

## SINDROMUL PRADER-WILLI – PREZENTARE DE CAZ

Camelia Bușilă<sup>1,2</sup>, Carmen Niculescu<sup>1</sup>, Maricica Gușă<sup>1</sup>, Michaela Dobre<sup>2</sup>,  
A. Nechita<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Facultatea de Medicină și Farmacie, Universitatea „Dunărea de Jos”, Galați  
<sup>2</sup>Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sf. Ioan”, Galați

### REZUMAT

**Obiectivul studiului.** Obiectivul studiului este prezentarea etapelor de diagnosticare a unei boli rare, sindromul Prader-Willi.

**Materiale și metodă.** Pacienta, în vârstă de 15 ani, s-a adresat Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii „Sf. Ioan” din Galați pentru tuse productivă și dispnee. Având în vedere obezitatea morbidă, retardul mental și alte aspecte fenotipice constatate la internare, au fost recomandate o serie de teste și examene de specialitate (neurologice, ORL, endocrinologice, ortopedice, ginecologice). Corelarea istoricului bolii cu rezultatele examenului clinic și paraclinic a susținut diagnosticul de sindrom Prader-Willi. Pentru evaluarea diagnosticului s-a indicat analiza genetică.

**Rezultate.** Testele de laborator au evidențiat tulburări de glicoreglare și hipotiroidism, examenul endocrinologic sugerând o etiologie hipotalamo-hipofizară a obezității morbide. Examenul ginecologic a constatat o conformație anatomică normală în condițiile absenței funcției hipofizare și în lipsa modificărilor de adrenarhă, cu hormoni sexuali aproape absenți. Deficitul de ACTH s-a corelat cu deficitul de cortisol. Analiza genetică (FISH, sonda moleculară D15S10) a evidențiat microdeleția brațului lung al cromozomului 15 între benzile q11-q13, confirmând diagnosticul de sindrom Prader-Willi.

**Concluzie.** Rezultatele examenelor de specialitate și investigațiile paraclinice uzuale au avut un rol important în orientarea diagnosticului, dar confirmarea acestuia se datorează testării genetice. Cazul prezentat subliniază, o dată în plus, necesitatea și valoarea tehnicilor moleculare de diagnostic în practica medicală.

**Cuvinte cheie:** boli rare, sindromul Prader-Willi, FISH

### INTRODUCERE

Sindromul Prader-Willi este o afecțiune genetică rară (1:12-15000) care afectează ambele sexe și toate rasele în aceeași măsură. Acesta a fost descris pentru prima dată în 1956 de către Andrea Prader, Labhart Alexis și Willi Heinrich. Boala este cauzată de o anomalie cromozomială structurală ce constă în eliminarea a șapte gene de pe brațul scurt al cromozomului patern 15 (15q11-13) sau disomiei uniparentale materne, atunci când ambii cromozomi 15 sunt de origine maternă. Într-o măsură mai mică, boala se datorează unor translocății sau mutații sporadice. În mod normal se moștenește câte o copie cromozomială de la fiecare părinte, dar în cazul anumitor gene sunt activate numai copiile paterne. Activarea specifică a genelor transmise de la părinți e determinată de imprimarea genomică. Riscul de apariție la frați depinde de mecanismul de producere

(<1% în caz de deleție genică sau disomie uniparentală, 25% prin translocăție cromozomială paternă și 50% prin mutație în zona de control), ceea ce demonstrează importanța testării genetice prenatale (1,2). Studiile au arătat că deleția a 29 de copii de pe C/D box sno ARN SNORD116 (HB 11-85) este cauza primară a sindromului Prader-Willi. În mod tradițional diagnosticul bolii este clinic, dar în prezent acesta se stabilește prin testare genetică (tehnica FISH) ce detectează 97% dintre cazuri și se recomandă și nou-născuților cu sindrom hipoton sever (3).

### STUDIU DE CAZ

Pacienta noastră, o tânără de sex feminin în vârstă de 16 ani și 7 luni, a fost internată pentru prima dată în Spitalul Clinic de Urgență pentru

Copii „Sf. Ioan“, în perioada 2-16.06.2010 pentru tuse productivă și dispnee debutate cu 4 zile în urmă, care s-au accentuat progresiv.

Antecedente personale fiziologice: sarcina fiziologica, naștere spontană la termen, greutate la naștere 2.500 g, dezvoltarea psihomotorie întârziată (ține capul la 1 an și 7 luni, stă în șezut la 2 ani, merge fără sprijin de la 3 ani).

Antecedente personale patologice: retard psihomotor sever și infecții respiratorii repetate. Examenul clinic la internare evidențiază starea generală mediocră, facies infiltrat, obezitate morbidă (Fig. 1), G = 90 kg, hipotonie musculară, mâini și picioare de dimensiuni mici (Fig. 2), dispnee, tahipnee, diminuarea murmurului vezicular, expir prelungit, Sat O<sub>2</sub> = 90%, tahicardie, tensiune arterială 100/65 mm Hg (în evoluție: 140/80 mm Hg, 135/85 mm Hg), abdomen marit de volum, nedureros la palpate, caractere sexuale secundare absente. Având în vedere obezitatea morbidă, retardul psihomotor și aspectul fenotipic al pacientului, au fost recomandate o serie de investigații paraclinice ulterioare care împreună cu examinările clinice au stabilit diagnosticul de sindrom Prader-Willi.



**FIGURA 1.** Aspectul fenotipic al pacientului

Testele de laborator evidențiază:

– Hemoleucograma: leucocitoza (19.100/mm<sup>3</sup>) cu neutrofilie, anemie ușoară (Hb = 11,6 g/dL, Ht = 38,3%);

– Testele inflamatorii relevă o proteină C reactivă crescută = 4,72 mg/dl (cu VSH și fibrinogen normale);

– Hepatocitoliza – AST (78 U/L), ALT (133 U/L), GGT (155 U/L);

– Dozările hormonale evidențiază o disfuncție hipotalamo-hipofizară (T3 = 0,93 ng/L, T4 = 110



**FIGURA 2.** Aspectul clinic al pacientului: mâini și picioare

nmol/L, TSH = 6,153 μUI/mL, LH < 0,2 μUI/ml, FSH < 0,25 μUI/ml, progesteron < 0,2 ng/ml, testosteron = 0,073 ng/dL, estradiol 18,5 pg/ml, ACTH 26,8 pg/ml, cortizol 28 ng/ml);

– Hiperglicemii (152-208 mg/dl).

Examenul neurologic descrie: pacientă supraponderală, facies infiltrat, nasul și ochii mici, urechile normal implantate, gâtul scurt și gros, mâinile și picioarele mici, cu plantele în rotație externă. Se deplasează singură, cu dificultate, din cauza excesului ponderal.

Alte specificații: hipotonie generalizată importantă, fără tulburări de coordonare sau de sensibilitate, reflexe osteo-tendinoase simetrice bilateral, Babinski negativ, examenul nervilor cranieni în limite normale, retard mental sever (QI = 25).

Anamnezic: dificultăți alimentare neonatale, apoi hiperfagie cu obezitate și hipotonie în timpul copilăriei, dezvoltarea motorie întârziată pe etape de vârstă, retard mental sever.

Imagistic: Rezonanță magnetică nucleară (RMN) relevă demielinizarea substanței albe din regiunea frontală, radiografia de șa turcească fără modificări, radiografia de pumn indică nuclee de creștere prezente și cartilaje de creștere fertile.

Examenul endocrinologic a remarcat obezitate morbidă suspiciunând etiologia hipotalamo-hipofizară, nanism și retard psihomotor.

Examenul ginecologic: conformație anatomică normală, funcția hipofizară absentă, absența modificărilor de adrenarhă, nivelul hormonilor sexuali aproape absent, nu are indicație de tratament substitutiv.

Examenul ORL a constatat devierea septului nazal, aspect normal al meatului și cornetelor nazale, fără secreții, posibil mucoasa sinusală ușor îngroșată.

Examenul ortopedic a remarcat torsiune externă de schelet gambier și a recomandat încălțăminte ortopedică.

Aspectul fenotipic și rezultatele paraclinice au determinat suspiciunea de sindrom Prader-Willi, necesitând astfel testul genetic specific. Analiza FISH a diagnosticat microdeleție pe brațul scurt al cromozomului 15 între benzile de q11-q13, care corespund sindromului Prader-Willi: obezitate morbidă, hipotiroidism, hipogonadism, tulburări glicemice, retard mental.

În timpul spitalizării, pacientul a primit dietă săracă în sare (1.600 calorii) și tratamentul bolii respiratorii acute (antipiretice, aerosoli, glucocorticoizi) și al complicațiilor (diuretice, antihipertensive și protectoare hepatice). La externare pacientul a primit, de asemenea, recomandarea pentru dietă hiposodată și bogată în proteine, de substituție hormonală (Eutyrox), hipoglicemiante orale (metformin) și antihipertensive (Bisoprolol).

## DISCUȚII

Simptomele sindromului Prader-Willi sunt considerate a fi cauzate de disfuncții hipotalamice care joacă un rol crucial în reglarea diferitelor funcții: foame/sațietate, termoreglare, durere, echilibrul somn/veghe, emoție și a fertilității (4). Manifestările clinice pot varia în funcție de vârstă, astfel încât în perioada intrauterină se pot întâlni mișcări fetale reduse, polihidramnios, iar în perioada perinatală hipotonie generalizată, plâns slab, tulburări de alimentație din cauza afectării reflexului de sucțiune, tulburări respiratorii, tulburări de somn (5). În timpul copilăriei și adolescenței pot fi observate statura mică, densitatea osoasă redusă, mâini și picioare mici, tâmpile înguste, nas proeminent, facies infiltrat, ochi migdalați, tegumente palide. După o perioadă tranzitorie de malnutriție, se instalează obezitatea, sindromul Prader-Willi fiind cea mai frecventă cauză a obezității morbide la copii. Copiii cu sindrom Prader-Willi pot dezvolta

diabet zaharat tip II, boli cardiopulmonare, tromboflebită, edem cronic, și pot avea grade diferite de întârziere psihomotorie, hipogonadism cu pubertate întârziată și infertilitate, strabism (50%) (1,6).

Pot să apară și manifestările obsesiv-compulsive („skin-picking“), anxietate, tulburări de comportament, și, uneori, halucinații și depresie (5-10% dintre tinerii adulți) care să necesite spitalizare (7).

Sindromul Prader-Willi nu are tratament curativ dar are nevoie de o abordare multidisciplinară: o dietă stabilită de un nutriționist, fizioterapie pentru îmbunătățirea tonusului muscular, logopedie, terapie ocupațională, care să ofere integrarea socială și profesională a pacientului, tratamentul endocrinologic cu hormoni de creștere care ajută la îmbunătățirea tonusului muscular și scăderea țesutului adipos și un tratament hormonal pentru a restabili nivelul scăzut de hormoni sexuali, scăzând astfel riscul de osteoporoză, ventilația cu presiune pozitivă în caz de apnee obstructivă în somn din cauza obezității morbide. Pacienții care beneficiază de diagnostic și tratament precoce au un prognostic mai bun, iar speranța de viață ajunge la aproximativ 40 de ani (2,8).

## CONCLUZII

Tratamentul precoce cu hormon de creștere determină normalizarea greutatei pacientului și crește tonusul muscular, dar în cazul nostru inițierea tratamentului a fost întârziată de stabilizarea statusului glicemic. O dietă bogată în proteine însoțită de exercițiu fizic este necesară pentru a reveni și a menține o greutate normală (9). Netratată, boala dezvoltă complicații, cum ar fi obezitatea morbidă, apnee obstructivă de somn, osteoporoză și tulburări mentale, care afectează calitatea vieții și scurtează speranța de viață. Manifestările clinice și retardul mental pot varia în severitate, pacienții cu afectare ușoară fiind capabili de integrare în comunitate, având o eficiență socială bună în grupuri mici de lucru și programe profesionale (10).

Particularitatea cazului nostru este faptul că diagnosticul a fost stabilit tardiv, de aceea tratamentul cu hormon de creștere poate avea o eficiență scăzută. Pacientul nostru va avea nevoie în continuare de urmărire multidisciplinară, care cuprinde implicarea familiei și monitorizarea de către medici (medic pediatru, medic endocrinolog și neurolog).

*Prader-Willi syndrome – case report*

**Camelia Busila<sup>1,2</sup>, Carmen Niculescu<sup>1</sup>, Maricica Gusa<sup>1</sup>, Michaela Dobre<sup>2</sup>,  
A. Nechita<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>*Department of Pediatrics, Clinical Emergency Hospital for Children “Sf. Ioan”,  
Galati*

<sup>2</sup>*Faculty of Medicine and Pharmacy, “Dunarea de Jos” University of Galati*

**ABSTRACT**

**Study objective.** The objective of the present study is to introduce the diagnosis steps of a rare disease, Prader-Willi Syndrome.

**Materials and methods.** The patient, aged 15 years, was admitted to the Clinical Emergency Hospital for Children “Sf. Ioan” with productive cough and dyspnea.

Considering the morbid obesity, mental retardation and other phenotypic aspects noticed when she was admitted, further specialized tests and examinations were recommended (neurological, ENT, endocrinology, orthopedics, gynecology). After the correlation of this disease history with clinical examination and laboratory results, the suspected diagnosis was that of Prader-Willi Syndrome. The genetic analysis was recommended for diagnostic evaluation.

**Results.** Laboratory tests revealed glucose metabolism disorder and hypothyroidism, endocrinological examination suggesting hypothalamic-pituitary etiology of morbid obesity. Gynecological exam found normal anatomically conformation, absent pituitary function, no changes on adrenarache, sex hormones almost absent, no indication of substitutive treatment.

ACTH deficiency was correlated with cortisol deficiency. Genetic analysis (FISH, molecular probe D15S10) showed microdeletion on the long arm of chromosome 15 between bands q11-q13, confirming the diagnosis of Prader-Willi syndrome.

**Conclusion.** The results of expert examination and laboratory investigations played an important role in setting the diagnosis but its confirmation is due to genetic testing. Our case highlights once again the need and importance of molecular diagnostic techniques in clinical practice.

**Key words:** rare diseases, Prader-Willi Syndrome, FISH

**INTRODUCTION**

Prader-Willi Syndrome is a rare genetic disorder (1:12-15000) that affects both sexes and all races equally. It was described for the first time in 1956 by Andrea Prader, Alexis Labhart and Heinrich Willi. The disease is caused by a structural chromosomal abnormality consisting in deletion of seven genes on short arm of the paternal chromosome 15(15q11-13) and maternal uniparental disomy, when both chromosomes 15 are of maternal origin. To a lesser extent, the disease is due to translocations or sporadic mutations. Usually, individual sinheritone copy of chromosome 15 from each parent but in Prader-Willi Syndrome the genes are active only on paternal copy. Specific activation of genes passed from parents is caused by genomic imprinting. The risk to siblings depends on the mechanism (< 1% in case of gene deletion or uniparental disomy, 25% in case of paternal chromosomal translocation and 50% in case of mutation in the control region), which proves the importance of prenatal genetic testing (1,2).

Studies have shown that deletion of the 29 copies of the C/D boxes snoRNA SNORD116 (HB11-85) is the primary cause of Prader-Willi Syndrome (2).

Traditionally, diagnosis of the disease is established by clinical investigations confirmed by genetic testing (FISH), which detects 97% of cases and is recommended in infants with severe hypotonic syndrome (3).

**CASE STUDY**

Our patient, a young female aged 16 years and 7 months, was admitted for the first time in Clinical Emergency Hospital for Children “Sf. Ioan” during 2-16.06.2010 for productive cough and dyspnea debuted 4 days behind which increased progressively.

Physiological patient history: physiological pregnancy, spontaneous birth at term, birth weight 2500g, delayed psychomotor development (head held from 1 year and 7 months, sitting position at 2 years, walks without support at 3 years).

**Medical history:** severe psychomotor retardation and repeated respiratory infections.

Clinical examination at admission highlights mediocre general condition, facies looking infiltrated, morbid obesity (Fig.1), excess subcutaneous tissue, muscle hypotonia, small hands and small feet (Fig. 2), dyspnea, tachypnea, decreased lung vesicular murmur, prolonged expiration, Sat O<sub>2</sub> = 90%, tachycardia, blood pressure 100/65 mmHg (in evolution: 140/80 mmHg, 135/85 mmHg), enlarged abdomen, painless on palpation, absent secondary sexual characters. Considering morbid obesity, psychomotor retardation and phenotypic appearance of the patient, a series of paraclinical investigations was further recommended along with complex clinical examinations, suspecting Prader-Willi Syndrome.



**FIGURE 1.** Phenotypic appearance of patient

Laboratory tests highlights:

On hematological investigation: leukocytosis (19100/mm<sup>3</sup>) with neutrophilia, very mild anemia (Hb = 11.6g/dL, Ht = 38.3%);

Inflammatory test reveals a high level of C reactive protein = 4.72 mg/dL (with normal ESR and fibrinogen);

Hepatic imbalance due to raised levels of liver enzymes – AST (78 U/L), ALT (133 U/L), GGT (155 U/L) – and  $\beta$ -globulin;

Hormonal investigation shows a dysfunction of hypothalamic-hypophysial axis (T<sub>3</sub> = 0.93 ng/L, T<sub>4</sub> = 110nmol/L, TSH = 6.153 $\mu$ UI/mL, LH <0.2  $\mu$ UI/mL, FSH<0.25  $\mu$ UI/ml, progesterone< 0.2 ng/mL, testosterone = 0.073 ng/dL, estradiol 18.5 pg/mL, ACTH 26.8 pg/mL, cortisol 28 ng/mL;

High blood glucose levels (152-208 mg/dL).



**FIGURE 2.** Image of patient's hands and feet

Neuropsychological examination described important overweight, facies looking infiltrated, small eyes and nose, normally implanted ears, thick and short neck, small hands and feet with plants in external rotation. Patient moves with difficulty due to overweight. Other specifications: generalized important hypotonia, without coordination or sensitivity disorders, bilaterally symmetrical deep tendon reflex, negative Babinski sign, normal cranial nerve examination, severe mental retardation (IQ = 25). Anamnestic: neonatal feeding problems, hyperphagia with obesity, hypotonia during infancy, age delayed motor development, severe mental retardation.

Imaging investigation (MRI) reveals cerebral demyelination of white matter in the frontal region, Turkish saddle radiograph without modifications; fist radiography indicates the presence of growth nuclei and fertile growth cartilage.

Endocrinological examination noted morbid obesity of suspicioned hypothalamic-pituitary etiology, short stature, and psychomotor retardation.

Gynecological examination stated normal anatomically conformation, absent pituitary function, no changes on adrenarche, sex hormones almost absent, no indication of substitutive treatment.

ENT examination found large deviation of the left nasal septum, normal appearance of nose me-

atus and cones without secretions, and thickened sinus mucosa.

Orthopedic examination noted external torque of leg skeleton and recommended orthopedic shoes.

Based on phenotypic appearance and paraclinical results, the suspicion of Prader-Willi Syndrome diagnosis emerged, thus the specific genetic test was required. FISH investigation diagnosed the microdeletion of short arm of chromosome 15 between bands q11-q13, corresponding to Prader-Willi syndrome symptoms: morbid obesity, hypothyroidism, hypogonadism, glycemic disorders, mental retardation.

During hospitalization, the patient received low salt diet (1600 calories) and treatment for acute respiratory disease (antipyretic therapy, aerosols, glucocorticoids) and for complications (diuretics, antihypertensive and liver protective medication). When leaving the hospital, patient also received recommendation for low-salt and protein diet, thyroid hormone replacement (Eutyrox), oral hypoglycemic agent (metformin) and antihypertensive medication (Bisoprolol).

## DISCUSSION

Prader-Willi Syndrome symptoms are believed to be caused by hypothalamic dysfunction that plays a crucial role in regulating various functions: hunger/satiety, thermoregulation, pain, sleep/wake fullness balance, emotions, and fertility (4). Clinical manifestations may vary according to age, so that it may encounter reduced fetal movements and polyhydramnios during intrauterine period, and generalized hypotonia, weak cry, eating disorders due to impaired suction reflex, respiratory disorders, and sleep disorders in perinatal period (5). During childhood and adolescence, short stature, reduced bone density, small hands and feet, narrow temples, prominent nose, facial obesity, almond eyes, soft pale skin can be observed. After a transient period of malnutrition, obesity installs, Prader-Willi Syndrome being the most common cause of morbid obesity in children. Children with Prader-Willi Syndrome may develop type II diabetes mellitus, cardiopulmonary disease, thrombophlebitis,

chronic edema, and different degrees of psychomotor delay, hypogonadism with delayed puberty and infertility, strabismus (50%) (1,6).

Obsessive-compulsive manifestations (“skin-picking”) and anxiety, behavioural disorders, and sometimes hallucinations and depression (5-10% of young adults), may also occur and require hospitalization (7).

In the absence of a cure, Prader-Willi Syndrome needs a multidisciplinary approach: a diet established by a nutritionist, physiotherapy for improving muscle tone, speech therapy, occupational therapy that provides social and professional integration of the patient, endocrinological treatment with growth hormones that helps improve muscle tone and decrease body fat and hormone treatment to restore low levels of sex hormones, thereby decreasing the risk of osteoporosis, positive pressure ventilation in case of obstructive sleep apnea due to morbid obesity. Patients benefiting of early diagnosis and treatment have a better prognosis and a life expectancy reaching about 40 (2,8).

## CONCLUSIONS

Early treatment with growth hormone induces patient weight normalization and increases muscle tone, but in our specific case, treatment was delayed by stabilization of glycemic status. A low protein diet accompanied by physical exercise is needed to return to a normal weight and to maintain it (9). Untreated, the disease develops complications such as morbid obesity, obstructive sleep apnea, osteoporosis, and mental disorders, affecting quality of life and shortening life expectancy. Clinical manifestations and mental retardation may range in severity, mild impaired patients being able of integration into the community, having a good social efficiency in small working groups and vocational programs (10).

For our particular case, the diagnosis was settled late; therefore treatment with growth hormone may have low efficiency. Our patient will further need multidisciplinary follow up, comprising family implication and monitoring by physicians, pediatricians, endocrinologists and neurologists.

## REFERENCES

1. **Nathaniel H. Robin** – Patterns of Genetic Transmission, Robert M. Kliegman, Nelson Textbook of Pediatrics 19th edition, W.B. Saunders Company 2011,182, 412-413,1929
2. **Cassidy S.B., Schwartz S.** – 2009, Prader-Willi Syndrome, Bookshelf ID: NBK1330 PMID: 20301505 .49-53
3. **J.H.M. Knoll R.D. Nicholls, R.E. Magenis, J.M. Graham Jr., M. Lalande** – Angelman and Prader-Willi syndromes share a common chromosome 15 deletion but differ in parental origin of the deletion, James F. Reynolds Editor,223-227
4. Ferin M., Glob. libr. women's med., (ISSN: 1756-2228) 2008; DOI 10.3843/GLOWM.10283,32-36
5. **Sode-Carlson R., Farholt S., Rabben K.F. et. al** – 2010, One year of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome improves body composition: results from a randomized, placebo-controlled study, *J Clin Endocrinol Metab.* 95(11):4943-50
6. **A. Bengtsson, S. Edén, L. Lönn** – Treatment of adults with growth hormone (GH) deficiency with recombinant human GH. *JCEM* 1993 76: 309-17;
7. **Silvia Lanfranchi and Renzo Vianello** – (2012) Stress, Locus of Control, and Family Cohesion and Adaptability in Parents of Children with Down, Williams, Fragile X, and Prader-Willi Syndromes. *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities* 117:3, 207-224 Online publication date: 1-May-2012, 78-91
8. **Vanja A. Holm, Suzanne B. Cassidy, Merlin G. Butler** – Prader-Willi Syndrome: Consensus Diagnostic Criteria, August 20, 1992,187-191
9. **Surhone, L.M., Tennoe, M. T., & Henssonow, S.F.** – (2010). "Prader-Willi syndrome: Genetic disorder, chromosome 15 (human), chromosome 15q partial deletion, Guido Fanconi, Angelman syndrome, Genomic imprinting, hypotonia. *Betascript Publishing*, 59-61
10. **Miller J.L., Goldstone A.P., Couch J.A. et al.** – Pituitary abnormalities in Prader-Willi syndrome and early onset morbid obesity. *Am J Med Genet A.* 2008 Mar 1; 146(5):570-7.