

Contribución Original

María Fernanda Cordero-Molina,¹ Gloria Escribano-Röber,¹ Maritza Carvajal-Game,¹ Raquel Gaete¹

¹Unidad de Neurología y Genética del Hospital de Niños Dr. Exequiel González Cortés, Santiago, Región Metropolitana, Chile.

Síndrome de Angelman: Correlación y seguimiento electroencefalográfico

Angelman syndrome: Correlation and electroencephalographic monitoring

Resumen

Introducción: El Síndrome de Angelman (SA) se caracteriza por discapacidad intelectual, déficit del lenguaje, dismorfias faciales y un fenotipo conductual característico. Los criterios clínicos y diagnósticos están definidos por consenso desde 1995. La prevalencia de SA entre niños y adultos jóvenes es de 1/10,000 a 40,000, dependiendo de las series. La edad más común del diagnóstico está entre los 2 y 5 años, cuando los comportamientos característicos y los rasgos son más evidentes. Las causas del SA son mutaciones del gen UBE3A, ubicado en el cromosoma 15, una delección del cromosoma materno en la región 15q11, disomía uniparental y defectos en el mecanismo de impronta genética.

Objetivo: Determinar las características EEG de los pacientes con SA, correlacionar el motivo de consulta más frecuente de esta patología, determinar la edad de sospecha diagnóstica de SA y relacionar los tipos de epilepsia y las características EEG.

Métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo, en el que se analizan las historias clínicas de los casos de SA diagnosticados y atendidos en la Unidad de Neurología y Genética del Hospital de Niños Dr. Exequiel González Cortés, de enero de 2001 a mayo de 2013.

Resultados: La evolución de los patrones EEG fue variable en el tiempo en los pacientes con SA. La mayor proporción de EEG correspondieron a un patrón de trenes prolongados de 2-3 Hz, de morfología trifásica de amplitud entre 200 y 500 μ V, mayor en regiones frontales, con espiga onda aguda multifocal en salvas.

Conclusiones: En este trabajo se observa lo descrito en otras revisiones en las que un gran porcentaje de los pacientes presentan inicialmente EEG con actividad tipo hipsarritmia que con el tiempo evolucionan hacia patrones definidos propios del SA.

Palabras clave

Angelman, electroencefalograma, epilepsia.

Abstract

Introduction: Angelman Syndrome (AS) is characterized by mental retardation, language impairment, facial dysmorphism and a characteristic behavioral phenotype. These clinical diagnostic criteria were defined by consensus since 1995. The prevalence of AS among children and young adults is 1/10,000 to 40,000 depending on the series. The most common age of diagnosis is between 2 and 5 years old, when the behavioral characteristics and traits are more evident. The causes of AS are mutations of UBE3A gene in chromosome 15, a deletion of the maternal chromosome in the region 15q12, uniparental disomy and imprinting defects center.

Objective: To determine the EEG characteristics of patients with AS; we want to correlate the most frequent reason for consultation on his topic and also determine the age of suspected diagnosis of SA and relate the types of epilepsy and EEG features.

Methods: This is a descriptive, retrospective study analyzing medical records of AS cases diagnosed and treated at the Neurology and Genetics Department at the Children's Hospital Dr. Exequiel González Cortés from January 2001 to May 2013.

Results: The evolution of EEG patterns varies over time in patients with AS; the EEG pattern of long trains 2-3 Hz is the most common, with amplitude-phase morphology of 200 to 500 μ V, greater in frontal regions, with acute multifocal spike waves in groups.

Conclusions: As described in other series, in this work it was observed a large percentage of patients initially presenting EEG with hypsarrhythmia activity that eventually evolve into defined patterns of AS.

Keywords

Angelman, electroencephalogram, epilepsy.

Correspondencia:

María Fernanda Cordero Molina,
Unidad de Neurología y Genética del Hospital de Niños Dr. Exequiel González Cortés.
Calle Martín de Zamora 4237, Departamento 903, Comuna Las Condes,
Región Metropolitana, Chile. C.P. 7550382.
Teléfono: +56 9 61687598.

Introducción

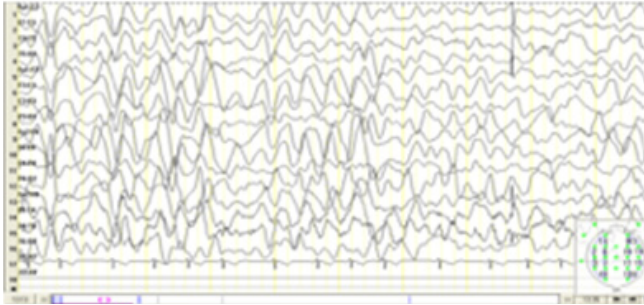


Figura 1. Patrón EEG 1 de Síndrome de Angelman.

El síndrome de Angelman (SA) es una condición genética secundaria al silenciamiento de la región 15q11-13 y en menor proporción a mutaciones puntuales en el gen UBE3A (por sus siglas en inglés "ubiquitin-protein ligase E3A").¹ Fue descrito por primera vez en 1965 por el pediatra Harry Angelman.² Los defectos moleculares del síndrome de Angelman son heterogéneos y comprenden desde una delección materna derivada de 4 Mb+ del cromosoma 15q11-q13 (correspondiente al 70% de los casos), mutaciones del gen UBE3A (en 10% de los casos); disomía paterna uniparental (3-5%) hasta defectos del centro de impronta genética (5% de los casos).¹ No hay diferencias en la incidencia relacionada al sexo. Los reportes de incidencia de la enfermedad varían de 1 en 10,000 a 1 en 40,000 individuos, con una tendencia actual a la sospecha de un amplio subdiagnóstico.² Usualmente son diagnosticados alrededor de los 2 años de edad, sin embargo, también se han diagnosticado hasta la adolescencia.⁴ El SA está clínicamente caracterizado por retraso del desarrollo psicomotor, discapacidad intelectual severa, ausencia de lenguaje, disposición facial de felicidad excesiva con episodios de risa inmotivada, epilepsia, trastornos del movimiento y características del espectro autista en algunos pacientes.¹⁻⁷ Cerca del 90% de los pacientes con SA presentan crisis epilépticas, siendo la causa más frecuente de admisión hospitalaria.³⁻⁸ Se ha mencionado que la epilepsia es más severa en pacientes que presentan delección de la región 15q11-q13 (que incluye genes que codifican para el receptor de GABA-A), esto es consistente generalmente con las características del

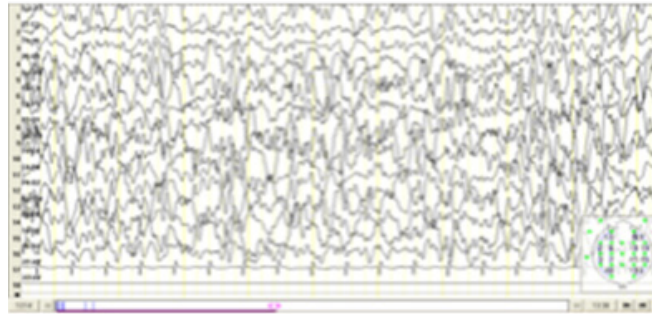


Figura 2. Patrón EEG 2 de Síndrome de Angelman.

neurodesarrollo más leves en pacientes sin esta delección.³ Sin embargo, independiente del defecto molecular que cause el síndrome, las crisis epilépticas tienden a presentarse en grupos; alternándose con períodos libres de crisis.⁶ Hasta la fecha, los datos electroencefalográficos no han tenido correlación con la severidad de la discapacidad intelectual, las características dismórficas, un tipo específico de crisis epilépticas, o defectos moleculares específicos en el síndrome de Angelman.¹⁻⁹

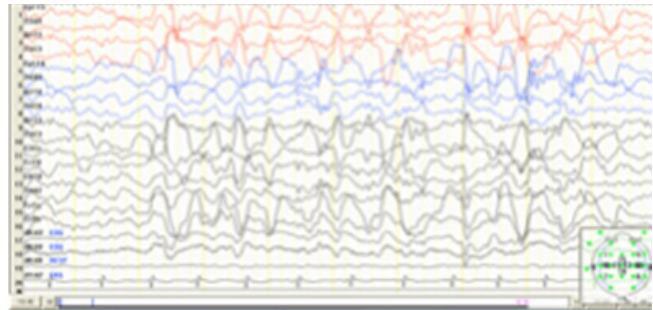


Figura 2. Patrón EEG 2 de Síndrome de Angelman.

Las características EEG, tienen 3 patrones que incluyen:

1. Patrón 1: actividad rítmica persistente de 4-6 Hz, >200 μ V, presentes de preferencia en mayores de 12 años (*figura 1*).
2. Patrón 2: Trenes prolongados de 2-3 Hz, de morfología trifásica, de amplitud entre 200 y 500 μ V; mayor en regiones frontales y espiga onda aguda multifocal en salvas y/o complejos, que se encuentra presente en el 50% de los pacientes con SA (*figura 2*).
3. Patrón 3: Trenes de actividad de 2-3 Hz, amplitud >200 μ V, asociado a espigas y ondas agudas posteriores, frecuente en pacientes menores de 12 años (*figura 3*).

Estos patrones son considerados para algunos autores biomarcadores de utilidad en el SA, pero no para su naturaleza genética específica.¹⁻⁷ Aunque se han realizado estudios de correlación de genotipos con los parámetros electroencefalográficos, estos no han sido concluyentes.¹⁻⁷

Materiales y métodos

Estudio descriptivo, retrospectivo, en el que se analizaron las historias clínicas de los casos diagnosticados por genetista clínico de Síndrome de Angelman, atendidos en el policlínico de Neurología y Policlínico de Genética, con estudio electroencefalográfico seriado realizado en el laboratorio de EEG del Hospital de Niños Dr. Exequiel González Cortés de enero de 2001 a mayo de 2013.

Para el diagnóstico clínico se utilizaron los criterios del consenso de síndrome de Angelman del 2006 (tabla 1) y para la confirmación genética se efectuó test de metilación. Estudio realizado previa aprobación del comité de ética del Hospital.

En cuanto a variables, se analizó género de los pacientes, edad de sospecha clínica de Síndrome de Angelman, motivo de consulta a Neurología, tipo de epilepsia y características electroencefalográficas evolutivas en el tiempo.

Se incluyeron en este estudio:

1. Pacientes con diagnóstico genético molecular de síndrome de Angelman.
2. Pacientes con diagnóstico clínico realizado por Genetista Clínica, y que por motivos económicos no se logró realizar el análisis molecular.

Se excluyeron en este estudio:

1. Pacientes con sospecha de síndrome de Angelman, pero sin confirmación con genetista clínico.
2. Pacientes con sospecha de SA, pero con comorbilidades que no se encuentran asociados con el síndrome.
3. Pacientes que aun con diagnóstico genético y clínico tuvieran realizados menos de 2 EEG durante el período de estudio.

Resultados

Se analizaron 7 pacientes, 3 de los cuales tienen diagnóstico genético confirmado, 4 con criterios clínicos consistentes revisados por genetista pero con estudio molecular pendiente. De los pacientes analizados 5 son mujeres (71%) y 2 varones (29%). La edad de la primera consulta comprende desde el período de recién nacido hasta los 26 meses. El motivo de consulta inicial en el servicio de Neurología fueron: Retraso del desarrollo psicomotor (2/7), síndrome hipotónico (2/7), epilepsia (2/7) y retraso del lenguaje (1/7). La edad de sospecha diagnóstica comprendía desde los 15 meses hasta los 8 años, con una media de 4 años de edad.

Se encontraron 3 tipos de crisis epilépticas: focales, focales con evolución a crisis bilateral y tónico - clónicas generalizadas. Más de la mitad de los pacientes presentaron crisis tónico - clónicas generalizadas, las cuales se relacionaron mayoritariamente con el patrón de trenes prolongados de 2-3 Hz, de morfología trifásica de amplitud entre 200 y 500 μ V, mayor en regiones

Patrón	Descripción
Patrón 1	Actividad rítmica persistente de 4- 6 H, >200 μ V, presentes de preferencia en mayores de 12 años.
Patrón 2	Trenes prolongados de 2-3 Hz, de morfología trifásica, de amplitud entre 200 y 500 μ V; mayor en regiones frontales y espiga onda aguda multifocal en salvas y/o complejos, que se encuentra presente en el 50% de los pacientes con SA.
Patrón 3	Trenes de actividad de 2-3 Hz, amplitud >200 μ V, asociado a espigas y ondas agudas posteriores, frecuente en pacientes menores de 12 años.

Tabla 1. EEG evolutivos en pacientes con diagnóstico clínico y molecular de síndrome de Angelman.

		Edad PR	Edad D	EEG P/D	EEG E/1/P	EEG E/2/P	EEG E/3/P	Último EEG
Pacientes Confirmados	1	10 meses	2 años 4 meses	Hipsarritmia	Hipsarritmia	Patrón 3 (patrón 2)	Patrón 2 (patrón 1)	Patrón 1
	2	15 meses	1 año 5 meses	Hipsarritmia	Patrón 2 (patrón 1)	Patrón 2	—	Patrón 2
	3	Recién nacido	4 años	Normal	Patrón 2	Patrón 2 (patrón 1)	Estatus P/F	Patrón 2
Pacientes con Sospecha Clínica	4	2 años 2 meses	3 años 9 meses	Patrón 2	—	—	—	Patrón 2
	5	12 meses	6 años	Normal	Sólo Espiga Multifocal	—	—	Sólo Espiga Multifocal
	6	12 meses	3 años 4 meses	Sólo Espiga Multifocal	Patrón 1	—	—	Sólo Espiga Multifocal
	7	2 años	8 años	Patrón 1	Patrón 1	Patrón 2 (patrón 3)	Patrón 1 (patrón 2)	Patrón 2

Tabla 2. EEG evolutivos en pacientes con diagnóstico clínico y molecular de síndrome de Angelman. Nota: “Edad PR”, Edad primera consulta, “Edad D”, Edad diagnóstico, “EEG P/D”, EEG Previo al diagnóstico, “EEG E/1/P”, EEG Evolutivo año 1 predominante, “EEG E/2/P”, EEG Evolutivo año 2 predominante, “EEG E/3/P”, EEG Evolutivo año 3 predominante.

frontales, con espiga onda multifocal en salvas y complejos (patrón 2). El análisis evolutivo de EEG se detalla de la siguiente manera (tabla 2); en electroencefalogramas previos al diagnóstico de Síndrome de Angelman encontramos 2 pacientes con patrón tipo hipsarritmia, 1 paciente con patrón 1, 1 paciente con patrón 2, 1 paciente con actividad multifocal y 2 pacientes con EEG normal (figura 4). En los EEG dentro del primer año posterior al diagnóstico de SA se observó: 1 paciente con patrón tipo hipsarritmia, 2 pacientes con patrón 1, 2 pacientes con patrón 2, 1 paciente con espiga multifocal sin alteración del ritmo de base y 1 paciente sin EEG de control (tabla 2).

Dentro del segundo año de evolución posterior al diagnóstico se observaron los siguientes EEG con patrón predominante: 3 pacientes con patrón 2 y 1 paciente con patrón 3, 3 pacientes no se realizaron EEG de control durante ese período (tabla 2). En el tercer año de evolución electroencefalográfica posterior al diagnóstico del síndrome de Angelman se presentaron los siguientes EEG predominantes: 1 paciente con patrón 1, 2 pacientes con patrón 2 y 1 paciente con estatus parcial frontal, 3 pacientes no se realizaron EEG en ese período (tabla 2). El último EEG registrado durante este período de estudio encontró los siguientes patrones predominantes: 1 paciente con patrón 1, 4 pacientes con patrón 2 y 2

pacientes con espiga multifocal sin alteración de la actividad de base (figura 5).

De los 3 casos confirmados por estudio molecular en el EEG inicial 2 presentaron un patrón de tipo hipsarritmia y 1 paciente con EEG normal, evolucionando hacia 1 paciente con patrón 1 y 2 pacientes con patrón 2 (figura 6). De los 4 casos con diagnóstico clínico sin confirmación molecular el electroencefalograma inicial: 1 presentó EEG normal, 1 caso con patrón 1, 1 paciente patrón 2 y 1 paciente espiga multifocal sin alteración de la actividad de base; evolucionando hacia 2 pacientes con patrón 2 y 2 pacientes con espiga multifocal sin alteración de la actividad de base (figura 7).

Discusión

Varias anomalías genéticas en el Síndrome de Angelman, involucran el segmento cromosómico 15q11-13. La mayoría de los casos (cerca del 70%) están relacionados con deleciones del brazo largo del cromosoma materno heredado; mientras que un pequeño porcentaje de SA es causado por disomía uniparental (UDP) paterna, cuando ambos cromosomas 15 son heredados del padre.¹⁻⁹ También se encuentran en SA las anomalías de impronta genética durante la gametogénesis

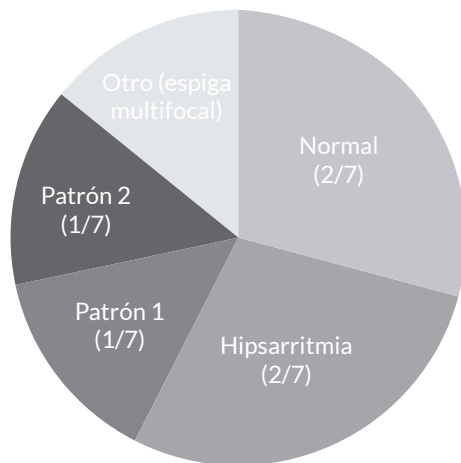


Figura 4. Resumen de patrones EEG en Síndrome de Angelman (EEG iniciales).

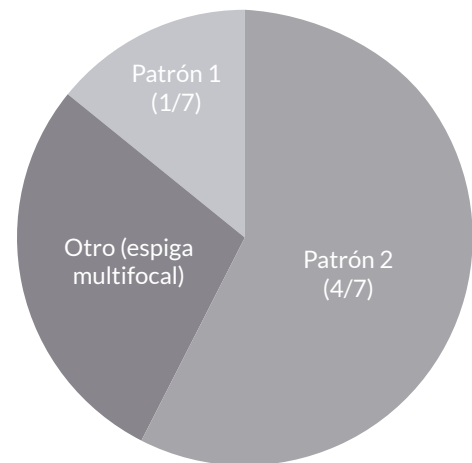


Figura 5. Resumen de patrones EEG en Síndrome de Angelman (EEG evolutivos).

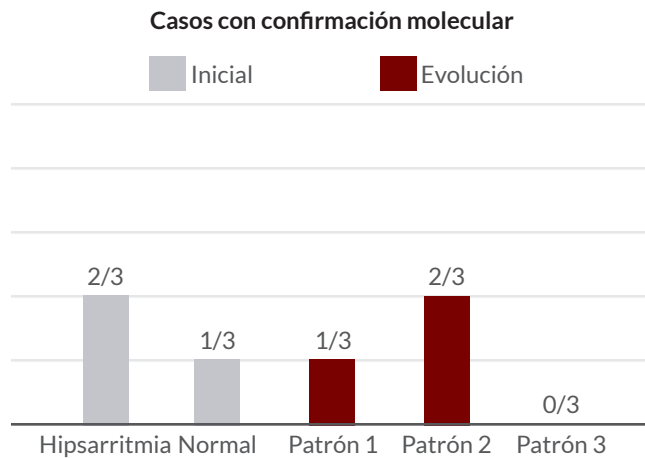


Figura 6. Patrones EEG en Síndrome de Angelman.

o las mutaciones del gen materno UBE3A, que codifica para la proteína ligasa ubiquitina E6AP-3A que se encuentra en las células de Purkinje y en el hipocampo.²⁻¹⁰

De nuestros pacientes 3 contaban con diagnóstico molecular, con test de metilación y una delección 15q11-13, agregándose a lo descrito en las frecuencias causales de series internacionales.¹

Los cuatro mecanismos genéticos que provocan el SA presentan manifestaciones clínicas consistentes pero con fenotipos variables a través del espectro del síndrome de Angelman.²⁻¹²

Los niños con SA típicamente tienen historias

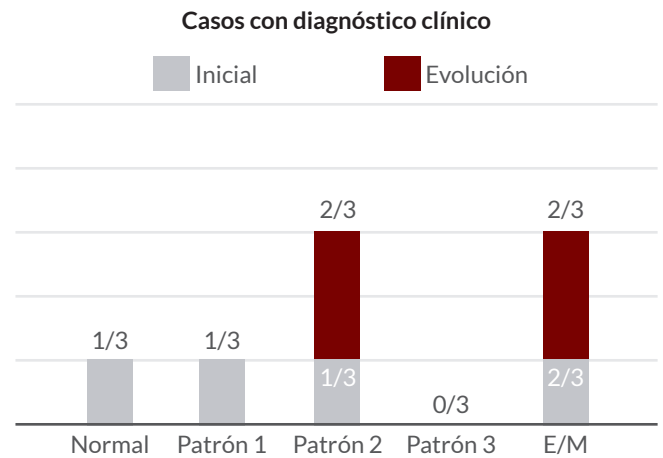


Figura 7. Patrones EEG en Síndrome de Angelman. Nota: "E/M", Espiga multifocal.

normales prenatales y perinatales sin mayores defectos del nacimiento y con una circunferencia craneana normal. Los recién nacidos y los lactantes pueden tener dificultades en la alimentación ya sea por lactancia materna o por alimentación con fórmula debido a incoordinación entre la succión y deglución (por mal uso de la lengua), siendo considerados hallazgos poco específicos para el SA.²⁻¹¹ La hipotonía central axial con episodios de incremento de la tensión de las extremidades superiores más que en las inferiores pueden ser vistos entre los 6 y 12 meses de edad. Usualmente no hay alteraciones metabólicas, hematológicas o de laboratorio bioquímico en estos pacientes y no tienen cambios estructurales llamativos en la TC

o RNM de cerebro.²⁻⁷ El retraso del desarrollo es típico en el SA alrededor de los 6 a 12 meses de edad, sin embargo, esta enfermedad no se caracteriza por pérdida de las habilidades aprendidas o adquiridas.²⁻⁷ El síndrome de Angelman puede ser diagnosticado dentro del primer año de vida si estas anomalías son investigadas, pero el diagnóstico se realiza frecuentemente entre el 1 y 4 años de vida en la que las anomalías son aparentes.^{1,2-7}

En relación a nuestros pacientes el motivo de consulta neurológica se relaciona con la de las series publicadas y los signos clínicos propios de la enfermedad siendo el retraso del desarrollo psicomotor, síndrome hipotónico y epilepsia el motivo de consulta inicial. La edad de la primera consulta a neurología comprende el período de recién nacido hasta los 26 meses, correspondiendo con los meses en los que sobresalen tales manifestaciones. De la misma manera, la edad de sospecha diagnóstica en promedio fue de 4 años, siendo similar a los reportes internacionales.

Las crisis epilépticas pueden iniciar en un rango de 1 mes hasta los 20 años. En el 85% de los niños las crisis epilépticas ocurren dentro de los primeros tres años, en el 25% durante el primer año de vida.¹⁻¹¹

Boyd y colaboradores describen 3 patrones EEG comúnmente observados en los pacientes con Angelman, hay poca información cerca de las características EEG y los genotipos subyacentes. Un estudio reportó que el 45% de los niños con deleción de la región 15q11-q13 y 30% de los niños con mutación del gen UBE3A, predominaron los ritmos theta y delta en las áreas centrales, alternándose con secuencias breves espiga que se presentan en áreas parieto-occipitales.^{1-7,12}

Los pacientes con deleciones de la región 15q11.2-q13 parecen tener el fenotipo más severo, son más propensos a tener anomalías EEG y epilepsia, alteración del lenguaje, microcefalia, hipopigmentación relativa y dificultades motoras (hipotonía y trastorno de la deglución).²

Los pacientes con UDP tienen menor presencia de epilepsia, ataxia y mejor crecimiento físico,

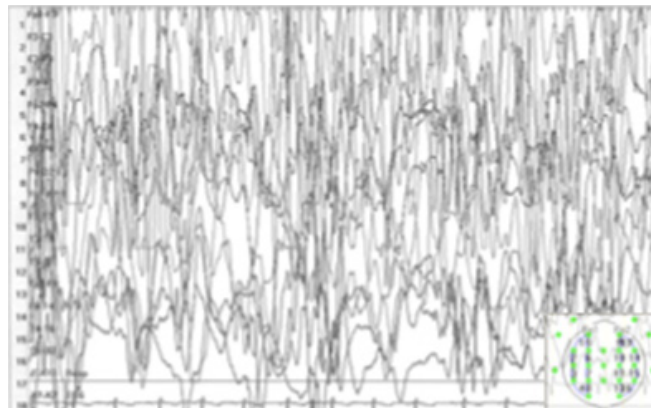


Figura 8. Patrones EEG correspondiente a "Hipsarritmia like".

con un mayor desarrollo de las habilidades del lenguaje; estos pacientes caminan tempranamente y desarrollan epilepsia posterior en comparación con los pacientes con deleción.²⁻³

El inicio de la epilepsia es generalmente antes de los 3 años de edad, la mayoría entre 1 y 3 años. La epilepsia es siempre un problema clínico evidente en la infancia, la aparición en la época de lactante ocurre en la minoría de los pacientes. Menos del 25% desarrollan epilepsia antes de los 12 meses y 30% antes de los 24 meses.³⁻⁵ Si las crisis ocurren en lactantes estas tienden a ser en un contexto febril; en una alta proporción de los pacientes, el inicio de la epilepsia precede al diagnóstico de Síndrome de Angelman.³⁻⁵ Múltiples tipos de crisis se han reportado, tanto generalizadas como focales entre ellas se encuentran los espasmos, ausencias, mioclónicas, atónicas, tónicas y tónico-clónicas.⁶

Nuestros 7 pacientes presentaban múltiples tipos de crisis con predominio de las tónico-clónicas generalizadas.

Aunque la epilepsia tipo espasmos son típicas del Síndrome de West (en asociación con hipsarritmia en el EEG y retraso del desarrollo), se han documentado con poca frecuencia en SA. En la mayoría de los casos, los patrones observados en el EEG pueden diferenciarse fácilmente de una hipsarritmia; no obstante Valente et al., observaron que en pocas ocasiones se presentan formas de "hipsarritmia-like" una variante que consiste en trenes de gran amplitud asincrónicas con actividad

delta asociada con espigas y ondas multifocales de amplitud moderada.³⁻⁷

De nuestros pacientes previo al diagnóstico de SA, 2 pacientes presentaron características EEG tipo “hipsarritmia-like”, que posteriormente evolucionaron hacia patrones clásicos de SA (*figura 8*). El patrón más comúnmente identificado consiste

en trenes de actividad en un ritmo de 2-3 Hz, de morfología trifásica, de amplitud entre 200 y 500 μ V, mayor en regiones frontales con espiga y onda aguda multifocal en salvas o complejos (patrón 2), relación que se mantiene en la observación evolutiva EEG de nuestros pacientes, seguidas del patrón 1 (*tabla 2, figura 1-2*).

Conclusión

La evolución de los patrones EEG es variable en el tiempo en los pacientes con SA. En este trabajo se observa lo descrito en otras revisiones en las que un gran porcentaje de los pacientes presentan inicialmente EEG con actividad tipo hipsarritmia que con el tiempo evolucionan hacia patrones definidos propios del Síndrome de Angelman. La mayor proporción de EEG corresponden a un patrón de trenes prolongados de 2-3 Hz, de morfología trifásica de amplitud entre 200 y 500 μ V, mayor en regiones frontales, con espiga onda aguda multifocal en salvas (patrón 2), el mismo que se describe que afecta a más del 50% de los pacientes con SA, seguido en frecuencia de un patrón de actividad rítmica persistente de 4-6Hz, >200 μ V (patrón 1); nuestros datos se relacionan con las series internacionales publicadas en

especial con la serie de Laan Vein et al. Sin embargo, nuestra casuística no corresponde a un gran número de pacientes comparada con series internacionales, tratándose este de un estudio inicial que espera dar paso a estudios multicéntricos con el fin de lograr abarcar la mayor cantidad de población con esta patología. No se encuentran estudios publicados en revistas en relación a este tema en Chile; esperamos inspire a más estudios sobre el tema.

Dadas las limitaciones mencionadas de carácter económico social y cultural que impide el estudio molecular y el número relativamente pequeños de pacientes, ante la sospecha clínica de Síndrome de Angelman, los patrones EEG podrían constituir un elemento adicional en el proceso diagnóstico.

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran que en este estudio no existen conflictos de interés relevantes.

Fuentes de financiamiento

No existieron fuentes de financiamiento para la realización de este estudio científico.

Referencias

1. Vendrame Martina, Loddenkemper Tobias, Zarowski Marcin, Gregas Matt, Shuhaiber Hans, Sarco Dean P, et al. Analysis of EEG patterns and genotypes in patients with Angelman syndrome. *Epilepsy and Behavior* 2012; 23: 261-265.
2. Bevinetto Cara, Kayne Alan. Perioperative considerations in the patient with Angelman syndrome. *Journal of Clinical Anesthesia* 2014; 26: 75-79.
3. Pelc Karine, Boyd Stewart G, Cheron Guy, Dan Bernard. Epilepsy in Angelman syndrome. *Seizure* 2008; 17: 211-217.
4. Yum Mi-Sun, Lee Eun Hye, Kim Joo-Hyun, Ko Tae-Sung, Yoo Han-Wook. Implications of slow waves and shifting epileptiform discharges in Angelman syndrome. *Brain Dev* 2013; 35: 245-251.
5. García Ramirez, et al. Síndrome de Angelman: Diagnóstico genético y clínico. Revisión de nuestra casuística. *Hospital Materno Infantil Carlos Haya. Málaga. España* 2008; 69: 232-238.
6. Laan LA, Vein AA. Angelman syndrome: is there a characteristic EEG? *Brain Dev.* 2005; 27: 80-87.
7. Ronald L Thibert DO, MsPh, Larson Anna M, Hsieh T David MD, Raby R Annabel, Thiele A Elizabeth. Neurologic Manifestations of Angelman Syndrome. *Pediatric Neurology* 2013; 48: 271-279.
8. Sandrine Mardirossian, Claire Rampon, Denise Salvert, Patrice Fort, Nicole Sarda. Impaired hippocampal plasticity and altered neurogenesis in adult UBE3A maternal deficient mouse model of Angelman Syndrome. *Experimental Neurology* 2009; 220: 341-348.
9. S.T Sinkkonen, G.E Homaics, E.R Korpi, Mouse Models of Angelman Syndrome, a neurodevelopmental disorder, display different brain regional GABA_A receptor alterations. *Science Ireland. Neuroscience letters* 2003; 340: 205-208.
10. Charles A Williams. Neurological Aspect of the Angelman Syndrome. *Brain Dev* 2005; 27: 88-94.
11. Buoni S, Grosso S, Pucci L, Fois A. Diagnosis of Angelman syndrome: clinical and EEG criteria. *Brain Dev* 1999; 21: 296-302.
12. Valente Kette D, Fridman Cintia, Varela Monica C, Koiffmann Célia P, Andrade Joaquin Q, Grossman Rosi M, Kok Fernando, Marques -Dias María J. Angelman syndrome: Uniparental paternal disomy 15 determines mild epilepsy, but has no influence on EEG patterns. *Epilepsy Research* 2005; 67: 163-168.