

ANALES MEDICOS

Volumen
Volume **47**

Número
Number **3**




Julio-Septiembre
July-September **2002**

Artículo:




Síndrome de Angelman: Diagnóstico temprano

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Asociación Médica del American British Cowdray Hospital, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



www.medigraphic.com

Síndrome de Angelman: Diagnóstico temprano

Moisés Frenkel-Salamón,* Gerardo Villarreal-López-Guerra,*
Roberto Hirsch-Mogyoros,* María de Lourdes Cornú-Gómez*

RESUMEN

El síndrome de Angelman es una enfermedad genética rara producida por una alteración cromosómica de la región 15q11-13. Se caracteriza primordialmente por retraso mental severo, microcefalia, risa paroxística, crisis convulsivas, capacidad de habla mínima o nula, así como problemas motores y de equilibrio. La edad más común de diagnóstico es entre los tres a siete años. Presentamos el caso de un paciente lactante menor masculino que manifestó hiperactividad, movimientos de aleteo en extremidades, succión inadecuada, retraso psicomotor, hipotonía y sonrisa constante. Al análisis cromosómico con hibridación fluorescente *in situ* (FISH) y metilación de ADN demostró una delección del brazo largo del cromosoma 15 en las bandas 11-13. El diagnóstico temprano de síndrome de Angelman es importante ya que con él se individualiza su tratamiento y se puede ofrecer apropiado consejo genético.

Palabras clave: Síndrome de Angelman, infante, diagnóstico, cromosoma 15, delección molecular.

ABSTRACT

The Angelman's Syndrome is a rare genetic disease caused by a chromosomal alteration of the 15q11-13, characterized fundamentally by severe mental delay, microcephaly, paroxysmal laughter, epilepsy, lack of speech, as well as motor and balance problems. The diagnosis is usually suspected between 3-7 years of age. We present the case of a male infant that displays hyperactivity, fluttering movements of extremities, inadequate suction, developmental delay, hypotonia and frequent smiling. The chromosomal fluorescence in situ hybridization (FISH) and DNA methylation analysis showed a 15 chromosome long arm deletion in bands 11-13. Early diagnosis is important because individualized treatment modalities can be initiated promptly and appropriate genetic counseling be offered.

Key words: Angelman's Syndrome, infant, diagnosis, chromosome 15, molecular deletion, happy puppet.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Angelman fue descrito inicialmente por el Dr. Harry Angelman en Inglaterra, en 1965,¹ con el nombre de "Síndrome del muñeco feliz" (*Happy Puppet Syndrome*) y descrito posteriormente por diversos autores.²⁻⁹ Es una enfermedad genética rara que se caracteriza fundamentalmente por retraso mental severo, microcefalia, risa paroxística, crisis convulsivas, capacidad de habla mínima o nula, movimiento de manos en aleteo y otros rasgos clínicos menos frecuentes.^{10,11}

Es producido por la alteración de la región cromosómica 15q11-13, con delección en el 70-80% de los pacientes.¹¹⁻¹⁵

El síndrome de Angelman clínicamente es difícil de diagnosticar en el recién nacido o el lactante; lo más común es que el diagnóstico se realice cuando los pacientes tienen una edad de entre tres y siete años.¹¹

En el presente artículo se describe el caso de un lactante menor, que presenta un cuadro clínico de hipotonía y retraso psicomotor severo, que indujeron al diagnóstico temprano del síndrome.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino sin antecedentes familiares relevantes. Hijo de madre de 30 años de edad, casada, gesta 1, con control prenatal, que inicia trabajo de parto a término (41 semanas de gestación), durante

* Grupo Médico Pediátrico, SC.

Recibido para publicación: 22/08/01. Aceptado para publicación: 13/11/01.

Dirección para correspondencia: Dr. Moisés Frenkel Salamón
Prado Sur núm. 290, Col. Lomas de Chapultepec, 11000, México, D.F.
Tel: 55-40-61-81, Fax: 52-02-54-43, E-mail: mfrenkel@prodigy.net.mx

el cual se detectó bradicardia fetal, por lo que se realiza cesárea con bloqueo peridural, obteniéndose producto único vivo con doble circular de cordón umbilical al cuello no apretada, realizándose para su reanimación aspiración de secreciones y estimulación táctil, calificándose al nacer con Apgar 9/9, con peso de 3,305 g, talla de 51 cm y perímetro cefálico de 35 cm (p 50%).¹⁶ Sin malformaciones aparentes, es dado de alta junto con la madre al cuarto día de vida. Tamiz metabólico reportado como normal.

En las primeras semanas de vida se observa hiperactividad, así como movimientos involuntarios constantes de brazos en forma de aleteo. La succión es débil, por lo que inicia suplemento con leche maternizada.

A los cuatro meses de edad el peso es de 5,700 g, con talla de 62 cm y perímetro cefálico de 40 cm (p 25%);¹⁶ presenta llanto persistente durante la alimentación, se observa muy activo con movimientos de extremidades amplios y constantes, sin control cefálico y falta de seguimiento visual. Fondo de ojo normal. Biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos y examen general de orina dentro de parámetros normales.

A los seis meses registra peso de 7,100 g, talla de 65 cm y perímetro cefálico de 43 cm (p 25%);¹⁶ continúa con hipotonía y las mismas alteraciones en el movimiento, por lo que se realiza resonancia magnética, potenciales evocados auditivos y visuales los cuales resultaron normales. Se practica electroencefalograma, obteniéndose un patrón difuso no diagnóstico; se valora desarrollo psicomotor con INFA-NIB (*Infant Assessment New Born Battery* de Ellison) encontrándose retraso de dos a cuatro meses.

A los siete meses de edad se solicita interconsulta en el *Massachusetts General Hospital* de Boston, en donde se observó: sin malformaciones aparentes, perímetro cefálico 43.5 cm (p 25%),¹⁶ cardiopulmonar y abdomen sin alteraciones, fijación fugaz de la mirada, con escaso seguimiento; parpadeo a la luz brillante, fondo de ojo normal, tono muscular disminuido, sostén cefálico inadecuado, sin seguimiento de objetos; prensión de juguetes en ambas manos por periodos cortos, reflejos de estiramiento muscular disminuidos, emisión de sonidos de vocales únicamente y sonrisa constante (*Figura 1*). La biometría hemática, perfil metabólico, biopsia muscular y to-

mografía computada de cráneo resultaron normales. Al efectuarse análisis cromosómico con estudio de hibridación fluorescente *in situ* (FISH) y metilación de ADN se detectó delección del brazo largo (q) del cromosoma 15, en las bandas 11-13, con ausencia de una banda de hibridación de 4.2 kb y la presencia de una banda de 0.9 kb, con lo cual se integró el diagnóstico de síndrome de Angelman.

Se realizaron los mismos estudios cromosómicos a los padres del paciente, los cuales fueron reportados sin alteraciones, por lo tanto, se consideró a la delección del cromosoma 15 del paciente como una mutación producida *de novo*. Teniendo por ello un bajo riesgo de recurrencia, ya que en las delecciones producidas por este mecanismo es menor al 1%.¹⁷

Al año de edad presenta crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas, con una duración de 30 minutos, siendo yuguladas en el Servicio de Urgencias del Centro Médico ABC con diazepam y se inicia posteriormente terapia anticonvulsiva con fenobarbital; se realiza electroencefalograma (EEG) en el cual se demuestra la existencia de alteración paroxística córtico-subcortical grado II-III por la presencia de descargas paroxísticas de ondas lentas hipersincrónicas y complejos de onda aguda-onda lenta que alternan con periodos decrementales de voltaje, por lo que se agrega ácido valproico a la terapéutica, sin presentar desde entonces crisis convulsivas.

A los 13 meses de edad con peso corporal de 8,585 g (p 10%),¹⁶ talla 78 cm y perímetro cefálico



Figura 1. Sonrisa persistente en el síndrome de Angelman.

45 cm (p 25%),¹⁶ cuenta con un mejor sostén cefálico, juntando las manos en la línea media y llevándoselas a la boca, sin sentarse aún.

DISCUSIÓN

El síndrome de Angelman tiene en la actualidad una incidencia aproximada de 1 en 15,000-30,000 nacimientos y una prevalencia de 1 en 12,000-20,000 habitantes. En América del Norte, la mayoría de los casos se presentan en individuos de origen caucásico.^{18,19}

Normalmente no se diagnostica de forma tan temprana ya que los pacientes son producto de embarazos normales, con ausencia de defectos congénitos mayores y perímetro cefálico dentro de parámetros normales. El retraso en su desarrollo se vuelve evidente a partir de los 6-12 meses, pero siempre hacia la progresión. Los análisis hematológicos, metabólicos y químicos son normales.¹¹

Las características clínicas del padecimiento fueron descritas ampliamente por Williams y colaboradores en 1995 (*Cuadro I*).¹¹

La alteración cromosómica se demuestra por medio de hibridación fluorescente *in situ* (FISH) con sonda tipo D15S10 y/o SNRPN, análisis de polimorfismo genético y metilación de DNA y es causada por seis mecanismos reconocidos: 1) Deleción del cromosoma heredado por la madre en 15q11-13; 2) cambios en la ordenación de los cromosomas; 3) disomía uniparental paterna, con lo que el padre aporta dos copias del cromosoma 15; 4) defectos en el centro de *imprinting*; 5) mutación en el gen ubiquitin-protein ligasa E3A (UBE3A) y 6) mecanismo desconocido.^{14,20-23}

Una vez identificado el mecanismo de la alteración se ofrecerá consejo genético a los padres para establecer el riesgo de recurrencia, que puede variar desde menor al 1% hasta 50%. Aunque el riesgo sea mínimo, se deben practicar las pruebas prenatales para detección oportuna de síndrome de Angelman, llevando a cabo el estudio de los cromosomas de las células de las vellosidades coriónicas con FISH entre las nueve y 11 semanas de gestación o de amniocentesis de la semana 16 a la 18.^{24,25}

El diagnóstico temprano de esta enfermedad se llevará a cabo en la medida en que los datos clínicos

característicos de esta enfermedad sean conocidos más ampliamente por los médicos y con ello se sospechara, ya que tanto en el periodo neonatal como en el lactante los síntomas son inespecíficos y se consideran inicialmente otras entidades patológicas como el síndrome Prader-Willi, parálisis cerebral inespecífica, epilepsia idiopática, síndrome de Lennox-Gas-

Cuadro I. Características clínicas del síndrome de Angelman.

Consistente (100%)

- Retraso en el desarrollo, funcionalmente severo.
- Capacidad de habla, ninguna o uso mínimo de palabras; las habilidades de comunicación receptivas y no-verbales 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 movimientos de aleteo de manos, hipermotricidad; permanencia de la atención durante poco tiempo.

Frecuente (más del 80%)

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

Asociado (20-80%)

- Estrabismo
- Boca grande, dientes espaciados
- Mandíbula prominente
- Babeo frecuente, lengua fuera.
- Hipopigmentación de piel y ojos
- Hipersensibilidad al calor
- Atracción hasta la fascinación por el agua
- Problemas para dormir
- Lengua prominente; problemas para succionar/tragar
- Problemas con la alimentación durante la infancia
- Conductas excesivas en mascar/masticar
- Hiperactividad de movimientos reflejos en tendones
- Brazos levantados y flexionados al caminar
- Aplastamiento posterior de la cabeza.

Adaptado de Williams CA, Angelman H et al.¹¹

taut, errores innatos del metabolismo, síndrome de Rett y autismo infantil.¹¹

Una vez hecho el diagnóstico de síndrome de Angelman, el tratamiento debe ser multidisciplinario, tomando en cuenta que además de la afectación de las habilidades motoras, para lo que se recomienda la terapia física temprana,²⁶ se presentan crisis convulsivas severas y de difícil control en casi en todos los pacientes antes de los tres años de edad;^{26,27} éstas son de diversos tipos como las ausencias atípicas, crisis mioclónicas, tónico-clónicas, tónicas generalizadas y espasmos infantiles, para las cuales se utilizan medicamentos GABAérgicos en monoterapia o combinados, predominantemente el fenobarbital, clonacepam, ácido valproico, tiagabina y tiopiramat. Aunque todos han demostrado su beneficio, es este último el que disminuye ampliamente la actividad convulsiva de los pacientes en que los otros medicamentos sólo han dado una respuesta parcial.*

El lenguaje verbal se ve más comprometido que otras habilidades de comunicación, por lo que se sugiere el acercamiento con comunicación no verbal como el lenguaje a señas.²⁶

Cada uno de los aspectos en el manejo de estos pacientes debe ser individualizado para así lograr un mejor control, incrementando la calidad de vida tanto del paciente como de la familia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Angelman H. "Puppet" children: A report on three cases. *Dev Med Child Neurol* 1965; 7: 681-688.
2. Bower BD, Jeavons PM. The "happy puppet" syndrome. *Arch Dis Child* 1967; 42: 298-302.
3. Berg JM, Pakula Z. Angelman's ("happy puppet") syndrome. *Am J Dis Child* 1972; 123: 72-74.
4. Berggreen S. "Happy puppet" syndrome. *Ugeskr Laeger* 1972; 134: 1174.
5. Kibel MA, Burness FR. The "happy puppet" syndrome. *Cent Afr J Med* 1973; 19: 91-93.
6. Mayo O, Nelson MM, Townsend HRA. Three more "happy puppets". *Dev Med Child Neurol* 1973; 15: 63-74.
7. Moore JR, Jeavons PM. The "happy puppet" syndrome: Two new cases and a review of five previous cases. *Neuropediatrics* 1973; 4: 172-179.
8. Elian M. Fourteen happy puppets. *Clin Pediatr* 1975; 14: 902-908.
9. Williams CA, Frias IL. The Angelman's ("happy puppet") syndrome. *Am J Med Genet* 1982; 11: 543-460.
10. Smeets DF, Hamel BC, Nelen MR, Smeets HJ, Bollen JH, Smits AP et al. Prader-Willi syndrome and Angelman's syndrome in cousins from family with a translocation between chromosomes 6 and 15. *N Engl J Med* 1992; 326: 807-11.
11. Williams CA, Angelman H, Clayton-Smith J, Driscoll DJ, Hendrickson JE, Knoll JHM et al. Angelman's syndrome: Consensus for diagnostic criteria. *Am J Med Genet* 1995; 56: 237-238.
12. Saitoh S, Harada N, Jinno Y et al. Molecular and clinical study of Angelman's syndrome patients. *Am J Med Genet* 1994; 52: 158-163.
13. Chan CTJ, Clayton-Smith J, Cheng XJ et al. Molecular mechanisms in Angelman's syndrome: a survey of 93 patients. *J Med Genet* 1993; 30: 895-902.
14. Mitch WE, Goldberg AL. Mechanisms of muscle wasting: the role of the ubiquitin-proteasome pathway. *N Engl J Med* 1996; 335: 58-64.
15. Bottani A, Robinson VP, DeLozier-Blanchet CD et al. Angelman's syndrome due to paternal uniparental disomy of chromosome 15: A milder phenotype? *Am J Med Genet* 1994; 51: 35-40.
16. Siberry GK. Growth charts. In: Siberry GK, Iannonne E (eds). *The Harriet lane handbook*. 15th ed. St Louis, Missouri: Mosby, 2000: 284-291.
17. Connerton-Moyer KJ, Nicholls RD, Schwartz S, Driscoll DJ, Hendrickson JE, Williams CA, Pauli RM. Unexpected familial recurrence in Angelman's syndrome. *Am J Med Genet* 1997; 70: 253-260.
18. Clayton-Smith J, Pembrey ME. Angelman's syndrome. *J Med Genet* 1992; 29: 412-415.
19. Steffenburg S, Gillberg CL, Steffenburg U, Kyllerman M. Autism in Angelman's syndrome: a population-based study. *Pediatr Neurol* 1996; 14: 131-136.
20. Kishino T, Lalande M, Wagstaff J. UBE3A/E6-AP mutations cause Angelman's syndrome. *Nature Genet* 1997; 15: 70-73.
21. Matsuura T, Sutcliffe JS, Fang P et al. De novo truncations mutations in E6-AP ubiquitin-protein ligase gene (UBE3A) in Angelman's syndrome. *Nature Genet* 1997; 15: 74-77.
22. Saitoh S, Buiting K, Cassidy S et al. Clinical spectrum and molecular diagnosis of Angelman and Prader-Willi syndrome patients with an imprinting mutation. *Am J Med Genet* 1997; 68: 195-206.
23. Williams CA, Lossie AC, Driscoll DJ. *Angelman's syndrome*. (Updated 21 November 2000). In: Gene Clinics: Clinical Genetic Information Resource [database online]. Copyright, University of Washington, Seattle. Available at <http://www.geneclinics.org/profiles/angelman>. Accessed 2 July 2001.
24. Glenn CC, Deng G, Michaelis RC, Tarleton J, Phelan MC, Surh L, Yang TP, Driscoll DJ. DNA methylation analysis with respect to prenatal diagnosis of the Angelman and Prader-Willi syndromes and imprinting. *Prenat Diagn* 2000; 20: 300-306.
25. Kubota T, Aradhya S, Macha M, Smith AC, Surh LC, Satish J, Verp MS, Nee HL, Johnson A, Christan SL, Ledbetter DH. Analysis of parent of origin specific DNA methylation at SNRPN and PW71 in tissues: implication for prenatal diagnosis. *J Med Genet* 1996; 33: 1011-1014.
26. Zori RT, Hendrickson J, Woolven S, Whidden EM, Gray B, Williams CA. Angelman's syndrome: Clinical profile. *J Child Neurol* 1992; 7: 270-80.
27. Buoni S, Grosso S, Pucci L, Fois A. Diagnosis of Angelman's syndrome: clinical and EEG criteria. *Brain Dev* 1999; 5: 296-302.

* Egel RT. *Epilepsy in Angelman's Syndrome*. Presentado en: 7th Biennial Conference of the Angelman's Syndrome Foundation, July 5, 2001, Oak Brook, Illinois, USA.