

# Aspectos médicos y conductuales del síndrome de Angelman

J. Artigas-Pallarés<sup>a</sup>, C. Brun-Gasca<sup>a</sup>, E. Gabau-Vila<sup>b</sup>,  
M. Guitart-Feliubadaló<sup>c</sup>, C. Camprubí-Sánchez<sup>d</sup>

## MEDICAL AND BEHAVIOURAL ASPECTS OF ANGELMAN SYNDROME

**Summary.** Introduction. Angelman syndrome (AS) is a genetically-based disorder that is characterised by a physical and behavioural phenotype. Additionally, it presents a number of different systemic conditions that must also be taken into account. To evaluate the symptomatic spectrum of AS, we sought the aid of families linked to AS associations by sending them a questionnaire designed to investigate the clinical characteristics of AS. Patients and methods. The families were sent a questionnaire aimed at determining the medical and behavioural characteristics of AS. Results from 68 patients were analysed. Results. The mean age at diagnosis was 4.8 years. The first symptoms that called parents' attention were feeding problems, followed by gastroesophageal reflux and hypotonia. The mean age at which patients were capable of maintaining a sitting posture was 18 months, while autonomous walking was not achieved until 43 months. Epilepsy, which was present in 91% of cases, began with febrile seizures in 55% of patients. In this study we found that a high percentage of patients with AS have a high resistance to pain (67%), a very common symptom in Prader-Willi syndrome, but little known in AS. Conclusions. This study offers a wide array of information about the clinical spectrum of AS obtained from an extensive populational sample. Some highly prevalent clinical aspects, such as the relative insensitivity to pain, have not been reported in previous publications as a symptom that is typical of AS. [REV NEUROL 2005; 41: 649-56]

**Key words.** Angelman syndrome. Behavioural phenotype.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Angelman (SA) es un trastorno de base genética causado por la falta de funcionamiento de ciertos genes localizados en el cromosoma 15 de origen materno (15q11-q13).

La primera descripción clínica data de 1965 y la realizó Harry Angelman, pediatra inglés, sobre tres niños con retraso mental grave, ataxia, risa excesiva, convulsiones y microcefalia.

La expresión de 15q11-q13 es distinta en el alelo paterno y en el materno debido al mecanismo de impronta genómica; por ello, según deje de expresarse uno u otro, aparece el síndrome de Prader-Willi (SPW) o el SA. El SA viene determinado por una falta de expresión del gen *UBE3A*, ubicado en el segmento 15q11-q13. La pérdida física o funcional puede tener cuatro orígenes distintos:

- Deleción de 15q11-q13 de origen materno.
- Disomía uniparental de 15q11-q13 de origen paterno.
- Mutación de la impronta.
- Mutación del gen *UBE3A*.

Existe un quinto grupo de pacientes que presenta una clínica de SA en el que se desconoce la etiología. Además, en un porcentaje muy reducido se detectan reorganizaciones cromosómicas (Fig. 1).

La impronta es un mecanismo en el que intervienen diversos factores, entre ellos la metilación, mediante el cual ciertos ge-

nes, o grupos de genes, quedan modificados de forma distinta según el origen parental; por ello se expresa de forma diferente el alelo paterno o materno. La regulación de la impronta de la región 15q11-q13 depende de dos regiones, una que regula la expresión de genes paternos responsable del SPW y otra región materna responsable del SA (Fig. 2) [1].

Si existe una deleción en el alelo procedente de la madre, la zona borrada no puede resultar compensada por el alelo paterno a causa de su impronta. En la disomía uniparental de origen paterno, ambos alelos llevan la impronta paterna; por este motivo, no puede expresarse la zona que debería aportar la madre, con efectos prácticos similares a la deleción de procedencia materna. La mutación de la impronta materna también genera dos alelos con impronta paterna, por tanto, en este caso ocurre lo mismo que en la deleción materna.

Todas las variantes genéticas del SA se expresan clínicamente por rasgos físicos, por alteraciones neurológicas y por un perfil cognitivo y conductual. En todos los casos existe una alta especificidad clínica derivada de la implicación de los mismos genes, aunque existen variaciones sutiles relacionadas con el tipo de defecto genético.

Los rasgos físicos característicos son: braquicefalia con el occipucio plano, boca grande, lengua prominente, dientes separados, microcefalia y manos y pies pequeños. En el ámbito neurológico se contempla: grave retraso intelectual y motor, epilepsia, ataxia, trastornos del sueño y ausencia del habla. El patrón de conducta se caracteriza por ataques de risa sin motivo aparente, apariencia feliz, fascinación por el agua, personalidad fácilmente excitable e hiperactividad [2-12]. Como resultado de diversos estudios en grupos de pacientes ha sido posible delimitar el complejo sintomático del SA, tal como se resume en la tabla I [11].

En este trabajo tratamos de comparar nuestros hallazgos con los encontrados por otros autores, destacando las coincidencias y discrepancias. Con este fin, elaboramos un cuestionario que recoge las manifestaciones somáticas, conductuales y cognitivas que se han descrito.

Aceptado tras revisión externa: 19.09.05.

<sup>a</sup> Unidad de Neuropediatría. Medicina Pediátrica. <sup>b</sup> Unidad de Genética Clínica. Medicina Pediátrica. Hospital de Sabadell. <sup>c</sup> Unidad de Genética. UDIAT. Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell, Barcelona. <sup>d</sup> Unidad de Biología Celular. Facultad de Ciencias. Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología. Universitat Autònoma de Barcelona. Bellaterra, Barcelona, España.

Correspondencia: Dr. Josep Artigas. Apartado 379. E-08200 Sabadell (Barcelona). Fax: +34 937 276 154. E-mail: 7280jap@comb.es

Este trabajo está financiado por la Red de Estudio del Retraso Mental de Origen Genético (GIRMOGEN). FIS G03/098.

© 2005, REVISTA DE NEUROLOGÍA

**PACIENTES Y MÉTODOS**

**Instrumentos y procedimiento**

La recogida de datos de esta investigación se realizó mediante una encuesta compuesta de preguntas de respuesta única o de elección múltiple (anexo).

**Muestra**

Las encuestas se enviaron por correo a un total de 115 familias con algún hijo/a afectado/a de SA, registradas en las Asociaciones de SA (80 de España y 35 de Argentina). Se obtuvieron 68 encuestas contestadas. De las encuestas respondidas, 52 correspondían a España y 16 a Argentina.

En España, las familias con SA están agrupadas en la Asociación Síndrome Angelman (ASA). Es una entidad sin ánimo de lucro, que se constituyó en Barcelona en octubre de 1996, con el objetivo de facilitar la comunicación entre las familias, profundizar en el conocimiento del síndrome y conseguir una mayor calidad de vida para las personas afectadas. En la ASA están federadas asociaciones de Angelman distribuidas en la mayoría de comunidades autónomas. En nuestro estudio se contactó con las asociaciones de Barcelona, Valencia, Madrid y Zaragoza.

La Asociación Síndrome de Angelman de la República Argentina (ASADRA) tiene unas connotaciones similares a la ASA. Los pacientes argentinos del estudio pertenecen a la comunidad de Buenos Aires.

La pertenencia a una asociación de SA la decide la propia familia, una vez que ha recibido el diagnóstico. Puesto que las sedes de las asociaciones generalmente se ubican en ciudades grandes, es plausible pensar que en las asociaciones de SA hay un predominio de familias ubicadas en núcleos urbanos.

No existe ningún estudio que permita conocer el porcentaje de familias que se inscriben en las asociaciones de SA, aunque es muy desigual entre las distintas comunidades.

El envío de las encuestas lo realizaron las propias asociaciones. La encuesta incluía un consentimiento informado donde se describían los objetivos del estudio, la forma de rellenar la encuesta y el carácter voluntario y confidencial del estudio. También se incluía el correo electrónico de dos investigadores, con el objetivo de responder a cualquier duda. Las respuestas a las encuestas se devolvieron por correo a las propias asociaciones.

**RESULTADOS**

Las edades de los pacientes estaban comprendidas entre los 1 y 22 años, con una edad media de 9,6 años. La distribución por edades queda reflejada en la figura 3. La edad media de diagnóstico específico de SA fue de 4,8 años. Al comparar la edad en el momento del diagnóstico entre los diagnosticados en fechas anteriores o posteriores al año 1998, se observó un descenso en la edad de diagnóstico (61 meses para los diagnosticados antes del 1998, frente a 53,6 meses para los diagnosticados con posterioridad). Sin embargo, estas diferencias no fueron significativas (prueba *t* de Student).

Se observó un ligero predominio para el sexo masculino: 40 de sexo masculino y 28 de sexo femenino.

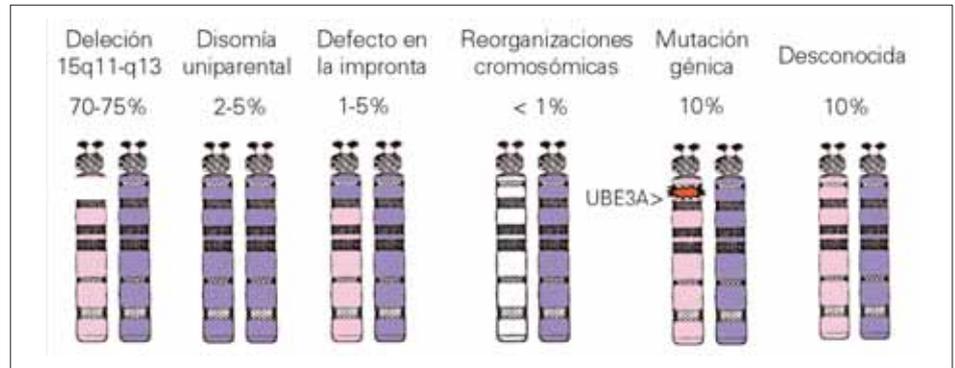


Figura 1. Alteraciones genéticas del síndrome de Angelman.

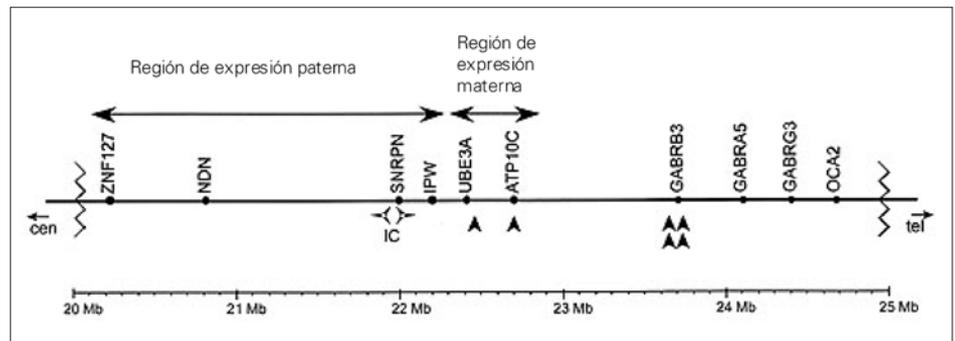


Figura 2. Región 15q11-q13 del cromosoma 15.

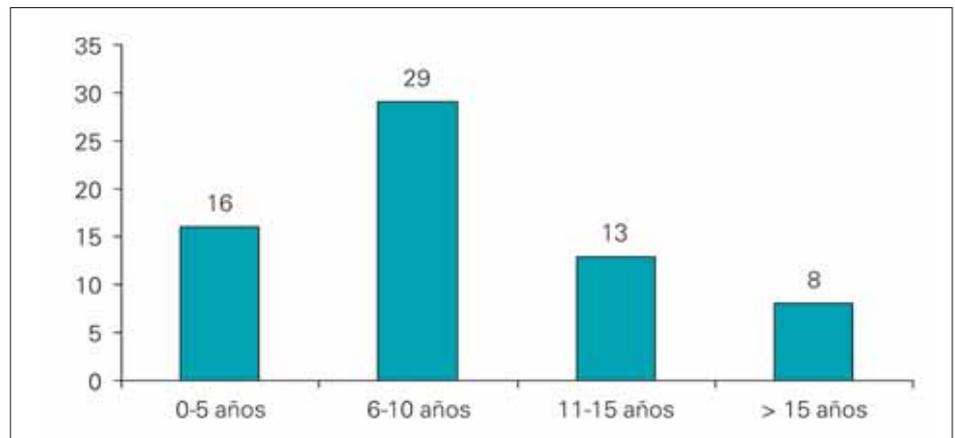


Figura 3. Distribución por edades.

De los 68 pacientes contabilizados, 46 correspondían a delección, cinco a disomía uniparental y en nueve el estudio molecular fue normal. En ocho pacientes, los padres no recordaban el resultado del estudio genético. En los pacientes con resultado normal, no se conoce si se investigó la mutación del gen *UBE3A*.

El peso medio al nacer fue 3.085 g (DE: 497). Si se compara el peso de recién nacido de niños con SA –con dicho parámetro referido a la población española [13]–, se pone en evidencia que los niños con SA tienen un peso de recién nacido inferior a la población normal. El peso medio de recién nacido para la población española es 3.510 g. De acuerdo con estas cifras, el peso de los recién nacidos con SA es significativamente más bajo ( $p < 0,00001$ ).

Un 12% presentó al nacer un peso inferior a 2.500 g, proporción claramente superior a la de la población normal, estimada en el 7% [14].

La tabla II muestra los síntomas más característicos y la frecuencia con que los presentaban los pacientes de la muestra.

La tabla III muestra los parámetros iniciales del desarrollo.

**Tabla I.** Signos clínicos característicos del síndrome de Angelman (SA).

| Rasgos consistentes (presentes en el 100% de los casos)  |
|--|
| Retraso agudo del desarrollo   |
| Ausencia de lenguaje o lenguaje limitado a pocas palabras.<br>Habilidades de comunicación receptivas y no verbales superiores a las verbales   |
| Ataxia de la deambulaci3n y temblores en las extremidades  |
| Conducta característica, cualquier combinaci3n de: risa frecuente, apariencia feliz, personalidad fácilmente excitable, frecuentes aleteos de las manos, hipermotricidad y déficit de atenci3n |
| Rasgos frecuentes (presentes en el 80% de los casos)   |
| Microcefalia, absoluta o relativa, hacia los 2 años  |
| Crisis convulsivas que se inician normalmente antes de los 3 años  |
| Electroencefalograma característico con ondas de gran amplitud y puntas lentas   |
| Rasgos asociados (presentes entre el 20 al 80% de los casos)   |
| Occipucio plano  |
| Surco occipital  |
| Lengua prominente  |
| Problemas en la succi3n  |
| Problemas de alimentaci3n en la infancia   |
| Prognatismo  |
| Boca grande con dientes separados  |
| Babeo frecuente  |
| Conducta masticatoria  |
| Estrabismo   |
| Hipopigmentaci3n de la piel, cabello y ojos  |
| Extremidades inferiores en hiperextensi3n  |
| Marcha característica con los brazos levantados y flexionados a la altura del codo   |
| Hipersensibilidad al calor   |
| Trastorno del sueño  |
| Fascinaci3n por el agua  |

Dentro del amplio contexto sintomático del SA, una de las manifestaciones más importantes, tanto por su asiduidad como por su repercusi3n es la epilepsia. La edad media de inicio de las crisis fue a los 2,08 años (rango: 7 meses–8 años). El resto de parámetros analizados relacionados con las características clínicas de la epilepsia se resumen en la tabla IV.

En referencia a los fármacos usados para tratar la epilepsia y la eficacia percibida por la familia, se observa –tal como se expone en la tabla V– una clara preferencia por el valproato.

Los rasgos físicos más relevantes se resumen en la tabla VI. Por lo que respecta al fenotipo conductual se obtuvieron los datos expuestos en la tabla VII.

## DISCUSI3N

La elaboraci3n de un estudio basado en una encuesta aporta ciertas ventajas e inconvenientes con respecto a otros estudios basados en muestras hospitalarias. La demanda asistencial hos-

**Tabla II.** Frecuencia de presentaci3n de los síntomas más característicos.

|   | Pacientes que lo presentan (n = 68) | %  | Intervalo de confianza +/- ( $\alpha < 0,05$ ) |
|---|-------------------------------------|----|--|
| <b>Sintomas iniciales</b>                           |                                     |    |  |
| Hipotonía   | 16                                  | 24 | 10   |
| Convulsiones  | 3                                   | 4  | 5  |
| Movimientos raros                                   | 15                                  | 22 | 10   |
| Problemas de alimentaci3n                           | 35                                  | 51 | 12   |
| Retraso del crecimiento                             | 10                                  | 15 | 8  |
| Reflujo   | 21                                  | 31 | 11   |
| <b>Sintomas neurol3gicos</b>                        |                                     |    |  |
| Mala coordinaci3n                                   | 20                                  | 30 | 11   |
| Falta de equilibrio                                 | 59                                  | 87 | 8  |
| Problemas de degluci3n                              | 27                                  | 40 | 12   |
| Babeo   | 58                                  | 85 | 8  |
| Marcha anormal                                      | 64                                  | 94 | 6  |
| Marcha con los brazos levantados                    | 37                                  | 54 | 12   |
| Rigidez/contracturas                                | 35                                  | 51 | 12   |
| <b>Funcionalismo de las extremidades superiores</b> |                                     |    |  |
| Puede usar las dos manos                            | 14                                  | 21 | 10   |
| Dificultad para utilizar dos manos                  | 27                                  | 39 | 12   |
| No puede comer solo                                 | 39                                  | 57 | 12   |
| No puede ponerse una camiseta                       | 58                                  | 85 | 8  |
| <b>Sintomas oculares y otorrinolaringol3gicos</b>   |                                     |    |  |
| Ausencia de seguimiento ocular                      | 18                                  | 27 | 11   |
| Estrabismo  | 24                                  | 36 | 11   |
| Nistagmo  | 9                                   | 13 | 8  |
| Otitis recurrentes                                  | 18                                  | 27 | 11   |
| <b>Alteraciones del movimiento</b>                  |                                     |    |  |
| Temblor   | 27                                  | 40 | 12   |
| Aleteo  | 50                                  | 73 | 11   |
| Movimientos rítmicos                                | 21                                  | 31 | 11   |
| Estereotipias                                       | 27                                  | 40 | 12   |
| <b>Alteraciones del sueño</b>                       |                                     |    |  |
| Se duerme durante el día                            | 17                                  | 25 | 10   |
| Sueño irregular durante la noche                    | 33                                  | 49 | 12   |
| Se despierta fácilmente                             | 41                                  | 60 | 12   |
| Le cuesta dormir                                    | 24                                  | 36 | 11   |

**Tabla III.** Parámetros iniciales del desarrollo.

|                                   | <i>n</i> | Media | Rango  | Desviación típica |
|-----------------------------------|----------|-------|--------|-------------------|
| Sentarse sin apoyo                | 61       | 18,84 | 5-72   | 13,76             |
| Andar sin apoyo                   | 43       | 43,33 | 18-135 | 23,48             |
| Decir una palabra con significado | 26       | 53,42 | 24-180 | 33,52             |

pitalaria está determinada por la gravedad de las manifestaciones; ello aumenta la probabilidad de reclutar a pacientes con manifestaciones más importantes. Por el contrario, la información recogida en una muestra hospitalaria puede ser más rigurosa por la posibilidad de basarse en protocolos para la recogida de datos y además por disponer de personal especializado en recoger dicha información.

En una muestra poblacional, obtenida a partir de las asociaciones, existe un menor sesgo en la selección de pacientes, aunque la información puede verse algo resentida en cuanto al rigor. Por este motivo se pretendió que las preguntas fueran simples y concretas, de manera que se eludieron términos médicos que se pudieran prestar a confusión. Una ventaja adicional de estudios como el nuestro es la posibilidad de abarcar un número de pacientes bastante mayor del que se puede obtener en una muestra hospitalaria.

La edad media de diagnóstico de SA ha descendido en los últimos años, aunque las diferencias no son significativas. Ello sugiere que existe todavía un desconocimiento del síndrome, o por lo menos un índice de sospecha insuficiente. En cierto modo contrasta con otros síndromes genéticos, de prevalencia relativamente alta, como el síndrome X frágil (SXF), en el cual la edad de diagnóstico ha disminuido claramente en los últimos años [15].

Si bien el peso y la talla al nacer se describen en el SA como normales, los niños de nuestro estudio muestran unas cifras de peso inferiores a las de la población normal. El peso medio al nacer era significativamente bajo, en comparación con la media española. En otro estudio basado en 27 pacientes con deleción, se detectó prácticamente el mismo peso que en nuestro estudio: 3.100 g [16]. Un 12% en nuestra serie presentó al nacer un peso inferior a 2.500 g, dato coincidente con otros estudios [16].

Entre los síntomas iniciales, el más habitual fue el problema de alimentación, presente en el 51% de los pacientes, seguido del reflujo (31%) e hipotonía (24%), como se puede ver en la tabla II. Sin embargo, debemos hacer notar que estas cifras son bajas en relación con lo encontrado en otros estudios basados en registros hospitalarios (problemas de alimentación: 77%; hipotonía: 63%) [7]. Esta discordancia es comprensible puesto que los padres no tienen una percepción tan clara de estos síntomas, o simplemente no los recuerdan. También es interesante destacar como síntoma inicial los movimientos raros (22%), puesto que son un síntoma relativamente característico del SA; y, por supuesto, uno de los síntomas guía en fases iniciales.

La afectación neurológica es el aspecto más relevante en el SA, puesto que la capacidad adaptativa está vinculada a las manifestaciones neurológicas, especialmente la epilepsia, el retraso mental y la capacidad motora. El trastorno de la marcha es prácticamente constante (94%). Las características típicas de la marcha, descritas en las fuentes bibliográficas [2], están am-

**Tabla IV.** Características de la epilepsia en el síndrome de Angelman.

|  | Pacientes que lo presentan ( <i>n</i> = 68) | %  | Intervalo de confianza +/- ( $\alpha < 0,05$ ) |
|--|---|----|--|
| Alguna crisis                                  | 62  | 91 | 7  |
| Primera crisis con fiebre                      | 37  | 55 | 12   |
| Control con el primer fármaco                  | 29  | 43 | 12   |
| Control después de algún cambio de tratamiento | 20  | 30 | 11   |
| Siguen con menos de una crisis al mes          | 6   | 9  | 7  |
| Siguen con más de una crisis al mes            | 13  | 19 | 9  |

**Tabla V.** Antiepilepticos utilizados.

|                 | Pacientes que lo han tomado ( <i>n</i> = 68) | Pacientes en los que se ha considerado útil |
|-----------------|--|---|
| Fenobarbital    | 17   | 4   |
| Carbamacepina   | 17   | 4   |
| Valproato       | 51   | 31  |
| Clonacepam      | 27   | 14  |
| Vigabatrina     | 14   | 1   |
| Lamotrigina     | 7  | 3   |
| Topiramato      | 7  | 3   |
| Clobazam        | 18   | 6   |
| Diacepam rectal | 30   | 9   |
| Otros           | 16   | 10  |

**Tabla VI.** Rasgos físicos.

|                          | Pacientes que lo presentan ( <i>n</i> = 68) | %  | Intervalo de confianza +/- ( $\alpha < 0,05$ ) |
|--------------------------|---|----|--|
| Ojos claros              | 41  | 61 | 12   |
| Piel blanca              | 5   | 7  | 6  |
| Cabello rubio            | 39  | 58 | 12   |
| Boca grande              | 35  | 51 | 12   |
| Protusión de la lengua   | 33  | 48 | 12   |
| Dientes separados        | 41  | 61 | 12   |
| Desviación de la columna | 16  | 24 | 10   |
| Manos pequeñas           | 15  | 22 | 10   |

pliamente representadas en nuestra muestra (falta de equilibrio: 87%; marcha con los brazos levantados: 54% y rigidez/contracciones: 51%). El grado de discapacidad generado por la afectación motora no se limita al problema de la marcha, sino que la afectación de extremidades superiores ejerce una clara influencia en la capacidad adaptativa, puesto que un 85% no puede ni siquiera ponerse una camiseta. También es significativo con-

Tabla VII. Fenotipo conductual.

|   | Pacientes que lo presentan (n = 68) | %  | Intervalo de confianza +/- ( $\alpha < 0,05$ ) |
|---|-------------------------------------|----|--|
| Aspecto feliz   | 64                                  | 94 | 6  |
| Tendencia a llevarse objetos a la boca                                    | 61                                  | 90 | 7  |
| Atracción/fascinación por el agua   | 61                                  | 90 | 7  |
| Falta de atención   | 59                                  | 87 | 8  |
| Personalidad fácilmente excitable   | 54                                  | 79 | 10   |
| Tozudez   | 52                                  | 76 | 10   |
| Conducta hiperactiva  | 51                                  | 75 | 10   |
| Ataques de risa   | 47                                  | 69 | 11   |
| Hipersensibilidad al calor  | 47                                  | 69 | 11   |
| Llora poco  | 46                                  | 67 | 11   |
| Resistencia al dolor  | 46                                  | 67 | 11   |
| Agobio por las multitudes   | 35                                  | 51 | 12   |
| Obsesivo  | 33                                  | 48 | 12   |
| Conductas masticatorias   | 24                                  | 36 | 11   |
| Agobio por los ruidos   | 22                                  | 33 | 11   |
| Conductas autolesivas, por ejemplo, morderse                              | 20                                  | 30 | 11   |
| Ansiedad ante el contacto con otras personas, sobre todo con desconocidos | 20                                  | 30 | 11   |
| Estado anímico fácilmente cambiante                                       | 19                                  | 28 | 11   |
| Mala tolerancia al tacto de ciertas texturas                              | 18                                  | 27 | 11   |
| 'Rabietas' muy fuertes  | 14                                  | 21 | 10   |
| Contacto visual pobre   | 13                                  | 19 | 9  |

templar que un 57% no puede comer solo. Estas dificultades cabe atribuir las a la espasticidad, a la mala coordinación y a la dispraxia.

Las alteraciones del movimiento no sólo son un síntoma precoz, sino también uno de los síntomas más aparentes a lo largo de las diferentes etapas del desarrollo. El aleteo de manos –presente en el 73%– es la estereotipia más común. Si bien no es exclusiva del SA, al igual que ocurre con el SXF, es uno de los signos más típicos. El aleteo aparece en situaciones de excitación, y refleja posiblemente una respuesta motora vinculada a la ansiedad, característica que también se describe en el SXF. En bastantes pacientes el temblor (40%) y los movimientos rítmicos (31%) pueden ser muy acusados y completan junto con la marcha lo que podríamos denominar el ‘fenotipo motor’.

Los problemas del sueño pueden aparecer a partir de los primeros meses de vida y persistir durante muchos años. El sueño parece como si estuviera desorganizado. Tardan en dormirse, pueden estar horas y horas sin dormir durante la noche, totalmente desvelados. El problema más frecuente en nuestra muestra era la facilidad para despertarse durante el sueño (60%), mientras que en un 49% se les reconocía un sueño irregular.

Estos datos están en la línea de lo hallado por Clayton-Smith, que informa de problemas del sueño en un 85 al 90% de los pacientes [8]. El problema del sueño se atribuye a un déficit en la producción de melatonina [17]. En otro estudio, la cifra aportada era algo inferior, pues sólo en el 48% se detectaba algún trastorno del sueño [6].

Los problemas alimentarios se han registrado en el 64% de los pacientes [18], dato comparable al hallado en nuestra serie, donde el 54% presentaba problemas en sus hábitos alimentarios, repartidos casi por igual entre los que comen mucho y los que comen poco.

Los parámetros iniciales del desarrollo (sedestación e inicio de la deambulación autónoma) es obvio que han de estar retrasados, si se tiene en cuenta el trastorno motor. El retraso en las primeras adquisiciones es considerable. En nuestra muestra se alcanzaba la sedestación a los 18 meses y se iniciaba la marcha a los 43 meses. En el estudio de Clayton-Smith, la sedestación sin apoyo era ligeramente más precoz, aunque dentro del rango (12 meses), pero el inicio de la marcha autónoma prácticamente era igual (4 años) [8]. Entre los pacientes que habían adquirido algún nivel de lenguaje, aunque rudimentario, la edad media de aparición de la primera palabra se sitúa en los 53 meses.

La epilepsia, probablemente es la manifestación clínica más estudiada en el SA. No es sorprendente que sea así, si se considera la elevada frecuencia con que se presenta y el carácter rebelde que en muchos casos adquiere. La alteración genética del SA responsable de la epilepsia se supone que depende de la delección del gen *GABRB3*, localizado en la región distal de 15q11-q13 y no sometido a impronta [19]. Entre los fármacos antiepilépticos, el valproato es el más usado y el que la familia percibe como más eficaz. Ello avala la recomendación del valproato como fármaco antiepiléptico de primera elección en el SA [20].

En nuestro estudio, el 91% de los pacientes habían presentado algún tipo de crisis, cifra muy similar a la encontrada en otros estudios (87%- 95%) [3,6]. Un dato muy interesante es que en un 55% de los pacientes la primera crisis coincidió con fiebre. Esta proporción de crisis febriles, como primera manifestación comicial, es algo mayor a la notificada por otros autores (22%-43%) [6,21]. Esta notable frecuencia de crisis febriles, como crisis iniciales en el SA, debería ser un argumento que haga considerar la aparición de crisis febriles en niños con retraso en el desarrollo como un valioso signo de alerta para sospechar el diagnóstico de SA. La edad media de inicio de las crisis, 2,08 años (rango: 7 meses-8 años), también coincide con otros estudios [6,22]. Aunque la epilepsia del SA suele ser difícil de controlar, no por ello hay que pensar que necesariamente la evolución va a ser desfavorable, puesto que un 43% de los pacientes tuvieron controladas sus crisis después de la primera opción terapéutica. Sin embargo, un 19% de los pacientes seguían con más de una crisis al mes, lo cual refleja la existencia de pacientes muy refractarios, a pesar de haber ensayado distintas opciones terapéuticas.

En el presente estudio están ampliamente reflejados los rasgos conductuales típicos del SA. El aspecto feliz, la tendencia a llevarse objetos a la boca, la fascinación por el agua, la falta de atención y la fácil excitabilidad son las características conductuales que presentan casi todos los pacientes. Hemos hallado un dato interesante, que no hemos encontrado comunicado como síntoma propio del SA. Se trata de la tendencia a llorar poco y mostrar una elevada resistencia al dolor. Es un dato que fácilmente detectan las familias, tal como queda expresado en nues-

tra encuesta, donde un 67% muestra ambas características. Al revisar las fuentes bibliográficas hemos podido comprobar en descripciones puntuales de casos clínicos de SA la referencia a esta particularidad. En el artículo de Ohta et al –donde describen detalladamente seis casos correspondientes a dos familias– se constata la baja sensibilidad al dolor en cuatro pacientes [23]. Por otro lado, ésta se cita como un signo típico del fenotipo conductual del SPW [24]. Este dato puede sugerir que la baja sensibilidad al dolor, síntoma común en el SA y SPW, podría estar relacionada con la zona sin impronta de 15q11-q13 [11]. Este

argumento viene refrendado por la constatación de que en el SPW, la insensibilidad al dolor es más común en los casos por delección que en los casos por disomía uniparental [25].

Un aspecto que nos interesaba mucho investigar, como es la correlación entre genotipo y fenotipo, no ha sido posible asumirlo, pues el número de pacientes con disomía uniparental (cinco pacientes), no era lo suficientemente grande como para establecer una comparación con el grupo de delección. Además, no se halló a ningún paciente con mutación de la impronta o mutación del gen *UBE3A*.

## ANEXO

1. Fecha de nacimiento
2. Sexo
  - Masculino
  - Femenino
3. ¿A qué edad se le diagnosticó SA?
4. El diagnóstico de SA se basa en:
  - Tiene estudio genético molecular que confirma el diagnóstico molecular de:
    - Delección
    - Disomía uniparental
    - Mutación de la impronta
    - No lo sé
    - Tiene un estudio genético molecular con resultado normal
    - Únicamente criterios clínicos. No se ha realizado ningún estudio genético molecular
5. Peso al nacer
6. Durante los primeros días o semanas de vida ya le notaron alguno de los síntomas siguientes:
  - Hipotonía (poco tono muscular, 'muy blando')
  - Convulsiones
  - Movimientos extraños
  - Problemas de alimentación
  - Retraso del crecimiento
  - Reflujo (vómitos)
7. Desarrollo
  - Empezó a mantenerse sentado sin apoyo a los \_\_\_\_\_ años y \_\_\_\_\_ meses
  - Empezó a andar sin apoyo a los \_\_\_\_\_ años y \_\_\_\_\_ meses
  - Si dice alguna palabra con significado, ¿a qué edad empezó? \_\_\_\_\_ años \_\_\_ meses
8. Manifestaciones neurológicas (en la actualidad o en el pasado)
  - Rigidez o contracturas en las extremidades
  - Movimientos mal coordinados
  - Falta de equilibrio
  - Dificultad para la deglución
  - Babeo
  - Marcha:
    - Normal
    - Funcional con dificultades
    - Mínimamente funcional
    - No camina solo
    - Brazos levantados y flexionados durante la marcha
    - Falta de equilibrio
9. Extremidades superiores:
  - Ningún problema
  - Dificultad para utilizar las dos manos
- No puede ponerse una camiseta, pero puede comer solo
- No puede ponerse una camiseta y tampoco puede comer solo
10. Trastorno visual
  - Visión
    - Normal
    - Alteración leve
    - Alteración grave
    - No tiene visión útil
  - Estrabismo
  - Seguimiento ocular
    - Sí
    - No
    - Dudoso
  - Movimientos oculares anormales (nistagmo)
11. Trastorno auditivo
  - Oye bien
  - No oye bien
  - Dudoso
  - Ha tenido otitis recurrentes (más de dos episodios al año durante los primeros años)
12. Alteraciones del movimiento
  - Estereotipias (movimientos repetitivos)
  - Movimientos rítmicos (balanceo)
  - Aleteo de manos
  - Temblores
13. Trastorno del sueño
  - Le cuesta dormirse a las horas 'normales'
  - Se despierta con mucha facilidad durante la noche
  - Sueño muy irregular
  - Duerme durante el día
14. Convulsiones
  - ¿Ha padecido algún ataque epiléptico?
  - ¿A qué edad tuvo la primera crisis? \_\_\_\_\_
  - ¿La primera crisis fue con fiebre?
  - ¿A qué edad tuvo la última crisis? \_\_\_\_\_
  - ¿Ha tenido crisis generalizadas? (de todo el cuerpo, con pérdida de consciencia)
  - ¿Ha tenido crisis parciales? (predominio en un lado del cuerpo, con o sin pérdida de consciencia)
  - ¿Alteración parcial de consciencia con posibles automatismos?
  - Mirada perdida y desconexión total o parcial con el entorno
  - Ausencias (se queda con la mirada fija durante unos instantes)
  - Mioclónias. Contracciones aisladas de alguna extremidad o grupo muscular
  - Caida brusca de las extremidades o de la cabeza, de duración muy breve

- ¿Convulsiones febriles?  
 ¿Algunas de las crisis han durado más de 30 minutos?  
 Estado de sueño prolongado, anormal, con depresión del estado de consciencia  
 ¿Algunas de las crisis han ocurrido durante el sueño?
15. Anote si ha recibido para la epilepsia alguno de los fármacos que se citan a continuación:  
 Fenobarbital (Luminal<sup>®</sup>/Luminaletas<sup>®</sup>)  
 Carbamacepina (Tegretol<sup>®</sup>)  
 Valproato (Depakine<sup>®</sup>)  
 Primidona (Misoline<sup>®</sup>)  
 Clonacepam (Rivotril<sup>®</sup>)  
 Vigabatrina (Sabrillex<sup>®</sup>)  
 Lamotrigina (Lamictal<sup>®</sup>)  
 Topiramato (Topamax<sup>®</sup>)  
 Tiagabina (Gabitril<sup>®</sup>)  
 Clobazam (Noiafrén<sup>®</sup>)  
 Fenitoína (Epanutin<sup>®</sup>)  
 Valium<sup>®</sup> rectal (Stesolid<sup>®</sup>)  
 Otros \_\_\_\_\_  
 ¿Cuál o cuáles considera que han sido más eficaces?
16. Número de crisis durante el primer año después de la primera crisis:  
 Más de 20  
 10 a 20  
 5 a 10  
 Menos de 5. Indicar número \_\_\_\_
17. ¿Cómo valora la respuesta al tratamiento?  
 Dejó de tener crisis después de la primera opción  
 Dejó de tener crisis después de algún cambio de medicación  
 Persisten crisis frecuentes (más de 1 al mes) a pesar de la medicación  
 Persisten crisis ocasionales (menos de 1 al mes) a pesar de la medicación  
 Actualmente toma más de dos fármacos antiepilépticos  
 Actualmente toma dos fármacos antiepilépticos  
 Actualmente toma un fármaco antiepiléptico  
 Actualmente no toma fármacos antiepilépticos  
 Nunca ha tomado fármacos antiepilépticos, a pesar de haber tenido crisis
18. ¿Le han practicado un electroencefalograma (EEG)?  
 19. ¿Se le ha practicado una tomografía axial computarizada (TAC) o una resonancia magnética (RM)?
20. El resultado es:  
 Normal  
 No sé el resultado  
 Tiene la siguiente alteración: \_\_\_\_\_
21. Aparte de la medicación antiepiléptica, ¿recibe o ha recibido de forma continuada alguna de las siguientes medicaciones?:  
 Meleril<sup>®</sup>  
 Risperdal<sup>®</sup>  
 Haloperidol<sup>®</sup>  
 Orap<sup>®</sup>  
 Zyprexa<sup>®</sup>  
 Otras \_\_\_\_\_
22. Si ha observado evidentes efectos positivos con alguna de ellas, indique cuál o cuáles:
23. Rasgos físicos  
 Ojos claros  
 Piel muy blanca  
 Boca grande  
 Protusión de la lengua  
 Pelo rubio
- Dientes separados  
 Desviación de la columna  
 Manos y pies pequeños
24. Características conductuales  
 Ataques de risa  
 Aspecto feliz  
 Personalidad fácilmente excitable  
 Conducta hiperactiva  
 Falta de atención  
 Conductas masticatorias  
 Tendencia a llevarse objetos a la boca  
 Atracción/fascinación por el agua  
 Hipersensibilidad al calor  
 Lloro poco  
 Resiste muy bien el dolor  
 ¿Ha existido alguna problemática en la alimentación?  
 Por exceso  
 Por defecto  
 No ha tenido problemas de alimentación  
 ¿Ha presentado vómitos (por contrariedades, disgustos, etc.)?  
 ¿Tiene conductas autolesivas (como, por ejemplo, morderse)?  
 ¿Ha presentado conductas de hiperactividad?  
 ¿Cambia fácilmente de estado anímico?  
 ¿Le provoca ansiedad el contacto con otras personas, sobre todo con desconocidos?  
 ¿Su contacto visual es pobre?  
 ¿Diría que es obsesivo?  
 ¿Tozudo?  
 ¿Le agobian los ruidos?  
 ¿Le agobian las multitudes?  
 ¿Le molesta el contacto físico, sobre todo con personas desconocidas?  
 ¿Le molesta el tacto de ciertas texturas?  
 ¿Coge 'rabetas' muy fuertes, durante las cuales es difícil su control o contactar con él/ella?  
 Controla el 'pipí' durante el día  
 Controla el 'pipí' durante la noche  
 Controla las deposiciones durante el día  
 Controla las deposiciones durante la noche  
 Pide para ir al baño  
 Su repertorio de palabras correctas a las cuales les atribuye un significado es de:  
 Ninguna  
 1 a 5  
 6 a 10  
 Más de 10  
 Puede construir frases de dos palabras  
 ¿Asiste o ha asistido a una guardería?  
 ¿La familia próxima es conocedora del síndrome y de los efectos que produce?  
 ¿Recibe logopedia?  
 ¿Recibe fisioterapia?
25. Le visita regularmente:  
 Neuropediatra/neurólogo  
 Psicólogo  
 Psiquiatra  
 Otros especialistas \_\_\_\_\_
26. ¿Recibe ayuda económica por parte de alguna administración?  
 Considera la ayuda  
 Suficiente  
 Insuficiente  
 Insignificante

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sutcliffe JS, Nurmi, EL, Lombroso PJ. Genetics of childhood disorders: XLVII. Autism, part 6: duplication and inherited susceptibility of chromosome 15q11-q13 genes in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42: 253-6.
2. Beckung E, Steffenburg S, Kyllerman M. Motor impairments, neurological signs, and developmental level in individuals with Angelman syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2004; 46: 239-43.
3. Ruggieri M, McShane MA. Parental view of epilepsy in Angelman syndrome: a questionnaire study. *Arch Dis Child* 1998; 79: 423-6.
4. Smith A, Marks R, Haan E, Dixon J, Trent RJ. Clinical features in four patients with Angelman syndrome resulting from paternal uniparental disomy. *J Med Genet* 1997; 34: 426-9.
5. Zori RT, Hendrickson J, Woolven S, Whidden EM, Gray B, Williams CA. Angelman syndrome: clinical profile. *J Child Neurol* 1992; 7: 270-80.
6. Galván-Manso M, Campistol J, Monros E, Poo P, Vernet AM, Pineda M, et al. Síndrome de Angelman: características físicas y fenotipo conductual en 37 pacientes con diagnóstico genético confirmado. *Rev Neurol* 2002; 35: 425-9.
7. Buntinx IM, Hennekam RC, Brouwer OF, Stroink H, Beuten J, Mangelschots K, et al. Clinical profile of Angelman syndrome at different ages. *Am J Med Genet* 1995; 56: 176-83.
8. Clayton-Smith J. Clinical research on Angelman syndrome in the United Kingdom: observations on 82 affected individuals. *Am J Med Genet* 1993; 46: 12-5.
9. Smith JC. Angelman syndrome: evolution of the phenotype in adolescents and adults. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 476-80.
10. Hagerman R. Angelman syndrome and Prader Willi syndrome. In Hagerman R, eds. *Neurodevelopmental disorders*. New York: Oxford University Press; 1999. p. 243-90.
11. Williams CA, Zori RT, Hendrickson J, Stalker H, Marum T, Whidden E, et al. Angelman syndrome. *Curr Probl Pediatr* 1995; 25: 216-31.
12. Clayton-Smith J, Laan L. Angelman syndrome: a review of the clinical and genetic aspects. *J Med Genet* 2003; 40: 87-95.
13. Hernández M, Catellet J, Narvaiza JL, Rincón JM, Ruiz E, Sánchez E, et al. Curvas y tablas de crecimiento. Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo. Fundación Faustino Orbeago. Madrid: Garsi; 1988.
14. Kliegman R. Medicina fetal y neonatal. In Behrman R, Kliegman R, eds. *Nelson. Compendio de pediatría*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 1999. p. 152-204.
15. Artigas-Pallarés J, Brun C, Gabau E. Aspectos médicos y neuropsicológicos del síndrome X frágil. *Rev Neurol Clin* 2001; 2: 42-54.
16. Smith A, Wiles C, Haan E, McGill J, Wallace G, Dixon J, et al. Clinical features in 27 patients with Angelman syndrome resulting from DNA deletion. *J Med Genet* 1996; 33: 107-12.
17. Zhdanova IV, Wurtman RJ, Wagstaff J. Effects of a low dose of melatonin on sleep in children with Angelman syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999; 12: 57-67.
18. Clarke DJ, Marston G. Problem behaviors associated with 15q- Angelman syndrome. *Am J Ment Retard* 2000; 105: 25-31.
19. Minassian BA, DeLorey TM, Olsen RW, Philippart M, Bronstein Y, Zhang Q, et al. Angelman syndrome: correlations between epilepsy phenotypes and genotypes. *Ann Neurol* 1998; 43: 485-93.
20. Brodie MJ, Dichter MA. Antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 1996; 334: 168-75.
21. Laan LA, Renier WO, Arts WF, Buntinx IM, Van der Burgt IJ, Stroink H, et al. Evolution of epilepsy and EEG findings in Angelman syndrome. *Epilepsia* 1997; 38: 195-9.
22. Cersósimo R, Caraballo R, Espeche A, Cassar L, Torrado MV, Chertkoff L, et al. Síndrome de Angelman: características electroclínicas en 35 pacientes. *Rev Neurol* 2003; 37: 14-8.
23. Ohta T, Buiting K, Kokkonen H, McCandless S, Heeger S, Leisti H, et al. Molecular mechanism of Angelman syndrome in two large families involves an imprinting mutation. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 385-96.
24. Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY, et al. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics* 1993; 91: 398-402.
25. Cassidy SB, Forsythe M, Heeger S, Nicholls RD, Schork N, Benn P, et al. Comparison of phenotype between patients with Prader-Willi syndrome due to deletion 15q and uniparental disomy 15. *Am J Med Genet* 1997; 68: 433-40.

## ASPECTOS MÉDICOS Y CONDUCTUALES DEL SÍNDROME DE ANGELMAN

**Resumen.** Introducción. El síndrome de Angelman (SA) es un trastorno de base genética caracterizado por un fenotipo físico y conductual. Además, presenta diversas manifestaciones sistémicas que se deben tomar en consideración. Con el fin de valorar el espectro sintomático del SA, se solicitó la colaboración de familias vinculadas a asociaciones de SA mediante un cuestionario diseñado con base en las características clínicas del SA. Pacientes y métodos. Se envió a las familias un cuestionario orientado a determinar las características médicas y conductuales del SA. Se analizaron los resultados de 68 pacientes. Resultados. La edad media de diagnóstico fue de 4,8 años. Los síntomas más precoces que han llamado la atención a los padres son los problemas de alimentación, seguidos del reflujo gastroesofágico y la hipotonía. La edad media de adquisición de la sedestación es a los 18 meses, en tanto que la marcha autónoma no se adquiere hasta los 43 meses. La epilepsia, presente en el 91% de los casos, se inició con convulsiones febriles en el 55%. En este estudio hemos hallado que un gran porcentaje de pacientes con SA presenta una elevada resistencia al dolor (67%), síntoma muy común en el síndrome de Prader-Willi, pero poco conocido en el SA. Conclusiones. Este estudio ofrece una amplia información sobre el espectro clínico del SA a partir de una extensa muestra poblacional. Algunos aspectos clínicos de elevada prevalencia, tales como la relativa insensibilidad al dolor, no se han recogido en publicaciones anteriores como síntoma propio del SA. [REV NEUROL 2005; 41: 649-56]

**Palabras clave.** Fenotipo conductual. Síndrome de Angelman.

## ASPECTOS MÉDICOS E COMPORTAMENTAIS DA SÍNDROMA DE ANGELMAN

**Resumo.** Introdução. A síndrome de Angelman (SA) é uma perturbação de base genética caracterizada por um fenotipo físico e comportamental. Para além disto, apresenta diversas manifestações sistémicas que devem ter-se em consideração. Com a finalidade de avaliar o espectro sintomático da SA, solicitou-se a colaboração de famílias vinculadas a associações de SA mediante um questionário elaborado com base nas características clínicas da SA. Doentes e métodos. Foi enviado às famílias um questionário orientado para determinar as características médicas e comportamentais da SA. Foram analisados os resultados de 68 doentes. Resultados. A idade média de diagnóstico foi aos 4,8 anos. Os sintomas mais precoces que chamaram a atenção dos pais foram os problemas de alimentação, seguidos do refluxo gastroesofágico e a hipotonia. A idade média de aquisição da posição sentada é aos 18 meses, enquanto que a marcha autónoma não se adquire até aos 43 meses. A epilepsia, presente em 91% dos casos, teve início com convulsões febris em 55%. Neste estudo descobriu-se que uma grande percentagem de doentes com SA apresentava uma elevada resistência à dor (67%), sintoma muito comum na síndrome de Prader-Willi, mas pouco conhecido no SA. Conclusões. Este estudo oferece ampla informação sobre o espectro clínico da SA a partir de uma extensa amostra populacional. Alguns aspectos clínicos de elevada prevalência, tais como a relativa insensibilidade à dor, não se tinham recolhido em publicações anteriores como sintoma próprio da SA. [REV NEUROL 2005; 41: 649-56]

**Palavras chave.** Fenotipo comportamentais. Síndrome de Angelman.