

## Evaluarea clinică și genetică a pacienților cu sindrom Prader Willi

Autor: **Cristina Skrypnyk**

Universitatea Oradea, Facultatea de Medicină și Farmacie, Disciplina de Genetică

- specialist voluntar Asociația Prader Willi din România

Sindromul Prader Willi (PWS) face parte din categoria sindroamelor de contiguitate genică, are o frecvență de 1: 15000 și este cauzat de absența expresiei genelor alele paterne din regiunea 15q11.2-q13.

70% din pacienți au o deleție a cromozomului patern care implică regiunea 15q11.2-q13 și care se poate identifica prin analiză citogenetică moleculară, testul FISH. La 1% din pacienți analiza citogenetică poate detecta un rearanjament cromozomial cu deleția regiunii critice. Mai puțin de 1% din pacienți prezintă un rearanjament cromozomial echilibrat cu punct de ruptură în intervalul 15q11.2-q13 care se poate detecta prin analiză citogenetică și FISH. La 25% din sindromul este cauzat de disomia uniparentală maternă 15. Se cunosc mai multe gene din regiunea amprentată dar cauza precisă a sindromului nu este încă complet elucidată.

### Semne evocatoare

Sindromul Prader Willi are un fenotip particular, anamneza atentă și examinarea clinică detaliată permițând diagnosticarea clinică. Datorită mării variabilități de manifestare și importanței deosebite a unui diagnostic precoce, cunoașterea semnelor evocatoare (tabel 1) și căutarea lor crește rata de depistare precoce a pacienților cu sindrom Prader Willi.

**Tabel nr. 1. Semne evocatoare pentru diagnosticul de sindrom Prader Willi**

- hipotonie severă în perioada de sugar
- dificultăți de alimentare în primele luni de viață
- alimentare excesivă în copilărie
- obezitate dezvoltată gradual
- deficiențe cognitive
- fenotip comportamental particular
- hipogonadism
- statură mică

## Diagnostic

Diagnosticul pozitiv pentru sindromul Prader Willi se face pe baza criteriilor majore și minore, scorul minim de diagnostic fiind **3**- până la vârsta de 3 ani și **5**- de la vârsta de 3 ani la vârsta de adult (tabel 2). Datorită suprapunerii parțiale a fenotipului sindromului Prader Willi cu cel al altor sindroame, diagnosticul diferențial trebuie atent considerat (tabel 3).

**Tabel nr. 3. Diagnosticul diferențial al sindromului Prader Willi**

<b>FENOTIP</b>	<b>SINDROM</b>
hipotonie	Distrofia miotonică congenitală Atrofia musculară spinală Sindrom Angelman Sindrom Rett FRAX
obezitate, retard mintal	Sindrom Rett
hiperfagie, statură mică	Craniofaringiom
retard mintal, obezitate, hipogonadism	Osteodistrofia ereditară Albright Sindrom Laurence Moon Biedl Bardet Sindrom Cohen

**Tabel nr. 2. Scor de diagnostic al sindromului Prader Willi**

<b>CRITERII MAJORE PWS</b>	<b>1 criteriu = 1 punct</b>	<b>Scor</b>
1. Hipotonie neonatală și infantilă, supt dificil		
2. Dificultăți de alimentare, greutate mică		
3. Creștere rapidă și excesivă a greutateii între 1-6 ani		
4. Obezitate centrală în absența terapiei		
5. Dismorfism facial: dolicocefalie în perioada de sugar, îngustarea diametrului bifrontal ochi migdalați, gură mică cu buză superioară subțire, comisuri bucale coborâte <b>cel puțin trei elemente pentru 1 punct</b>		

6. Hipogonadism, dependent de vârstă- oricare din elemente a. hipoplazie genitală - hipoplazie scrotală, criptorhidie, micropenis, testicole mici - absența labiilor mari sau hipoplazia severă a labiilor mici sau hipoplazia severă a clitorisului b. semne pubertare după vârsta de 16 ani - testicole mici, pilozitate sexuală redusă, voce neschimbată - menstruație neregulată sau absentă	
7. Retard global de dezvoltare- la copilul mai mic de 6 ani Retard mintal moderat Dificultăți la învățare - la copilul mai mare	
8. Hiperfagie	
9. Deleție 15q11.2q13 paternă, confirmată FISH UPD maternă, confirmată molecular Alte anomalii ale regiunii critice, confirmate	
<b>Total</b>	

<b>CRITERII MINORE PWS</b>	<b>1 criteriu = 1/2 punct</b>	<b>Scor</b>
1. Scăderea intensității mișcărilor fetale		
2. Letargie infantilă sau plânset slab, corectate cu vârsta		
3. Tulburări comportamentale: accese de furie, reacții violente, atitudine obsesivă tendințe spre argumentare, opoziție, rigiditate, posesivitate, încăpățănare mint, fură  <b>cel puțin cinci elemente pentru 1/2 punct</b>		
4. Tulburări de somn sau sleep apnea		
5. Statură mică pentru vârsta de 15 ani ( în absența terapiei cu hormon de creștere)		
6. Hipopigmentarea părului și a pielii (comparativ cu ceilalți membri ai familiei)		

7. Mâini mici (< p 25) și sau picioare mici (< p 10) ( la copilul de vîrstă mare)	
8. Mâini înguste, în continuarea liniară a cubitusului	
9. Anomalii oculare: esotropie, miopie	
10. Salivă vâscoasă, cruste ale comisurilor bucale	
11. Defecte de articulare a cuvintelor	
12. Skin picking	
<b>Total</b>	

**Pentru diagnosticul pozitiv de sindrom Prader Willi**

0 ani - 3 ani = 5 (cinci) puncte, 4 din criterii majore

3 ani - adult = 8 (opt) puncte, cel puțin 5 din criterii majore

Anomalii asociate: instabilitatea temperaturii corporale în perioada de sugar, scoliză sau cifoză, osteoporoză, insensibilitate dureroasa  
Aptitudini neobișnuite: realizarea mecanică a jocurilor de puzzle

## Diagnostic molecular

Diagnosticul clinic pozitiv trebuie urmat de analiza cariotipului pentru identificarea unei deleții sau a unui rearanjament cromozomial care implică regiunea critică a cromozomului 15. În contextul unui cariotip normal se indică efectuarea testelor genetice moleculare. Pentru fiecare grup de vârstă se definesc criteriile clinice esențiale pentru indicația de efectuare a testelor genetice (tabel 4).

**Tabel nr. 4. Criterii clinice pentru efectuarea testelor moleculare**

0-2 ani	Hipotonie Supt dificil
2-6 ani	Hipotonie, cu istoric de supt dificil Retard de dezvoltare globală
6-12 ani	Istoric de hipotonie cu supt dificil Retard de dezvoltare globală Hiperfagie cu obezitate centrală
13 ani -adult	Deficit cognitiv Retard mintal moderat Hiperfagie cu obezitate centrală Hipogonadism hipotalamic Tulburări comportamentale caracteristice

Evaluarea moleculară a unui pacient diagnosticat clinic cu sindrom Prader Willi (tabel nr. 5) se realizează în etape, individualizat mecanismelor de producere ale sindromului.

99% din pacienții cu sindrom Prader Willi prezintă anomalii ale centrului de amprentare din regiunea critică. Stabilirea diagnosticului prin analiza de metilare ADN trebuie urmată de teste moleculare care să definească tipul de mutație (deleție, UPD maternă, defecte de amprentare) și să permită acordarea unui sfat genetic corect. Delețiile regiunii critice se pot identifica prin testul FISH sau prin analiza PCR cantitativă. UPD maternă se poate identifica prin analiza originii parentale a fiecărui cromozom 15. Defectele de amprentare trebuie luate în considerare la pacienții la care nu s-a identificat o deleție.

Pacienții cu deleții prezintă tabloul clasic al sindromului. Pacienții cu UPD maternă se caracterizează prin absența unui facies particular, IQ mai mare și deficiențe comportamentale moderate.

**Tabel nr. 5. Teste de diagnostic molecular al sindromului Angelman**

Metodă	Anomalie detectată	Frecvența anomaliei	Indicația testului
Analiza de metilare ADN	Metilare anormală	99%	Criteriu clinic
FISH PCR cantitativ	Deleție 15q11.2q13	70%	
Studiu UPD	UPD maternă	25%	
Analiză mutațională a centrului de amprentare	Defect de amprentare	< 5%	

## Management

În perioada de sugar hipotonia se soldează cu supt dificil și retard motor. Tehnici speciale de alăptat, gavajul trebuie adaptate pentru a asigura o nutriție adecvată. Terapia fizică poate îmbunătăți statusul muscular. Criptorhidia se poate rezolva spontan sau necesită intervenție terapeutică hormonală sau chirurgicală. Strabismul necesită corecție oftalmologică.

Terapia cu hormon de crestere induce cert cresterea în înălțime la copii cu sindrom PW. În copilărie, terapia cu hormon 1mg/ m<sup>2</sup> accelerează rata metabolismului bazal și normalizează greutatea. Se recomandă monitorizarea apariției sau accentuării scoliozei. Cu cât terapia se începe mai repede cu atât exacerbară scoliozei, ca efect secundar, este mai redusă. Terapia cu calciu este eficientă pentru prevenirea osteoporozei.

Monitorizarea greutatei, instituirea unei diete și a unui program de exerciții fizice sunt absolut necesare în contextul hiperfagiei care se poate solda cu obezitate.

Majoritatea pacienților cu sindrom PWS se caracterizează printr-un fenotip comportamental de tip autistic, în particular cu deficite ale calității limbajului, comunicării, imaginației și interesului. Deficiențele de vorbire trebuie evaluate iar instituirea unui program educațional îmbunătățește statusul comportamental. După adolescență sunt frecvente psihozele afective recurente, cu debut subacut. Un coeficient de inteligență mai crescut nu înseamnă protecție pentru tulburările pervazive de dezvoltare, disomia uniparentală și mutații în centrul de amprentare reprezentând un risc suplimentar. Tulburările de comportament se pot accentua la pubertate, terapia cu inhibitori de serotonină fiind necesară. Tulburările de somn pot beneficia de terapie medicamentoasă.

La vârsta adultă obezitatea este elementul principal al morbidității fiind răspunzătoare de deficiențele cardio-pulmonare, diabetul zaharat tip II, tromboflebite, edeme cronice. Evitarea obezității prin dietă, exerciții și programe instituite precoce în prima copilărie se soldează cu o longevitate normală. Hiperfagia nu poate fi controlată medicamentos. Manifestările psihotice maniaco depresive pot apărea la adult și necesită evaluare și terapie psihiatrică

### Sfat genetic

Părinții pacientului cu sindrom PWS sunt sănătoși. Riscul de recurență depinde de mecanismul cauzal al sindromului (tabel 6).

Majoritatea indivizilor afectați nu se reproduc, dar riscul pentru un copil afectat depinde de cauza afectării parentale și de sexul părintelui afectat. În cazul deleției, riscul de recurență este de 50% pentru sindrom Prader Willi dacă tatăl este afectat și 50% pentru sindrom Angelman dacă mama este afectată. În cazul UPD maternă există riscul teoretic pentru trisomie 15, sindrom Prader Willi dacă mama este afectată și sindrom Angelman dacă tatăl este afectat. Pacientul cu sindrom PWS prin mutații ale centrului de amprentare are un risc teoretic de 50% de a avea un copil afectat.

Identificarea unei mutații a centrului de amprentare sau a unei translocării la pacient și unul din părinți trebuie urmată de oferirea opțiunii pentru testare și sfat genetic și fraților părintelui purtător.

**Tabel nr. 6. Riscul de recurență în sindromul PWS**

Mecanism genetic	Frecvență	Risc de recurență
Deleție 15q11.2q13	70%	<1%
UPD maternă	25%	<1%
Defecte de amprentare	5%	50%
Translocție cromozomială echilibrată cu implicarea regiunii critice		<1%

Diagnosticul prenatal este posibil pentru toate defectele cauzale dar trebuie considerat doar după confirmarea moleculară a cazului index și acordarea sfatului genetic privind riscul de recurență. Diagnosticul prenatal se indică pentru cuplul cu un copil afectat prin defecte de amprentare datorită riscului crescut de recurență. În cazul translocțiilor echilibrate cu punct de ruptură în regiunea critică, diagnosticul prenatal pentru cuplul cu un copil afectat este relevant, considerând riscul teoretic de recurență de 25%.

Suspiciunea de deleție 15q secundar analizei citogenetice prenatale trebuie urmată de testul FISH și de testul molecular pentru analiza originii parentale a cromozomului implicat.

Trisomia 15 sau trisomia 15 în mozaic identificate prin punctia vilozitatilor coriale și evaluate ulterior cu cariotip normal prin amniocenteză ridică riscul UPD matern sau patern prin pierderea unui cromozom 15. În acest caz sunt necesare teste privind originea parentală a celor doi cromozomi 15. Identificarea unui marker 15, a unui cromozom dicentric 15 sau a unei translocatii care implică cromozomul 15 pot fi predictive pentru o deleție sau UPD și necesită FISH și identificarea originii parentale.

Abrevieri: PWS- sindrom Prader-Willi; FISH- fluorescent in situ hybridisation; PCR- polimerase chain reaction; UPD- disomie uniparentală; GH- growth hormone

## Bibliografie

1. Brice JA . Behavioral and psychotropic interventions in persons with Prader-Willi syndrome. *Endocrinologist* 2000, 10:27S-30S.
2. Buiting K, Dittrich B, Gross S, Lich C, Farber C, Buchholz T, Smith E, Reis A, Burger J, Nothen MM, Barth-Witte U, 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* 1998, 63:170-80.
3. Butler JV, Whittington JE, Holland AJ, Boer H, Clarke D, Webb T. Prevalence of, and risk factors for, physical ill-health in people with Prader-Willi syndrome: a population-based study. *Dev Med Child Neurol* 2002, 44:248-55. .
4. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB. Benefits of long-term GH therapy in Prader-Willi syndrome: a 4-year study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87:1581-5.
5. Cassidy SB, Devi A, Mukaida C. Aging in Prader-Willi syndrome: 22 patients over age 30 years. *Proc Greenwood Genet Center* 1994, 13:102-3.
6. Cassidy SB, Devi A, Mukaida C. Aging in Prader-Willi syndrome: 22 patients over age 30 years. *Proc Greenwood Genet Center* 1994, 13:102-3.
7. Descheemaeker MJ, Govers V, Vermeulen P, Fryns JP. Pervasive developmental disorders in Prader-Willi syndrome: the Leuven experience in 59 subjects and controls. *Am J Med Genet A*. 2006 Jun 1;140(11):1136-42.
8. Eiholzer U, l'Allemand D, van der Sluis I, Steinert H, Gasser T, Ellis K. Body composition abnormalities in children with Prader-Willi syndrome and long-term effects of growth hormone therapy. *Horm Res* 2000, 53:200-6.
9. Einfeld SL, Kavanagh SJ, Smith A, Evans EJ, Tonge BJ, Taffe J. Mortality in Prader-Willi syndrome. *Am J Ment Retard*. 2006 May;111(3):193-8.
10. Gillissen-Kaesbach G, Gross S, Kaya-Westerloh S, Passarge E, Horsthemke B. DNA methylation based testing of 450 patients suspected of having Prader-Willi syndrome. *J Med Genet* 1995, 32:88-92.
11. Gilmour J, Skuse D, Pembrey M. Hyperphagic short stature and Prader-Willi syndrome: a comparison of behavioural phenotypes, genotypes and indices of stress. *Br J Psychiatry* 2001, 179:129-37.
12. Glenn CC, Porter KA, Jong MT, Nicholls RD, Driscoll DJ . Functional imprinting and epigenetic modification of the human SNRPN gene. *Hum Mol Genet* 1993, 2:2001-5.
13. Hertz G, Cataletto M, Feinsilver SH, Angulo M. Developmental trends of sleep-disordered breathing in Prader-Willi syndrome: the role of obesity. *Am J Med Genet* 1995, 56:188-90.
14. <http://www.geneclinics.org/>= Gene tests
15. <http://www.isn.net/~jypsy/prader.htm>= Prader-Willi Syndrome - Diagnostic Criteria, Links and Books 210
16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM>
17. Ledbetter DH and Engel E. Uniparental disomy in humans: development of an imprinting map and its implications for prenatal diagnosis. *Hum Mol Genet* 4 1995, Spec No:1757-64.

18. Miller SP, Riley P, Shevell MI. The neonatal presentation of Prader-Willi syndrome revisited. *J Pediatr* 1999, 134:226-8.
19. Nagai T, Obata K, Ogata T, Murakami N, Katada Y, Yoshino A, Sakazume S, Tomita Y, Sakuta R, Niikawa N. Growth hormone therapy and scoliosis in patients with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A*. 2006 Jun 12.
20. Ohta T, Gray TA, Rogan PK, Buiting K, Gabriel JM, Saitoh S, Muralidhar B, Bilienska B, Krajewska-Walasek M, Driscoll DJ, Horsthemke B, Butler MG, Nicholls RD. Imprinting-mutation mechanisms in Prader-Willi syndrome. *Am J Hum Genet* 1999, 64:397-413.
21. Richer LP, Shevell MI, Miller SP. Diagnostic profile of neonatal hypotonia: an 11-year study. *Pediatr Neurol* 2001, 25:32-7.
22. Roberts SE and Thomas NS. A quantitative polymerase chain reaction method for determining copy number within the Prader-Willi/Angelman syndrome critical region. *Clin Genet* 2003, 64:76-8.
23. Roof E, Stone W, MacLean W, Feurer ID, Thompson T, Butler MG. Intellectual characteristics of Prader-Willi syndrome: comparison of genetic subtypes. *J Intellect Disabil Res* 2000, 44 (Pt 1):25-30.
24. Saitoh S, Buiting K, Cassidy SB, Conroy JM, Driscoll DJ, Gabriel JM, Gillessen-Kaesbach G, Glenn CC, Greenswag LR, Horsthemke B, Kondo I, Kuwajima K, Niikawa N, Rogan PK, Schwartz S, Seip J, Williams CA, Nicholls RD. Clinical spectrum and molecular diagnosis of Angelman and Prader-Willi syndrome patients with an imprinting mutation. *Am J Med Genet* 1997, 68:195-206.
25. Verhoeven WM, Tuinier S. Prader-Willi syndrome: atypical psychoses and motor dysfunctions. *Int Rev Neurobiol*. 2006;72:119-30.