



كلية الطب جامعة عين شمس

دراسة وراثية و نفسية للأمراضى المصابين بمتلازمة برادر فيلي

بروتوكول الدراسة

تمهيداً للحصول على درجة الماجستير في طب الأطفال
مقدمة من

الطبيبة / مها حامد مصطفى قدرى
بكالوريوس الطب و الجراحة كلية الطب
جامعة مصر للعلوم والتكنولوجيا

تحت إشراف

أ.د / إيمان أحمد محمد زكي
أستاذ طب الأطفال
كلية الطب جامعة عين شمس

أ.د/ عزت سيد السبكي
أستاذ طب الوراثة
كلية الطب جامعة عين شمس

أ.د.م / سلاف محمد السيد
أستاذ م. طب الوراثة
كلية الطب جامعة عين شمس

2007

المقدمة

تعتبر متلازمة برادر- فيلي خلل معقد متعدد الأنظمة غالبا ما يصيب الكروموسوم ١٥.

و من أهم أعراضه الاكلينيكية نقص التوتر في حديثي الولادة، تأخر النمو، قصر القامة، خلل في السلوكيات، سمنة منذ الطفولة و مظهر مميز للمريض.

و غالبا ما يتأخر تشخيص المتلازمة حتى مرحلة الطفولة المبكرة حيث أن الأعراض الاكلينيكية ليست خاصة بالمتلازمة فقط و تغير الشكل في الغالب يكون غير واضح.

و بالرغم من نشر الخصائص الاكلينيكية لتشخيص متلازمة برادر- فيلي، إلا أن التشخيص الوراثي أصبح الأساس، حيث انه يكشف ١٠٠% من الأشخاص ذوي متلازمة برادر- فيلي، حتى قبل ظهور الأعراض.

يعتبر الأساس الوراثي لمتلازمة برادر- فيلي معقد، حيث أن ٧٠% من الحالات نتيجة حذف المنطقة الحرجة لمتلازمة برادر- فيلي بالكروموسوم ١٥، ٢٨% نتيجة (UPD) بالكروموسوم ١٥، و ٢% نتيجة طفرة.

هذا ويعتبر التهجين الموضعي الفلورسي اختبار سريع، دقيق في إكتشاف مرضى متلازمة برادر- فيلي.

الهدف من الدراسة:

- هذا البحث يتضمن دراسة سلوك المرضى المصابين بمتلازمة برادر- فيلي و أيضا دراسة وراثية لهؤلاء المرضى بتقنية التهجين الموضعي الفلورسي و دراسة الكروموسومات مستديمة الطول.

المرضى والطرق:

- هذه الدراسة سوف تحتوي على ٢٠ مريض بمتلازمة برادر- فيلي و سوف يتم اختيارهم عشوائيا من عيادة الوراثة بطب عين شمس.

جميع المرضى سيخضعون للآتي:

١. التاريخ المرضي مع الايضاح الشامل لأحداث الحمل و الولادة و فترة ما بعد الولادة و أيضا استيضاح أحداث فترة النمو و السلوك الغذائي ووجود أي خلل به.
٢. الفحص الاكلينيكي الشامل مع ايضاح قياس الطول و محيط الرأس و الوزن ثم فحص شامل لكل أجهزة الجسم.
٣. دراسة شجرة العائلة مع ايضاح ان كان هناك زواج أقارب أو وجود حالات مشابهة بالعائلة.
٤. التصوير الفوتوغرافي للحالات.
٥. دراسة سلوكية و نفسية للأطفال المصابين باستخدام PCL.

٦. اثبات وجود الخلل النفسي باستخدام DSM IV TR 2000.

٧. دراسة الكروموسومات مستديمة الطول.

٨. التهجين الموضعي الفلورسي.

٩. سيتم إجراء الفحوصات الأخرى حسب حالة المريض
مثل قياس السكر بالدم، أشعة عادية على القلب و الصدر،
أشعة تليفزيونية على البطن و الحوض، قياس السمع و
أشعة مقطعية على المخ.

Psychogenetic Study in Patients with Prader-Willi Syndrome

Thesis

Submitted for Partial Fulfillment of Master Degree
in Pediatrics

By

Maha Hamed Moustafa

M.B.,B.Ch

Faculty of Medicine, Misr University of Science
and Technology

Supervised by

Professor Eman Ahmed Zaky

Professor of Pediatrics

Faculty of Medicine, Ain Shams University

Professor Ezzat Sayed El Sobky

Professor of Genetics

Faculty of Medicine, Ain Shams University

Professor Solaf Mohamed Elsayed

Assistant professor of Genetics

Faculty of Medicine, Ain Shams University

Faculty of Medicine

Ain Shams University

2007

Introduction

Prader-Willi syndrome (PWS) is a complex, multisystem disorder that usually involves chromosome 15 (*Wigren and Hansen, 2003*).

Its major clinical features include neonatal hypotonia, developmental delay, short stature, behavioral abnormalities, childhood-onset obesity and characteristic appearance (*Meral et al., 2001*).

Diagnosis often is delayed until early childhood because the clinical findings are relatively nonspecific, particularly in infancy, and the dysmorphism often subtle (*Varela et al., 2005*).

Although there are published consensus clinical criteria for the diagnosis of PWS, genetic testing has become the standard because it detects nearly 100% of persons with PWS, is highly specific, and can diagnose PWS earlier than would be possible based on clinical criteria (*Meral et al., 2001*).

The genetic basis of PWS is complex. It's caused by absence of expression of the paternally active genes in the PWS critical region on 15q11-q13. In approximately 70%

of cases this is the result of deletion of this region from the paternal chromosome 15. In approximately 28%, it's attributable to maternal uniparental disomy (UPD) of chromosome 15, and in < 2%, it's the result of a mutation or deletion in the imprinting centre or other imprinting defect (*Meral et al., 2001*).

Fluorescence in situ hybridization (FISH) is the application of fluorescently labeled DNA molecules to metaphase chromosomes and interphase nuclei for the detection of chromosome abnormalities and alterations. It's a rapid, reliable and direct approach for identifying patients with microdeletions and microduplications. FISH analysis in PWS is performed on metaphase chromosomes and 70% of PWS patients will demonstrate a deletion of 15q11-q13 (*Erdel et al., 2004*).

Aim of the study

- The study is planned to investigate the behavioral pattern of patients suffering from PWS and to elucidate the cytogenetic pattern of those patients using both High Resolution Karyotype (HRK) and Fluorescence In Situ Hybridization (FISH).

Patients and methods

- This study will include 20 patients with clinically diagnosed PWS defined by criteria by (*Meral et al., 2001*). They will be chosen from the Genetics Clinic, Faculty of Medicine, Ain Shams University.
- *For enrolled patients the following will be done:*
 - 1) Full history taking laying stress on prenatal, antenatal and postnatal events, developmental history, profile of dietary intake and any behavioral abnormality.
 - 2) Thorough clinical examination laying stress on anthropometric measurements [head circumference and weight] and all body system examination.
 - 3) Family pedigree construction illustrating consanguinity and similar conditions among family members.
 - 4) Photo recording of patients.
 - 5) Behavioral and psycho-social function assessment of studied children using Pediatric Behavioral Check List (PCL).
 - 6) Confirmation of any suspected psychiatric disorders using DSM IV TR (2000).

- 7) Cytogenetics (high resolution banding) and molecular cytogenetics (FISH) studies.
- 8) Some investigations will be conducted when indicated: Blood glucose, plain x-ray chest and heart, pelviabdominal sonography, audiometry and brain CT.

References

- 1) **Erdel M, Simone S, Bettina B et al.(2004):**
Routine screening for microdeletions by FISH in 77 patients suspected of having Prader-Willi or Angelman syndromes using YAC clone 273A2 (D15S10). Human genetics; June; 97: 784-793.
- 2) **Meral GA, Stuart S, Shauna H et al. (2001):** The changing purpose of Prader-Willi Syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. Pediatrics; Nov.; 108: E92.
- 3) **Varela MC, Kok F, Setian N et al. (2005):**
Impact of molecular mechanisms, including deletion size, on PWS phenotype: study of 75 patients. Clin Genet; 67: 47-52.
- 4) **Wigren M and Hansen S. (2003): PWS:**
clinical picture, psychosocial support and current management. Child Care Health Dev; 29: 449-56.■■■



إِنَّمَا يَخْشَى اللَّهَ مِنْ عِبَادِهِ الْعُلَمَاءُ ﴿٢٨﴾

صدق الله العظيم
(فاطر: ٢٨)

Acknowledgement

First and foremost thanks to ALLAH, the Most Merciful. And then, I would like to dedicate this work to my family, who really supported me althrough my way. I deeply appreciate all they have done to me.

My deepest gratitude to Prof. Eman Ahmed Zaky Professor of Pediatrics Faculty of Medicine, Ain Shams University for her suppourt and kindness and advices and giving chances for better learning.

I wish to express my deep appreciation and sincere gratitude to Prof. Ezzat Sayed El Sobky Professor of Genetics, Faculty of Medicine, Ain Shams University for his close supervision, valuable instructions, continuous help, patience and guidance. he has generously devoted much of his time and effort for planning and supervision of this study. It was a great honor to me to work under his direct supervision.

*I wish to express my supreme gratitude to **Professor Solaf Mohamed Elsayed** professor of Genetics Faculty of Medicine, Ain Shams University for her kind supervision, indispensable advice and great help in this work,*

By no means, I want to thank all my staff, my family, my colleagues, , for their valuable help and support.

Finally I would like to express all my appreciation to my patients ;without them, this study could not have been completed.

LIST OF CONTENTS

Acknowledgement	II
List of Contents	IV
List of Tables	V
List of Figures	VII
List of Abbreviations	X
Study Protocol	
Introduction and aim of the study	١
Review of literature	٣
■ Chapter I: Prader-Willi Syndrome	٣
■ Chapter II: Behavioral phenotypes in PWS	٨1
■ Chapter III: PWS Behavioral and psychiatric disorders	90
■ Chapter IV: Management of PWS	96
Subjects and methods	100
Results	114
Discussion	139
English summary and conclusion	1٤5
Recommendations	150
References	151
Arabic summary	

List of tables

Table number	Title	Page
1	Findings that should prompt diagnostic testing for PWS	48
2	Old criteria	49
3	Risks to siblings of PWS patient based on genetic mechanism	62
4	Age-dependent recommended evaluations at initial diagnosis.	69
5	Interpretation of depression score according to gender and its degree.	106
6	Degrees of mental retardation according to the IQ scores obtained using Stanford Binet Intelligence Scale.	107
7	Age distribution of studied cases	114
8-a	Sex distribution and recorded consanguinity rate among studied cases	115
8-b	Relevant family history among studied cases	116
9	Distribution of the studied cases as regards general anthropometric measures	116
10	Distribution of the studied cases as regards weight and height	117