



**Mi Universidad**

**Ensayo**

*Adriana Janeth Sánchez Hernández*

*Ensayo*

*Parcial IV*

*Genética humana*

*QFB. Hugo Najera Mijangos*

*Medicina humana*

*Tercer semestre*

## SÍNDROME DE ANGELMAN (SA)



Síndrome de Angelman (SA) es un trastorno genético raro que afecta aproximadamente a 1 de cada 12,000 a 20,000 personas. Fue observado por primera vez en 1965 por el pediatra británico Harry Angelman, quien notó características comunes en un grupo de niños con discapacidad intelectual severa, falta de lenguaje y movimientos característicos. El SA es causado principalmente por anomalías en el cromosoma 15, específicamente en el gen UBE3A, que desempeña un papel crucial en el funcionamiento neuronal. En el cerebro, el gen UBE3A solo se expresa a partir del cromosoma heredado de la madre debido a la impronta genética. Cuando este gen materno presenta una delección, mutación o cualquier otra

alteración, se desencadena el síndrome debido a la falta de función de la proteína ligasa E3 ubiquitina, esencial en la regulación de otras proteínas en las neuronas. Las manifestaciones clínicas del SA son diversas, unas de las más sobresalientes son: retraso global del desarrollo, discapacidad mental, trastornos de la lengua, trastornos de equilibrio, y patrón conductual que se caracteriza por risas, hiperactividad y una actitud alegre. Otros signos físicos incluyen rasgos faciales distintivos como boca ancha, dientes espaciados y en algunos casos, microcefalia. Además, alrededor del 80% de los individuos con SA experimentan convulsiones y muchos tienen problemas de sueño. Estos rasgos junto con las alteraciones neurológicas configuran un cuadro clínico que suele ser fácilmente reconocible por especialistas en genética y neurología pediátrica.

La identificación de estas anomalías de UBE3A ha sido crucial no solo para nuestra comprensión de los mecanismos moleculares involucrados en el SA, sino también para proporcionar oportunidades de investigación en terapias destinadas a restaurar o compensar la función de este gen en el cerebro. La comprensión genética ha permitido un diagnóstico en una etapa más temprana, resultando en un mejor pronóstico y calidad de vida, junto con una mejor adaptación funcional. El SA puede considerarse una enfermedad multisistémica, siendo los sistemas nervioso y conductual los más prominentes, pero no los únicos, ya que los pacientes también son propensos a presentar otros problemas médicos, como problemas gastrointestinales, ortopédicos o incluso cambios en sus patrones de sueño. Estos requieren un enfoque multidisciplinario para el tratamiento que incluya terapia física, ocupacional y del habla, así como el manejo médico de las convulsiones y los trastornos del sueño. Además, el SA

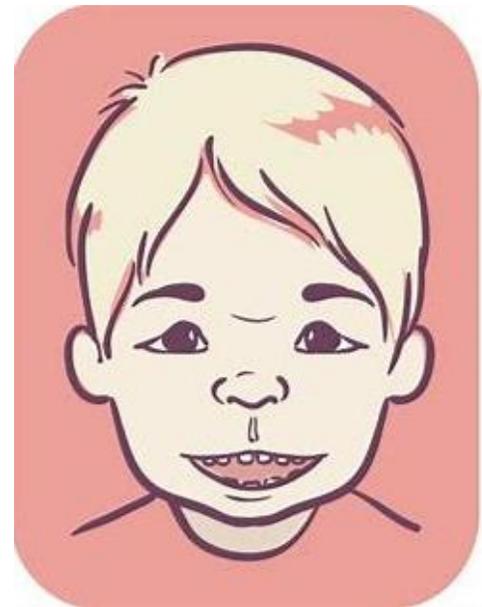
presenta importantes desafíos para las familias que a menudo requieren apoyo psicológico y asesoramiento genético para entender y afrontar la progresión de la enfermedad (Asa-Angelman, 2024). En cuanto a su epidemiología, el síndrome de Angelman es un trastorno raro, pero en los últimos años se ha observado una mejor comprensión y diagnóstico de esta condición debido a la mayor disponibilidad de pruebas genéticas. La esperanza es que, con el avance de la medicina genética, surjan nuevos enfoques terapéuticos, como las terapias génicas y otros tratamientos dirigidos, que puedan corregir o compensar las deficiencias de UBE3A y mejorar de manera más sustancial el pronóstico y la calidad de vida de las personas con SA.

### CUADRO CLÍNICO SÍNDROME DE ANGELMAN (SA)

El Síndrome de Angelman es un trastorno genético caracterizado por una serie de síntomas que afectan múltiples sistemas y áreas de desarrollo en el individuo. Los síntomas suelen aparecer de forma más clara entre los 2 y 5 años, cuando se observan comportamientos y características físicas particulares que facilitan su diagnóstico.

#### Síntomas Consistentes (Presentes en el 100%)

- Retraso en el desarrollo: Las personas con SA presentan un retraso importante en varias áreas del desarrollo, lo cual se observa desde los primeros meses de vida, aunque puede pasar desapercibido al inicio. Este retraso afecta tanto el desarrollo motor (como aprender a caminar o sentarse), social (interacción con otros) y cognitivo (procesos de aprendizaje y razonamiento). A menudo, los niños con SA logran alcanzar ciertos hitos del desarrollo, pero de manera más lenta y con un impacto funcional significativo.



- Retraso cognitivo severo: El retraso cognitivo en el SA es marcado y se traduce en una discapacidad intelectual significativa. Esto significa que el afectado presenta dificultades serias para procesar información, aprender y resolver problemas. Este retraso cognitivo suele influir en todas las áreas de la vida, limitando la capacidad de comprender y responder adecuadamente.

a situaciones cotidianas y reduciendo la autonomía del individuo en su vida diaria.

- **Problemas en el movimiento y equilibrio:** Los individuos con SA presentan un patrón de movimiento característico, que incluye ataxia (falta de coordinación), rigidez muscular y torpeza. Su marcha es típicamente vacilante e inestable, y se inclinan ligeramente hacia adelante mientras caminan. Además, suelen caminar con los brazos elevados y flexionados, y realizan movimientos temblorosos en



las extremidades. Esta dificultad para coordinar el movimiento impacta su habilidad para realizar tareas motoras básicas.

- **Conducta peculiar:** Una de las características más distintivas del SA es su comportamiento único, que incluye risa o sonrisa frecuente sin motivo aparente, apariencia de felicidad constante y una personalidad generalmente excitada. Estos individuos suelen estar en constante movimiento, presentan hiperactividad y realizan movimientos repetitivos, como aleteo de manos. Aunque este comportamiento puede parecer socialmente positivo, también puede dificultar la concentración y la capacidad para realizar tareas que requieren atención prolongada.



- Problemas del habla: Las personas con SA tienen una afectación muy grave en el desarrollo del lenguaje. Muchos son completamente no verbales (no hablan) o tienen un vocabulario extremadamente limitado. Sin embargo, suelen tener habilidades de



comunicación receptiva (comprensión del lenguaje) y no verbal (uso de gestos y expresiones) superiores a las verbales. Es decir, pueden entender más de lo que pueden expresar. Esta falta de lenguaje verbal impacta la forma en que se comunican y puede ser frustrante tanto para ellos como para quienes los cuidan.

### Síntomas Frecuentes (Más del 80%)

- Retraso en el crecimiento de la circunferencia de la cabeza: A menudo, las personas con SA experimentan un crecimiento más lento de la circunferencia de la cabeza en comparación con el resto del cuerpo, lo que resulta en microcefalia (cabeza pequeña) a partir de los dos años. Este crecimiento reducido de la cabeza es un rasgo frecuente en el SA y puede relacionarse con el desarrollo cerebral anormal.



- Crisis convulsivas (epilepsia): La mayoría de los individuos con SA experimentan crisis convulsivas, que suelen comenzar antes de los tres años. Estas convulsiones pueden ser variadas en intensidad y frecuencia, y, aunque tienden a ser más graves en la primera infancia, la intensidad puede reducirse en la pubertad. Sin embargo, el riesgo de convulsiones permanece hasta la adultez, lo cual implica la necesidad de un manejo y control médico constante.



### Síntomas Característicos del SA

- Afectación en el desarrollo del lenguaje: La mayoría de los individuos tienen un lenguaje verbal muy limitado o son completamente no verbales, con habilidades receptivas superiores a las expresivas.
- Epilepsia: Presente en un 80-95% de los casos, siendo más severa en los primeros años de vida y en aquellos con deleción materna.
- Comportamiento característico: Los individuos con SA muestran una personalidad generalmente feliz, con risas frecuentes e inapropiadas, excitabilidad y actividad hipermotora.
- Rasgos faciales distintivos: Piel, cabello y ojos más claros de lo esperado; estrabismo; lengua prominente y prognatismo (mandíbula prominente) con dientes espaciados.

### Otros Síntomas Clínicos en Recién Nacidos y Lactantes

- Hipotonía (bajo tono muscular): Los recién nacidos y lactantes con SA suelen tener un tono muscular reducido, lo que da una apariencia "flácida" a sus músculos. Esta hipotonía afecta sus habilidades motoras, haciéndoles más difícil sostener la cabeza, sentarse o realizar movimientos básicos.
- Problemas de alimentación: Los bebés con SA suelen tener dificultades para succionar y tragar, lo que puede causar problemas en la alimentación desde el nacimiento. La coordinación motora pobre contribuye a estos problemas, y muchos pueden sufrir de reflujo gastroesofágico, lo que significa que los alimentos y los ácidos del estómago regresan al esófago, causando molestias. También pueden mostrar sensibilidad a ciertos alimentos, lo que complica aún más su nutrición.
- Acidez gástrica (reflujo ácido): El reflujo gastroesofágico puede provocar acidez y molestias en los lactantes con SA, haciendo que estén irritables después de comer. Este reflujo es común debido a la debilidad en los músculos que ayudan a retener el contenido estomacal.

- Movimientos temblorosos en extremidades: A menudo, los lactantes con SA tienen movimientos temblorosos o sacudidas leves en brazos y piernas. Esto es parte de los problemas neurológicos que caracterizan el síndrome y puede ser un signo temprano en el diagnóstico.

### Síntomas en Niños Pequeños y Niños Mayores

- Marcha espasmódica o inestable.
- Hablantes no verbales o con un lenguaje extremadamente limitado.
- Felicidad excesiva y conducta excitable: Risa y sonrisa frecuente e inapropiada.
- Cabello, piel y color de ojos claro: En comparación con otros miembros de la familia, especialmente en pacientes con deleciones.
- Cabeza pequeña en comparación con el cuerpo y aplanamiento occipital.
- Convulsiones y movimientos temblorosos.
- Problemas de sueño: Ciclos de sueño-vigilia alterados y menor necesidad de dormir.
- Fascinación por el agua y objetos arrugados.
- Babeo frecuente, problemas de masticación y deglución atípica.

### Evaluación Inicial y Sospecha Clínica

- **Historia clínica:** Se inicia con la revisión de los síntomas clínicos característicos de SA, como ataxia (problemas de coordinación), temblores en las manos, y un retraso significativo en el desarrollo intelectual y del lenguaje.
- **Observación de características conductuales y fenotípicas:** La risa frecuente e inapropiada, apariencia de felicidad constante, hiperactividad, movimientos de aleteo de manos, y los rasgos faciales distintivos (como el perfil de la cabeza pequeña y la boca ancha) son pistas importantes que llevan a sospechar de SA.
- **Trastornos del sueño:** Las dificultades para dormir y los ciclos de sueño alterados en pacientes jóvenes son un síntoma común que también puede llevar a sospecha de SA.

### DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

- ✓ **Cariotipo:** Se realiza como prueba inicial para observar alteraciones cromosómicas grandes. En pacientes con SA, se pueden detectar modificaciones en la región 15q11-q13 del cromosoma, que puede indicar una microdeleción en esta región.

- ✓ **Prueba de metilación (MS-MLPA):** Este análisis es clave en el diagnóstico del SA. Se obtiene una muestra de ADN del paciente para evaluar el patrón de metilación en la región 15q11-q13.
  - ✚ **Patrón de metilación anormal:** Si el resultado es anormal, se confirma el diagnóstico de SA. Este hallazgo sugiere una alteración en la expresión génica en esta región y se debe investigar si es debido a una delección, disomía uniparental (DUP) o un defecto de impronta.
  - ✚ **Patrón de metilación normal:** Si el resultado es normal, no se descarta totalmente el SA, ya que aproximadamente un 10% de los pacientes con SA presentan mutaciones en el gen *UBE3A* sin afectar el patrón de metilación.
- ✓ **FISH (Hibridación in situ fluorescente):** Esta técnica de diagnóstico permite detectar delecciones en la región 15q11-q13 a través de una muestra de sangre, siendo una opción rápida y confiable para confirmar el diagnóstico de SA.
- ✓ **Análisis de microsatélites (PCR):** Esta técnica necesita muestras de ADN de ambos padres y del paciente. Consiste en analizar segmentos repetitivos de ADN (microsatélites) en el cromosoma 15 para determinar el origen de los cromosomas. Si ambos cromosomas 15 en el paciente provienen del padre, se diagnostica disomía uniparental (DUP). Si uno proviene de cada progenitor, se sugiere un defecto de impronta epigenético.
- ✓ **Estudio molecular del gen UBE3A:** Si el patrón de metilación es normal, se realiza un análisis específico del gen *UBE3A* para identificar mutaciones puntuales. Este gen es esencial en el SA, y una mutación en *UBE3A* puede ser la causa en pacientes con un patrón de metilación normal.

## TRATAMIENTO

No existe cura para el síndrome de Angelman. El tratamiento ayuda a manejar los problemas de salud y del desarrollo causados por la enfermedad. se adoptan estrategias centradas en controlar y mitigar los síntomas, ya que no existe una cura definitiva debido a su origen genético. Los síntomas más comunes, como las crisis epilépticas, los problemas de movimiento y equilibrio, y las dificultades de comunicación, suelen requerir tratamientos específicos y una atención interdisciplinaria.

### 1. Control de Crisis Epilépticas

- **Medicamentos:** Antiepilépticos como el ácido valproico y la lamotrigina son los más recomendados para el manejo de las crisis epilépticas en el síndrome de Angelman. Otros como la carbamazepina pueden agravar ciertos tipos de crisis, por lo que se deben evitar en algunos casos.

## 2. Terapias

- Fisioterapia: Mejora el equilibrio y la movilidad para reducir la ataxia (movimientos torpes), abordando problemas de marcha.
- Terapia de Lenguaje y comunicación de sistemas de comunicación aumentativa (por ejemplo, dispositivos de comunicación con imágenes) para compensar las dificultades del lenguaje.
- Intervenciones Conductuales son técnicas de modificación de conducta, como el análisis conductual aplicado (ABA), para mejorar la atención y reducir comportamientos repetitivos.

## 3. Manejo de los Problemas de Sueño: Establecer horarios y un ambiente adecuado para mejorar los patrones de sueño.

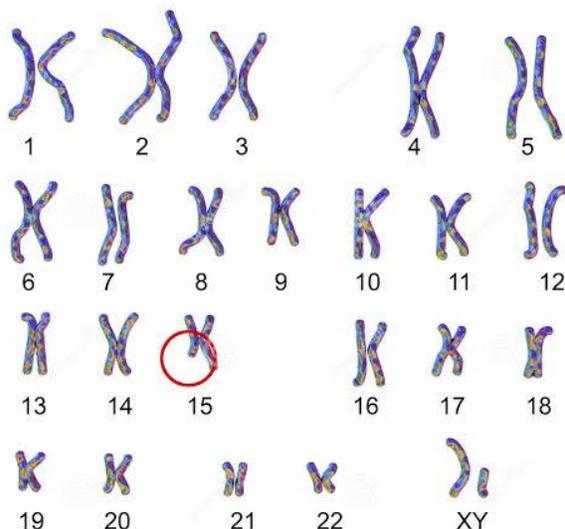
- Intervención Farmacológica: En casos severos recetar melatonina o clonidina para regular el sueño bajo la supervisión de un médico.

## 4. Apoyo Nutricional y Manejo Gastrointestinal

- Uso de dietas personalizadas y asistencia nutricional para asegurar una ingesta adecuada.
- Seguimiento Gastroenterológico: Es necesario el monitoreo adicional como el estreñimiento, con el fin de intervenir si fuera necesario.

## 5. Apoyo Psicosocial para la Familia

- Asesoría y Grupos de Apoyo: La ayuda psicológica para familiares y los grupos de apoyo permiten compartir experiencias y obtener estrategias efectivas para el cuidado del paciente.



Este tratamiento integral se ajusta de acuerdo con el progreso y la etapa de desarrollo de fundamental el seguimiento por un equipo multidisciplinario.

### CARIOTIPO

El síndrome de Angelman (SA) es una enfermedad genética que se caracteriza por una falta de expresión del gen

UBE3A en el cromosoma 15. Esta falta de expresión puede ser causada por una deleción o mutación en el cromosoma 15, que se hereda de la madre.

# Aspectos médicos y conductuales del síndrome de Angelman

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

## MEDICAL AND BEHAVIOURAL ASPECTS OF ANGELMAN SYNDROME

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

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

## INTRODUCCIÓN

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Aceptado tras revisión externa: 19.09.05.

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

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

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

© 2005, REVISTA DE NEUROLOGÍA

**PACIENTES Y MÉTODOS**

**Instrumentos y procedimiento**

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

**Muestra**

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

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

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

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

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

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

**RESULTADOS**

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

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

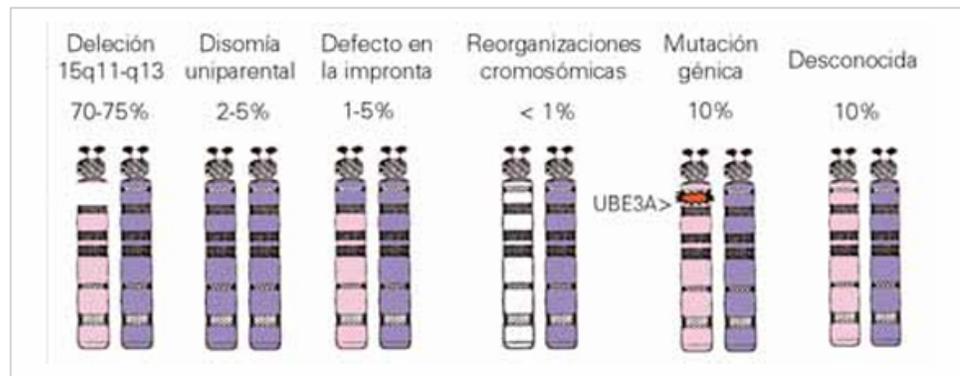


Figura 1. Alteraciones genéticas del síndrome de Angelman.

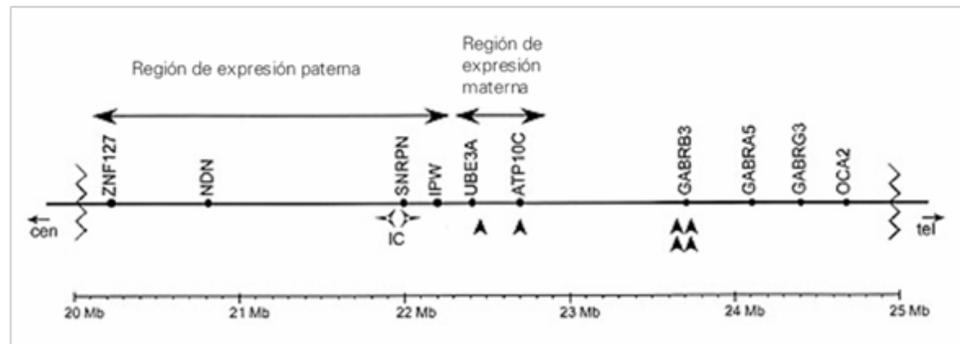


Figura 2. Región 15q11-q13 del cromosoma 15.

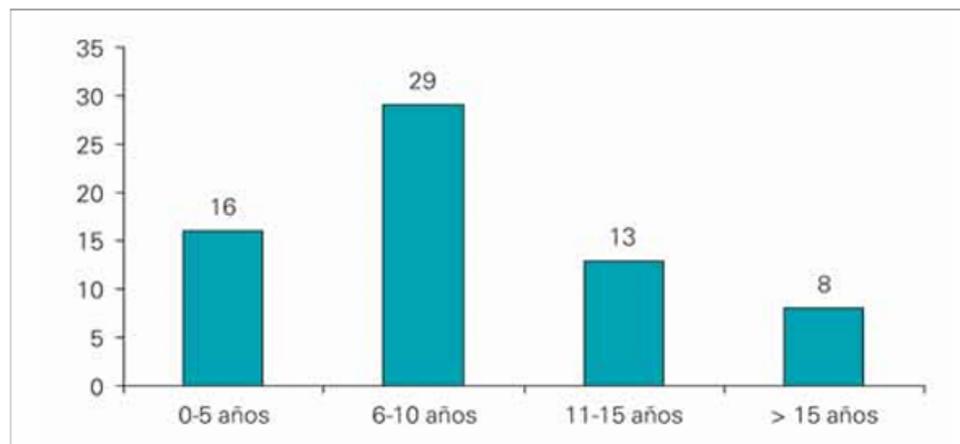


Figura 3. Distribución por edades.

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

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

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

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

La tabla III muestra los parámetros iniciales del desarrollo.

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

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

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

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

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

## DISCUSIÓN

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Tabla V.** Antiepilépticos utilizados.

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

**Tabla VI.** Rasgos físicos.

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

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

**Tabla VII.** Fenotipo conductual.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## ANEXO

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

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

## BIBLIOGRAFÍA

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

#### ASPECTOS MÉDICOS Y CONDUCTUALES DEL SÍNDROME DE ANGELMAN

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

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

#### ASPECTOS MÉDICOS E COMPORTAMENTAIS DA SÍNDROMA DE ANGELMAN

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

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

## Bibliografía

1. Artigas-Pallarés, J., Brun-Gasca, C., Gabau-Vila, E., Guitart-Feliubadaló, M., & Camprubí-Sánchez, C. (2005). Aspectos médicos y conductuales del síndrome de Angelman. *Rev Neurol*, 41(11), 649-56.
2. Síndrome de Angelman | Sobre la enfermedad | GARD. (n.d.).  
<https://rarediseases.info.nih.gov/espanol/12714/sindrome-de-angelman>
3. Cobo-Álvarez, D. A., Veloz-Pico, A. C., Samaniego-Vargas, A. S., Cobo-Álvarez, D. A., Veloz-Pico, A. C., & Samaniego-Vargas, A. S. (n.d.). Síndrome de Angelman.  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1028-99332022000500014](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-99332022000500014)
4. Asa-Angelman. (2024, May 17). Características del Síndrome de Angelman. ASA - Asociación Del Síndrome De Angelman. <https://angelman-asa.org/caracteristicas>
5. Cobo-Álvarez, D. A., Veloz-Pico, A. C., Samaniego-Vargas, A. S., Cobo-Álvarez, D. A., Veloz-Pico, A. C., & Samaniego-Vargas, A. S. (n.d.). Síndrome de Angelman.  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1028-99332022000500014](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-99332022000500014)
6. i Gascá, C. B. (2005). *Síndrome de Angelman: del gen a la conducta: del gen a la conducta*. Nau Llibres.