

Síndrome de Angelman: características físicas y fenotipo conductual en 37 pacientes con diagnóstico genético confirmado

M. Galván-Manso^a, J. Campistol^a, E. Monros^b, P. Póo^a, A.M. Vernet^a, M. Pineda^a, A. Sans^a,
J. Colomer^a, J. Conill^a, F.X. Sanmartí^a

ANGELMAN SYNDROME: PHYSICAL CHARACTERISTICS AND BEHAVIOURAL PHENOTYPE
IN 37 PATIENTS WITH CONFIRMED GENETIC DIAGNOSIS

Summary. Introduction. Angelman syndrome (AS) is characterised by mental retardation, ataxic gait, epilepsy, absence of language and a special series of physical traits behavioural phenotype. Its incidence is estimated as one in every 20,000 individuals. On the basis of discoveries made in molecular biology, patients can be classified as belonging to five types: deletion, paternal uniparental disomy (UPD), imprinting defects, mutation of the UBE3A ubiquitin-protein ligase gene and unidentified mechanism (15%-20% of patients). Some studies report significant correlations between the phenotype and the genetic cause. Patients and methods. We reviewed, retrospectively, 37 patients suffering from AS with a positive genetic study and who had been controlled for at least two years in the Neurological Service at the Hospital Sant Joan de Déu. Data was collected on physical characteristics, behavioural phenotype, type of communication, sleep disorders and the medication they needed, as well as epilepsy, start age, types of seizures, medication, schooling and social integration. Results. 87% of cases were due to *de novo* deletion, 8% were caused by UPD, and 5% had their origins in imprinting defects. The average age of diagnosis was 6.5 years. The sleep disorders present in 48% of the patients required medication in 67% of cases, and 95% presented epilepsy. The most frequent seizures were myoclonic, tonic-clonic and atonic. The electroencephalogram (EEG) was the characteristic found in the AS in 68%. The most effective treatment was afforded by valproate and clonazepam. Conclusions. As regards the phenotype, no differences were found according to the genetic alteration. The most effective treatment for the sleep disorders was melatonin. Epilepsy was an almost constant finding in our series, as was cognitive affection. Lastly, it must be pointed out that educational and socio-occupational integration is difficult for patients suffering from AS. [REV NEUROL 2002; 35: 425-9]

Key words. Angelman syndrome. Behavioural phenotype. Epilepsy. Genetic diagnosis. Sleep disorders. Socio-occupational integration.

INTRODUCCIÓN

En 1965, Harry Angelman informó de tres pacientes con unas características fenotípicas y conductuales peculiares [1]. El síndrome de Angelman (SA) se caracteriza principalmente por retraso mental, marcha atáxica, epilepsia, ausencia de lenguaje, una serie de rasgos físicos y un fenotipo conductual especiales (Tabla). Su incidencia estimada es de uno por cada 20.000 individuos [2].

Desde la primera descripción, se ha progresado mucho en la definición de las características clínicas de los pacientes y en la comprensión de los mecanismos genéticos del síndrome. Los hallazgos indican que el SA está causado, en un elevado porcentaje de casos, por la ausencia de la contribución génica materna de la región 15q11-13. La causa genética más común, presente en un 70% de los pacientes, es una delección *de novo* de origen materno de la región 15q11-13. Entre un 3 y un 5% de los pacientes presentan una disomía uniparental paterna del cromosoma 15, y en un 8% de los casos la causa es una mutación en el centro de impronta. Sobre la base de los hallazgos de la biología molecular, los pacientes pueden clasificarse en cinco formas: delección, disomía uniparental paterna, defecto de impronta, mutación en el gen de la proteína ligasa de ubiquitina E3 (UBE3A), mecanismo no

identificado con herencia biparental y patrón de metilación normal (15%-20% de los pacientes) [3-8].

Los pacientes con SA presentan trastornos del sueño, que son más frecuentes en la infancia y van mejorando con la edad. Algunos trabajos recomiendan el uso de melatonina en dosis bajas, debido a su efecto en la inducción del sueño y en la reducción de la actividad motora [9,10].

La epilepsia, que afecta hasta al 90% de estos pacientes, es resistente al tratamiento y de inicio temprano (antes de los 3 años por lo general). Los tipos de crisis más frecuentes son las ausencias atípicas, las mioclonías, las crisis tonicoclónicas generalizadas y los episodios de caída (*drop-attacks*) [11-13]. El tratamiento con valproato, clonazepam y lamotrigina en monoterapia o la combinación de valproato y clonazepam, o bien valproato y lamotrigina, es el que mayor eficacia ha mostrado. Por otra parte, la carbamacepina y la vigabatrina pueden empeorar las crisis [14-16]. Este empeoramiento está relacionado con la baja concentración de receptores GABA o por la anomalía de los mismos, presentes en estos pacientes por un defecto en la codificación de la subunidad A del receptor [17].

Los hallazgos del electroencefalograma (EEG) son muy característicos: una actividad delta de gran amplitud con descargas intermitentes de ondas lentas; estos datos que pueden ayudar al diagnóstico en pacientes que no presentan el fenotipo característico [10,18-21].

Presentamos la experiencia en nuestro Servicio de Neurología con una serie de 37 pacientes afectados de SA con confirmación molecular.

PACIENTES Y MÉTODOS

Hemos revisado retrospectivamente las historias clínicas de 37 pacientes

Recibido: 03.04.02. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 05.06.02.

^a Servicio de Neurología. Unidad Integrada. Hospital Sant Joan de Déu-Hospital Clínic. ^b Sección de Genética. Hospital Sant Joan de Déu. Universidad de Barcelona. Barcelona, España.

Correspondencia: Dr. Jaume Campistol Plana. Servicio de Neurología Pediátrica. Hospital Universitari Sant Joan de Déu. Passeig Sant Joan de Déu, 2. E-08950 Esplugues de Ll. (Barcelona). E-mail: campistol@hsjdbcn.org

© 2002, REVISTA DE NEUROLOGÍA

Tabla. Características clínicas del síndrome de Angelman [Am J Med Gen 1995; 56: 237-8].

Presentes en el 100% de los pacientes
Retraso mental, generalmente intenso
Ausencia de lenguaje, únicamente utilizan unas pocas palabras
Ataxia de la marcha y temblor de los brazos
Afecto alegre, episodios de risa y sonrisa fácil, fácilmente excitables con un aleteo de manos e intranquilidad motora
Frecuentes (>80%)
Microcefalia de desarrollo posnatal
Convulsiones de inicio antes de los 3 años
Alteraciones en el EEG caracterizadas por ondas lentas hipervoltadas (2-3 ciclos/s)
Asociadas (20-80%)
Occipucio plano
Protrusión lingual
Babeo
Problemas de alimentación durante la infancia
Prognatismo
Macrostomía y dientes separados
Estrabismo
Hipopigmentación de piel, cabello claro y ojos claros
Ampliación base en sustentación y brazos flexionados durante la marcha
Trastornos del sueño
Atracción por el agua

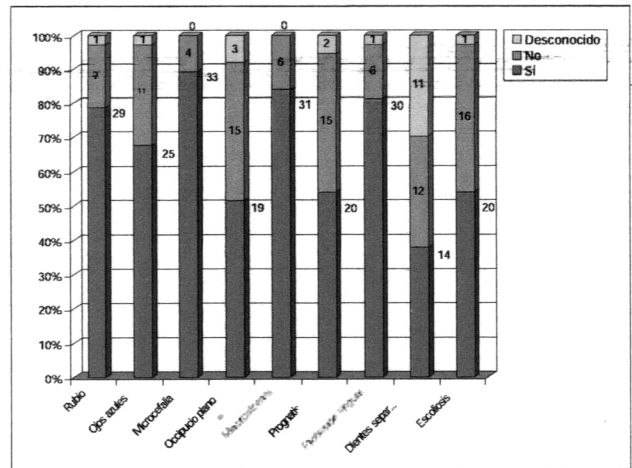


Figura 1. Características físicas de los pacientes (n= 37).

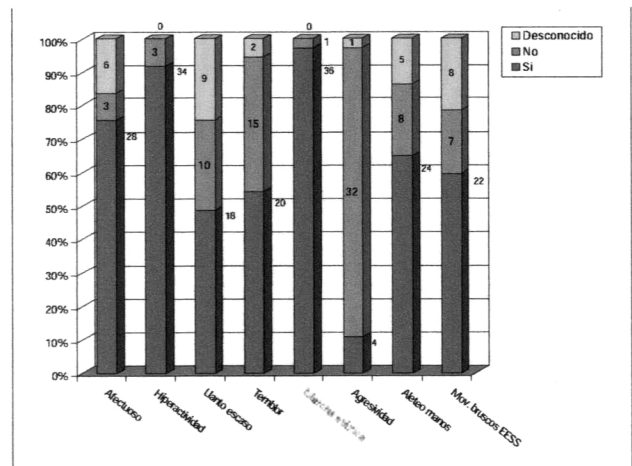


Figura 2. Fenotipo conductual I (n= 37).

afectos de SA con estudio genético positivo y que han sido controlados durante un mínimo de dos años en el Servicio de Neurología de nuestro hospital. El estudio genético se ha realizado mediante el análisis del patrón de metilación de la región 15q11-q13 como prueba diagnóstica, seguido del análisis del patrón de segregación familiar de marcadores del cromosoma 15 para determinar el tipo de alteración subyacente. Se han excluido todos aquellos pacientes con clínica sugestiva de SA pero con patrón de metilación normal.

Los datos físicos revisados son: color de pelo, color de ojos, perímetro cefálico, la presencia de aplanamiento occipital, macrostomía, prognatismo, dientes separados o protrusión lingual; si han desarrollado escoliosis y la edad de inicio. En cuanto al fenotipo conductual, hemos valorado la presencia de sonrisa fácil, episodios de risa inmotivada, babeo, pica, hiperactividad y avidez por el agua; el tipo de llanto, el carácter afectuoso y agresivo, los trastornos del movimiento: temblor, marcha atáxica, movimientos bruscos de extremidades superiores (EESS) y aleteo de manos; el tipo de comunicación: lenguaje hablado o comunicaciones alternativas.

Asimismo, hemos recogido datos sobre las características de la epilepsia, la edad de inicio, tipos de crisis iniciales y durante el seguimiento, los tratamientos que han recibido, los trastornos de sueño y la medicación empleada; la integración escolar se recogió al analizar la asistencia a centros de estimulación precoz y de educación especial, y en los pacientes de mayor edad, la integración sociolaboral.

RESULTADOS

Nuestra serie consta de 19 pacientes femeninos (F) y 18 masculinos (M) de edades actuales comprendidas entre los 25 meses y 21 años (12,3±4,7 años).

Los resultados genéticos fueron los siguientes: 87% (32/37) delección *de novo* materna; 8% (3/37) disomía uniparental paterna, y 5% (2/37) alteración de impronta.

La edad media de diagnóstico fue de 6 años y 5 meses (±4,5 años), la mínima de 6 meses y la máxima de 15 años.

Características físicas (Fig. 1)

Se valoraron las siguientes variables:

- Cabello rubio: 78%; ojos azules: 67%.
- Microcefalia de inicio posnatal: 89%.
- Aplanamiento occipital: 51%.
- Macrostomía: 84%; prognatismo: 54%; dientes separados: 38%.
- Protrusión lingual: 81%.

- Escoliosis: 54% de los pacientes, sin que se apreciaran diferencias en la frecuencia entre ambos sexos, aunque sí en cuanto a la edad; más frecuente a partir de los 9 años; únicamente dos pacientes de nuestra serie contrajeron escoliosis precozmente (6 y 8 años respectivamente).

- Alteraciones oculares: estrabismo divergente alternante en 11 (29%) de los pacientes y una miopía grave. Se constató una retina hipopigmentada en la exploración oftalmológica en 10.

No se hallaron diferencias significativas en las características clínicas según el tipo de alteración genética de los pacientes.

Fenotipo conductual (Figs. 2 y 3)

Se valoraron las siguientes variables:

- Retraso mental: presente en el 100% de los pacientes, en grado variable.

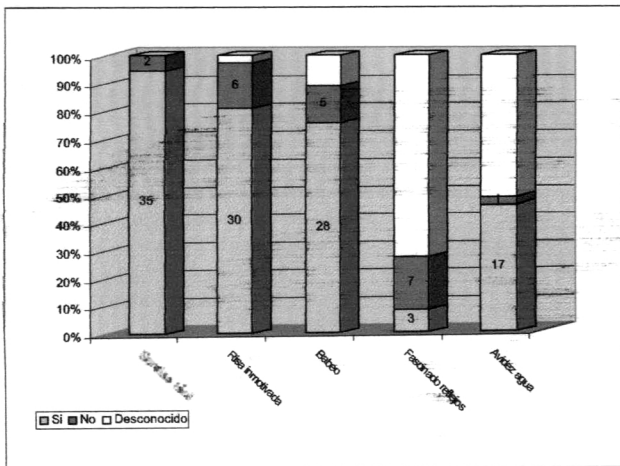


Figura 3. Fenotipo conductual II (n= 37).

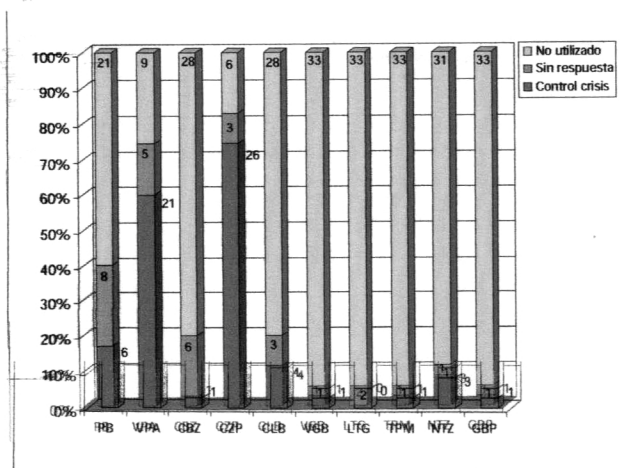


Figura 5. Tratamiento antiepiléptico durante el seguimiento (n= 35).

- Sonrisa fácil: 95%; episodios de risa inmotivada: 80%.
- Hiperactividad: 92%.
- Carácter afectuoso: 76%, únicamente cuatro pacientes (11%) presentaron agresividad.
- Llanto escaso: 50%; normal: 25%.
- Temblor: 54%.
- Trastorno de la marcha característico: 97%.
- Movimientos bruscos de EESS: 59%; aleteo de manos: 64%.
- El babelo, frecuente en estos pacientes (en nuestra serie 28, un 75%), se acompaña de la presencia de protrusión lingual (25 de los 28 pacientes).
- La pica únicamente se recogió en dos pacientes.
- Solamente un 8% de los pacientes mostraban fascinación por los reflejos y un 46% tenían avidéz por el agua, sin que constara este dato en la historia clínica en el 73 y el 51%, respectivamente.

En cuanto a la comunicación, clasificamos a nuestros pacientes en tres grupos: 1. Los que han desarrollado un lenguaje hablado aunque escaso (menos de seis palabras); son 11 pacientes, todos ellos tienen además posibilidad de comunicaciones alternativas; 2. Los que no hablan; son 25 (67%), y los dividimos en los que se hacen entender de alguna manera (20), y 3. Los que no mantienen ningún tipo de comunicación (5).

Trastorno del sueño

El 48% de nuestra serie (18 pacientes) presentaban trastornos del sueño, dificultades tanto para conciliar como para mantener el sueño. Los trastornos del sueño fueron algo más frecuentes en los pacientes de sexo femenino, 11 frente a siete masculinos. De éstos, 12 pacientes (67%) precisaron tratamien-

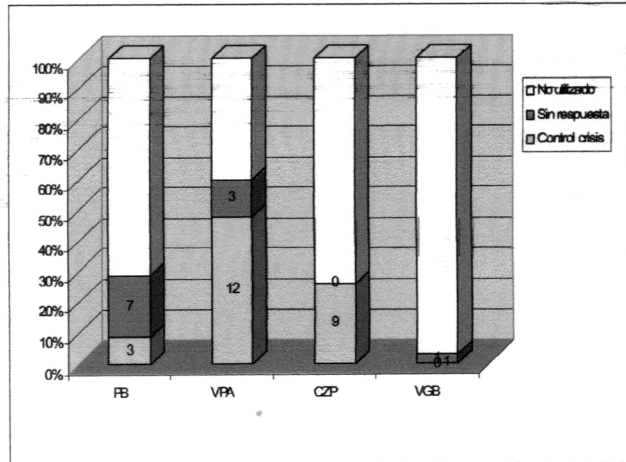


Figura 4. Tratamiento antiepiléptico inicial y su respuesta (n= 35).

to, siete niñas y cinco niños. El promedio de edad de inicio de la medicación fue de 5,5 años ($\pm 2,7$ años): la edad más temprana de inicio fue a los 18 meses y la mayor a los 9 años. La medicación más utilizada en nuestra serie fue la melatonina (siete pacientes), con períodos de tratamiento de entre 1,5 y 5 años, con buenos resultados.

Epilepsia

De nuestra serie de pacientes con SA, presentaban epilepsia el 95% (35) y crisis febriles previas al inicio de la epilepsia únicamente ocho pacientes (22%).

La media de edad de presentación de las crisis febriles fue 1,9 años (± 9 meses), mientras que la edad mínima de presentación fue a los 4 meses y la máxima a los 3 años. Las crisis afebriles se presentaron con una media de edad de inicio de 2 años ($\pm 1,5$ años), y la edad mínima de presentación fue de 15 días de vida y máxima de 6,7 años.

En cuanto al tipo de crisis de inicio más frecuente, fueron las mioclonias (31%) (11), seguido de crisis tonicoclónicas generalizadas (26%) y atónicas (29%). A lo largo del seguimiento, los tipos de crisis más comunes fueron las mioclonias (59%) y las ausencias atípicas (56%).

El trazado del EEG inicial mostró con frecuencia ondas lentas hipervoltadas (46%) o paroxismos generalizados (32%).

Los antiepilépticos más empleados como tratamiento inicial (Fig. 4) fueron el valproato sódico (42%), con supresión de las crisis en un 80%, y el fenobarbital (29%), con control de las crisis en un 30%. A lo largo del seguimiento, los antiepilépticos más empleados (Fig. 5) fueron valproato, clonazepam y fenobarbital.

Escolaridad e integración

El 94% de los pacientes asistieron o asisten a centros de estimulación precoz, y acudieron a una guardería el 49% (18 pacientes), aunque únicamente continuaron en escuelas de integración ocho de ellos (22%); de éstos, debido a su retraso psicomotor y a sus dificultades de comunicación, sólo dos permanecieron en integración más de cuatro años. El 87% asistieron a una escuela de educación especial.

DISCUSIÓN

Algunos estudios refieren correlaciones estadísticamente significativas entre el grado de afectación, las características fenotípicas de los pacientes, la intensidad de la epilepsia y la causa genética [11,22-26]. Según estos estudios, los pacientes con delección estarían afectados más gravemente que los pacientes con disomía uniparental o con defectos de impronta. Dentro de este último grupo, la incidencia de hipopigmentación, microcefalia y crisis rebeldes parece ser menor. Los pacientes con mutaciones en el gen UBE3A se encontrarían en una posición intermedia [22]. No

obstante, otros autores no muestran esta correlación fenotipo-genotipo, como es el caso de Buntinx et al [23].

Nosotros no encontramos diferencias significativas en cuanto a las características físicas y el fenotipo conductual entre los pacientes con delección, disomía paterna uniparental o alteración de impronta.

La edad del diagnóstico es cada vez más temprana; en nuestros pacientes la edad media del diagnóstico fue de 6 años y 5 meses para todo el grupo; en cambio, para los niños nacidos en los últimos 10 años, desde que se conoce mejor el síndrome y se realiza la prueba genética, fue de 2 años y 7 meses. El diagnóstico precoz es fundamental por la importancia de la orientación temprana de los pacientes, evitar otros muchos exámenes del todo innecesarios y el consejo genético a las familias.

Los trastornos del sueño presentes hasta en el 86% de los pacientes, según los diferentes estudios, son más frecuentes en la infancia y mejoran con la edad. En nuestro estudio hemos encontrado una incidencia menor de dificultades para conciliar el sueño y de trastorno del sueño propiamente dicho (48%), que es más frecuente en los pacientes más jóvenes, sin que se apreciaran diferencias significativas según el tipo de alteración genética. Estos trastornos del sueño se asocian en general a los pacientes más hiperactivos, el 50% de los cuales padecían trastornos de sueño, y todos los pacientes que precisaron medicación forman parte de este grupo.

Entre los tratamientos utilizados estaban los neurolepticos, como tioridacina y levomepromacina; benzodiazepinas, como loracepam, cloracepato, lopraxolam y clonacepam, y la melatonina, la más utilizada en nuestra serie en dosis de entre 2 y 3 mg/día con buenos resultados. No se apreció mejoría en un paciente, por lo que se sustituyó al año y medio por benzodiazepinas con resultados similares. Por otra parte, la tioridacina obtiene mejores resultados en la eliminación de los trastornos del sueño que otros neurolepticos.

Con relación a la epilepsia encontramos una incidencia del 97% de nuestros pacientes, similar a otros trabajos previos con incidencias del 95-98% [10-12]. Respecto al tipo de crisis, las más frecuentes fueron las ausencias atípicas, mioclonías, crisis tonicoclónicas generalizadas y episodios de caída. Dos pacientes empezaron con un síndrome de West, espasmos en flexión y trazado del EEG hipsarrítmico. Al igual que en otros trabajos, la media de edad de comienzo de la epilepsia fue de 2 años para todo el grupo de pacientes con SA y un poco mayor, 3,1 años, para los dos pacientes con disomía uniparental paterna. Los dos pacientes que no contrajeron epilepsia presentan uno de ellos delección de origen materno y el otro disomía paterna uniparental.

Las crisis febriles fueron más frecuentes en los pacientes

masculinos (en una proporción de 5:2), y todos los que las padecieron pertenecían al grupo con delección de origen materno.

No evidenciamos diferencias significativas en cuanto a la gravedad y el tipo de crisis según la alteración genética.

A lo largo del seguimiento evidenciamos el EEG específico y sugestivo de SA en un 68% de los pacientes. En cuanto a los que presentaron un retraso del desarrollo y de epilepsia, aun a pesar de un fenotipo físico y conductual no característico pero con EEG sugestivo, recomendamos realizar el estudio genético.

La respuesta farmacológica fue muy buena con clonacepam, utilizado como primer fármaco en nueve pacientes (26%), con el que obtuvimos un 100% de eficacia; también resultaron eficaces en monoterapia el valproato en cinco pacientes, y en biterapia con valproato más clonacepam en 13 pacientes. El clobazam se empleó en siete pacientes y suprimió las crisis en un 57%. El fenobarbital utilizado en 14 pacientes fue eficaz en el 43%. Otros antiepilépticos, como carbamacepina, nitrazepam y topiramato, se han utilizado poco y con resultados dispares, mientras que la vigabatrina, utilizada en dos pacientes, empeoró las crisis en uno de ellos y no consiguió controlarlas en otro.

El 87% asistieron a una escuela de educación especial, donde se trabajaron los sistemas de comunicación alternativa en los pacientes con mayor capacidad (59%) (22). Sólo un paciente asistió a una escuela taller, y los mayores de 18 años se encuentran actualmente en centros especiales (3) o bien en su domicilio (2).

En conclusión, no encontramos diferencias significativas en cuanto a las características físicas, fenotipo conductual o intensidad de la epilepsia entre los pacientes con delección, disomía paterna uniparental o alteración de impronta.

A pesar de la dificultad de un diagnóstico precoz en los menores de 1 año, por la ausencia del fenotipo característico completo, en pacientes que presenten retraso del desarrollo, epilepsia y un EEG sugestivo, recomendamos la realización del estudio genético, por la importancia del consejo genético a las familias y la orientación temprana de estos pacientes.

Los trastornos del sueño son frecuentes en los pacientes afectados de SA, especialmente en los más jóvenes; los buenos resultados obtenidos con melatonina en dosis bajas recomiendan su utilización durante un tiempo.

La epilepsia fue un hallazgo casi constante en nuestra serie; nosotros obuvimos buenos resultados en el tratamiento con valproato, clonacepam y clobazam, y con biterapia con valproato más clonacepam.

Por último, hay que señalar las dificultades de integración en los pacientes con SA. Se deben intentar buscar alternativas para mejorar la integración escolar y sociolaboral en la medida de lo posible para estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Angelman H. 'Puppet children': a report of three cases. *Dev Med Child Neurol* 1965; 7: 681-8.
2. Clayton-Smith J, Pembrey ME. Angelman syndrome. *J Med Genet* 1992; 29: 412-5.
3. Malcolm S, Clayton-Smith J, Nichols M, Robb S, Webb T, Armour JA, et al. Uniparental paternal disomy in Angelman's syndrome. *Lancet* 1991; 337: 694-7.
4. Imaizumi K, Takada F, Kuroki Y, Naritomi K, Hamabe J, Niikawa N. Cytogenetic and molecular study of the Angelman syndrome. *Am J Med Genet* 1990; 35: 314-8.
5. Magenis RE, Brown MG, Lacy DA, Budden S, Lafranchi S. Is Angelman syndrome an alternative result of del (15) (q11q13). *Am J Med Genet* 1987; 28: 829-38.
6. Garnacho C, Fernández-Novoa C, Nieto M, Ruiz del Portal M, Del Castillo E, Vizmanos JL, et al. Estudio genético de 64 pacientes con sospecha clínica de síndrome de Angelman. *Rev Neurol* 2000; 31: 99-100.
7. Fridman C, Koiffmann CP. Origin of uniparental disomy 15 in patients with Prader-Willi or Angelman syndrome. *Am J Med Genet* 2000; 94: 249-53.
8. Jiang Y, Lev-Lehman E, Bressler J, Tsai TF, Beaudet AL. Genetics of Angelman syndrome. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 1-6.
9. 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.
10. Zdanova 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.
11. Laan LA, Renier WO, Arts WF, Buntinx MI, Stroink H, Beuten J, et al. Evolution of epilepsy and EEG findings in Angelman syndrome. *Epilepsia* 1997; 38: 195-9.
 12. 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.
 13. Ruggieri M, McShane MA. Parental view of epilepsy in Angelman syndrome: a questionnaire study. *Arch Dis Child* 1998; 79: 423-6.
 14. Franz DN, Glauser TA, Tudor C, Williams S. Topiramate therapy of epilepsy associated with Angelman's syndrome. *Neurology* 2000; 54: 1185-8.
 15. Sugimoto T, Yasuhara A, Ohta T, Nishida N, Saitoh S, Hamabe J, et al. Angelman syndrome in three siblings: characteristic epileptic seizures and EEG abnormalities. *Epilepsia* 1992; 33: 1078-82.
 16. Kuenzle C, Steinlin M, Wohlrab G, Boltshauser E, Schmitt B. Adverse effects of vigabatrin in Angelman syndrome. *Epilepsia* 1998; 39: 1213-5.
 17. DeLorey TM, Olsen RW. GABA and epileptogenesis: comparing gabrb3 gene-deficient mice with Angelman syndrome in man. *Epilepsy Res* 1999; 36: 123-32.
 18. Boyd SG, Harden A, Patton MA. The EEG in early diagnosis of Angelman (happy puppet) syndrome. *Eur J Pediatr* 1988; 147: 508-13.
 19. Ostergaard JR, Juhl AH. EEG and early diagnosis of Angelman syndrome. *Ugeskr Laeger* 1997; 159: 1273-6.
 20. Buoni S, Grosso S, Pucci L, Fois A. Diagnosis of Angelman syndrome: clinical and EEG criteria. *Brain Dev* 1999; 21: 296-302.
 21. Campos-Tristán C, Gutiérrez-Solana LG, Martín-Casillas F, Ruiz-Falcó Rojas ML, López-Terradas JM, Vázquez-Cano J. Síndrome de Angelman: Diagnóstico precoz. *Ann Esp Pediatr* 1993; 39: 25-8.
 22. Lossie AC, Whitney MM, Amidon D, Dong HJ, Chen P, Theriaque D, et al. Distinct phenotypes distinguish the molecular classes of Angelman syndrome. *J Med Genet* 2001; 38: 834-45.
 23. Buntinx IM, Hennekan RCM, 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.
 24. 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.
 25. Clayton-Smith J. Angelman syndrome; evolution of the phenotype in adolescents and adults. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 476-80.
 26. Cooke A, Tolmie JL, Gjencross FJ, Boyd E, Clarke MM, Day R, et al. Detection of a de novo 15q deletion in a child with Angelman's syndrome by cytogenetic analysis and flow cytometry. *J Med Genet* 1988; 25: 642-7.

SÍNDROME DE ANGELMAN: CARACTERÍSTICAS FÍSICAS Y FENOTIPO CONDUCTUAL EN 37 PACIENTES CON DIAGNÓSTICO GENÉTICO CONFIRMADO

Resumen. Introducción. El síndrome de Angelman (SA) se caracteriza por un retraso mental, marcha atáxica, epilepsia, ausencia de lenguaje y una serie de rasgos físicos y un fenotipo conductual especiales. Su incidencia estimada es de uno por cada 20.000 individuos. Basándose en los hallazgos de biología molecular, los pacientes pueden ser clasificados en cinco formas: delección, disomía uniparental paterna (DUP), defecto de impronta, mutación en el gen de la proteína ligasa de ubiquitina E3 (UBE3A) y mecanismo no identificado (15%-20% de los pacientes). Algunos estudios refieren correlaciones significativas entre el fenotipo y la causa genética. Pacientes y métodos. Revisamos retrospectivamente 37 pacientes afectados de SA con un estudio genético positivo y que han sido controlados durante un mínimo de dos años en el Servicio de Neurología del Hospital Sant Joan de Déu. Se recogen datos de las características físicas, fenotipo conductual, tipo de comunicación, trastorno de sueño y la medicación que precisaron; epilepsia, edad de inicio, tipo de crisis, medicación, la escolaridad e integración social. Resultados. El 87% se debe a delección de novo; 8% de DUP; 5% de alteración de impronta. La edad media del diagnóstico fue de 6,5 años. Los trastornos del sueño presentes en el 48% de los pacientes precisaron medicación en el 67% de los casos, y presentaron epilepsia el 95%; las crisis más frecuentes son las mioclonias, tonicoclónicas y atónicas. El electroencefalograma (EEG) fue el característico encontrado en el SA en el 68%. Los tratamientos más eficaces fueron el valproato y el clonazepam. Conclusiones. En cuanto al fenotipo, no encontramos diferencias según la alteración genética. El tratamiento más efectivo para los trastornos del sueño fue la melatonina. La epilepsia fue un hallazgo casi constante en nuestra serie, así como la afectación cognitiva. Por último, es preciso señalar las dificultades de integración escolar y sociolaboral en los pacientes con SA. [REV NEUROL 2002; 35: 425-9]

Palabras clave. Diagnóstico genético. Epilepsia. Fenotipo conductual. Integración sociolaboral. Síndrome de Angelman. Trastorno del sueño.

SÍNDROMA DE ANGELMAN: CARACTERÍSTICAS FÍSICAS E FENÓTIPO COMPORTAMENTAL EM 37 DOENTES COM DIAGNÓSTICO GENÉTICO CONFIRMADO

Resumo. Introdução. A síndrome de Angelman (SA) caracteriza-se por um atraso mental, marcha atáxica, epilepsia, ausência de linguagem e uma série de traços físicos e um fenótipo comportamental especial. A sua incidência estimada é de um para cada 20.000 indivíduos. Com base nos achados de biologia molecular, os doentes podem ser classificados de cinco formas: deleção, dissomia uniparental paterna (DUP), defeito da marcha, mutação no gene da proteína ligase da ubiquitina E3 (UBE3A) e mecanismo não identificado (15-20% dos doentes). Alguns fenótipos referem correlações significativas entre o fenótipo e a causa genética. Doentes e métodos. Revisamos retrospectivamente 37 doentes com SA com um estudo genético positivo e que foram controlados durante o mínimo de dois anos no serviço de Neurologia do Hospital Sant Joan de Déu. Recolheram-se os dados das características físicas, fenótipo comportamental, tipo de comunicação, perturbação do sono e da medicação de que necessitaram; epilepsia, idade de início, tipo de crises, medicação, escolaridade e integração social. Resultados. 87% deve-se à deleção de novo; 8% à DUP; 5% a alteração da marcha. A idade média do diagnóstico foi de 6,5 anos. As perturbações do sono estiveram presentes em 48% dos doentes, necessitando de medicação em 67% dos casos, e 95% apresentaram epilepsia, as crises mais frequentes são as mioclonia, tónico-clónicas e atónicas. O electroencefalograma (EEG) foi o achado encontrado na SA em 68%. Os tratamentos mais eficazes foram valproato e clonazepam. Conclusões. Relativamente ao fenótipo, não encontramos diferenças segundo a alteração genética. O tratamento mais eficaz para as perturbações do sono foi a melatonina. A epilepsia foi um achado quase constante na nossa série, assim como o envolvimento cognitivo. Por último, é necessário assinalar as dificuldades de integração escolar e sócio-laboral nos doentes com SA. [REV NEUROL 2002; 35: 425-9]

Palavras chave. Diagnóstico genético. Epilepsia. Fenótipo comportamental. Integração sócio-laboral. Síndrome de Angelman. Perturbação do sono.