willi.

Edad de evaluación	Características suficientes para solicitar el estudio genético
Hasta los dos años	Hipotonía con succión débil
De los dos a los seis años	Hipotonía con succión débil Retraso global del desarrollo
De los seis a los 12 años	Historia de hipotonía con succión débil (la hipotonía suele persistir) Retraso global del desarrollo Ingesta excesiva (hiperfagia, obsesión por la comida) con obesidad central si no se controla
Mayores de 12 años	Disfunción cognitiva; habitualmente retraso mental leve Ingesta excesiva (hiperfagia, obsesión por la comida) con obesidad central si no se controla Hipogonadismo hipotalámico y/o problemas típicos de comportamiento (que incluyen rabietas y características obsesivo-compulsivas)

Los mecanismos genéticos causantes del SPW son:

- Deleción paterna de la región 15q11-q13: es la alteración cromosómica más frecuente, observándose en el 70% de los pacientes con SPW.
- Disomía uniparental materna: en un 20-25% de los pacientes con SPW.
- Defecto de impronta: en 1% de los pacientes con SPW.

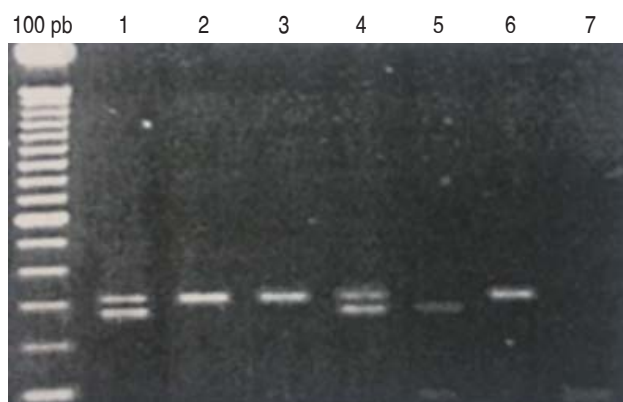
El diagnóstico del SPW se basaba en los hallazgos clínicos. Los primeros criterios diagnósticos se propusieron en 1981, basándose en la prevalencia de síntomas descritos por los padres de alrededor de 100 pacientes con SPW.^{1,2} En 1993, expertos en el SPW propusieron unos criterios diagnósticos divididos en criterios mayores y criterios menores, que dan lugar a un sistema de puntuación en el que se otorga un punto para cada uno de los criterios mayores y medio para los menores, existiendo algunas pruebas genéticas complementarias (*Cuadro 1*). Debido a que los síntomas del SPW cambian con la edad, se estableció una puntuación para cada grupo de edad. Hasta los tres años de edad, se necesitan cinco puntos para el diagnóstico, de los que cuatro deben ser por criterios mayores. A partir de los tres años, se necesitan ocho puntos. En la actualidad, el diagnóstico genético es ampliamente accesible, lo que ha modificado el valor de los criterios clínicos en el diagnóstico del SPW y se han establecido unos criterios de sospecha que obligan al cribado de SPW mediante estudio genético (*Cuadro 2*).⁴

La estrategia diagnóstica en lo referente al estudio genético de los pacientes con sospecha clínica de SPW (*Figura 1*) se basará en establecer un cariotipo y un estudio de metilación como prueba inicial de cri-



Figura 1. Paciente masculino de 17 años de edad con diagnóstico clínico de SPW, con 9.5 puntos de acuerdo con los criterios de Holm (1993), con estudio FISH positivo a deleción 15q11-q13. En la actualidad, lleva un mal control en la dieta, con un IMC de 45 kg/m². Muestra el hábito corporal típico del síndrome de Prader-Willi (SPW), con grasa distribuida principalmente en abdomen, caderas y muslos; escoliosis marcada.

bado (*Figura 2*), dado que tiene la ventaja de detectar la mayoría de los defectos moleculares involucrados en el SPW (deleciones, disomía uniparental y defectos de impronta), pero no permite diferenciar entre estas



PCR multiplex

1. Paciente A
2. **Paciente de interés**
3. Paciente B
4. Control normal
5. Angelman (control positivo)
6. Prader-Willi (control positivo)
7. Blanco

Figura 2.

Se realizó análisis de reacción de cadena de polimerasa (PCR)-secuencia de metilación específica (MSP) en células de sangre periférica para evaluar el patrón de metilación alelo-específica de las islas CpG gen SNRPN (región 15q11-q13) en los alelos materno y paterno. De acuerdo al análisis de MSP, se observa sólo la presencia de alelo materno, lo que indica un patrón compatible con SPW.

etiologías.⁵⁻⁷ Si la prueba de metilación es normal, se puede descartar el SPW, y si está alterada, se debe realizar una técnica de hibridación *in situ* fluorescente (FISH).⁷ En los casos en que no se observa una delección en el FISH, se realizará el análisis de microsatélites. Esta técnica permite diferenciar si ambos cromosomas provienen del mismo origen parental (disomía uniparental materna) o si su origen es biparental (defecto de impronta por exclusión).⁸

Descripción de casos

Caso 1. Mujer de 13 años de edad, con diagnóstico clínico de SPW por ocho puntos, cariotipo normal (46 XX) y análisis de hibridación fluorescente *in situ* (FISH) negativo a delección 15q11-q13; no se cuenta con análisis de metilación. Originaria del Estado de México, producto de la quinta gesta y padres de edad avanzada (> 35 años); embarazo sin complicaciones hasta el parto, el cual se complicó con falla en la conducción e hipomotilidad, por lo que se realizó cesárea. Niega contacto con teratógenos. Como parte de los criterios mayores, presentó hipotonía al nacimiento, dificultad para la alimentación/succión, rápida ganancia de peso posterior a los 16 meses acompañada de hiperfagia, datos en relación con retraso global en el desarrollo, con discapacidad intelectual; como criterios menores, síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), talla baja en relación con la familia, borde cubital recto, manos y pies pequeños, miopía, saliva viscosa, autolesiones en piel (secundarias a prurito), así como obesidad, diabetes tipo 2 y escoliosis. No recibió tratamiento con hormona del crecimiento.

Caso 2. Mujer de 12 años, quien cuenta con diagnóstico clínico de SPW por 9.5 puntos, cariotipo normal (46 XX), FISH positivo a delección 15q11-q13. Es ori-

ginaria del estado de Jalisco, producto de la segunda gesta y padres de edad adecuada (< 35 años); embarazo complicado por hipomotilidad fetal, contacto con antihistamínicos en la gestación; se realizó cesárea por antecedente de cesárea previa. Presentó hipotermia al nacimiento; como parte de los criterios mayores, tuvo dificultad para la alimentación, así como alteraciones en la succión, hiperfagia, datos en relación con retraso global en el desarrollo, con discapacidad intelectual y dismorfia facial; como criterios menores, SAOS/trastornos del sueño, alteraciones en la conducta, talla baja en relación con la familia, saliva viscosa, autolesiones en la piel (secundarias a prurito). Recibió tratamiento con hormona del crecimiento. Actualmente, la paciente tiene obesidad, diabetes tipo 2 y escoliosis.

Caso 3. Hombre de 17 años de edad, quien cuenta con diagnóstico clínico de SPW por 9.5 puntos, cariotipo normal (46 XY) y FISH positivo a delección 15q11-q13. Originario del Estado de México, producto de la segunda gesta y padres de edad adecuada (< 35 años); embarazo complicado por hipomotilidad fetal en el tercer trimestre; se realizó cesárea por hipocinesia y falla de conducción. Niega contacto con teratógenos. Respecto a los antecedentes, cuenta con los siguientes criterios mayores: tuvo hipotonía neonatal, alimentación/succión deficiente, dismorfia facial, hiperfagia, datos en relación con retraso global en el desarrollo, con discapacidad intelectual; como criterios menores, SAOS/trastornos del sueño, hipopigmentación, borde cubital recto, saliva viscosa y prurito en la piel por estigmas de autolesiones a rascado. En la actualidad, el paciente tiene diabetes tipo 2, obesidad y escoliosis. Sí recibió tratamiento con hormona del crecimiento.

Caso 4. Mujer de cinco años, quien cuenta con diagnóstico clínico de síndrome de Prader-Willi por

8.5 puntos, cariotipo normal (46 XX) y FISH positivo a delección 15q11-q13. Originaria del estado de Baja California, producto de la segunda gesta y padres de edad adecuada (< 35 años); embarazo sin complicaciones. Se realizó cesárea (por antecedente de cesárea previa); niega contacto con teratógenos. Como parte de los criterios mayores, presentó al nacimiento alimentación/succión deficiente, hipotonía, alteraciones en la alimentación, hiperfagia, dismorfia facial, hipogonadismo; criterios menores: alteraciones en la conducta, talla baja en relación con la familia, borde cubital recto, manos y pies pequeños. No recibió tratamiento con hormona del crecimiento. La paciente presenta obesidad actualmente.

Caso 5. Mujer de 11 años, quien cuenta con diagnóstico clínico de síndrome de Prader-Willi por ocho puntos, cariotipo normal (46 XX) y FISH negativo a delección 15q11-q13; no se tiene análisis de metilación. Es originaria de la Ciudad de México, producto de la primera gesta y padres de edad adecuada (< 35 años), madre (finada) con obesidad, talla baja; embarazo sin complicaciones hasta el parto, que se complicó con falla en la conducción, por lo que se realizó cesárea. Niega contacto con teratógenos; respecto a los criterios mayores que se presentaron en la paciente, fueron, al nacimiento, hipotonía, dismorfia facial, hiperfagia, hipogonadismo, retraso global en el desarrollo; criterios menores: trastornos en la conducta, talla baja en relación con la familia, borde cubital recto, manos y pies pequeños, miopía y defectos en el habla. La paciente no presenta obesidad. No recibió tratamiento con hormona del crecimiento.

Caso 6. Hombre de 30 años, cuenta con diagnóstico clínico de síndrome de Prader-Willi por 9.5 puntos, cariotipo normal (46 XY), FISH desconocido, no se tiene análisis de metilación. Originario de la Ciudad de México, producto de la segunda gesta y padres de edad adecuada (< 35 años); embarazo sin complicaciones hasta el parto, que se complicó con falla en la conducción, por lo que se realizó cesárea. Niega contacto con teratógenos. De acuerdo con sus antecedentes, presenta los siguientes criterios mayores: al nacimiento, hipotonía, alteraciones en la alimentación en la infancia, dismorfia facial, hiperfagia, hipogonadismo, con datos de retraso global del desarrollo; criterios menores: trastornos en la conducta, talla baja en relación con la familia, borde cubital recto, manos y pies pequeños, astigmatismo, SAOS/trastornos del sueño, saliva viscosa, hipopigmentación, autolesiones en la piel (secundarias a prurito). No recibió tratamiento con hormona del crecimiento.

Actualmente, el paciente tiene diagnóstico de diabetes tipo 2, escoliosis, hipertensión arterial sistémica y obesidad.

Discusión

La evaluación clínica de las características fenotípicas de los pacientes permite, en una primera etapa, plantear la sospecha diagnóstica de los síndromes de Prader-Willi (SPW). En los casos confirmados de SPW, la causa primaria es la delección en 15q11-q13 (70-75%), la disomía uniparental del cromosoma 15 (20-25%) o una mutación en el centro de la impronta (1-5%).⁵

El presente estudio documenta la prevalencia del SPW en el Instituto de Seguridad Social para las Fuerzas Armadas Mexicanas (ISSFAM). Aunque esta patología se encuentra en el grupo de «enfermedades raras», con una incidencia a nivel mundial estimada entre 1:15,000 y 1:25,000 nacidos vivos,³ no se cuenta con estadísticas de esta enfermedad a nivel nacional ni a nivel institucional. Al presentar una baja incidencia, la sospecha diagnóstica y la detección temprana del SPW disminuyen, lo que genera un abordaje inadecuado y retrasa el manejo multidisciplinario, dando paso al incremento de las complicaciones y la morbilidad de los pacientes.

En esta revisión de casos, se evidenció concordancia con la bibliografía médica actual en lo que respecta al cuadro clínico inicial (perinatal, neonatal y pediátrico); todos los pacientes presentaron una puntuación mayor a ocho puntos de acuerdo con criterios clínicos (Holm, 1993); en lo que atañe a los estudios moleculares y citogenéticos, en los seis casos se realizó cariotipo con reporte normal: cuatro con 46 XX y dos casos con 46 XY; sólo en un caso se llevó a cabo análisis de metilación, con determinación etiológica de delección paterna. Cinco de ellos tuvieron análisis de hibridación fluorescente (FISH) *in situ*, de los cuales, tres fueron positivos a delección 15q11-q13 y dos negativos; sin embargo, en los casos que obtuvieron FISH negativo, la clínica aportó datos suficientes para integrar el diagnóstico, ya que el FISH es positivo sólo en el 10% de los casos y no descarta SPW por disomía uniparental o defecto en la impronta.

En relación con el abordaje de los pacientes con probable SPW, de acuerdo con las recomendaciones del diagnóstico y manejo del SPW de la Sociedad Europea de Endocrinología,⁷ una vez que se tiene la sospecha clínica por la puntuación (Holm 1993), se realizan estudios moleculares y citogenéticos. El uso de la prueba de metilación se plantea como una pri-

mera herramienta para la confirmación del diagnóstico de SPW, ya que tiene una alta sensibilidad (99%);^{5,7} asimismo, el análisis de metilación es rápido, simple, y de bajo costo. El análisis mediante FISH permite la identificación de las deleciones en el *locus* 15q11-q13, que sería la causa primaria más frecuente de SPW, por lo que no sólo valida el diagnóstico basado en el análisis de metilación, sino que contribuye a precisar la naturaleza molecular de la alteración subyacente. El ISSFAM lleva a cabo estudios de citogenética y FISH, lo que es muy útil para el diagnóstico y tratamiento de diversas patologías; sin embargo, no cuenta con estudio de análisis de metilación. Por lo anterior, se planteará *a posteriori* la realización de estudios con una alta sensibilidad a fin de que se realice el abordaje necesario para tener una detección oportuna en la población neonatal y pediátrica en la que se sospeche SPW.

La población descrita en este reporte de casos actualmente presenta complicaciones como se encuentran citadas en la bibliografía:^{1,7} obesidad (> 70% de los casos),² con una prevalencia de 83.33%, diabetes tipo 2 (oscila entre un 20-40%), patologías respiratorias (en un 50%) y escoliosis (43%), que se hallaron en un 66.66% de la población estudiada. En cuanto a las afecciones oftalmológicas, la literatura reporta una mayor prevalencia de estrabismo (50%), quedando en segundo lugar el astigmatismo (40%) y la miopía% (10-15%); sin embargo, se documentaron dos casos que corresponden a un 33.33%, y sólo un caso de astigmatismo (16.66%). Asimismo, la hipertensión arterial (30%) sólo se observó en un caso de la población con SPW (16.66%).

Finalmente, este reporte de casos tiene importancia, porque será el antecedente estadístico para futuras investigaciones, con base en la continuidad de estudios en un futuro, ayudando a determinar las necesidades de cada país o institución. Todo esto, a fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes,

iniciar de forma temprana el manejo multidisciplinario para disminuir las complicaciones y tener un impacto en la calidad de vida de cada uno de ellos.

REFERENCIAS

1. Solà-Aznar J, Giménez-Pérez G. Abordaje integral del síndrome de Prader-Willi en la edad adulta. *Endocrinol Nutr*. 2006; 53 (3): 181-189.
2. Scheimann AO. Clinical features, diagnosis, and treatment of Prader-Willi syndrome. UpToDate July 05, 2017.
3. Driscoll DJ, Miller JL, Schwartz S, Cassidy SB. Prader-Willi syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018. [Accessed on January 08, 2018] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301505>
4. Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings; *J Endocrinol Invest*. 2015; 38 (12): 1249-1263.
5. Síndrome de Prader-Willi. Protocolo Diagn Ter Pediatr. 2010; 1: 64-70.
6. Huerta-Rivas C, Barabash-Bustelo A, Gallego-Merlo J, Ramos-Corrales C, Osorio-Cabrero A, Robledo-Batanero M et al. Diagnóstico rápido del síndrome de Prader-Willi y de Angelman mediante test de metilación por PCR. *An Esp Pediatr*. 1998; 48 (6): 583-586.
7. Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, Hokken-Koelega AC, Tauber M; speakers contributors at the Second Expert Meeting of the Comprehensive Care of Patients with PWS. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93 (11): 4183-4197.
8. Eiholzer U, Whitman BY. A comprehensive team approach to the management of patients with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004; 17 (9): 1153-1175.

Dirección para correspondencia:

Mayor M.C. José Juan Ceballos Macías.

Unidad de Especialidades Médicas

Servicio de Endocrinología

Avenida Industria Militar 1088, Lomas de San Isidro, Naucalpan, Estado de México.

E-mail: drjceballos@hotmail.com