

CASO CLÍNICO

1. Universidad Libre, Seccional Cali, Colombia
2. Universidad Autónoma de Barcelona, Catalonia, España
 - a. Médico general, Universidad Icesi, Residente de Ginecología y Obstetricia. ORCID 0000-0002-3042-7270
 - b. Médico general, Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales U.D.C.A, Residente de Ginecología y Obstetricia. ORCID 0000-0003-2522-6463
 - c. Médico general, Universidad Libre Seccional Cali, Residente de Ginecología y Obstetricia. ORCID 0000-0002-2565-2676
 - d. Ginecólogo y Obstetra, especialista en medicina materno fetal

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener ningún tipo de conflicto de interés.

Financiación: Se declara que no hubo ningún tipo de financiación para la realización del presente estudio.

Consideraciones éticas: Consentimiento informado firmado por la paciente en formato de la Unidad de Medicina Materno Fetal, Clínica Versalles, Servicio de Diagnóstico Perinatal y Medicina Materno Fetal. Copia enviada a la Revista.

Tecnología relacionada: No se utilizó tecnología relacionada con la inteligencia artificial.

Recibido: 19 marzo 2024

Aceptado: 2 mayo 2024

Publicación en línea: 27 junio 2024

Autor correspondiente:

María Angélica Guerrero Marín
Carrera 50 # 8F-50, Cali, Colombia. Código Postal: 764001
(+57) 3155150284
agm.9315@gmail.com

Citar como: Guerrero Marín MA, Suárez Camargo MN, Aguirre Martínez MA, Oliveros Orozco PA. Importancia de la valoración genética y la asesoría preconcepcional, a propósito de un caso de síndrome de Prader-Willi/Angelman. *Rev peru ginecol obstet.* 2024;70(2). DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v70i2632>

Importancia de la valoración genética y la asesoría preconcepcional, a propósito de un caso de síndrome de Prader-Willi/Angelman

Importance of genetic evaluation and preconception counseling in a case of Prader-Willi/Angelman syndrome

María Angélica Guerrero Marín^{1,a}, Mónica Natalia Suárez Camargo^{1,b}, María Alejandra Aguirre Martínez^{1,c}, Paula Andrea Oliveros Orozco^{2,d}

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v70i2632>

RESUMEN

Objetivo. Comunicar un caso de diagnóstico prenatal del Síndrome de Prader-Willi/Angelman mediante el uso de *microarray*. Se hace una revisión de la literatura y se resalta la importancia de la asesoría genética preconcepcional. **Caso clínico.** Una gestante de 30 años G2P1001 se realizó ecografía de tamizaje genético de las 11 a 14 semanas, en la cual se detectó sonolucencia nucal aumentada en percentil mayor a 99. Fue llevada a amniocentesis para *microarray* en líquido amniótico a las 21 semanas, cuyo resultado fue delección cromosómica 15q11.2q13.1 compatible con Síndrome de Prader-Willi/Angelman. La paciente recibió acompañamiento por parte de medicina materno-fetal y fue informada sobre el diagnóstico prenatal. La paciente optó por finalizar la gestación de forma voluntaria. No se realizó estudio anatomopatológico del feto. **Conclusiones.** Aunque en Colombia la sentencia C-355 del 2006 establece las tres causales bajo las cuales se puede acceder de forma legal a la interrupción voluntaria del embarazo, esta no enfatiza la importancia de llevar a cabo el estudio anatomopatológico de los fetos con diagnóstico prenatal de una patología genética. Lo anterior no permite hacer una correlación genotipo-fenotipo y tampoco que los padres reciban asesoría genética preconcepcional para futuras gestaciones.

Palabras clave. Síndrome de Prader-Willi/Angelman, Microarray, ADN, Asesoramiento genético preconcepcional

ABSTRACT

Objective: To report a case of prenatal diagnosis of Prader-Willi/Angelman syndrome using microarray. A review of the literature is made and the importance of preconceptional genetic counselling is highlighted. **Case report:** A 30-year-old female patient G2P1001 underwent genetic screening ultrasound at 11-14 weeks, in which increased nuchal sonolucence was detected in percentile greater than 99. She was taken to amniocentesis for microarray in amniotic fluid at 21 weeks whose result was chromosomal deletion 15q11.2q13.1 compatible with Prader-Willi/Angelman Syndrome. The patient was accompanied by maternal-fetal medicine and was informed about the prenatal diagnosis. The patient chose to terminate the pregnancy voluntarily. No anatomopathological study of the fetus was performed. **Conclusions:** Although in Colombia sentence C-355 of 2006 establishes the three grounds under which voluntary termination of pregnancy is legally available, it does not emphasize the importance of carrying out an anatomopathological study of fetuses with a prenatal diagnosis of a genetic pathology. This does not allow for a genotype-phenotype correlation, nor does it allow parents to receive preconception genetic counseling for future pregnancies.

Key words: Prader-Willi/Angelman syndrome, DNA microarray, Genetic counseling, preconceptional

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Prader-Willi (SPW) y el síndrome de Angelman (SA) son dos trastornos genéticos clínicamente diferentes pero que comparten la misma región cromosómica 15q11q13⁽¹⁾.

El SPW resulta de la pérdida de la expresión génica dentro del cromosoma paterno 15q11q13, el cual se puede producir por tres mecanismos genéticos diferentes: la delección paterna dentro de la región cromosó-



mica que ocurre aproximadamente en el 70% de los casos, disomía monoparental materna del cromosoma 15 (UPD15) que ocurre en el 25% de los afectados, y el 2% de los individuos tienen herencia biparental del cromosoma 15, pero muestran un patrón de metilación y expresión génica anormal; estos pacientes tienen un defecto en el centro de impresión⁽²⁾. Su prevalencia se estima entre 1:10,000 y 1:30,000 nacidos vivos⁽³⁾. Debido a su amplia variabilidad de presentación clínica se puede diagnosticar desde las 8,6 semanas de gestación hasta los 3,9 años^(2,4).

Su presentación clínica es progresiva y varía desde etapas prenatales (fase 0), donde se evidencia reducción de los movimientos fetales y restricción del crecimiento. En la infancia se caracteriza por aumento del peso por reducción del metabolismo e hiperfagia (fase 1 a 3) - convirtiéndose en la primera causa genética de obesidad⁽²⁾, hasta cuadros severos de retraso en el desarrollo psicomotor y del lenguaje, así como apnea del sueño, escoliosis y endocrinopatías secundarias a una disfunción hipotalámica tipo déficit de hormona del crecimiento, hipogonadismo, hipotiroidismo e insuficiencia adrenal⁽⁴⁾.

El diagnóstico es clínico, el cual se confirma mediante el estudio genético. Se recomienda un análisis del estado de metilación del ADN, logrando el diagnóstico del SPW en el 99% de los casos⁽⁴⁾. En cuanto al tratamiento, se centra en cuatro pilares básicos: dieta, ejercicio, terapia rGH y estrategias de comportamiento⁽²⁾.

Por otro lado, está el síndrome de Angelman (SA), el cual se genera por 4 mecanismos moleculares: deleciones maternas del cromosoma 15q11q13 (aproximadamente el 70% a 80% de los pacientes), mutaciones intragénicas en el gen productor de proteína ubiquitina ligasa E3A (UBE3A), heredada maternamente dentro del cromosoma 15q11q13 (10% a 20% de los afectados), disomía uniparental paterna para el cromosoma 15q11q13 (ocurre en 3% a 5% de los pacientes) o defectos de impresión del cromosoma que alteran la expresión de la UBE3A heredada materna (esto se da en 3% al 5% de los afectados)⁽⁵⁾.

La prevalencia de este síndrome varía entre 1:12,000 a 1:24,000 nacidos vivos⁽⁶⁾. Se caracteriza en un 100% de los pacientes por un retraso en el desarrollo, discapacidad intelectual, capacidad cognitiva gravemente deteriorada, ataxia

y temblores, comportamiento feliz fácilmente excitable, por lo que es llamado el 'síndrome de la marioneta feliz'. Adicionalmente, en el 80% de los casos se evidencia convulsiones y microcefalia y, entre otras características asociadas, se encuentra la ansiedad, trastornos del sueño, hipotonía y sialorrea⁽⁷⁾.

El diagnóstico se realiza con pruebas para determinar el estado de metilación del ADN, el cual se encuentra anormal en 80% a 90% de los casos. Si este es anormal solo en el patrón de impresión paterna, se asegura el diagnóstico. Entre otras técnicas están la hibridación fluorescente *in situ* y el *microarray* para evidenciar el tamaño de la deleción, la disomía monoparental que se confirma mediante análisis de marcadores de ADN en la región del cromosoma afectado de los padres⁽⁵⁾. Si la prueba de metilación es negativa, pero existe una alta sospecha de la enfermedad, se debe buscar la secuenciación UBE3A, que se encuentra en el 12% de los casos y lleva a un riesgo de recurrencia del 50%⁽⁷⁾.

El tratamiento consiste en el enfoque sindrómico, anticonvulsivantes, melatonina para el trastorno del sueño, terapia física, del lenguaje y ocupacional⁽⁷⁾. Por otro lado, se ha descrito la restauración de la expresión de UBE3A neuronal, la cual se puede realizar prenatalmente administrando un vector de terapia génica a principios del segundo trimestre, que es el periodo en el que termina la neurogénesis cortical, disminuyendo la severidad del síndrome; se aclara que este es un estudio realizado en modelos animales⁽⁶⁾.

INFORME DEL CASO

Una paciente de 30 años, G2P1001 con embarazo de 17 semanas y 2 días por ecografía temprana fue remitida para valoración por medicina materno-fetal por hallazgo de sonolucencia nuchal aumentada de 2,73 mm en percentil mayor a 99 en ecografía de tamizaje genético de las 11 semanas y 6 días. La paciente comunicó no haber tenido antecedentes patológicos o quirúrgicos de importancia. Tenía riesgo de isoimmunización por Rh negativo; sin embargo, recibió manejo con inmunoglobulina anti-D en su primer embarazo y contaba con prueba de Coombs indirecto negativo. Previa firma del consentimiento informado se realizó amniocentesis a las 21 semanas para *microarray* en líquido amniótico, en el cual se encontró deleción cromosómica 15q11.2q13.1 descrito en OMIM (MIM6156) de transmisión au-



tosómica dominante, compatible con Síndrome de Prader-Willi/Angelman. La paciente recibió acompañamiento junto a su pareja, se explicó el riesgo de retraso grave en el desarrollo o discapacidad intelectual, retraso en el desarrollo psicomotor y del habla, trastorno del espectro autista, déficit de atención con hiperactividad, entre otras posibles complicaciones neonatales. La paciente optó por hacer una interrupción voluntaria del embarazo. No se lograron obtener datos posnatales por falta de información en la historia clínica. Además, el feto no fue enviado a estudio anatomopatológico.

DISCUSIÓN

Desde la introducción de los profesionales en consejería genética se ha logrado ayudar a los pacientes y familiares en la toma de decisiones, según los principios éticos, con el fin de brindar información sobre las opciones de prueba diagnósticas según la patología a estudiar, seguimiento psicológico y riesgo de heredabilidad genética, lo que permite facilitar el proceso de adaptación a las pérdidas, interpretación de resultados y, finalmente, la toma de decisiones en cuanto al tratamiento⁽⁸⁾.

Cuando existe sospecha diagnóstica, se hace necesario descartar causa cromosómica/genética con el fin de realizar un abordaje integral y dirigido que permita instaurar opciones terapéuticas tempranas, un seguimiento y pronóstico preciso y, sobre todo, la prevención de la aparición de nuevos casos mediante una adecuada asesoría genética familiar⁽⁹⁾. Históricamente, la técnica más utilizada para el análisis cromosómico ha sido el cariotipo, que detecta grandes pérdidas o ganancias de material genético y reorganizaciones estructurales hasta en el 5% de los pacientes. Sin embargo, para mejorar el rendimiento diagnóstico se han implementado técnicas tales como las matrices (*arrays*) de hibridación genómica comparada que permiten explorar de manera simultánea múltiples loci del genoma y compararlos con la población general⁽⁹⁾. Para esta patología, la técnica de elección para su detección es el FISH, documentando el 70% de las deleciones intersticiales del cromosoma 15q11, en un 2% a 5% una disomía uniparental, 2% al 4% una mutación de impronta centromérica y en un 10% mutación del gen UBE3A, lo que implica una alta heterogeneidad causal, siendo un reto la explicación del riesgo de recurrencia⁽¹⁰⁾.

La severidad del fenotipo en este síndrome depende de la etiología molecular. Aquellos que cuentan con una deleción presentan fenotipos más severos, comparado con aquellos pacientes sin deleción donde el cuadro clínico tiende a ser más variable. El crecimiento intrauterino y posnatal así como el desarrollo neurocognitivo dependen del genotipo presentado, lo que implica la realización de un correcto diagnóstico prenatal, así como evaluación al momento del nacimiento⁽¹¹⁾, con el fin de poder brindar intervenciones oportunas.

El riesgo de recurrencia es específico para cada caso. Se ha descrito ser menor del 1% cuando se presentan cariotipos paternos normales, pero asciende hasta el 50% cuando existe mutación del gen UBE3A materno o en casos en los que ocurre un defecto en el centro de la impronta⁽¹⁰⁾ y, aunque poco probable, puede presentarse un riesgo de recurrencia de hasta el 100% en escenarios en el que la madre sea portadora de una translocación robertsoniana 15;15⁽¹²⁾. A los padres de hijos con SPW se les debe ofrecer FISH para analizar la región 15q11.2-q13. La UPD15 materna usualmente ocurre de forma espontánea, por lo cual puede hacerse estudio cromosómico a la madre. Si el resultado es normal, debe hacerse estudio genético al padre para descartar una translocación robertsoniana⁽¹²⁾.

A lo largo de la historia, en el ámbito sanitario se han evidenciado grandes avances científicos y tecnológicos en el diagnóstico y tratamiento de distintas enfermedades. La medicina tradicional y sus modelos asistenciales se han centrado de manera fundamental en los procesos curativos. Sin embargo, en los últimos años ha nacido una nueva concepción de la medicina a partir de los avances en la genética molecular, vigilancia genómica, bioinformática, así como el uso de BigData⁽¹³⁾, con el fin de estudiar las patologías genéticas y brindar información clara y precisa a las familias para la toma de decisiones.

Con el inicio del conocimiento de las relaciones causa-efecto de las enfermedades apareció la medicina preventiva, cuyo objetivo primordial fue eliminar los factores de riesgo o, en su defecto, prevenirlos, dando así mayor énfasis a la necesidad de la medicina preventiva mediante el uso de técnicas de biología molecular y técnicas de secuenciación genómica⁽¹³⁾.



Cuando se habla de determinantes en salud, se conoce que la predisposición genética de un individuo fue establecida como un determinante no modificable. Sin embargo, el advenimiento del estudio del genoma ha permitido el desarrollo de un nuevo paradigma en salud pública y prevención denominado medicina 5P, que implica realizar una medicina personalizada, ya que está basada en las necesidades y características genéticas de los individuos, predictiva mediante el análisis genético para predecir la aparición de enfermedades antes de su presentación, preventiva para definir medidas o tratamientos, participativa entre el individuo, la familia y el equipo de salud con el fin de realizar una adecuada planificación y cambios necesarios en estilo de vida y tratamientos para mejorar la calidad de vida y, finalmente, poblacional, cuyo objetivo es garantizar el acceso a la salud y generar un sistema más eficiente que permita el uso óptimo de los recursos sanitarios⁽¹⁴⁾.

Según las guías de práctica clínica, toda mujer con antecedentes genéticos o familiares debe ser remitida para valoración y consejería reproductiva por un especialista en ginecología y obstetricia con el fin de iniciar la ruta y el manejo multidisciplinario, dependiendo de cada condición. Entre las candidatas a esta valoración se encuentran las mujeres mayores de 35 años con el fin de evaluar asociación con aneuploidías y cromosomopatías, historia familiar o personal de alteraciones genéticas conocidas, y las pacientes con hemofilia, con el fin de proveer información sobre la posibilidad de interrupción voluntaria del embarazo⁽¹⁵⁾.

En Colombia, la sentencia C-355 de 2006 indica las tres causales bajo las cuales se puede acceder de forma legal a la interrupción voluntaria del embarazo: si el embarazo es producto de una violación sexual o incesto, si la vida de la mujer se encuentra en riesgo, o cuando el feto presente malformaciones congénitas incompatibles con la vida.

Dado lo anterior, la asesoría genética preconcepcional para esta entidad está indicada para evaluar el riesgo de recurrencia de acuerdo con el subtipo genético. Además, permite estimar el pronóstico y las opciones terapéuticas para una futura descendencia⁽¹⁶⁾.

Actualmente no existen métodos de prevención para disminuir el riesgo de tener un hijo con Síndrome de Prader-Willi/Angelman. Tampoco se han identificado grupos poblacionales específicos con riesgo de esta patología, ya que se produce de forma aleatoria. Sin embargo, se ha encontrado asociación con la edad materna avanzada y la disomía 15 materna⁽¹⁶⁾.

CONCLUSIÓN

En Colombia, la sentencia C-355 de 2006 indica las tres causales bajo las cuales se puede acceder de forma legal a la interrupción voluntaria del embarazo. Aunque esta ha permitido que se realicen estos procedimientos de forma segura, no hay apartados que expliquen la importancia del estudio anatomopatológico de los fetos, más aún cuando la causal es derivada de una patología genética diagnosticada de forma prenatal como en el caso presentado. La correlación genotipo-fenotipo y la asesoría genética preconcepcional permiten informar sobre el riesgo de heredabilidad, historia natural y tratamiento de una patología y ayuda a la toma de decisiones teniendo en cuenta valores y creencias personales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ma V, Mao R, Toth J, Fulmer M. Prader-Willi and Angelman Syndromes: Mechanisms and Management. The application of clinical genetics. 2023;16:41-52. <https://doi.org/10.2147/TACG.S372708>
2. Passone CBG, Pasqualucci PL, Franco RR, Ito SS, Mattar LBF, Koiffmann CP, Soster LA, Carneiro JDA, et al. Prader-Willi Syndrome: ¿What Is The General Pediatrician Supposed To Do? - A Review. *Rev Paul Pediatr*. 2018 Jul-Sep;36(3):345-52. doi: 10.1590/1984-0462/2018;36;3;00003
3. Caixàs A. Prader-Willi syndrome: Making progress, one step at a time. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2022; Jan;69(1):1-3. doi: 10.1016/j.endien.2022.01.003
4. Ramon-Krauel M. Prader-Willi Syndrome. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2018;9(Edición 3). doi: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2018.Oct.485
5. Margolis S, Sell GL, Zbinden MA, Bird LM. Angelman Syndrome. *Neurotherapeutics*. 2015;Jul;12(3):641-50. doi: 10.1007/s13311-015-0361-y
6. Zylka MJ. Prenatal treatment path for Angelman syndrome and other neurodevelopmental disorders. *Autism Res*. 2020 Jan;13(1):11-7. doi: 10.1002/aur.2203
7. Kalsner L, Chamberlain SJ. Prader-Willi, Angelman, and 15q11-q13 Duplication Syndromes. *Pediatr Clin North Am*. 2015 Jun;62(3):587-606. doi: 10.1016/j.pcl.2015.03.004



8. Jamal L, Schupmann W, Berkman BE. An ethical framework for genetic counseling in the genomic era. *J Genet Couns*. 2020 Oct;29(5):718-27. doi: 10.1002/jgc4.1207
9. Castells-Sarret N, Cueto-González AM, Borregan M, López-Grondona F, Miró R, Tizzano E, Plaja A. Array CGH como primera opción en el diagnóstico genético: 1.000 casos y análisis de coste-beneficio. *Anales Pediatría*. 2018;89(1):3-11. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.07.011>
10. Yesodharan D, Thampi MV, Koshy T, Nampoothiri S. Recurrence of Angelman syndrome in siblings: challenges in genetic counseling. *Indian J Pediatr*. 2014 Mar;81(3):292-5. doi: 10.1007/s12098-013-1292-4
11. Yang L, Shu X, Mao S, Wang Y, Du X, Zou C. Genotype-Phenotype Correlations in Angelman Syndrome. *Genes (Basel)*. 2021 Jun 28;12(7):987. doi: 10.3390/genes12070987
12. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Med*. 2012 Jan;14(1):10-26. doi: 10.1038/gim.0b013e31822bead0
13. Navarrete Chávez G. Medicina 5P (personalizada, predictiva, preventiva, participativa y poblacional): Un nuevo paradigma en salud pública y prevención. *INSPIPILIP*. 2024;8 (24). Doi: <https://doi.org/10.31790/inspilip.v8i24.497>
14. Moreno IM, Vida MNM. E-health. Towards 5P medicine: personalized, precise, preventive, predictive and participatory medicine; *Rev Derecho la Segur Soc Laborum*. 2022;2022(4):415-43.
15. Ortiz E, Vásquez G, Arturo C, Medina V. Protocolo de atención preconcepcional. *Minist Salud y Protección Soc*. 2014;1-158. <https://colombia.unfpa.org/es/publications/protocolo-de-atencion-preconcepcional>
16. 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. doi: 10.2174/1573396315666190716120925