

Del diagnóstico clínico al diagnóstico genético de los síndromes de Prader-Willi y Angelman

C. Camprubí-Sánchez^a, E. Gabau-Vila^b, J. Artigas-Pallarés^c,
M.D. Coll-Sandiumenge^a, M. Guitart-Feliubadaló^d

FROM THE CLINICAL TO THE GENETIC DIAGNOSIS OF PRADER-WILLI AND ANGELMAN SYNDROMES

Summary. Introduction and development. *Angelman syndrome (AS)* is characterised by severe mental retardation (MR), the absence of language, ataxia and/or tremors in the extremities and a characteristic behavioural phenotype with a happy behaviour and hyperactivity. Patients often show signs of microcephaly and convulsions. *Prader-Willi syndrome (PWS)* is characterised by acute hypotonia and feeding problems in the neonatal period, and triggers an uncontrollable appetite in the infant that leads to obesity. Most patients have some degree of MR, behavioural disorders and hypogonadism. Both pathologies are caused by a number of genetic mechanisms that affect the 15q11-q13 region regulated by genomic imprinting, which means that only one of the two copies of the genes in this region will be functional, depending on which parent they come from. The physical or functional absence of genes that are only expressed by the mother's chromosome 15 causes PWS and genetic anomalies which affects the *UBE3A* gene mother's copy causes AS. Conclusions. It is important to confirm the clinical diagnosis and to establish the genetic mechanism responsible for the two syndromes, both for their consequences as regards the prognosis and for genetic counselling; it is therefore important to draw up a diagnostic algorithm. [REV NEUROL 2006; 42 (Supl 1): S61-7]

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

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO

En el genoma humano existen genes distribuidos en diferentes cromosomas agrupados en dominios y regulados por el mecanismo de la impronta genómica. La impronta genómica es una marca epigenética reversible que implica la inactivación de determinados genes en función de su origen parental. Esta marca se asocia a la metilación del ADN y a cambios en la estructura de la cromatina, modificaciones que tienen como consecuencia la inactivación génica. La impronta genómica se borra y se establece de nuevo en la línea germinal según el sexo del individuo y se hereda de forma estable en las sucesivas divisiones de las células somáticas durante el desarrollo. Algunas enfermedades neurológicas o del desarrollo se asocian a anomalías en alguna de las regiones reguladas por el mecanismo de la impronta, tales como la región 15q11-q13 asociada a los síndromes de Prader-Willi (SPW) y Angelman (SA). Las alteraciones genéticas que originan el SPW tienen como causa común la pérdida o inactivación de genes paternos, mientras que el SA se asocia a anomalías genéticas que afectan a un único gen de expresión materna, el gen *UBE3A*. Las diferentes causas genéticas son: deleción de la región 15q11-q13 en el 70-75% de los casos de SPW y SA en el cromosoma paterno o materno, respectivamente, un 20-25% de los casos de SPW se deben a disomías uniparentales (DUP) maternas y el 2-5% de los casos de SA son causados por DUP paternas, entre el 1 y el 5% son causados por un defecto en la impronta (DI) en los dos síndromes y con una frecuencia < 1%

la causa puede ser una reorganización cromosómica que afecte la región 15q11-q13 y, por tanto, la expresión de sus genes en ambos síndromes. En el SA, la segunda causa más frecuente son las mutaciones puntuales en el gen *UBE3A* y un porcentaje de casos similar al anterior presentan una clínica consistente del síndrome, pero se desconoce la causa genética. El riesgo de recurrencia varía mucho según las etiologías.

El objetivo de este trabajo es hacer énfasis en la importancia de profundizar en el conocimiento de las causas genéticas y de la clínica de ambos síndromes, para poder estudiar las correlaciones fenotipo-genotipo que permitan establecer un valor pronóstico y para poder ofrecer un consejo genético y un diagnóstico prenatal en caso de posteriores embarazos.

Asimismo, dado que los criterios clínicos que motivan un estudio genético son muy amplios, se necesitan elaborar protocolos de diagnóstico de fácil desarrollo y de coste-beneficio óptimo.

SÍNDROME DE PRADER-WILLI

El SPW fue descrito en el año 1956 por los pediatras Prader, Labhart y Willi [1], y los criterios diagnósticos fueron presentados por Holm et al [2] y revisados por diversos autores [3-5]. Aunque se conozca bien actualmente, el fenotipo del SPW es complejo y la mayoría de las manifestaciones clínicas son consecuencia de disfunciones hipotalámicas. La hipotonía neonatal se considera una de las mayores manifestaciones clínicas y es la causa del movimiento fetal reducido y de la debilidad en la succión, con la consecuente necesidad de técnicas especiales de alimentación. En el período infantil, los reflejos pueden presentarse disminuidos o ser del todo ausentes, y también es característico un retraso motor que comporta un retraso en el inicio de sedestación (12 meses) y marcha (24 meses). La hipotonía puede ser grave, y aunque mejora con la edad, se llega a la edad adulta con una disminución de la masa y del tono muscular.

Los pacientes desarrollan hiperfagia entre los 2 y los 6 años y, en consecuencia, obesidad, si no se controla. La obesidad no

Aceptado: 22.11.05.

^a Unidad de Biología Celular. Facultad de Ciencias. Universitat Autònoma de Barcelona. Bellaterra, Barcelona. ^b Unidad de Genética. ^c Unidad de Neurología. Hospital de Sabadell. ^d Laboratorio de Genética. UDIAT-Centre Diagnòstic. Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell, Barcelona, España.

Correspondencia: Dra. Cristina Camprubí Sánchez. Unitat de Biologia Celular. Facultat de Ciències. Universitat Autònoma de Barcelona. E-08193 Bellaterra (Barcelona). Fax: +34 935 812 295. E-mail: cristina.camprubi@uab.es

© 2006, REVISTA DE NEUROLOGÍA

sólo es consecuencia de la hiperfagia, sino que también tiene un origen hormonal. El hipogonadismo se inicia en la gestación y se evidencia en recién nacidos con hipoplasia genital, que en el sexo masculino se manifiesta con criptorquidia, hipoplasia del escroto y, en ocasiones, con un pene pequeño, mientras que en el femenino con hipoplasia de labios menores y del clítoris. También se manifiesta un desarrollo puberal incompleto, con ausencia del cambio de voz y disminución del pelo corporal y facial en los hombres, y oligomenorrea o amenorrea y menarquia avanzada en las mujeres. Los pacientes no suelen tener actividad sexual y se consideran estériles. La esterilidad asociada al hipogonadismo se considera una característica común, aunque se han descrito dos casos de embarazo en mujeres con SPW y, por lo tanto, es necesario contemplar la posibilidad que hayan más casos capaces de reproducirse [6,7].

La talla baja es una característica común asociada a una insuficiencia en la producción de hormona de crecimiento por parte del hipotálamo. También pueden manifestar retraso en la edad ósea y osteoporosis precoz. Actualmente se trata a los pacientes con hormona del crecimiento y se obtiene una mejora en: la altura, la composición corporal, la masa ósea, la fuerza muscular, la función respiratoria y la actividad motora.

Los rasgos físicos característicos del SPW son: dolicocefalia, diámetro bifrontal estrecho, ojos almendrados, boca pequeña, labio superior delgado, comisuras bucales hacia abajo, manos y pies pequeños, saliva viscosa, estrabismo y, en determinados casos, hipopigmentación.

La mayoría de casos presentan un retraso mental (RM) moderado, problemas de aprendizaje y un fenotipo conductual característico, con personalidad irritable, baja tolerancia a la frustración, pensamiento rígido, agresividad, morderse las uñas y los labios, arrancarse el cabello y arañarse la piel. Se han descrito también trastornos psicóticos que se manifiestan en la adolescencia y en la edad adulta [8-10].

La calidad de vida depende de los problemas médicos asociados, de los trastornos conductuales y psicóticos que se puedan desarrollar. Las complicaciones de la obesidad son la mayor causa de morbilidad y mortalidad.

SÍNDROME DE ANGELMAN

El SA fue descrito en el año 1965 por el pediatra Harry Angelman en tres niños con características clínicas y conductuales comunes: retraso grave en el aprendizaje, ataxia, temblor, ausencia de habla, apariencia feliz, hipopigmentación, epilepsia con un patrón característico en el electroencefalograma (EEG), y aspecto físico similar con prognatia, ojos hundidos, boca grande con la lengua prominente, y microcefalia con el occipucio plano [11]. Treinta años después de esta primera descripción del síndrome se estableció un consenso, tanto para el diagnóstico genético del SA causado por las etiologías conocidas hasta el momento, como para el diagnóstico clínico [12,13]. Estos criterios no han variado en los últimos años, aunque el mayor conocimiento actual del síndrome permite establecer fenotipos parcialmente divergentes según la edad del individuo [14].

Se consideran características clínicas consistentes aquellas que se presentan en el 100% de los casos, y se agrupan en RM y motor grave, incapacidad para el habla, capacidades receptivas y de comunicación gestual superiores a la verbal, trastorno en el movimiento o equilibrio, a menudo con marcha atáxica y temblor de las extremidades, y un fenotipo conductual característico con

risa frecuente, apariencia feliz, personalidad fácilmente excitable, conducta hiperactiva, déficit de atención y aleteo de las manos. Se consideran frecuentes las características que se presentan en más del 80% de los afectados: microcefalia, aparición de crisis de epilepsia, usualmente antes de los 3 años, y EEG característico. También se incluyen en los protocolos de diagnóstico clínico del SA una serie de características asociadas y que se presentan entre el 20 y el 80% de los casos: occipucio plano, surco occipital, lengua prominente, problemas de succión y deglución asociados a movimientos anormales de la lengua, problemas de alimentación durante la infancia, prognatismo, boca grande y dientes separados, babeo y movimientos masticatorios excesivos, estrabismo, hipopigmentación, hipertonia de las extremidades, brazos levantados y semiflexionados durante la marcha, hiperreflexia, hipersensibilidad al calor, trastorno del sueño y fascinación por el agua.

En una extensa revisión sobre las manifestaciones clínicas del SA, se considera el fenotipo conductual como uno de los marcadores clínicos más importantes, así como el RM y motor grave [14]. El EEG también es un buen marcador. Presentan un retraso en el inicio de la sedestación (aproximadamente a los 12 meses) y en el inicio de la marcha, y la edad media es a los 4 años. Muchos individuos presentan movimientos espásticos y temblor, que suelen empeorar en situaciones de estrés y que son más evidentes en individuos adultos. También se considera que muchos pacientes son capaces de entender órdenes simples en el contexto de su rutina, pero son minoritarios los casos capaces de comunicarse por signos y gestos, aunque pueden mejorar en la edad adulta en asociación a una mejora de la capacidad de concentración. Teniendo en cuenta los pocos casos que son capaces de hablar algunas palabras, en ninguno de ellos se consigue la capacidad de entender órdenes complejas o pensamientos abstractos [14,15].

Durante la infancia, las primeras apariciones de las crisis de epilepsia presentes en el 80% de los individuos suelen asociarse a estados febriles, y se pueden presentar diferentes tipos que en algunos pacientes son difíciles de controlar con fármacos.

La pubertad se desarrolla normalmente. La escoliosis se presenta raramente en la infancia, pero es uno de los problemas más importantes en la edad adulta, y se requiere fisioterapia, tratamientos ortopédicos e inclusive cirugía. Las características faciales se hacen más evidentes en la edad adulta y disminuye la movilidad debido a la hipertonía de las extremidades y a la aparición de escoliosis. En consecuencia, algunos casos pueden desarrollar obesidad. La esperanza de vida de la mayoría de individuos con SA no disminuye respecto a la normal.

REGIÓN 15q11-q13

En la región 15q11-q13, de 4 Mb, se han descrito algunos genes con expresión diferencial según el origen parental que definen un dominio de 2 Mb regulado por la impronta genómica (Fig. 1). Las anomalías genéticas que afectan la expresión de los genes activos en el cromosoma paterno causan el SPW. El SA se asocia a anomalías que afectan a un único gen de expresión materna, el gen *UBE3A*. La región 15q11-q13 está flanqueada por duplicones que pueden originar deleciones por recombinación homóloga desigual. Se conocen tres puntos de rotura (BP, del inglés *break point*), dos proximales, BP1 y BP2, y uno distal, BP3 [16-19].

Impronta genómica

La impronta genómica es un proceso epigenético por el cual, en la línea germinal masculina y femenina, se marcan regiones cro-

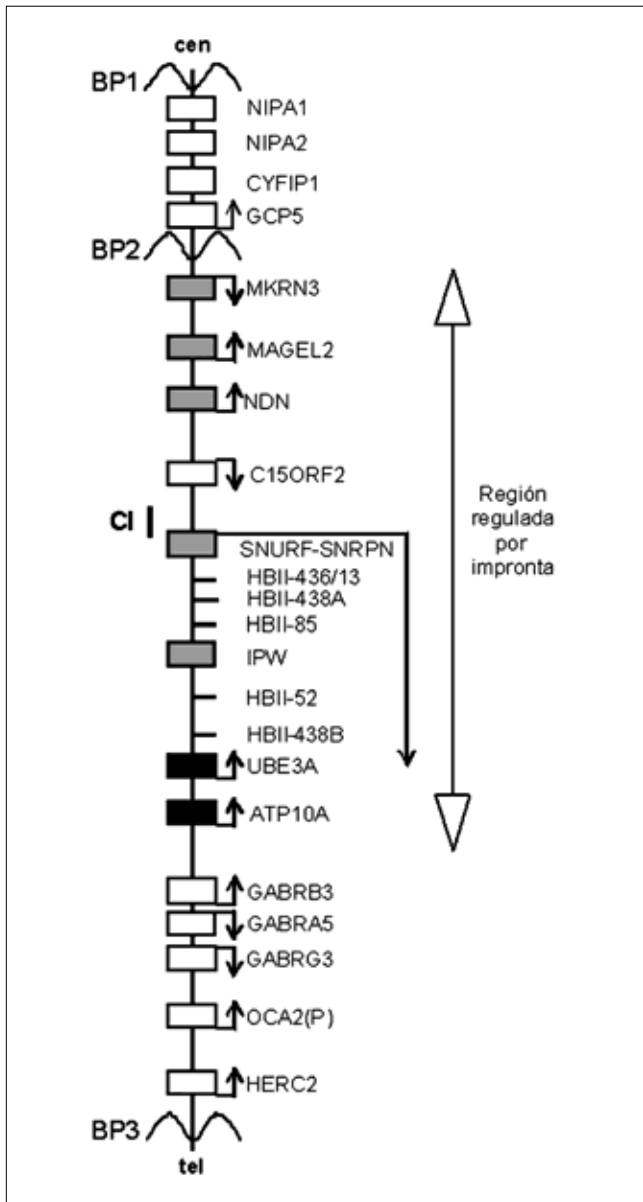


Figura 1. Esquema de la región 15q11-q13. Genes de expresión bialélica, en blanco; genes de expresión materna, en negro; genes de expresión paterna, en gris. Las flechas indican la orientación de la transcripción. Genes snoRNA (HBII) (barras). CI: centro regulador de la impronta; BP: puntos de rotura (break point).

mosómicas específicas de forma diferencial DMR (del inglés *differentially methylated regions*). Esta marca se borra y se establece de nuevo en la línea germinal en cada generación según el sexo del individuo, se hereda de forma estable en las sucesivas divisiones de las células somáticas durante el desarrollo, y se mantiene después del nacimiento. Los genes regulados por este fenómeno no se distribuyen al azar en el genoma, sino que se agrupan en *clusters*, hecho que sugiere que la impronta genómica no controla un único gen, sino un dominio cromosómico. Muchos de estos genes con expresión dependiente del origen parental son importantes en el desarrollo embrionario.

Una de las modificaciones más importantes asociadas a la impronta genómica es la metilación del ADN en regiones promotoras de genes mediante los ADN metil transferasas (DNMT),

que se asocia a inactivación génica. Otra función de las DNMT es la de reclutar deacetilasas de histonas que también se asocia a inactivación génica [20,21].

Genes

En la región 15q11-q13 se han identificado dos genes de expresión materna, el *UBE3A* y el *ATP10A* y cuatro genes de expresión paterna, *MKRN3*, *MAGEL2*, *NDN* y *SNURF-SNRPN*.

La expresión materna del gen *UBE3A* es específica del cerebro y cerebelo en humanos y en ratón [22,23]. En el resto de tejidos su expresión es bialélica. Este gen se asocia al SA, ya que desde el año 1997 se conoce que mutaciones puntuales en este gen causan el síndrome [24-26]. Codifica una proteína celular, llamada E6-AP de la familia E3 ligasa de ubiquitinas. En la vía de degradación proteica dependiente de ubiquitina los enzimas E3 son importantes para el reconocimiento del sustrato y transferencia de ubiquitina a la proteína diana que ha de degradarse. La ausencia de proteína E6-AP implica que se acumulen proteínas no degradadas. El gen *ATP10A* se consideró un posible candidato a causar SA, ya que presenta un patrón de expresión similar a *UBE3A*, pero hasta la actualidad no se han encontrado evidencias de esta posible relación [27,28]. Los genes *NDN* y *MAGEL2* codifican una proteína de la familia MAGE (del inglés *melanoma associated antigen*). Experimentos *in vitro* han demostrado que la sobreexpresión de *NDN* provoca supresión de la proliferación celular, que sugiere un papel en la promoción de la diferenciación y la supervivencia de neuronas posmitóticas [29]. El locus *SNURF* (*SNRPN upstream reading frame*)-*SNRPN* (*small nuclear ribonucleoprotein polypeptide N*) es policistónico, ya que codifica dos polipéptidos y un conjunto de snoRNA; se solapa con el gen *UBE3A* en una orientación antisentido y forma parte del centro regulador de la impronta (CI) de la región 15q11-q13 [30]. En el cromosoma materno, tanto las regiones promotoras de los genes de expresión paterna como el CI que incluye la región promotora de *SNURF-SNRPN*, se metilan e inactivan la expresión de estos genes y permiten la expresión de *UBE3A*, mientras que en el paterno la expresión de este largo transcrito impide la transcripción de *UBE3A* [23,31,32]. Hay que considerar que la expresión monoalélica de *UBE3A* es específica de algunas regiones del cerebro y cerebelo, y en el resto de tejidos es bialélica. La región 15q11-q13 también incluye genes de expresión bialélica y, por tanto, no sometidos a impronta. El gen *C15ORF2* (del inglés *chromosome 15 open reading frame 2*) se localiza entre *NDN* y el locus *SNURF-SNRPN*, y solamente se expresa en testes [33]. En posición más telomérica se encuentran el gen *OCA2* (gen del albinismo oculocutáneo tipo II) y subunidades de los receptores del ácido γ -aminobutírico (GABA): *GABRB3*, *GABRA5* y *GABRG3*.

Centro de impronta

Presenta dos regiones críticas necesarias para el cambio de impronta en la línea germinal. La primera, llamada *PWS-SRO* (del inglés *PWS-smallest region of deletion overlap*), incluye la región promotora y el exón 1 del gen *SNURF-SNRPN*, y se ha definido por el solapamiento de deleciones en familias SPW presentes en el CI del cromosoma 15 paterno del individuo afectado y en el materno del padre fenotípicamente normal. La segunda, llamada *AS-SRO*, es la región común delecionada en las familias SA en el CI del cromosoma 15 materno de los individuos afectados y en el paterno de las madres fenotípicamente normales [34-36].

CAUSAS GENÉTICAS Y CONSEJO GENÉTICO

Ambas patologías pueden originarse por deleciones de la región 15q11-q13, por DUP, DI y, en baja frecuencia, por reorganizaciones cromosómicas. El SA también puede causarse por mutaciones puntuales en el gen *UBE3A* y en un 10% de los casos la clínica es consistente del síndrome, pero se desconoce la causa genética (Fig. 2).

La incidencia de deleciones de la región 15q11-q13 se encuentra en el intervalo del 70-75% en ambos síndromes. Las deleciones de la región 15q11-q13 se originan *de novo*, por lo que el riesgo de recurrencia se considera bajo ($\leq 1\%$) y similar al riesgo en la población general.

La segunda causa más frecuente en el SPW (20-25% de los casos) es la DUP materna (DUPmat). En el SA, la frecuencia de DUP, en este caso paterna (DUPpat), es baja (2-5% de los casos) y son mayoritariamente isodisomías. La DUPmat se origina por una no disyunción meiótica materna, seguida de una pérdida poscigótica del cromosoma 15 de origen paterno. Estas DUPmat parecen derivar de errores en meiosis I, ya que la recombinación se produce antes de la segregación, hecho que crea regiones cromosómicas heterodisómicas e isodisómicas. Dado que la no disyunción en meiosis masculina es un fenómeno raro y que las DUPpat son mayoritariamente isodisomías, éstas parecen tener su origen en una no disyunción materna seguida de una duplicación poscigótica del cromosoma 15 paterno [37,38]. El riesgo de recurrencia de las DUP se considera bajo ($\leq 1\%$).

La tercera causa genética común con una incidencia similar en ambos síndromes (1-5% de los casos), son los DI de la región 15q11-q13. En este caso, se presentan los cromosomas de origen materno y paterno, pero se ha establecido una impresión incorrecta. La mayoría de los DI (85%) son por errores epigenéticos, considerados esporádicos con un riesgo $< 1\%$. El 15% restante se originan por deleciones en el CI, que mayoritariamente son familiares con un riesgo de recurrencia del 50% [39]. Se ha de considerar a los hermanos del padre portador o las hermanas de la madre portadora también posibles portadores de la deleción y, por tanto, con un riesgo del 50% de tener descendencia afectada. Las hermanas del padre portador y los hermanos de la madre portadora tendrán descendencia no afectada, pero pueden transmitir la enfermedad a través de sus hijos o hijas, respectivamente. En el SA estos errores epigenéticos en el cromosoma materno pueden ser poscigóticos y presentarse en mosaico en un 27% de los casos [39-42].

Con una incidencia muy baja ($< 1\%$), la causa puede ser una reorganización cromosómica que afecte a la región 15q11-q13 y altere el patrón en la impresión. El riesgo de recurrencia en estos casos se estima en un 5-50% [4], en función de la reorganización y de su origen parental.

En el SA, la segunda causa más frecuente (~10% de los casos) son las mutaciones en el gen *UBE3A*, que pueden ser fami-

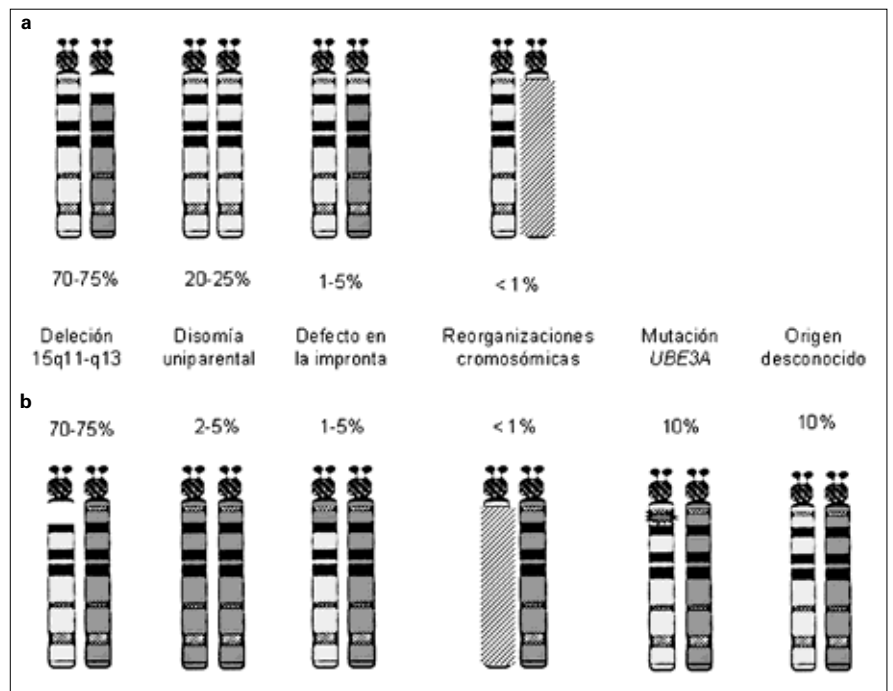


Figura 2. Causas genéticas del síndrome de Prader-Willi (SPW) (a) y del síndrome de Angelman (SA) (b) e incidencia de cada una de las etiologías. Se indica el par de cromosomas 15, y se diferencia el de origen materno (gris claro) y el paterno (gris oscuro). El cromosoma 15, portador de alguna reorganización cromosómica que afecte a la región 15q11-q13, se marca con rayas.

liares, y el riesgo de recurrencia es del 50%, o pueden ser *de novo*. Para el consejo genético en los casos *de novo*, se ha de considerar a la madre como posible portadora de la mutación en la línea germinal [14,43-45]. En los casos familiares las hermanas de la madre portadora se han de considerar posibles portadoras, mientras los hermanos de la madre portadora tendrán descendencia no afectada, pero pueden transmitir la mutación a través de las hijas o silenciosamente a través de sus hijos.

En un 10% de casos de SA se desconoce la causa genética. En ellos no es posible establecer el riesgo de recurrencia ni ofrecer un consejo genético. En los últimos años este porcentaje de casos con diagnóstico clínico de SA sin causa genética establecida ha disminuido como consecuencia del mayor conocimiento del SA. Existen diferentes patologías que se manifiestan con fenotipos similares al SA, como son deleciones terminales de la región 22q13, anomalías causadas por la deficiencia de un único gen como el síndrome de Rett, RM-alfatalasemia, deficiencia del enzima metil tetrahidrofolato reductasa (*MTHFR*) o el síndrome de Gurrieri, y enfermedades complejas como síndrome de Lennox-Gastaut, encefalopatías mitocondriales o autismo [46-51].

El diagnóstico prenatal se recomienda para posteriores embarazos, independientemente de la causa genética y de que el riesgo de recurrencia se considere bajo, ya que se han descrito casos familiares con deleción de la región 15q11-q13 y deleciones del CI que aparentemente eran *de novo* [52-56].

CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO

Síndrome de Prader-Willi

Las diferencias en el fenotipo de los individuos con SPW según el genotipo son poco evidentes, y la mayoría de estudios realizados tienen en cuenta únicamente los dos grupos mayoritarios, es decir, las deleciones y las DUP. En un estudio en 116 pacien-

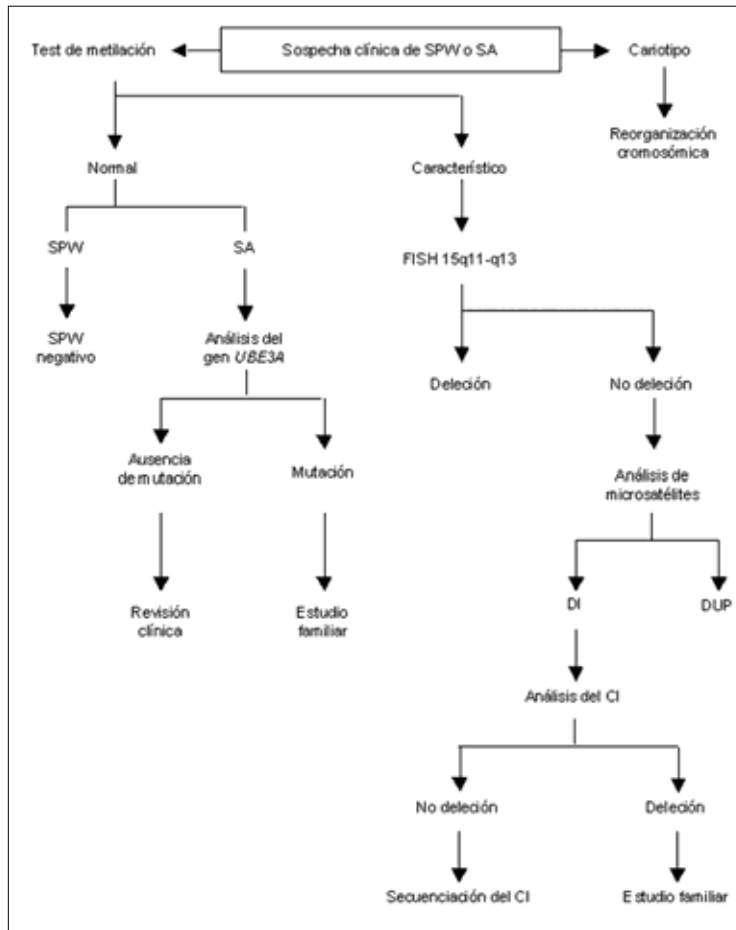


Figura 3. Algoritmo diagnóstico del síndrome de Prader-Willi (SPW) y del síndrome de Angelman (SA).

tes con delección y 51 con DUP, encuentran diferencias significativas entre los dos grupos, respecto a la presencia de hipopigmentación y el peso en el nacimiento [57]. La hipopigmentación se presenta con mayor frecuencia en los individuos con delección, y el peso al nacer es inferior respecto al grupo con DUP. La hipopigmentación es quizás la diferencia más significativa asociada mayoritariamente a pacientes con delección y se debe a la pérdida de una de las copias del gen *OCA2/P* [3,4,58]. El gen *OCA2/P* se encuentra en la región 15q11-q13 y codifica una proteína integral de membrana del melanosoma transportadora de tirosina (precursor de melanina) que se implica en el albinismo oculocutáneo. También se ha descrito un coeficiente intelectual ligeramente más bajo en el grupo con delección respecto al grupo con DUP, y más frecuencia y gravedad de ciertas conductas (rascarse la piel, abandono, agresión, hiperfagia) en individuos con delección [59]. La edad de diagnóstico es significativamente más tardía en los pacientes con DUP [60], hecho que se puede atribuir a un aspecto menos típico en las DUP, ya que no se han observado diferencias entre los dos grupos en la hipotonía neonatal, problemas en la alimentación durante la infancia, obesidad, RM o hipogonadismo [3,58,60].

No se han descrito diferencias en la hiperfagia ni en el hipogonadismo entre los tres grupos (delección, DUP y DI).

Sobre la base de estudios recientes se ha descrito una asociación entre el desarrollo de trastornos psicóticos en edad adolescente-adulta, en casos debidos a DUP o a DI [8-10]. El ori-

gen de esta importante diferencia no se conoce. En los casos que presentan delección entre los puntos de rotura BP1 y BP3, se ha descrito una mayor gravedad de los problemas conductuales y psicológicos respecto a los casos con delección entre los puntos de rotura BP2 y BP3 o DUP [60].

Síndrome de Angelman

Los estudios de correlación fenotipo-genotipo en el SA son extensos y se han descrito diferencias clínicas importantes a tener en cuenta en el establecimiento del valor pronóstico de la enfermedad. Hay una gradación de gravedad en el fenotipo según la causa genética, de manera que una mayor gravedad se asocia a las delecciones, seguida de las mutaciones en el gen *UBE3A* y el SA de causa desconocida, y menor gravedad se asocia a los casos debidos a una DUP o un DI [3,4,14,62,63]. En los últimos años se han descrito casos de DI en mosaico. Estos presentan un amplio intervalo de fenotipos que incluyen desde el característico del SA hasta fenotipos similares al del SPW (*PWS-like*), en el que los individuos afectados presentan obesidad, hipotonía muscular y habilidades para el habla [39-42].

Los casos por delección, en general, son los más graves, ya que presentan una mayor incidencia de crisis de epilepsia, microcefalia, hipopigmentación, más rigidez motora y ausencia de habla. Este fenotipo más grave se cree que es consecuencia de la haploinsuficiencia de genes de la región 15q11-q13. Tal y como se ha descrito en el SPW, la mayor frecuencia de hipopigmentación en los casos con delección se asocia a la pérdida de una de las copias del gen *OCA2/P*.

Los pacientes con DUP o DI completo presentan una menor incidencia de crisis de epilepsia, microcefalia e hipopigmentación y mejor comunicación gestual. Además, muchos de los individuos con DUP son capaces de articular algunas palabras y tienen una apariencia facial menos típica, aunque presentan el fenotipo conductual característico [14,62].

El fenotipo causado por una mutación en el gen *UBE3A* es intermedio entre el que presentan los casos con delección y las DUP. Es característica una mayor incidencia de crisis de epilepsia y microcefalia que en los casos con DUP, no tienen hipopigmentación y muestran mejores habilidades para la comunicación que los casos con delección. En este grupo, la epilepsia podría asociarse a una posible alteración de la función sináptica por la ausencia del producto del gen *UBE3A*, ya que en estos individuos no faltan los genes de receptores de GABA [4]. Se ha descrito una mayor predisposición a desarrollar obesidad en el grupo con mutación en *UBE3A* [63].

ALGORITMO DIAGNÓSTICO

Las correlaciones fenotipo-genotipo permiten establecer un valor pronóstico de los SPW y SA, y se necesita un estudio molecular que permita valorar la etiología de la patología. El conocimiento de la causa genética es imprescindible para poder ofrecer un consejo genético, un pronóstico y un diagnóstico prenatal en posteriores embarazos.

Se necesitan establecer protocolos de diagnóstico genético de fácil desarrollo y de costo-beneficio óptimo, ya que los criterios clínicos que motivan un estudio son bastante amplios. Así,

la hipotonía neonatal es un posible indicador del SPW, mientras que las características clínicas del SA son complejas y comunes a otros síndromes.

Previo al conocimiento del gen causante del SA, la American Society of Human Genetics (ASHG), junto con el American College of Medical Genetics, propusieron diferentes algoritmos de diagnóstico del SPW y el SA [64]. El conocimiento actual de los dos síndromes ha permitido completar el algoritmo y considerar la frecuencia de las diferentes etiologías (Fig. 3). No obstante, el estudio del gen *UBE3A* no forma parte de la rutina diagnóstica del SA en muchos laboratorios y el estudio del CI sólo se realiza en laboratorios de investigación.

CONCLUSIÓN

Considerando que la hipotonía neonatal es un posible indicador del SPW y que las características clínicas del SA son complejas y comunes a otros síndromes, la obtención de resultados genéticos positivos dependerá del estudio clínico exhaustivo de los pacientes. El hecho de existir diferentes causas genéticas que originan ambos síndromes hace necesario profundizar en su estudio para poder realizar correlaciones fenotipo-genotipo que permitan establecer un valor pronóstico, y poder ofrecer un consejo genético y un diagnóstico prenatal en posteriores embarazos.

Por todo ello, se necesitan establecer protocolos de diagnóstico genético de fácil desarrollo y de coste-beneficio óptimo.

BIBLIOGRAFÍA

- Prader A, Labhart A, Willi H. Ein syndrom von adipositas, kleinwuchs, kriptochismus und oligophrenie nach myotoniertem zustand im neugeborenenalter. *Schweiz Med Wochenschr* 1956; 86: 1260-1.
- Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY, et al. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics* 1993; 91: 398-402.
- Cassidy SB, Schwartz S. Prader-Willi and Angelman syndromes. Disorders of genomic imprinting. *Medicine* 1998; 77: 140-51.
- Cassidy SB, Dykens E, Williams CA. Prader-Willi and Angelman syndromes: sister imprinted disorders. *Am J Med Genet* 2000; 97: 136-46.
- Gunay-Aygun M, Schwartz S, Heeger S, O'Riordan MA, Cassidy SB. The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. *Pediatrics* 2001; 108: 92.
- Akefeldt A, Tornhage CJ, Gillberg C. A woman with Prader-Willi syndrome gives birth to a healthy baby girl. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41: 789-90.
- Schulze A, Mogensen H, Hamborg-Petersen B, Græm N, Vesterby A, Østergaard JR, et al. A woman with Prader-Willi syndrome gives birth to a girl with Angelman syndrome/poster. First World Conference of the International Angelman Syndrome Organization (IASO). Tampere, Finlandia; 2000.
- Boer H, Holland A, Whittington J, Butler J, Webb T, Clarke D. Psychotic illness in people with Prader-Willi syndrome due to chromosome 15 maternal uniparental disomy. *Lancet* 2002; 359: 135-6.
- Clarke DJ, Boer H, Whittington J, Holland A, Butler J, Webb T. Prader-Willi syndrome, compulsive and ritualistic behaviours: the first population-based survey. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 358-62.
- 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.
- Angelman H. Puppet children. A report of three cases. *Dev Med Child Neurol* 1965; 7: 681-8.
- Williams CA, Zori RT, Hendrickson J, Stalker H, Marum T, Whidden E, et al. Angelman syndrome. *Curr Probl Pediatr* 1995; 25: 216-31.
- Williams CA, Angelman H, Clayton-Smith J, Driscoll DJ, Hendrickson JE, Knoll JH, et al. Angelman syndrome: consensus for diagnostic criteria. *Am J Med Genet* 1995; 56: 237-8.
- Clayton-Smith J, Laan L. Angelman syndrome: a review of the clinical and genetic aspects. *J Med Genet* 2003; 40: 87-95.
- Williams CA. Neurological aspects of the Angelman syndrome. *Brain Dev* 2005; 27: 88-94.
- Amos-Landgraf JM, Ji Y, Gottlieb W, Depinet T, Wandstrat AE, Cassidy SB, et al. Chromosome breakage in the Prader-Willi and Angelman syndromes involves recombination between large, transcribed repeats at proximal and distal breakpoints. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 370-86.
- Christian SL, Fantes JA, Mewborn SK, Huang B, Ledbetter DH. Large genomic duplicons map to sites of instability in the Prader-Willi/Angelman syndrome chromosome region (15q11-q13). *Hum Mol Genet* 1999; 8: 1025-37.
- Ji Y, Rebert NA, Joslin JM, Higgins MJ, Schultz RA, Nicholls RD. Structure of the highly conserved *HERC2* gene and of multiple partially duplicated paralogs in human. *Genome Res* 2000; 10: 319-29.
- Ji Y, Eichler EE, Schwartz S, Nicholls RD. Structure of chromosomal duplicons and their role in mediating human genomic disorders. *Genome Res* 2000; 10: 597-610.
- Rountree MR, Bachman KE, Baylin SB. DNMT1 binds HDAC2 and a new co-repressor, DMAP1, to form a complex at replication foci. *Nat Genet* 2000; 25: 269-77.
- Aapola U, Liiv I, Peterson P. Imprinting regulator DNMT3L is a transcriptional repressor associated with histone deacetylase activity. *Nucleic Acids Res* 2002; 30: 3602-8.
- Vu TH, Hoffman AR. Imprinting of the Angelman syndrome gene, *UBE3A*, is restricted to brain. *Nat Genet* 1997; 17: 12-3.
- Rougeulle C, Cardoso C, Fontes M, Colleaux L, Lalonde M. An imprinted antisense RNA overlaps *UBE3A* and a second maternally expressed transcript. *Nat Genet* 1998; 17: 15-6.
- Matsuura T, Sutcliffe JS, Fang P, Galjaard RJ, Jiang YH, Benton CS, et al. De novo truncating mutations in *E6-AP* ubiquitin-protein ligase gene (*UBE3A*) in Angelman syndrome. *Nat Genet* 1997; 15: 74-7.
- Kishino T, Lalonde M, Wagstaff J. *UBE3A/E6AP* mutations cause Angelman syndrome. *Nat Genet* 1997; 15: 70-3.
- Malzac P, Webber H, Moncla A, Graham JM, Kukulich M, Williams C, et al. Mutation analysis of *UBE3A* in Angelman syndrome patients. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 1353-60.
- Meguro M, Kashiwagi A, Mitsuya K, Nakao M, Kondo I, Saitoh S, et al. A novel maternally expressed gene, *ATP10C*, encodes a putative aminophospholipid translocase associated with Angelman syndrome. *Nat Genet* 2001; 28: 19-20.
- Herzing LB, Kim SJ, Cook EH Jr, Ledbetter DH. The human aminophospholipid-transporting ATPase gene *ATP10C* maps adjacent to *UBE3A* and exhibits similar imprinted expression. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 1501-5.
- Kobayashi M, Taniura H, Yoshikawa K. Ectopic expression of *neccdin* induces differentiation of mouse neuroblastoma cells. *J Biol Chem* 2002; 277: 42128-35.
- Färber C, Dittrich B, Buiting K, Horsthemke B. The chromosome 15 imprinting center (IC) region has undergone multiple duplication events and contains an upstream exon of *SNRPN* that is deleted in all Angelman syndrome patients with an IC microdeletion. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 337-43.
- Runte M, Huttenhofer A, Gross S, Kieffmann M, Horsthemke B, Buiting K. The IC-SNURF-SNRPN transcript serves as a host for multiple small nucleolar RNA species and as an antisense RNA for *UBE3A*. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 2687-700.
- Runte M, Kroisel PM, Gillesen-Kaesbach G, Varon R, Horn D, Cohen MY, et al. SNURF-SNRPN and *UBE3A* transcript levels in patients with Angelman syndrome. *Hum Genet* 2004; 114: 553-61.
- Färber C, Gross S, Neesen J, Buiting K, Horsthemke B. Identification of a testis-specific gene (*C15orf2*) in the Prader-Willi syndrome region on chromosome 15. *Genomics* 2000; 65: 174-83.
- Buiting K, Saitoh S, Gross S, Dittrich B, Schwartz S, Nicholls RD, et al. Inherited microdeletions in the Angelman and Prader-Willi syndromes define an imprinting centre on human chromosome 15. *Nat Genet* 1995; 9: 395-400.
- Horsthemke B, Dittrich B, Buiting K. Imprinting mutations on human chromosome 15. *Hum Mutat* 1997; 10: 329-37.
- Buiting K, Lich C, Cottrell S, Barnicoat A, Horsthemke B. A 5-kb imprinting center deletion in a family with Angelman syndrome reduces the shortest region of deletion overlap to 880 bp. *Hum Genet* 1999; 105: 665-6.
- Robinson WP, Kuchinka BD, Bernasconi F, Petersen MB, Schulze A, Brondum-Nielsen K, et al. Maternal meiosis I non-disjunction of chromosome 15: dependence of the maternal age effect on level of recombination. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 1011-9.
- Robinson WP, Christian SL, Kuchinka BD, Penaherrera MS, Das S, Schuffenhauer S, et al. Somatic segregation errors predominantly contribute to the gain or loss of a paternal chromosome leading to uniparental disomy for chromosome 15. *Clin Genet* 2000; 57: 349-58.

39. Buiting K, Gross S, Lich C, Gillissen-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.
40. Gillissen-Kaesbach G, Demuth S, Thiele H, Theile U, Lich C, Horsthemke B. A previously unrecognised phenotype characterised by obesity, muscular hypotonia, and ability to speak in patients with Angelman syndrome caused by an imprinting defect. *Eur J Hum Genet* 1999; 7: 638-44.
41. Dupont JM, Le Tessier D, Rabineau D, Cuisset L, Vasseur C, Jeanpierre M, et al. Unexpected Angelman syndrome molecular defect in a girl displaying clinical features of Prader-Willi syndrome. *J Med Genet* 1999; 36: 652-4.
42. Molfetta GA, Felix TM, Riegel M, Ferraz VE, de Pina Neto JM. A further case of a Prader-Willi syndrome phenotype in a patient with Angelman syndrome molecular defect. *Arq Neuropsiquiatr* 2002; 60: 1011-4.
43. Malzac P, Webber H, Moncla A, Graham JM, Kukolich M, Williams C, et al. Mutation analysis of UBE3A in Angelman syndrome patients. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 1353-60.
44. Stalker HJ, Williams CA, Wagstaff J. Genetic counseling in Angelman syndrome: gonadal mosaicism. *Am J Med Genet* 1998; 78: 482.
45. Moncla A, Malzac P, Livet MO, Voelckel MA, Mancini J, Delaroziere JC, et al. Angelman syndrome resulting from UBE3A mutations in 14 patients from eight families: clinical manifestations and genetic counselling. *J Med Genet* 1999; 36: 554-60.
46. Arn PH, Williams CA, Zori RT, Driscoll DJ, Rosenblatt DS. Methylene-tetrahydrofolate reductase deficiency in a patient with phenotypic finding of Angelman syndrome. *Am J Med Genet* 1998; 77: 198-200.
47. Battaglia A, Gurrieri F. Case of apparent Gurrieri syndrome showing molecular findings of Angelman syndrome. *Am J Med Genet* 1999; 82: 100.
48. Williams CA, Lossie A, Driscoll D. Angelman syndrome: mimicking conditions and phenotypes. *Am J Med Genet* 2001; 101: 59-64.
49. Imessaoudene B, Bonnefont JP, Royer G, Cormier-Daire V, Lyonnet S, Lyon G, et al. MECP2 mutation in non-fatal, non-progressive encephalopathy in a male. *J Med Genet* 2001; 38: 171-4.
50. Watson P, Black G, Ramsden S, Barrow M, Super M, Kerr B, et al. Angelman syndrome phenotype associated with mutations in *MECP2*, a gene encoding a methyl CpG binding protein. *J Med Genet* 2001; 38: 224-8.
51. Tao J, Van Esch H, Hagedorn-Greife M, Hoffmann K, Moser B, Raynaud M, et al. Mutations in the X-linked cyclin-dependent kinase-like 5 (*CDKL5/STK9*) gene are associated with severe neurodevelopmental retardation. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 1149-54.
52. Gilbert HL, Buxton JL, Chan CT, McKay T, Cottrell S, Ramsden S, et al. Counselling dilemmas associated with the molecular characterisation of two Angelman syndrome families. *J Med Genet* 1997; 34: 651-5.
53. Saitoh S, Buiting K, Cassidy SB, Conroy JM, Driscoll DJ, Gabriel JM, et al. Clinical spectrum and molecular diagnosis of Angelman and Prader-Willi syndrome patients with an imprinting mutation. *Am J Med Genet* 1997; 68: 195-206.
54. Stalker HJ, Williams CA. Genetic counselling in Angelman syndrome: the challenges of multiple causes. *Am J Med Genet* 1998; 77: 54-9.
55. Kokkonen H, Leisti J. An unexpected recurrence of Angelman syndrome suggestive of maternal germ-line mosaicism of del(15)(q11q13) in a Finnish family. *Hum Genet* 2000; 107: 83-5.
56. Fernández-Novoa MC, Vargas MT, Vizmanos JL, Garnacho C, Martínez JJ, Sanz P, et al. Dos hermanos con síndrome de Prader-Willy por deleición clásica. ¿Es la excepción que confirma la regla? *Rev Neurol* 2001; 32: 935-8.
57. Gillissen-Kaesbach G, Robinson W, Lohmann D, Kaya-Westerloh S, Passarge E, Horsthemke B. Genotype-phenotype correlation in a series of 167 deletion and non-deletion patients with Prader-Willi syndrome. *Hum Genet* 1995; 96: 638-43.
58. Cassidy SB, Forsythe M, Heeger S, Nicholls RD, Schork N, Benn P, et al. Comparison of phenotype between patients with Prader-Willi syndrome due to deletion 15q and uniparental disomy 15. *Am J Med Genet* 1997; 68: 433-40.
59. Dykens EM, Cassidy SB, King BH. Maladaptive behavior differences in Prader-Willi syndrome due to paternal deletion versus maternal uniparental disomy. *Am J Ment Retard* 1999; 104: 67-77.
60. Gunay-Aygun M, Heeger S, Schwartz S, Cassidy SB. Delayed diagnosis in patients with Prader-Willi syndrome due to maternal uniparental disomy 15. *Am J Med Genet* 1997; 71: 106-10.
61. Butler MG, Bittel DC, Kibiryeve N, Talebizadeh Z, Thompson T. Behavioral differences among subjects with Prader-Willi syndrome and type I or type II deletion and maternal disomy. *Pediatrics* 2004; 113: 565-73.
62. Moncla A, Malzac P, Voelckel MA, Auquier P, Girardot L, Mattei MG, et al. Phenotype-genotype correlation in 20 deletion and 20 non-deletion Angelman syndrome patients. *Eur J Hum Genet* 1999; 7: 131-9.
63. Lossie AC, Whitney MM, Amidon D, Dong HJ, Chen P, Theriaque D, et al. Distinct phenotypes distinguish the molecular classes of Angelman syndrome. *J Med Genet* 2001; 38: 834-45.
64. American Society of Human Genetics (ASHG)/American College of Medical Genetics (ACMG) Report. Diagnostic testing for Prader-Willi and Angelman syndromes: report of the ASHC/ACMG test and technology transfer committee. *Am J Hum Genet* 1996; 58: 1085-8.

DEL DIAGNÓSTICO CLÍNICO AL DIAGNÓSTICO GENÉTICO DE LOS SÍNDROMES DE PRADER-WILLI Y ANGELMAN

Resumen. Introducción y desarrollo. *El síndrome de Angelman (SA) se caracteriza por retraso mental (RM) grave, ausencia del lenguaje, ataxia y/o temblores de las extremidades y un fenotipo conductual característico con conducta feliz e hiperactividad. Con frecuencia los pacientes presentan microcefalia y convulsiones. El síndrome de Prader-Willi (SPW) se caracteriza por una hipotonía aguda y dificultades para la alimentación en el período neonatal, y presenta en la infancia un apetito incontrolado que conduce a la obesidad. La mayoría de pacientes presentan algún grado de RM, problemas de comportamiento e hipogonadismo. Ambas patologías están causadas por varios mecanismos genéticos que afectan a la región 15q11-q13 regulada por la impronta genómica, por lo que sólo una de las dos copias de los genes de esta región será funcional según su origen parental. La ausencia física o funcional de genes que se expresan sólo del cromosoma 15 paterno causa el SPW y anomalías genéticas que afectan a la copia materna del gen UBE3A causan el SA. Conclusión. Es importante confirmar el diagnóstico clínico y establecer el mecanismo genético responsable de ambos síndromes, por sus implicaciones pronósticas y para el consejo genético; por ello, es importante elaborar un algoritmo de diagnóstico.* [REV NEUROL 2006; 42 (Supl 1): S61-7]

Palabras clave. Consejo genético. Deleición. Disomía uniparental. Impronta genómica. Síndrome de Angelman. Síndrome de Prader-Willi.

DO DIAGNÓSTICO CLÍNICO AO DIAGNÓSTICO GENÉTICO DOS SÍNDROMAS DE PRADER-WILLI E ANGELMAN

Resumo. Introdução e desenvolvimento. *A síndrome de Angelman (SA) caracteriza-se por atraso mental (AM) grave, ausência da linguagem, ataxia e/ou tremuras das extremidades e um fenotipo condutual característico com conduta feliz e hiperatividade. Com frequência, os doentes apresentam microcefalia e convulsões. A síndrome de Prader-Willi (SPW) caracteriza-se por uma hipotonia aguda e dificuldades para a alimentação no período neonatal, e apresenta na infância um apetite incontrolado que conduz à obesidade. A maioria dos doentes apresenta algum grau de AM, problemas de comportamento e hipogonadismo. Ambas as patologias são causadas por vários mecanismos genéticos que afetam a região 15q11-q13 regulada pela marca genómica, pelo que apenas uma das duas cópias dos genes desta região será funcional segundo a sua origem parental. A ausência física ou funcional de genes que se expressam apenas no cromossoma 15 paterno causa o SPW e anomalías da copia materna do gen UBE3A causan o SA. Conclusão. É importante confirmar o diagnóstico clínico e estabelecer o mecanismo genético responsável por ambas as síndromas, pelas suas implicações prognósticas e para o aconselhamento genético; por isso, é importante elaborar um algoritmo de diagnóstico.* [REV NEUROL 2006; 42 (Supl 1): S61-7]

Palavras chave. Conselho genético. Deleção. Dissomia uniparental. Marca genómica. Síndrome de Angelman. Síndrome de Prader-Willi.