

**SÍNDROME DE  
ANGELMAN:  
DEL GEN A LA  
CONDUCTA**

*Carme Brun  
Josep Artigas*

© *Artigas, J.*  
*Brun, C.*

© Derechos de edición:

Nau Llibres  
Periodista Badía 10.  
Tel.: 96 360 33 36  
Fax: 96 332 55 82  
46010 VALENCIA  
E-mail: [nau@naullibres.com](mailto:nau@naullibres.com)  
web: [www.naullibres.com](http://www.naullibres.com)

Diseño de portada e interiores:

Artes Digitales Nau Llibres y Pablo Navarro Roncal

Imprime:

*Guada S.L.*

Impreso en España. Printed in Spain.

ISBN: 84-7642-722-0

Depósito Legal: V- XXXX - 2005

Quedan rigurosamente prohibidas, sin la autorización por escrito de los titulares del “Copyright”, bajo las sanciones establecidas por las leyes, la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier medio o procedimiento, comprendidas la reprografía y el tratamiento informático.



## Capítulo 1:

Introducción .....	7
<i>Dr. Josep Artigas</i>	
1. Características cognitivas.....	8
2. Características físicas .....	9
3. Fenotipo conductual.....	9
4. Problemas neurológicos .....	10
4.1. Trastorno motor .....	11
4.2. Epilepsia .....	11
4.3. Trastorno del sueño .....	12
5. Diagnóstico del síndrome de Angelman .....	12
5.1. Análisis cromosómico de alta resolución .....	12
5.2. Fluorescent in situ hybridization (FISH).....	12
5.3. Polimerase chain reaccion (PCR).....	13
5.4. Prueba de metilación .....	13
5.5. Análisis de gen UBE3A y mutación del imprintig .....	13
Anexo 1. Tipos de crisis observadas en el síndrome de Angelman .....	15
1. Crisis Epilépticas.....	15
2. Síntomas que pueden simular crisis epilépticas .....	15
Bibliografía .....	16

## Capítulo 2:

Genética del síndrome de Angelman .....	19
<i>Miriam Guitart, Elisabeth Gabau, David Poyatos y Cristina Camprubí</i>	
1. Antecedentes .....	19
2. Impronta.....	20
3. Región 15q11-q13.....	21
4. Mecanismos genéticos .....	21
5. Estrategia diagnóstica del laboratorio.....	23
6. Correlación genotipo-fenotipo .....	25
7. Consejo genético .....	26
Bibliografía .....	28

## Capítulo 3:

Aspectos médicos del síndrome de Angelman.....	31
<i>Dra Isabel Lorente Hurtado</i>	
1. Crecimiento.....	31
2. Trastorno motor.....	32

2.1. Desarrollo motor.....	33
2.2. Tratamiento del trastorno motor.....	39
2.3. Tratamiento farmacológico.....	39
3. Epilepsia.....	39
3.1. Incidencia.....	40
3.2. Edad de inicio.....	40
3.3. Tipos de crisis.....	40
3.4. Evolución de la Epilepsia.....	43
3.5. Tratamiento de la epilepsia.....	43
5. Electroencefalograma y síndrome de Angelman.....	44
5. Trastornos del sueño.....	46
5.1. Tipos de trastorno del sueño.....	46
5.2. Evolución del trastorno del sueño y correlación con otros factores.....	47
5.3. Fisiopatología del trastorno del sueño.....	47
5.4. Arquitectura del sueño en el síndrome de Angelman.....	47
5.5. Tratamiento de los trastornos del sueño.....	47
6. Otros trastornos médicos.....	48
6.1. Problemas ortopédicos.....	48
6.2. Problemas oftalmológicos.....	48
6.3. Problemas auditivos.....	49
6.4. Problemas gastrointestinales.....	49
6.5. Problemas respiratorios.....	50
Bibliografía.....	50

**Capítulo 4:**

El fenotipo conductual.....	53
<i>Dra. Carme Brun Gasca</i>	
1. Aspectos cognitivos y de conducta.....	54
2. Estudios con adultos con síndrome de Angelman.....	58
Bibliografía.....	59

**Capítulo 5:**

Desarrollo de la interacción con el soporte de sistemas aumentativos y alternativos de comunicación.....	61
<i>Emili Soro-Camats y Carme Rosell</i>	
1. Introducción.....	61
2. Comunicación aumentativa y alternativa. Aproximación teórica.....	64
3. Comunicación aumentativa y alternativa. Aproximación aplicada.....	66
3.1. Introducción de la comunicación aumentativa y alternativa.....	66
3.2. Estrategias de interacción para enseñar y mantener la comunicación.....	68
3.3. Los sistemas de signos.....	71
3.4. Ayudas técnicas.....	76
3.5. Criterios para la toma de decisiones.....	78
Bibliografía.....	81

**Capítulo 6:**

Tratamiento farmacológico .....	85
<i>Dr. Josep Artigas</i>	
1. Epilepsia .....	85
Benzodiazepinas .....	86
Valproato .....	86
Lamotrigina .....	87
Topiramato .....	87
Piracetam .....	87
Carbamazepina y Oxacarbazepina .....	88
Dieta cetógena .....	88
2. Trastorno del sueño .....	88
3. Hiperactividad/déficit de atención. Problemas de conducta. Agresividad .....	89
Metilfenidato .....	89
Clonidina .....	89
Antipsicóticos atípicos .....	89
4. Babeo .....	90
5. Espasticidad .....	91
Bibliografía .....	91

**Capítulo 7:**

El síndrome de Angelman y la familia .....	93
<i>Dra. Carme Brun Gasca</i>	
1. La familia del niño con síndrome de Angelman .....	93
2. El camino hacia el diagnóstico .....	94
3. Los hermanos .....	95
4. Los abuelos del niño con síndrome de Angelman .....	97
5. La edad adulta .....	97
6. Las asociaciones de familiares de afectados .....	98
Bibliografía .....	99

<b>Glosario:</b> .....	101
------------------------	-----



## **Capítulo 1:**

# Introducción\*

El síndrome de Angelman (SA) es un trastorno del neurodesarrollo, de base genética, que se caracteriza por: retraso mental, trastorno motor, rasgos físicos característicos y patrón conductual típico.

El SA fue identificado en 1965, por Harry Angelman (1965), pediatra inglés. Angelman describió 3 niños con características físicas y cognitivo-conductuales muy parecidas. Todos presentaban retraso mental profundo, ataxia, movimientos espasmódicos, incapacidad para hablar y risa fácil. También se constataron crisis epilépticas y un electroencefalograma (EEG) característico. Bower and Jeavons (1967) lo denominaron “happy puppet syndrome” (síndrome de la muñeca feliz), haciendo referencia a una de sus características físicas. Sin embargo, este término fue mal recibido por las familias de los afectados, por lo cual se ha impuesto la denominación de síndrome de Angelman. Tras haberse constatado la existencia de casos familiares, pronto se sospechó que el SA podía tener una base genética, pero no fue hasta 1987 cuando Magenis y otros (1987) identificaron una deleción en el cromosoma 15q11-13 en dos pacientes con SA típico. Actualmente se sabe que la zona identificada como relacionada con el SA puede estar alterada de acuerdo con distintos defectos genéticos (Tabla 1).

**Tabla 1.** Alteraciones genéticas en el síndrome de Angelman

- Deleción intersticial (deleción de origen materno del cromosoma 15q11-13): 75-80%
- Mutación del imprinting: 6 %
- Disomía uniparental (los dos cromosomas 15 derivan del padre): 3%
- Microdeleción del gen UBE3A

Algunos años más tarde se descubrió que el mismo defecto genético producía el Síndrome de Prader Willi (SPW), de características clínicas muy distintas a las del SA. La

---

\* Se agradece la financiación del Fondo de Investigación Sanitaria. Exp: G03/098. Red de Estudio Cooperativo de Retraso Mental de Origen Genético (GIRMOGEN)”

diferencia consiste en que el defecto genético identificado en el SA corresponde al alelo de origen materno, en tanto que en el SPW está alterado el alelo de procedencia paterna (Cassidy y Schwartz, 1998).

El SA afecta por igual a hombres y mujeres. Se ha observado una prevalencia de un caso por cada 10.000 a 12.000 recién nacidos vivos (Petersen y otros, 1995; Steffenburg y otros, 1996). También es interesante conocer la prevalencia de SA entre grupos de individuos con retraso mental. En este caso las tasas oscilan entre el 1,3 % y el 4,8 % (Aquino y otros, 2002; Jacobsen y otros, 1998; Buckley y otros, 1998). De acuerdo con el estudio de Buckley, extrapolando el porcentaje de SA en pacientes con retraso mental a la población general, se deduce una prevalencia para la población general de 1/20.000 recién nacidos.

Los problemas más relevantes en los niños con SA vienen determinados por la alteración cognitiva y por la epilepsia, cuyo manejo puede resultar complicado.

## 1. Características cognitivas

El SA se asocia en todos los casos a un retraso mental profundo al que se le añade un importante trastorno del lenguaje, además de falta de atención y hiperactividad.

El cociente de desarrollo (CD) se sitúa en el rango de retraso moderado a profundo. Un reciente estudio ha encontrado un CD entre 8 y 63, con una media de 26 (Beckung y otros, 2004). El trastorno del lenguaje acompañante incrementa la sensación de retraso del desarrollo que se aprecia como aspecto más característico del SA. Este retraso se enmarca en una conducta hiperactiva, con déficit de atención. Los niños con SA pasan constantemente de una actividad a otra, sin una finalidad aparente. A medida que se van conociendo más a fondo las correlaciones genotipo-fenotipo del SA, parece que los pacientes con disomía uniparental tienen manifestaciones clínicas menos severas que aquéllos con deleciones grandes.

El lenguaje está mucho más afectado en el área expresiva que en la receptiva. Raramente un niño con SA consigue pronunciar con contenido semántico más de 3 o 5 palabras aisladas. Sin embargo, su comprensión es mucho mejor, lo cual les permite una adaptación social mayor de la que se puede intuir a partir de una impresión superficial. Pueden expresar sentimientos, sentirse comprendidos y responder a señales sociales. También pueden disfrutar de la mayoría de las actividades recreativas como televisión, deportes, música, cine, etc. En general, pueden comprender órdenes simples dentro del contexto de la rutina diaria. Una minoría pueden comunicarse usando un lenguaje formal de signos. En otros casos, utilizan gestos significativos. Algunos, a partir de una intervención en lenguaje aumentativo, pueden alcanzar unas habilidades comunicativas relativamente buenas, especialmente si el paciente tiene una buena capacidad de atención. Además, la comunicación tiende a incrementarse con la edad. A algunos niños, la dificultad para comunicarse les produce una gran frustración que puede expresarse en conductas disruptivas

En algunos casos con disomía uniparental, pueden alcanzar un vocabulario de 15 a 20 palabras, sin posibilidad de establecer conversaciones (Williams y otros, 1995b).



El correlato neuroanatómico del retraso del desarrollo que se ha encontrado en los estudios de neuroimagen es una atrofia cerebral moderada. Se han reportado casos individuales de SA con atrofia cerebelar, agenesia de lóbulo temporal y alteraciones en la circunvoluciones cerebrales. Los estudios necróticos han mostrado displasias y heterotopias neuronales en córtex temporal e hipotálamo (Williams y otros, 1995a).

## 2. Características físicas

Los pacientes con SA pueden ser fácilmente identificados a partir de los 3 o 4 años, por sus características físicas y conductuales, aunque, si se tiene en mente dicho trastorno, puede ser sospechado durante el primer año.

Los rasgos físicos más típicos se resumen en la Tabla 2.

**Tabla 2.** Rasgos Físicos

- |                                  |                                |
|----------------------------------|--------------------------------|
| • Microcefalia                   | • Separación entre los dientes |
| • Talla baja                     | • Estrabismo                   |
| • Hipoplasia medio-facial        | • Hipopigmentación cutánea     |
| • Aplanamiento occipital         | • Escoliosis                   |
| • Surco occipital                | • Cabellos claros              |
| • Macroglosia. Protusión lingual | • Ojos claros                  |
| • Prognatismo                    | • Sindactilia                  |
| • Boca grande                    |                                |

La microcefalia no está presente en el nacimiento. Sin embargo, a los 2 años, la presentan el 50 % de los casos. A causa del retraso en el crecimiento, un 58 % de los pacientes acaba ubicándose en el percentil 3 o menos cuando alcanzan la pubertad (Smith y otros, 1996).

No todas las características físicas están presentes en todos los pacientes. Muchos niños con SA no tienen alteraciones pigmentarias y algunos tienen un perímetro craneal normal.

Con la edad, la cara tiende a alargarse y los rasgos físicos se hacen más toscos.

## 3. Fenotipo conductual

Los pacientes con SA llaman fuertemente la atención, puesto que, a su característico aspecto físico, se añade una peculiar forma de moverse y sobre todo una conducta muy específica. No es infrecuente que el diagnóstico lo intuyan los propios padres cuando observan la similitud física y conductual con otros pacientes ya diagnosticados.

Los rasgos conductuales más característicos se resumen en la tabla 3.

**Tabla 3.** Fenotipo Conductual

- |                              |                                      |
|------------------------------|--------------------------------------|
| • Risa fácil                 | • Ansiedad                           |
| • Apariencia feliz           | • Agresividad                        |
| • Personalidad excitable     | • Sensibilidad incrementada al calor |
| • Aleteo de manos            | • Fascinación por el agua            |
| • Hiperactividad             | • Baja sensibilidad al dolor         |
| • Baja capacidad de atención |                                      |

Los pacientes con SA se muestran inquietos, constantemente activos, pasan de una actividad a otra, se llevan objetos a la boca. Pueden buscar el contacto físico con las otras personas, a veces con intensidad desmesurada, provocando fuertes abrazos, tirando de los cabellos, pellizcando o mordiendo. A veces, estas conductas tienen un carácter compulsivo y por ello pueden ser difíciles de controlar.

Los cambios de rutina pueden incrementar su ansiedad y generar conductas disruptivas, que a veces pueden ser agresivas. No obstante, el temperamento alegre y el aspecto feliz persiste durante la edad adulta.

Al alcanzar la pubertad, la mayoría de pacientes con SA se masturban, a veces en situaciones inapropiadas. En general, tienden a tener una libido disminuida y es poco probable que busquen el contacto sexual con otra persona. Sin embargo, a causa de su sociabilidad, pueden ser fáciles víctimas de abusos sexuales.

Los pacientes con SA no alcanzan un nivel de desarrollo suficiente para llevar una vida independiente de mayores. Siempre van a precisar una supervisión. La mayoría pueden desplazarse autónomamente y comer por sí mismos. Si bien en casi todos se alcanza un control de esfínteres durante el día, la mayoría necesitan el uso de pañales durante la noche. Algunos pueden llevar a cabo tareas domésticas simples. Alrededor del 50 % consiguen vestirse y desvestirse por sí solos si la ropa es simple. No tienen problemas para decir lo que les gusta y les desagrada, y pueden estar ubicados en entornos sociales. Disfrutan, a menudo, con algunos deportes o actividades lúdicas. Les puede gustar mucho nadar, montar a caballo e incluso actuar en un grupo de teatro. En algunos casos, llegan a poder realizar un trabajo con supervisión: repartidor de periódicos, tareas de limpieza, ayuda en un supermercado, etc. En general, el principal problema para desarrollar un trabajo se deriva de su falta de atención.

## 4. Problemas neurológicos

Los problemas neurológicos del SA vienen determinados por el trastorno motor, la epilepsia y el trastorno del sueño.

## 4.1. Trastorno motor

El patrón de disfunción motora que presentan los pacientes con SA corresponde a una diplejia espástica que oscila de leve a moderada, que suele combinarse con ataxia, y en algunos casos también con temblor. Esto genera una marcha que se caracteriza por ser lenta, atáxica, con las piernas rígidas, los brazos levantados y flexión sostenida a nivel de rodillas y codos. El tono muscular también está alterado con hipotonía truncal e hipertonía de las extremidades. Los reflejos osteotendinosos están aumentados.

La edad media a la que suele iniciarse la sedestación es alrededor de los 12 meses; el desplazamiento autónomo aparece entre los 18 y los 24 meses y la marcha autónoma se inicia a los 4 años (rango entre los 18 meses y los 7 años) (Clayton-Smith, 1993).

Además del trastorno de la marcha, muchos pacientes presentan movimientos espasmódicos en las extremidades y temblor que corresponde a mioclonias de origen cortical. Los movimientos anormales se incrementan con el estrés y suelen ser más pronunciados en la edad adulta.

Los problemas motores se ven incrementados por la escoliosis que, en la mayor parte de los pacientes, se convierte en un problema en la edad adulta.

Debido a la evolución desfavorable que presenta el trastorno motor, es importante la intervención fisioterapéutica en edades tempranas, que puede acompañarse de calzado especial, corrección ortopédica y administración de toxina botulínica.

## 4.2. Epilepsia

La epilepsia en el SA es un problema de difícil manejo, que presentan un 80% de los pacientes. Las primeras crisis que aparecen suelen ser convulsiones febriles. Posteriormente se pueden observar una gran variedad de crisis: tónicas, atónicas, tónico-clónicas, parciales complejas, mioclonias y ausencias atípicas. En algunos casos, aparecen estatus de ausencia, que pueden asemejarse a un estado de sueño prolongado. En el anexo 1 se describen los distintos tipos de crisis y movimientos anormales que pueden simular crisis observados en el SA. Si bien la epilepsia en muchos casos es grave, tanto por el número de crisis como por el difícil control, tiende a mejorar hacia el final de la adolescencia. Sin embargo, pueden reaparecer crisis en la edad adulta, especialmente mioclonias y ausencias atípicas (Laan y otros, 1996). Los fármacos antiepilépticos más eficaces en el tratamiento de la epilepsia en SA son el valproato y las benzodiazepinas. La carbamazepina puede tener efectos adversos. En los adultos, también se ha mostrado eficaz el fenobarbital. Posiblemente algunos anticomiciales de última generación (Lamotrigina y Topiramato) puedan tener un papel relevante en el tratamiento de la epilepsia, aunque la experiencia en el SA todavía es limitada.

El EEG aporta datos muy interesantes en el SA. Se han descrito patrones bastante característicos, tanto en pacientes con convulsiones, como en pacientes libres de crisis. El patrón más característico es una actividad rítmica a 4-6 c/s de gran amplitud y que no se asocia a ninguna sintomatología de carácter crítico o somnolencia. Otro patrón menos frecuente es la presencia de brotes también hipervoltados a 2-3 c/s, sobre todo en la región frontal, y habitualmente intercalados con puntas u ondas agudas. Un tercer patrón es la presencia de puntas, principalmente en áreas posteriores y desencadenadas por el cierre de ojos (Laan y otros, 1997).

Las alteraciones en el EEG del SA no están vinculadas a la presencia o no de crisis y pueden estar presentes durante el primer año de vida. Puesto que son bastante típicas, resultan una valiosa ayuda diagnóstica. En los casos en los que el diagnóstico presente dudas y el EEG no aporte información, es interesante repetir los registros, puesto que es posible que las alteraciones no estén todas presentes ni sean constantes.

### 4.3. Trastorno del sueño

El trastorno del sueño ha sido detectado en el 90% de los pacientes con SA (Clayton-Smith, 1993). Sin embargo, todavía no se conoce cuál es el mecanismo que lo genera. La estructura del sueño suele ser irregular, con periodos relativamente cortos de sueño profundo durante la noche, intercalados con periodos de alerta total. Durante estos periodos de lucidez nocturna, no es extraño que se muestren muy activos, distorsionando el descanso de toda la familia.

El problema del sueño puede remitir, a veces de forma espectacular, con el uso de la melatonina o difenilhidramina. Las medidas conductuales también pueden resultar útiles.

## 5. Diagnóstico del síndrome de Angelman

El diagnóstico del SA parte de la sospecha clínica que puede intuirse a partir del primer año.

La Tabla 4 muestra las características clínicas que sirven para orientar el diagnóstico, elaboradas por un consenso de expertos (William y otros, 1995a).

A partir de los datos clínicos que generan la sospecha de SA, se debe proceder a un estudio genético. Diversas pruebas pueden aportar información.

### 5.1. Análisis cromosómico de alta resolución

La deleción 15q11-q13 que presentan el 70% de los pacientes con SA puede ser detectada en un análisis de alta resolución (550 bandas); sin embargo, esta técnica presenta falsos negativos y falsos positivos (Kuwano y otros, 1992). A pesar de que no puede afirmarse un diagnóstico negativo o positivo con esta prueba, debe ser solicitada sistemáticamente, pues permite identificar otros problemas cromosómicos que pueden tener características clínicas similares al SA. También es posible detectar por este método traslocaciones que predisponen a la deleción 15 q.

### 5.2. Fluorescent in situ hybridization (FISH)

Ésta es una prueba que usa marcadores moleculares para detectar la deleción en el cromosoma 15. Los marcadores se comparan directamente con el cromosoma, examinándose bajo un microscopio después de aplicarle unos colorantes especiales. La prueba del

FISH es con mucho superior al análisis normal de cromosomas, al permitir la detección de la deleción 15q11-q13. Puesto que la disomía uniparental no se identifica con el FISH, el estudio diagnóstico de SA no debe detenerse ante la negatividad de esta prueba.

### 5.3. Polimerase chain reaccion (PCR)

La PCR permite la detección de la disomía uniparental, que presenta un 3% de los pacientes con SA. Para llevar a cabo esta prueba, se requiere muestras del paciente y de ambos progenitores. En casos negativos, por razones obvias, el estudio debe acompañarse de la confirmación de la supuesta paternidad, mediante el uso de marcadores en otros cromosomas.

### 5.4. Prueba de metilación

Puesto que en la región genética implicada en el SA (SNRPN) existe un patrón de metilación materno específico, si sólo se detecta el patrón de metilación paterna, se confirma el diagnóstico de SA. Sin embargo, no permite distinguir entre una deleción y una disomía uniparental, las cuales requieren la prueba FISH o PCR.

### 5.5. Análisis de gen UBE3A y mutación del imprinting

Después de realizar las pruebas citadas anteriormente, quedan un 15-20% de casos en los que no se encuentra una confirmación diagnóstica. En esta circunstancia se debe proceder al análisis molecular del gen UBE3A y la mutación del imprinting. Estas pruebas únicamente son asequibles en centros especializados.

**Tabla 4.** Consenso sobre criterios para las características clínicas en el síndrome de Angelman

Siempre (100% de los casos)

- Retraso funcionalmente severo en el desarrollo.
- Ninguna capacidad de habla o uso mínimo de palabras; las habilidades de comunicación receptivas y no-verbales son mayores que las verbales.
- Problemas de movimiento y de equilibrio, normalmente ataxia al andar y/o movimiento trémulo de miembros.
- Conducta característica y singular: cualquier combinación de risa/sonrisa frecuente; apariencia de felicidad; personalidad fácilmente excitable, a menudo con movimientos de aleteo de manos; hipermotricidad; permanencia de la atención durante poco tiempo.

Frecuente (más del 80% de los casos)

- Retraso, crecimiento inferior al normal del perímetro cefálico, normalmente produciendo microcefalia (absoluta o relativa) alrededor de los 2 años de edad.
- Crisis convulsivas normalmente antes de los 3 años de edad.
- EEG anormal: modelo característico con ondas de gran amplitud y picos lentos.

Asociado (entre el 20 y el 80% de los casos)

- Estrabismo.
- Hipopigmentación de piel y ojos.
- Problemas para succionar y tragar.
- Reflejos de tendones hiperactivos.
- Problemas de alimentación durante la infancia.
- Brazos levantados y flexionados al andar.
- Mandíbula prominente.
- Hipersensibilidad al calor.
- Boca ancha, dientes espaciados.
- Problemas para dormir.
- Babeo frecuente.
- Lengua prominente.
- Atracción hasta la fascinación por el agua.
- Conductas excesivas de mascar/masticar.
- Achatamiento de nuca.

# Anexo 1. Tipos de crisis observadas en el síndrome de Angelman

## 1. Crisis Epilépticas

- *Estado epiléptico*: Crisis cuya duración excede de 30-60 minutos o crisis breves sin recuperación completa del estado de conciencia entre ellas.
- *Crisis de ausencia*: Pérdida de conciencia sin manifestaciones convulsivas.
- *Estado epiléptico de ausencias*: Situación persistente de desconexión, que puede aparentar somnolencia excesiva y que puede tener una duración de horas o meses.
- *Mioclónicas*: Espasmo simple en un músculo o grupo muscular. Pueden ser múltiples y presentarse de forma aleatoria y arrítmica. En ocasiones son sutiles y difíciles de apreciar. Otras veces pueden ser masivas abarcando varios grupos musculares. Pueden seguirse de un breve periodo de rigidez y confusión.
- *Estado epiléptico mioclónico*: Es la persistencia ininterrumpida de mioclónicas durante periodos prolongados.
- *Crisis atónicas*: También denominadas “drop attacks” o crisis aquinéticas. Son similares a las mioclónicas pero se observa una caída brusca de la cabeza (a veces muy sutil), o caída al suelo por claudicación súbita de las piernas.
- *Crisis tónico-clónicas*: Se manifiestan por una fase de rigidez (tónica), con extensión del tronco y las extremidades. Viene seguida de otra fase de espasmos rítmicos (clónica), con rápidas contracciones musculares seguida de un largo periodo de relajación y somnolencia (estado postcrítico), aunque en algunas ocasiones, después de la crisis, se presenta un estado de confusión y agitación.
- *Crisis tónicas*: Las mismas consideraciones de la anterior, pero únicamente con fase tónica.
- *Crisis clónicas*: Las mismas consideraciones de la anterior, pero únicamente con fase clónica.
- *Crisis parciales simples*: Consisten en episodios de crisis tónicas o clónicas que afectan sólo a una parte del cuerpo. Pueden manifestarse como el giro de la cabeza hacia un lado. No se acompañan de pérdida de conciencia, excepto en el caso de que se generalicen (*crisis parciales secundariamente generalizadas*).
- *Crisis parciales complejas*: Consisten en un estado de alteración parcial del estado de conciencia, asociado o no a automatismos o crisis parciales simples.
- *Crisis reflejas*: Consisten en cualquier tipo de crisis que se desencadena por un ruido inesperado.

## 2. Síntomas que pueden simular crisis epilépticas

- *Mirada fija*: El paciente puede mostrarse aparentemente desconectado, sin responder a las llamadas. Sin embargo, responde cuando se le toca suavemente. En esta situación, no hay ningún tipo de movimiento espasmódico, ni estado postcrítico.

- *Movimiento coreico*: Es un movimiento involuntario en reposo, o perturbando el movimiento voluntario. Son arrítmicos, asimétricos, bruscos, breves, no propositivos. En algunos casos, es muy difícil, a partir de la simple observación, diferenciar entre un movimiento coreico y una mioclonia.
- *Temblor*: Es un movimiento rítmico de una parte del cuerpo que oscila sobre un punto o plano fijo. Puede aparecer en estado de reposo, al cambiar de postura o al realizar algún movimiento voluntario.
- *Estereotipias*: Son movimientos complejos que se repiten de forma similar, coincidiendo con un estado de excitación. No se asocian a alteración del estado de conciencia y pueden ser parcialmente inhibidos. La más típica en el síndrome de Angelman es el aleteo de manos.
- *“Tantrums”*: Son episodios en los que el niño pierde el control y se muestra muy agitado o agresivo. En algunos casos, se pueden identificar factores precipitantes. Una vez desencadenado el episodio, es difícil controlarlo. Después del episodio, se muestra agotado y somnoliento.

## Bibliografía

- ANGELMAN, H. (1965): “Puppet children’: a report of three cases”. *Dev Med Child Neurol*, 7, 681-688.
- AQUINO, N. H. Y OTROS (2002): “Angelman syndrome methylation screening of 15q11-q13 in institutionalized individuals with severe mental retardation”. *Genet Test*, 6, 129-131.
- BECKUNG, E.; STEFFENBURG, S. Y KYLLERMAN, M. (2004): “Motor impairments, neurological signs, and developmental level in individuals with Angelman syndrome”. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 46, 239-243.
- BOWER, B. D. Y JEAUVONS, P. M. (1967): “The ‘happy puppet’ syndrome”. *Arch Dis Child*, 42, 298-301.
- BUCKLEY, R. H.; DINNO, N. Y WEBER, P. (1998): “Angelman syndrome: are the estimates too low?”. *Am J Med Genet*, 80: 385-390.
- CASSIDY, S. B. Y SCHWARTZ, S. (1998): “Prader-Willi and Angelman syndromes: disorders of genomic imprinting”. *Medicine*, 77, 140-151.
- CLAYTON-SMITH, J. (1993): “Clinical research on Angelman syndrome in the United Kingdom: observations on 82 affected individuals”. *American Journal of Medical Genetics*, 46, 12-15.
- JACOBSEN, J. Y OTROS (1998): “Molecular screening for proximal 15q abnormalities in a mentally retarded population”. *J Med Genet*, 35, 534-538.
- KUWANO, A. Y OTROS (1992): “Molecular dissection of the Prader-Willi/Angelman syndrome region (15q11-13) by YAC cloning and FISH analysis”. *Hum Mol Genet*, 1, 417-425.



- LAAN, L. A. Y OTROS (1996): "Angelman syndrome in adulthood". *American Journal of Medical Genetics*, 66, 356-360.
- (1997): "Evolution of epilepsy and EEG findings in Angelman syndrome". *Epilepsia*, 38, 195-199.
- MAGENIS, R. E. Y OTROS (1987): "Is Angelman syndrome an alternate result of del (15)(q11q13)?" *Am J Med Genet*, 28, 829-838.
- PETERSEN, M. B. Y OTROS (1995): "Clinical, cytogenetic, and molecular diagnosis of Angelman syndrome: estimated prevalence rate in a Danish county". *Am J Med Genet*, 60, 261-262.
- SMITH, A. Y OTROS (1996): "Clinical features in 27 patients with Angelman syndrome resulting from DNA deletion". *Journal of Medical Genetics*, 33, 107-112.
- STEFFENBURG, S. Y OTROS (1996): "Autism in Angelman syndrome: a population-based study". *Pediatr Neurol*, 14, 131-136.
- WILLIAMS, C. A. Y OTROS (1995a): "Angelman syndrome: consensus for diagnostic criteria. Angelman Syndrome Foundation". *American Journal of Medical Genetics*, 56, 237-238.
- (1995b): "Angelman syndrome". *Current Problems in Pediatrics*, 25, 216-231.



Miriam Guitart y Elisabeth Gabau  
*Corporació Sanitària Parc Taulí. Barcelona*  
David Poyatos y Cristina Camprubí  
*Universidad Autónoma de Barcelona*

## **Capítulo 2:**

# Genética del síndrome de Angelman

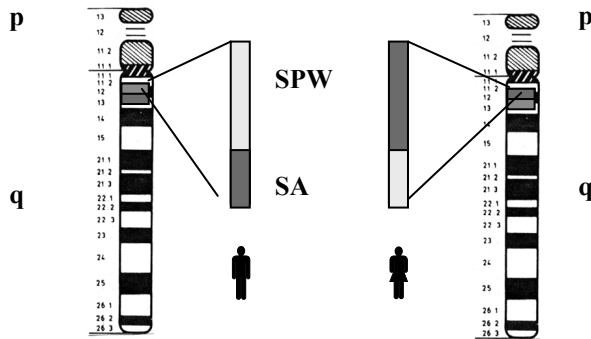
En estos últimos años, los avances en la biología molecular han sido importantes y han contribuido a una mayor comprensión de los aspectos genéticos y etiopatológicos del síndrome de Angelman (SA).

En este capítulo, se presenta una revisión de los conocimientos actuales de la genética del SA y una descripción del protocolo de diagnóstico que utilizamos en nuestro laboratorio.

## 1. Antecedentes

Las primeras pruebas que asociaron el SA a una alteración cromosómica se obtuvieron en 1987 por técnicas citogenéticas de alta resolución (Kaplan y otros, 1987; Magenis y otros, 1987). Se observó una delección (pérdida de un fragmento de material cromosómico) del cromosoma 15 en la región q11-q13. Sin embargo, esta misma delección también causaba el Síndrome de Prader-Willi (SPW). Esta coincidencia se debía a que la delección en el SA ocurría en el cromosoma 15 de origen materno, mientras que la delección en el SPW ocurría en el cromosoma 15 de origen paterno (Knoll y otros, 1989; Magenis y otros, 1990). A partir de estas observaciones, se dedujo que los genes responsables del SA sólo son activos en el cromosoma 15 de origen materno y están próximos a los genes responsables del SPW, que son activos en el cromosoma 15 paterno (Fig. 1).

**Figura 1.** Los genes en la región SA se expresan a partir del cromosoma 15 materno. En el cromosoma paterno están inactivos.



A este mecanismo de expresión genética por el cual un alelo de un gen es activo solamente en un cromosoma, paterno o materno, mientras que en el otro cromosoma el alelo está silenciado, se le llama impronta genómica (Hall, 1990a; Nicholls y otros, 1989).

## 2. Impronta

En principio, se heredan dos dotaciones de genes procedentes de nuestros progenitores; los genes van a ser los mismos y tendremos dos copias, una la recibimos del padre y la otra de la madre. Estas dos copias se van a expresar por igual. Sin embargo, hay genes que no siguen este patrón y sólo se expresan en una de las dos copias. En estos genes sometidos a impronta genómica, la copia que se expresa depende del progenitor del que proceda.

La impronta es un mecanismo reversible que se establece en la línea germinal (Hall, 1990b). En los hombres, se establece una impronta paterna y en las mujeres una impronta materna. Estas marcas se mantienen durante la división y diferenciación celular. De forma específica, en células germinales, se puede borrar y restablecer la marca en función del sexo. Un fallo en alguno de estos pasos puede derivar en una alteración de la impronta y asociarse a una enfermedad.

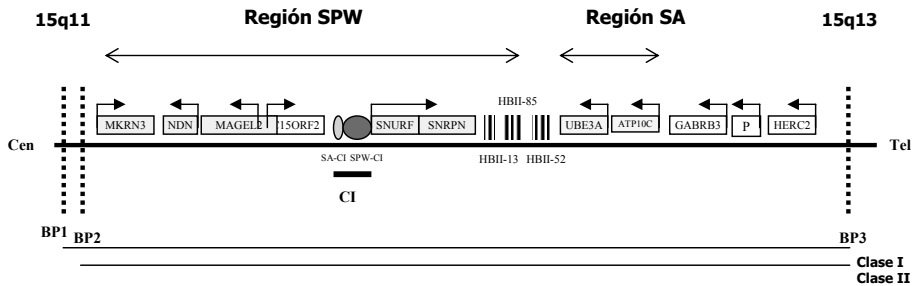
Se ha visto que los genes con impronta están agrupados, lo que permite un control regional común. Esto ocurre en la región 15q11-q13 donde un centro de impronta es el responsable de controlar la expresión de los genes.

El SA se manifiesta por la pérdida o la falta de expresión de genes maternos, que no pueden ser complementados por los alelos silenciados en el cromosoma paterno.

### 3. Región 15q11-q13

En la región 15q11-q13 se ha descrito el gen UBE3A como el principal responsable del SA, ya que mutaciones puntuales en este gen causan el síndrome (Kishino y otros, 1997; Matsuura y otros, 1997). El gen UBE3A se expresa sólo a partir del alelo materno en el cerebro: en las células de Purkinje del cerebelo, neuronas del hipocampo y células olfatorias mitrales (Vu y Hoffman, 1997). La expresión diferencial materna del gen UBE3A está regulada por un transcrito denominado *antisense* sintetizado desde el gen SNURF-SNRPN que es responsable de silenciar la expresión del UBE3A en la copia paterna (Rougelle y otros, 1998). Más recientemente se ha descrito el gen ATP10A, situado cerca del UBE3A y con un patrón de expresión similar, aunque en un principio se pensó que podía ser un gen candidato a responsable del SA. En la actualidad, aún no se han hallado evidencias de esta posible asociación (Menguro y otros, 2001; Herzing y otros, 2001). Adyacentes al UBE3A y ATP10A, se encuentran una serie de genes no sometidos a improntas, GABRB3 y P, que están relacionados con la epilepsia y la hipopigmentación respectivamente (Fig. 2).

**Figura 2.** Región 15q11-q13. Los genes en la región SA se expresan sólo en el cromosoma materno. Los genes en la región SPW se expresan sólo en el cromosoma paterno. También hay genes de expresión biparental (blanco). El centro regulador de la impronta (CI) con su estructura bipartita. Los puntos de rotura de las deleciones se representan por BP1, BP2 y BP3. Cen: centrómero; Tel: telómero.



### 4. Mecanismos genéticos

Se conocen diferentes mecanismos responsables de la ausencia de expresión de alelos maternos de la región SA. En el 10% de los pacientes, se desconoce la etiología y por ello no se puede llegar a un diagnóstico de laboratorio (Fig. 3).