

Síndromes Prader-Willi y Angelman: serie de casos diagnosticados mediante la técnica de MS-MLPA

Caso clínico
Vol. 59
Núm. 2

Prader-Willi and Angelman syndromes:
case series diagnosed by MS-MLPA assay

Izabel Maryalexandra Rios-Flores^{1a}, Lucina Bobadilla-Morales^{2b}, Christian Peña-Padilla^{1c}, Alfredo Corona-Rivera^{2d}, Elizabeth Acosta-Fernández^{1e}, Jennifer Santana-Hernández^{2f}, Sinhue Alejandro Brukman-Jiménez^{2g}, Jorge Román Corona-Rivera^{3h}

Resumen

Introducción: el síndrome Prader-Willi (SPW) y el síndrome de Angelman (SA) son trastornos del neurodesarrollo producidos por deleciones o defectos de metilación que producen pérdida de expresión en los genes improntados de la región 15q11-q13, mismos que pueden ser evaluados por diferentes técnicas citogenómicas y moleculares. Presentamos una serie de pacientes con SPW y SA en los que se identificó el tipo de defecto de la región 15q11-q13 mediante la técnica de MS-MLPA.

Casos clínicos: estudiamos cuatro pacientes con diagnóstico clínico de SPW y uno con SA, evaluados en lo posible con cariotipo, FISH y todos con ensayo MS-MLPA para la región 15q11-q13. En los pacientes con SPW, la hipotonía neonatal fue el motivo principal de consulta. En tres de ellos se identificó deleción de 15q11-q13 por MS-MLPA, confirmada por FISH, y en uno el patrón de metilación anormal fue compatible con una disomía uniparental materna. El paciente con SA presentó un cuadro típico y también se identificó una deleción en 15q11-q13 por MS-MLPA, confirmada por FISH.

Conclusiones: confirmamos que el uso de la técnica de MS-MLPA para la región 15q11-q13 mostró ser de gran utilidad para identificar los mecanismos genómicos y epigenéticos implicados en el SPW y el SA.

Abstract

Background: Prader Willi syndrome (PWS) and Angelman syndrome (AS) are neurodevelopmental disorders caused by deletions or methylation defects, making a loss of expression of imprinted genes located in the 15q11-q13 region, and these can be assessed by different cytogenomic and molecular techniques. We report a case series of patients with PWS and AS evaluated through the MS-MLPA assay.

Clinical cases: We studied four patients with a clinical diagnosis of PWS and another with AS, evaluated as far as possible with karyotype and FISH, and with MS-MLPA assay for the 15q11-q13 region in all cases. In patients with PWS, neonatal hypotonia was the main reason for consultation and in three of them we identified a deletion of 15q11-q13 by MS-MLPA, also confirmed by FISH; and in the other one, an abnormal methylation pattern consistent with a maternal uniparental disomy. The patient with AS presented with a typical picture which led to the identification of a deletion in 15q11-q13 by MS-MLPA, also confirmed by FISH.

Conclusions: The use of the MS-MLPA assay for the 15q11-q13 region was very useful for the diagnosis and identification of the genomic and epigenetic defects involved in either PWS and AS.

¹Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca", División de Pediatría, Servicio de Genética. Guadalajara, Jalisco, México

²Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca", División de Auxiliares de Diagnóstico y Paramédicos, Unidad de Citogenética. Guadalajara, Jalisco, México

³Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Departamento de Biología Molecular y Genómica, Instituto de Genética Humana "Dr. Enrique Corona-Rivera". Guadalajara, Jalisco, México

ORCID: 0000-0002-2847-1029^a, 0000-0002-7035-7924^b, 0000-0003-2263-8307^c, 0000-0003-2504-8847^d, 0000-0002-6167-9630^e, 0000-0003-4741-6866^f, 0000-0002-2715-7003^g, 0000-0002-4626-148X^h

Palabras clave

Hibridación Fluorescente in Situ
Cariotipo
Síndrome de Prader-Willi
Síndrome de Angelman
Región 15q11-q13
MS-MLPA

Keywords

In Situ Hybridization, Fluorescence
Karyotype
Prader-Willi Syndrome
Angelman Syndrome
15q11-q13 Region
MS-MLPA

Fecha de recibido: 18/01/2021

Fecha de aceptado: 20/02/2021



Comunicación con:
Jorge Román Corona Rivera



Teléfono:
33 3617 8738



Correo electrónico:
rocorona@cucs.udg.mx

Introducción

El síndrome Prader-Willi (SPW) y el síndrome de Angelman (SA) son entidades asociadas a un neurodesarrollo anormal. El SPW (MIM 176270) fue el primer síndrome descrito en el humano relacionado con defectos de impronta.¹ Su incidencia es de 1:10 000-1:30 000 nacimientos² y se caracteriza inicialmente por hipotonía y problemas de alimentación, seguidos de hiperfagia que progresa a obesidad mórbida, problemas respiratorios y cardíacos, de los cuales estos últimos son la principal causa de fallecimiento.^{2,3} Además, las personas que lo padecen presentan discapacidad intelectual y un comportamiento distintivo que incluye rabieta excesivas, testarudez y trastorno obsesivo compulsivo.² Por otro lado, el SA (MIM 105830), descrito originalmente como *happy puppet syndrome*, tiene una incidencia de 1:15 000-1:24 000 nacimientos⁴ y se caracteriza por discapacidad intelectual, risa paroxística no provocada, epilepsia, electroencefalograma característico, ataxia, problemas de movilidad y dismorfias faciales sutiles.⁵ Su sobrevida es normal, aunque puede afectarse según la severidad de las convulsiones.^{4,5,6} El SPW y el SA son causados más frecuentemente por deleciones de la región 15q11-q13, o por una disomía uniparental (DUP).⁷ La deleción de la región 15q11 en el cromosoma 15 paterno o la DUP materna (es decir, el par de cromosomas 15, o ambas regiones 15q11-q13 de origen materno) resultan en SPW, mientras que la deleción de 15q11-q13 en el cromosoma 15 materno, o la DUP paterna (es decir, el par de cromosomas 15 o ambas regiones 15q11-q13 de origen paterno) producen SA.^{4,7} Las modificaciones epigenéticas en la región improntada del SPW que silencian genes de expresión paterna también causan SPW (por ejemplo, *MKRN3*, *MAGEL2*, *NDN*, *PWRN1*, *C15orf2*, *SNURF-SNRPN*, *snoRNA* y otros); en cambio, la ausencia de expresión de genes de esta región que son de impronta materna resultan en SA (ejemplo, *UBE3A*, *ATP10C*).^{5,8}

La técnica de MLPA (del inglés, *multiplex ligation-dependent probe amplification*) es una variante de PCR (del inglés, *polymerase chain reaction*) basada en una reacción de unión-ligación de sondas con la zona homóloga de interés, en la que solo las sondas hibridadas son ligadas, amplificadas y posteriormente evaluadas mediante un análisis de fragmentos en el que se aprovecha la diferencia de tamaño de cada una de las sondas. Detecta deleciones o duplicaciones en las secuencias de interés con una alta especificidad.⁹ Para el SPW y el SA,¹⁰ la variante MS-MLPA evalúa, además de lo anterior, cinco sondas MLPA específicas de metilación que contienen dianas para la enzima de restricción sensible a metilación *HhaI*. Cuando estas sondas se unen a zonas no metiladas, los híbridos que se generan son digeridos con *HhaI* y las sondas digeridas no podrán ser amplificadas por la PCR, ni mostrarán señal en la electroforesis capilar. Por el contrario, si el ADN de la muestra está metilado, los grupos metilo protegen contra la digestión de *HhaI* y se generará una señal en la electroforesis.^{9,10}

El cuadro I presenta los métodos moleculares actualmente disponibles para el diagnóstico del SPW y el SA, así como los defectos genómicos y epigenéticos que estos identifican. Notablemente, la MS-MLPA permite establecer el diagnóstico de > 99% de los casos SPW y de > 80% de SA, pero además identifica si el mecanismo implicado fue una deleción, DUP, o un defecto de impronta (DI) de la región 15q11-q13, e incluso, deleciones del centro de impronta (CI).^{5,8} El análisis de metilación por PCR (mPCR, por sus siglas en inglés),^{2,4,5,8} aunque igual de eficiente, tiene la desventaja de que no identifica el mecanismo causal. La MS-MLPA tiene relativamente poco tiempo de uso en México, en comparación con la hibridación *in situ* fluorescente (FISH, por sus siglas en inglés) o la mPCR.^{11,12} En el presente trabajo presentamos nuestra experiencia con una serie de pacientes que cumplieron con los criterios clínicos

Cuadro I Métodos diagnósticos disponibles y mecanismos implicados para el síndrome de Prader-Willi y el síndrome de Angelman*

Métodos moleculares	Mecanismo detectado	Prader-Willi	Angelman
MS-MLPA	del, DUP, DI	> 99%	~80%
Análisis de metilación por PCR	del, DUP, DI	> 99%	~80%
Hibridación <i>in situ</i> fluorescente	del	65-75%	~68%
Microarreglos cromosómicos	del	65-75%	~68%
Microarreglos de SNP/SNV	del, algunos por DUP	80-90%	~80%
Análisis de polimorfismos del DNA	DUP y DI	20-30%	~7%
Análisis de secuenciación de CI del SPW	DI, del, CI	< 1%	NA
Análisis de deleción del CI del SA	del	NA	~3%
Secuenciación del gen <i>UBE3A</i>	Variaciones puntuales	NA	~11%
Análisis de <i>UBE3A</i> para del/dup	del, dup	NA	Desconocido

*Modificada de Dagli et al.⁵ y Driscoll et al.⁸

MS-MLPA: amplificación de sondas dependiente de ligación múltiple; PCR: reacción en cadena de la polimerasa de ADN; del: deleción; dup: duplicación; DUP: disomía uniparental; DI: defectos de impronta; SNP: polimorfismos o variaciones (SNV) de un solo nucleótido; CI: centro de impronta; SA: síndrome Angelman; NA: no se aplica

para el diagnóstico de SPW y SA,^{13,14} atendidos durante el periodo 2015-2020 en el Servicio de Genética del Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca” (Guadalajara, México), en los que se evaluó la región 15q11 mediante la técnica de MS-MLPA.

Casos clínicos

Paciente 1 (SPW)

Paciente del sexo femenino, producto de tercera gesta de padres no consanguíneos, ambos de 34 años de edad. Nació vía abdominal a las 39 semanas por presentación de cara, Apgar de 9, peso al nacimiento de 2420 g (P3) y talla de 52 cm (P97). Fue hospitalizada por 26 días por hipotonía; inicialmente, se apreciaron fasciculaciones linguales y reflejos osteotendinosos (ROT) disminuidos, sin un aspecto facial característico. A los cuatro meses se identificó estrechamiento bitemporal y fisuras palpebrales hacia arriba y almendradas de apariencia. A los 14 meses tuvo peso de 8620 g (0 DE), talla de 77 cm (-0.9 DE) y perímetro cefálico (PC) de 42 cm (-3.3 DE), y se observó hipotonía axial y ROT aumentados en extremidades inferiores. La paciente se hospitalizó en tres ocasiones por neumonía y dificultad para la alimentación, por lo que requirió uso de sonda orogástrica (SOG) hasta los 17 meses. La electromiografía al mes de edad reportó un patrón neuropático. La PCR para los genes *SMN1* y *SMN2* fue negativa para delección. La resonancia magnética (RMN) de cerebro, el tamiz metabólico, el lactato y el amonio fueron normales o negativos. La evaluación de los criterios de Holm¹³ para el SPW se presenta en el cuadro II. El FISH identificó una delección la región 15q11-q13 (figura 1a), caracterizada como de tipo 1 por MS-MLPA (figura 2a), cuyo análisis de metilación mostró la presencia solo del alelo materno (metilado), indicativo de la ausencia de los alelos paternos (figura 2b).

Paciente 2 (SPW)

Paciente de sexo masculino, producto de cuarta gesta de madre de 33 años y padre de 30 años, ambos sanos y no consanguíneos. Nació a las 34 semanas de gestación por ruptura prematura de membranas. Apgar de 8, peso de 1440 g (< P3). Al nacimiento se observó hipotonía axial y apendicular, ROT disminuidos y criptorquidia bilateral; requirió SOG para su alimentación y oxígeno suplementario por cuatro meses. A los 17 meses tuvo peso de 10.6 kg (0 DE), talla de 73 cm (-3.0 DE) y PC 44.8 cm (-2.5 DE); además del aumento de peso, se notaron rabiets y pellizcos frecuentes a sí mismo y a otras personas. La RMN de cráneo con ventriculomegalia, hipoplasia de cuerpo calloso

y *cavum septum vergae*. El ultrasonido (USG) testicular reportó ambos testículos en canal inguinal. La mecánica de la deglución y los potenciales evocados auditivos fueron normales. La MLPA para atrofia muscular espinal fue negativa. La evaluación de los criterios de Holm¹³ para el SPW se presenta en el cuadro II. El FISH (figura 1b) y la MS-MLPA (figura 2c) fueron consistentes con la presencia de dos copias de la región 15q11-q13. El análisis de metilación mostró ambos alelos metilados (figura 2d) y esto, junto con la ausencia de delección de 15q11-q13, fue consistente con una DUP materna.

Paciente 3 (SPW)

Paciente del sexo femenino, la cual fue producto de la quinta gesta de madre de 35 años y padre de 23 años, ambos sanos y no consanguíneos. Nació vía abdominal por presentación pélvica. Apgar 8 y 9, a los 1 y 5 minutos, respectivamente. Peso al nacimiento de 2630 g (P25), talla de 45.6 cm (P25) y PC de 35.6 cm (P90). Se notó hipotonía y dolicocefalia, sin ningún otro rasgo distintivo. Fue hospitalizada en dos ocasiones por hipotonía y neumonía, y requirió uso de SOG para la alimentación. Falleció a los siete meses por fallo respiratorio y sepsis. La RMN de cráneo presentó atrofia cortical, valles silvianos prominentes e hipoplasia de cuerpo calloso. La mecánica de deglución demostró succión lenta y débil. La evaluación de los criterios de Holm¹³ para el SPW se presenta en el cuadro II. La MS-MLPA fue consistente con una delección tipo 2 (figura 2e) y el análisis de metilación mostró la presencia solo del alelo materno (metilado), indicativo de ausencia de los alelos paternos (figura 2f).

Paciente 4 (SPW)

Paciente del sexo femenino, producto de la primera gesta de madre de 36 años con diabetes tipo 2 desde un año antes del embarazo, tratada con insulina, y padre de 37 años, no consanguíneos. Nació por cesárea a las 36.3 semanas con un peso de 3415 g (P90), talla de 52 cm (> P97) y PC de 35 cm (P90). Al nacimiento presentó hipotonía y deglución anormal que requirió SOG. A los dos meses tuvo un peso de 4575 g (-0.6 DE), talla de 57.2 cm (0.2 DE) y PC de 38.3 cm (-0.2 DE), hipotonía central, estrechez bitemporal y fisuras almendradas. Al año de edad tuvo aumento de peso en comparación con la talla y comenzó apenas su sostén cefálico. La TAC de cráneo presentó hipoplasia de cuerpo calloso, *cavum septum pellucidum* y colpocefalia. El ecocardiograma mostró comunicación interauricular tipo foramen oval. La evaluación de los criterios de Holm¹³ para el SPW se presenta en el cuadro II. El FISH identificó una delección de la región 15q11-q13 (figura 1c), caracterizada por MS-MLPA como de tipo 2 (no mostrado, similar a 2e).

Cuadro II Hallazgos clínico-genéticos en los pacientes con síndrome Prader-Willi

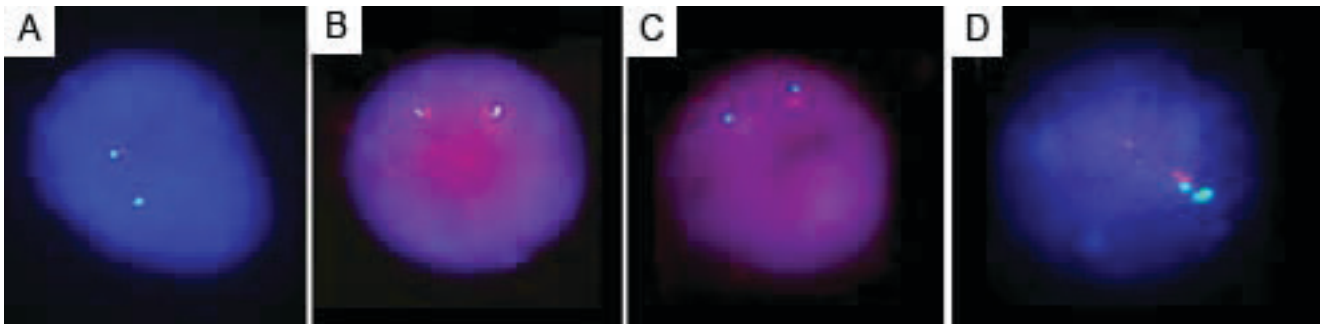
Características	Paciente			
	1	2	3	4
Sexo	Femenino	Masculino	Femenino	Femenino
Edad a la primera evaluación	Nacimiento	Nacimiento	Nacimiento	Nacimiento
Motivo de consulta	Hipotonía	Hipotonía	Hipotonía	Hipotonía
Edad al diagnóstico (meses)	8	6	3	4
Edad última consulta (meses)	24	17	7	18
<i>Criterios diagnósticos mayores*</i>				
Hipotonía neonatal	Mixta/succión pobre	Mixta/succión pobre	Central/succión pobre	Central/succión pobre
Problemas de alimentación	+/falta de medro	+/falta de medro	+/falta de medro	+/falta de medro
Aumento de peso entre 1-6 años	-	+/hiperfagia	-	+/hiperfagia
Dismorfia facial característica	+	+	+	+
Estrechez bitemporal	+	+	+	+
Ojos almendrados	+	+	-	+
Fisuras oblicuas hacia arriba	+	+	-	-
Labio superior delgado	-	+	+	-
Comisura labial hacia abajo	+	+	-	+
Retraso puberal/micropene	No aplica	No aplica/+	No aplica	No aplica
Retraso global del desarrollo	+	+	+	+
<i>Criterios diagnósticos menores*</i>				
Hipomotilidad fetal	+/letargia infantil	+/letargia infantil	+/letargia infantil	-/letargia infantil
Talla baja	-	+	+	-
Apnea del sueño	-	-	+	-
Comportamiento típico	No aplica	-	No aplica	-
Hipopigmentación	-†	-	-†	-†
Manos y pies pequeños	-	+	+	+
Mano estrecha/borde ulnar recto	-	-	-	+
Esotropía/miopía	+/-	-/-	-/-	-/-
Pellizcos en piel	-	+	-	-
Total de criterios mayores*	4	6	4	5
Total de criterios menores*	2	4	4	3
Puntaje total*	6	10	8	8
<i>Estudios de la región 15q11-q13</i>				
Cariotipo	46,XX	46,XY	No se realizó	No se realizó
FISH	nuc ish (D15Z1) x2,(D15S11)x1	nuc ish (D15Z1) x2,(D15S11)x2	No se realizó	nuc ish (D15Z1) x2,(D15S11)x1
Ensayo de MS-MLPA				
Sin digestión con <i>HhaI</i>	rsa 15q11.2(MLPA ME028)x1	rsa 15q11.2(MLPA ME028)x2	rsa 15q11.2(MLPA ME028)x1	rsa 15q11.2(MLPA ME028)x1
Número de copias (NC)	1 (M_)	2 (MM)	1 (M_)	1 (M_)
Relación de NC	0.58	1.03	0.6	0.59
Porcentaje de metilación	100%	100%	100%	No exitoso
Relación NC postdigestión <i>HhaI</i>	0.94	0.99	1.11	No exitoso
Mecanismo causal	Deleción tipo 1	DUP materna	Deleción tipo 2	Deleción tipo 2

*Criterios de Holm revisados para síndrome Prader-Willi¹³

†Relativa con respecto a su familia

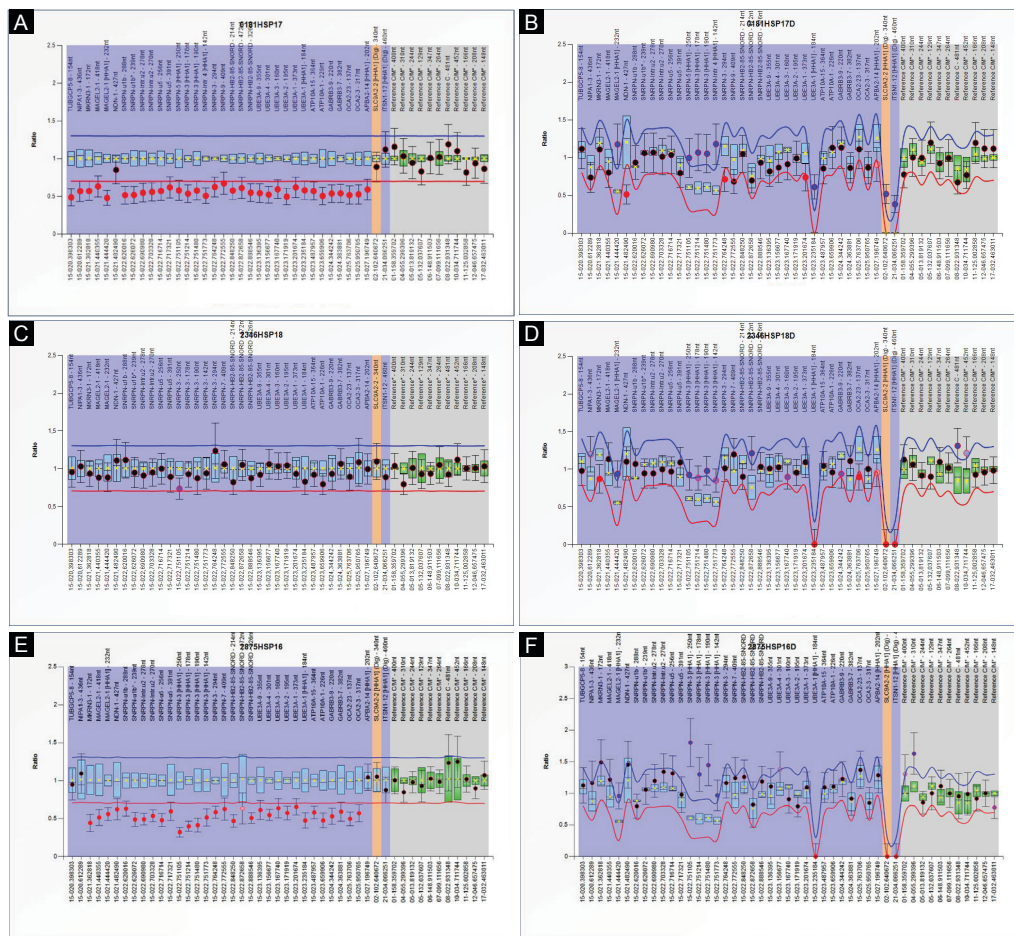
FISH: hibridación fluorescente in situ fluorescente; MS-MLPA: amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples específicos de metilación, SALSA® ME028-C1; copia materna presente: (M); copia paterna presente: (P); copia M o P ausente: (_); DUP: disomía uniparental

Figura 1 FISH de células interfásicas utilizando la sonda LSI D15S11 espectro naranja/Vysis CEP 15(D15Z1) (ASR), espectro verde (Abbott Laboratories, Illinois, USA)



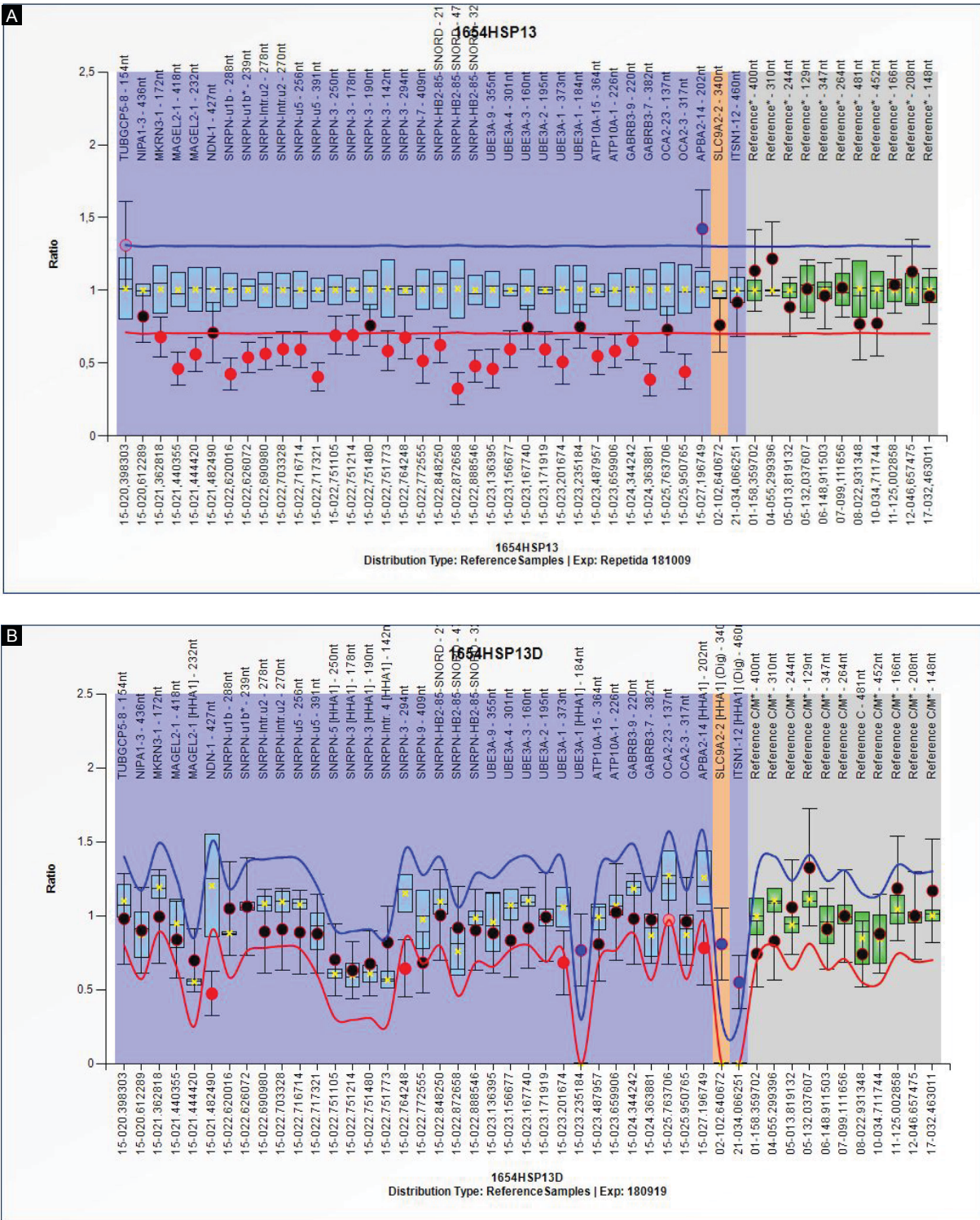
Se muestra delección de la región 15q11-q13 en los pacientes 1 (a) y 4 (c) con síndrome Prader-Willi (una señal roja, dos señales verdes), ausente en el paciente 2 (b), ya que mostró dos señales rojas y dos verdes. En el paciente 5 con síndrome de Angelman se observó la misma delección (d)

Figura 2 MS-MLPA SALSA probemix ME028-C1 Prader-Willi/Angelman® para la región 15q11-q13 (MRC-Holland, Amsterdam, The Netherlands) en los pacientes con síndrome Prader-Willi



En la evaluación del número de copias (a, c, e), el paciente 1 (a), mostró delección tipo 1 (los círculos rojos muestran 50% de dosis génica de BP1 a BP3) y el paciente 3 (e), una delección tipo 2 (los círculos rojos muestran 50% de dosis génica de BP2 a BP3); no se observó delección en el paciente 2 (c). El análisis de metilación postdigestión del sitio HhaI (b, d, f), mostró 100% de metilación en los pacientes 1 (b) y 3 (f), indicativa de que están presentes solo los alelos maternos (círculos azules). En el paciente 2 (d), la presencia de metilación en ambos alelos (círculos azules), junto a la ausencia de delección, es indicativa de una disomía uniparental materna

Figura 3 MS-MLPA del paciente 5 con síndrome de Angelman



En este paciente, la delección de la región 15q11-q13 se clasificó como tipo 1 (a), ya que abarcó de BP1 a BP3 (círculos rojos). Su análisis de metilación postdigestión del sitio HhaI (b) mostró un patrón consistente con presencia de un solo alelo, el cual no se encuentra metilado

Paciente 5 (SA)

Paciente del sexo masculino, valorado al año de edad por retraso del desarrollo psicomotor y epilepsia. Fue producto de primera gesta de madre de 26 años y padre de 24 años. Nació a término vía abdominal por oligohidramnios con peso de 2100 g (< P3) y talla de 48 cm (P50). Al nacimiento con presencia de dientes natales, hipotonía y crisis convulsivas atribuidas a hipoglucemia. Presentó reflujo gastroesofágico y constipación que requirieron manejo médico durante la infancia. Se notó la presencia de comportamiento alegre, fascinación por el agua y autoagresión. A los cuatro años tuvo peso de 14 kg (-2.0 desviación estándar [DE]), talla: 97 cm (-1.5 cm DE), PC de 45 cm (-2.4 DE), occipucio plano, estrabismo, boca ancha, babeo frecuente, movimientos masticatorios repetitivos y sonrisa fácil; no presentó lenguaje, logró solamente marcha asistida y requirió uso de silla de ruedas desde los nueve años. Recibió tratamiento con levetiracetam, topiramato y valproato. El electroencefalograma (EEG) fue anormal con polipuntas y potenciales auditivos con hipocausia leve. La RMN de cerebro fue normal. La presencia de las características diagnósticas propuestas por Williams *et al.*¹⁴ sustentó el diagnóstico clínico de SA. El FISH identificó una deleción la región 15q11-q13 (figura 1d), caracterizada por MS-MLPA como de tipo 1 (figura 3a), cuyo análisis de metilación mostró un patrón consistente con la presencia de un solo alelo, el cual no se encontraba metilado (figura 3b).

Discusión

Confirmamos la utilidad de la técnica de MS-MLPA para identificación de los defectos genómicos y epigenéticos en los pacientes con diagnóstico clínico de SPW y SA, mismos que fueron confirmados por FISH (cuadro II y figuras 1-3). Aunque fue normal en nuestros casos, realizar cariotipo en estos pacientes sigue siendo importante, ya que permite la identificación de rearrreglos estructurales que involucren a la región 15q11-q13.^{2,5,15} Si bien nuestra cohorte fue pequeña, es representativa del periodo de tiempo evaluado para una consulta de genética de un hospital de tercer nivel.

En nuestros pacientes con SPW, la MS-MLPA identificó de forma confiable la presencia de deleción 15q11-13 (pacientes 1, 3, 4), así como de alteraciones de la metilación (DUP materna en el paciente 2). Aunque incipientemente utilizada en nuestro medio, la MS-MLPA está recomendada como método diagnóstico de elección para el SPW según las últimas recomendaciones del *American College of Medical Genetics and Genomics*.¹⁶ Sin embargo, la MS-MLPA no diferencia entre una DUP y un defecto de impronta, ni identifica mutaciones puntuales, por lo que para ello requiere la realización complementaria de técnicas como las mencionadas en el cuadro I, incluido el análisis de polimorfismos

del DNA por STR (*short tandem repeats*, por sus siglas en inglés), o el análisis de secuenciación de CI del SPW, respectivamente.^{8,14,16} Por lo anterior, aunque el resultado del MS-MLPA del paciente 2 indicó una DUP materna, requeriría idealmente de su confirmación mediante análisis de STR.

Acorde a lo reportado,^{8,17,18,19} resaltamos la importancia de la hipotonía como signo pivote para el diagnóstico temprano del SPW en nuestros pacientes. En los pacientes 1 y 2, la hipotonía fue inicialmente clasificada como periférica y llevó incluso a la realización de estudios moleculares para atrofia muscular espinal, aunque en su reevaluación quedó finalmente como mixta o central. De hecho, los criterios revisados de Holm¹³ no hacen distinción con respecto al tipo de hipotonía, lo que también ha sido recalcado.^{2,20} Todos nuestros pacientes presentaron cinco o más puntos de los criterios para SPW,¹³ de los cuales, cuatro fueron criterios mayores (cuadro II), por lo que su uso permite seleccionar adecuadamente a los pacientes candidatos para la MS-MLPA.^{8,13} El diagnóstico temprano del SPW permite ofrecer una vigilancia apropiada según la edad, con lo que mejora la supervivencia y calidad de vida de los pacientes, pues se tienen en cuenta complicaciones potencialmente mortales, como los trastornos de la deglución, las apneas del sueño y los problemas cardiacos.^{8,20,21} El seguimiento de estos pacientes también permite evaluar manifestaciones dependientes de la edad (cuadro II), como la facies típica u obesidad.¹³ En dos casos de SPW por deleción (pacientes 1 y 3), se observó un mayor tiempo de uso de SOG y una mayor hipopigmentación con respecto a sus familias (pacientes 1, 3 y 4), lo que es consistente con lo reportado.^{8,19} La MS-MLPA distingue el tipo de deleción presente en el SPW. Las deleciones tipo 1 están cercanas al centrómero, son más grandes (abarcando los sitios de ruptura BP1 al BP3) y se relacionan con mayor morbilidad, comportamiento compulsivo, deterioro de la percepción visual y menores logros académicos, conexos todos con la deleción del gen *NIPA-1*, involucrado en el desarrollo y la función cerebral. Las deleciones tipo 2 involucran los sitios de ruptura de BP2 a BP3 y se relacionan con una menor severidad fenotípica.^{21,22,23}

El caso estudiado por sospecha de SA (paciente 5) presentó el 100% de las características clínicas para SA propuestas por Williams *et al.*¹⁴ Se concluyó que el mecanismo que lo produjo fue una deleción tipo 2 de la región 15q11-q13, identificada por MS-MLPA (figura 3a) y confirmada por FISH (figura 1d). A diferencia del SPW, el tipo de deleción en el SA no se correlaciona claramente con la severidad del cuadro clínico.⁵ El diagnóstico de ese paciente se confirmó a los tres años de edad a partir de que presentó una personalidad típica con un comportamiento feliz, fascinación por el agua y un retraso severo en el desarrollo motor y en el lenguaje, lo cual llevó al paciente al uso de silla de ruedas a los nueve años de edad. Es importante considerar que en

un rango de 10-15% de los casos clínicamente diagnosticados como SA, no se logra encontrar ninguna alteración en la región 15q11-q13, lo cual se explica en parte por el hecho de que todavía no se conoce la totalidad de alteraciones subyacentes, pero también porque los signos consistentes reportados en el 100% de los casos de SA¹⁴ pueden ser un tanto inespecíficos, ya que también los presentan otros trastornos, como los síndromes Rett o Mowat-Wilson, aunque la regresión a partir del año de edad en el primero y las anomalías cardíacas y gastrointestinales en el segundo, ayudan a diferenciarlos del SA.⁵ Otra característica relevante en el SA es la epilepsia, observable en el 75-95% de pacientes y que típicamente se presenta antes del diagnóstico, aunque no en todos los pacientes se muestra el típico trazo en su EEG, descrito como de ondas de gran amplitud, puntas de ondas lentas y ondas trifásicas.^{5,16}

Conclusiones

Confirmamos la utilidad de la técnica de MS-MLPA como estudio de primera línea para el diagnóstico del SPW y el SA.

Resaltamos que todos nuestros pacientes con SPW fueron abordados por hipotonía neonatal, que se correlacionó con la edad temprana al diagnóstico, lo cual permitió ofrecerles un asesoramiento genético, manejo y seguimiento oportunos por parte de nuestro grupo multidisciplinario.

Agradecimientos

Expresamos nuestro agradecimiento a los pacientes y a sus padres, así como a todo el equipo CRIAC por su entusiasta cooperación para la realización del presente trabajo. También a la Universidad de Guadalajara por su apoyo financiero por medio del Fondo 249510 del Programa PROINPEP 2019.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

- Nicholls RD, Knoll JH, Butler MG, Karam S, Lalande M. Genetic imprinting suggested by maternal heterodisomy in nondeletion Prader-Willi syndrome. *Nature*. 1989;342(6247):281-5.
- Butler MG, Miller JL, Forster JL. Prader-Willi syndrome - clinical genetics, diagnosis and treatment approaches: An update. *Curr Pediatr Rev*. 2019;15(4):207-44.
- Butler MG, Kimonis V, Dykens E, Gold JA, Miller J, Tamura R, et al. Prader-Willi syndrome and early-onset morbid obesity NIH rare disease consortium: A review of natural history study. *Am J Med Genet A*. 2018;176(2):368-75.
- Bonello D, Camilleri F, Calleja-Agius J. Angelman syndrome: Identification and management. *Neonatal Network*. 2017;36(3):142-51.
- Dagli AI, Mueller J, Williams CA. Angelman syndrome. [Initial Posting: September 15, 1998; Last Revision: December 21, 2017]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A (Eds). *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020.
- Clayton-Smith J, Laan L. Angelman syndrome: a review of the clinical and genetic aspects. *J Med Genet*. 2003;40(2):87-95.
- Buiting K, Gross S, Lich C, Gillessen-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(3):571-7.
- Driscoll DJ, Miller JL, Schwartz S, Cassidy SB. Prader-Willi Syndrome. [Initial Posting: October 6, 1998; Last Revision: December 14, 2017]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A (Eds). *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020.
- Schouten JP, McElgunn CJ, Waaijer R, Zwiijnenburg D, Diepvens F, Pals G. Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Nucleic Acids Res*. 2002;30(12):e57.
- Carrasco-Salas P, Martín-Mérida I. MLPA en el diagnóstico de enfermedades hereditarias. *Ed Cont Lab Clin*. 2018;37:2632.
- Vilchis Z, Najera N, Pérez-Duran J, Najera Z, Gonzalez L, del Refugio Rivera M, et al. The high frequency of genetic diseases in hypotonic infants referred by neuropediatrics. *Am J Med Genet A*. 2014;164A(7):1702-5.
- Nájera N, González L, Pérez Durand J, Ruíz E, Garibay N, Pastrana Y, et al. Small nuclear ribonucleoprotein polypeptide N quantitative methylation analysis in infants with central hypotonia. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2011;24(7-8):5958.
- 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(5):E92.
- Williams CA, Beaudet AL, Clayton-Smith J, Knoll JH, Kyllerman M, Laan LA, et al. Conference report Angelman syndrome 2005: Updated consensus for diagnostic criteria. *Am J Med Genet*. 2006;140A(5):413-8.
- Bohonowych J, Miller J, McCandless SE, Strong TV. The Global Prader-Willi Syndrome Registry: Development, launch, and early demographics. *Genes (Basel)*. 2019;10(9):713.
- Beygo J, Buiting K, Ramsden SC, Ellis R, Clayton-Smith J, Kanber D. Update of the EMQN/ACGS best practice guidelines for molecular analysis of Prader-Willi and Angelman syndromes. *Eur J Hum Genet*. 2019;27(9):1326-40.
- Procter M, Chou LS, Tang W, Jama M, Mao R. Molecular diagnosis of Prader-Willi and Angelman syndromes by methylation-specific melting analysis and methylation-specific

- multiplex ligation-dependent probe amplification. *Clin Chem*. 2006;52(7):1276-83.
18. Laurito SR, Roque Moreno M. Análisis de variación del número de copias y de patrones de metilación en la región 15q11-q13. *Medicina (B Aires)*. 2018;78(1):15.
 19. Torrado M, Araoz V, Baialardo E, Abralde K, Mazza C, Krochik G, et al. Clinical-etiological correlation in children with Prader-Willi syndrome (PWS): an interdisciplinary study. *Am J Med Genet A*. 2007;143A(5):460-8.
 20. Elena G, Bruna C, Benedetta M, Stefania DC, Giuseppe C. Prader-Willi syndrome: clinical aspects. *J Obes*. 2012;2012:473941.
 21. Butler MG, Manzardo AM, Heinemann J, Loker C, Loker J. Causes of death in Prader-Willi syndrome: Prader-Willi Syndrome Association (USA) 40-year mortality survey. *Genet Med*. 2017;19(6):635-42.
 22. Cassidy S, Schwartz S, Miller J, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Med*. 2012;14(1):10-26.
 23. Butler MG, Bittel DC, Kibiryeveva 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(3 Pt 1):565-73.
-
- Cómo citar este artículo:** Rios-Flores IM, Bobadilla-Morales L, Peña-Padilla C, Corona-Rivera A, Acosta-Fernández E, Santana-Hernández J *et al.* Síndromes Prader-Willi y Angelman: serie de casos diagnosticados mediante la técnica de MS-MLPA. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2021;59(2):170-8.