

# Características clínicas de dos probables casos de síndrome de Angelman en el Hospital Nacional de Niños

Marvin Midence- Cerda, Roberto Brian- Gago

### Resumen

**Justificación y objetivo:** El síndrome de Angelman, es un severo desorden neurológico. No existe ningún caso previamente reportado en el país.

**Método:** Reportamos 2 niñas con sospecha clínica de padecer de síndrome de Angelman. Ambas son pacientes del Departamento de Neurología del Hospital Nacional de Niños y la información fue adquirida de sus expedientes clínicos.

**Resultados:** Las 2 pacientes presentan las 4 características clínicas: retardo severo del desarrollo, deterioro profundo del habla, ataxia y una disposición feliz y sociable. Además, manifiestan, como convulsiones asociadas a espigas típicas y ondas lentas en el EEG, y atracción por el agua.

**Conclusión:** El diagnóstico es difícil, debido a que otros desórdenes clínicos pueden imitar las características del síndrome de Angelman. Sin embargo, a edades tempranas, el fenotipo conductual de disposición feliz e hiperexcitabilidad es la manifestación más importante y decisiva en el diagnóstico diferencial de pacientes con retardo psicomotor y en el desarrollo del lenguaje.

**Descriptores:** epilepsia, retardo mental, afasia, ataxia, síndrome de Angelman.

**Recibido:** 11 de septiembre de 2003

**Aceptado:** 2 de marzo de 2004

Departamento de Neurología,  
Hospital Nacional de Niños

**Abreviaturas:** EEG, electroencefalograma; TC, tomografía computarizada.

**Correspondencia:** Roberto Brian Gago, robriga@racsa.co.cr

En 1965, Harry Angelman describió tres niños con retardo mental, afasia, epilepsia con un patrón típico en el EEG y ataxia<sup>1</sup>. Desde entonces este síndrome se han definido mejor en sus características, incidencia y etiología. La prevalencia que se describe en la bibliografía es de uno en 15 mil<sup>2</sup>, a uno en 20 mil nacimientos, y similar en ambos sexos.

Las 4 características clínicas cardinales son severo retardo mental, ausencia del habla, marcha espástica e inestable, y una conducta caracterizada por excitabilidad, sensación de felicidad con risa excesiva e inapropiada. Menos frecuentes son la presencia de hipopigmentación, epilepsia de difícil control, un fenotipo facial con macrostomía, prognatismo mandibular, profusión lingual, dientes espaciados, estrabismo y microcefalia<sup>4</sup>.

Entre el 65% y el 75% de los pacientes presentan una delección 15q11-13 del cromosoma materno (delección, clase I). Entre el 3% y el 5% tienen una disomía uniparental (ambos cromosomas 15 son heredados del padre, se carece de cromosoma 15 materno, clase II). Alrededor del 1% al 3% de los casos presentan mutaciones en el centro del "imprinting" (impresión genética) del cromosoma 15 materno (error por el que no se borra la marca de la imprenta que determina de cuál padre procede el cromosoma 15, lo que implica que no se expresen genes de

la región SA que deberían haberse activado, clase III). Aproximadamente un 20% se produce como consecuencia de una mutación en el gen E6AP-E3 que codifica por la proteína ubiquitin ligasa (UBE3A; clase IV). Finalmente unos pocos casos se han descrito sin un mecanismo genético conocido, (clase V) <sup>5</sup>.

Se piensa que la alteración, inactivación o ausencia del gen E6AP-E3 es el trastorno subyacente en todos los casos de síndrome de Angelman, lo cual resultaría en una disminución de la densidad del receptor GABA, o bien, en una anomalía en este <sup>6,7</sup>.

---

## Casos clínicos

---

**Caso #1:** Niña de 10 años (FMS), producto de una segunda gesta, parto vía cesárea debido a sufrimiento fetal agudo, recién nacido de término adecuado para edad gestacional (RNTAEG), Apgar 9-9, peso 3600gr, talla 50 cm.

Adquiere la sedestación a los 18 meses y la bipedestación con dificultad hasta los 2 años. A los 3 años presenta movimientos espontáneos estereotipados en miembros predominantes superiores (frotamiento de manos). A los 4 años asocia convulsiones tónico-clónicas, luego atónicas o mioclónicas de predominio en miembros superiores, asociadas a elevación de la mirada, así como crisis parciales sensoriales con prurito vulvar.

Recibió valproato de sodio y carbamacepina infructuosamente. Tuvo reacción alérgica al epamín y crisis convulsivas de difícil manejo, las cuales ameritaron el uso de midazolam intravenoso para su control.

Actualmente la paciente pesa 52kg, muestra gran dificultad para la marcha, lo mismo que disquinesias y espasticidad. Se muestra con frecuencia excitable, con una "sonrisa inexplicable" y gran fascinación por el agua, controlada de forma parcial con fenobarbital y valproato de sodio.

El EEG en sueño, indica una organización mediocre y escasos paroxismos (ondas agudas y puntas) posteriores.

Tomografía computadorizada (TC) de cerebro muestra atrofia cortico-subcortical.

Cariotipo sincronizado 46,XX en metafase.

**Caso #2:** Al año y 8 meses aún no emitía sonido alguno, no respondía a estímulos auditivos, no seguía con la mirada, no masticaba, y no se sentaba. Hacia los 2 años y medio logra articular unas pocas palabras, y a los 4 años tan solo puede decir "tata", con dudoso deterioro en el desarrollo motor.

Desde el primer año presenta convulsiones tónicas controladas con fenobarbital. Hacia los 2 años y medio desarrolla crisis prolongadas (se asocia valproato de sodio), y a los 3,

crisis parciales cotidianas, de difícil control (cambiándose a epamín).

Actualmente tiene control aceptable de sus crisis convulsivas. No camina, tiene disquinesias en miembros superiores. La niña es portadora de una microcefalia adquirida; muestra gran fascinación por el agua y ataques inexplicables de risa.

El EEG en sueño indica ritmo Beta generalizado de 40 microvoltios, con escasa diferenciación topográfica y ondas Delta de 150 microvoltios de predominio posterior.

El TC de cerebro muestra cambios en relación con moderada atrofia cortico-subcortical. No tiene estudios genéticos.

---

## Discusión

---

Las 2 pacientes muestran las 4 características cardinales del síndrome de Angelman: retardo psicomotor, afasia, movimientos espásticos y atáxicos y afecto inapropiado.

Otros trastornos pueden imitar este síndrome: talasemia Xa, autismo, síndrome Rett, síndrome de Prader-Willi <sup>8</sup>, parálisis cerebral.

En el primer caso se sospecha hipoxia perinatal e inicialmente se consideró como el origen de su retraso psicomotor. Sin embargo, el Apgar da cuenta de una oportuna recuperación de la niña. Luego se consideró el diagnóstico de síndrome de Rett debido a ciertos movimientos en "lavado de manos"; sin embargo, dichas estereotípicas también se han descrito en el síndrome de Angelman <sup>9</sup>.

Ambas niñas presentan facies sugestivas y fascinación por el agua. La segunda muestra también microcefalia adquirida, pero las manifestaciones decisivas que orientan al diagnóstico son la hiperexcitabilidad y los ataques de risa inexplicados que presentan las 2 pacientes, pues este rasgo aparece en todos los Angelman, desde tempranas edades, y es la clave en el diagnóstico diferencial de niños con retraso psicomotor y en el desarrollo del habla <sup>10</sup>.

Aunque se refieren 2 casos de niñas, el trastorno se presenta por igual en ambos sexos.

La epilepsia que acontece aproximadamente en el 80% de los casos, también es compatible con el diagnóstico en ambas niñas: inicio temprano, con variabilidad en el tiempo que modifica su perfil epiléptico de crisis tónico-clónicas, tónicas y mioclónicas de difícil control <sup>11</sup>. Si bien las convulsiones pueden decrecer con la edad <sup>12</sup>, la mayoría de los pacientes persisten con crisis epilépticas <sup>13</sup>.

Los hallazgos EEG en síndrome de Angelman son los ritmos delta trifásicos de alto voltaje y de predominio frontal u ondas de 3Hz posteriores con espigas entremezcladas <sup>13,14</sup>, dentro de lo que se pueden enmarcar los EEG de ambas niñas.

Los hallazgos de atrofia corticosubcortical, si bien inespecíficos en la TC, concuerdan con los documentados en la bibliografía, refieren atrofia pontina y cerebral en la Imagen de resonancia magnética nuclear y disminución en la captación de Flumazenil (<sup>11</sup>C) en áreas frontal, parietal, hipocam-pal y cerebelar en la tomografía de emisión de positrones <sup>15</sup>.

El diagnóstico de confirmación esta enfermedad requiere pruebas genéticas sofisticadas, las cuales, por el momento, no se realizan en el país. Los pacientes con los trastornos enumerados en las clases I-III se detectan por anomalías en la mutación de la región ADN en 15q11q13. Los casos restantes requieren pruebas moleculares adicionales que estudian polimorfismos con marcadores del tipo de microsatélites. Se ha encontrado <sup>16</sup> que los pacientes de clase I (deleción) presentan el fenotipo más clásico y severo con desarrollo psicomotor más retrasado, ausencia absoluta de palabra y mayor incidencia de obesidad.

Hasta un 20% de los pacientes con síndrome de Angelman presentan mutaciones en el gen E6AP-E3, que codifica por la proteína ubiquitin ligasa (UBE3A- segunda causa más frecuente). Dicha anomalía ha demostrado una transmisión autonómica dominante con una expresión fenotípica dependiente del padre que trasmite: el riesgo de recurrencia es de alrededor del 50% para madres portadoras de la mutación <sup>10</sup>. Esto hace de vital importancia el diagnóstico molecular, a fin de brindar un oportuno consejo genético.

En suma, cada vez que se presente un niño con un retraso psicomotor, marcha espástica, atáxica, y retraso en el desarrollo del habla, se debe considerar el síndrome de Angelman, en el cual la disposición afectiva, y los ataques de risa dan la pauta diagnóstica. Sin embargo, es necesario contar pronto en el país con la posibilidad de la confirmación diagnóstica molecular.

**Agradecimientos:** Dra H. Raventós y Bach. S. Quirós.

## Abstract

**Justification and objective:** Angelman syndrome is a severe neurological disorder. No other case has been reported in our country until now.

**Methodos:** We report two children with the clinical suspicion of Angelman syndrome. They were treated at the Childrens National Hospital Neurology Department. The information was taken from their medical records.

**Resultd:** the two patients present the four cardinal clinical features, including severe developmental delay, profound speech impairment, ataxia and a happy, sociable disposition. In addition, the patients displayed other characteristics: seizures associated with a typical spike and slow wave activity on EEG an love for water.

**Conclusion:** The clinical diagnosis is difficult because other disorders can mimic the features of Angelman Syndrome. Nonetheless, at an early age, the behavioral phenotype of happy disposition and hyperexcitability is the most important manifestation and appears to be decisive in the differential diagnosis of patients with psychomotor and language delay.

## Referencias

1. Clayton-Smith J. Angelman syndrome evolution of the phenotype in adolescents and adults. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43:476-480.
2. Clayton-Smith J, Driscoll DJ, Waters Mf, Webb T, Andrews T, Pembrey ME, et al. Differences in methylation patterns within the D15S9 region of chromosome 15q11-q13 in first cousins with Angelman and Prader Willi syndromes. *Am J Med Genet*. 1993;47: 683-6.
3. Laan L, Vein A. A Rett Patient with a Typical Angelman EEG. *Epilepsia* 2002; 43:1590-1592.
4. Van Den Ouweland A, Catsman-Berreoets C. Angelman syndrome: phenotype correlated with specific EEG pattern may result in high detection rate of mutation in the EBE3A gene. *J Med Genet* 1999; 36: 723-724.
5. Lossie A, Whitney M, Amidon D, Dong H, Chen P, Theriaque D, et al. Distinct phenotype distinguish the molecular classes of Angelman syndrome. *J Med Genet* 2001; 38:834-845.
6. Gonzalez de la Rosa J, García Barquero D, Suarez Fernandez J, Montero Macarro J. La inocencia de una sonrisa, *An Esp Pediatr* 2002; 195-196.
7. Kuenzele Ch, Steinlin M, Wohlrab G, Boltshausen E, Schmitt B. Adverse effects of Vigabatrin in Angelman Syndrome. *Epilepsia* 1998; 38: 1213-1215.
8. Dupont J, Cuisset L, Pinton F, Denavit M. Unexpected Angelman syndrome molecular defect in a girl displaying clinical features of Prader Willi syndrome. *J Med Genet* 1999; 36: 652-654.
9. Trent R, Sheffield L, Deng Z, Kim W, Nassif N, Ryce C, Woods C, Michaelis R, Tarleton J, Smith A, The elusive Angelman syndrome critical region, *J Med Genet* 1997; 34: 117.
10. Moncla A, Malzac P, Mancini J, Delaroziere J, Livet M. Angelman syndrome resulting from UBE3A mutations in 14 patients from eight families: clinical manifestations and genetic counseling. *J Med Genet* 1999; 36: 554-560.
11. Sing R, McKinlay R, Crossland K, Scheffer I, Berkovic S. Chromosomal Abnormalities and Epilepsy: A Review for Clinicians and Gene Hunters. *Epilepsia* 2002; 43: 1127-1140.
12. Matsumoto A, Kumagai T, Miura K, Miyasaki S, Hayakawa Ch, Yamanaoka T. Epilepsy in Angelman Syndrome Associated with Chromosome 15q Deletion. *Epilepsia* 1992; 33: 1083-1090.
13. Laan L, Renier W, Arts F, Buntinx I, Burgt I, Stroink H, et al. Evolution of Epilepsy and EEG Findings in Angelman Syndrome. *Epilepsia*, 1997; 38: 195-199.
14. Boyd S, Patton H. The EEG in early diagnosis of the Angelman (happy puppet syndrome). *Eur J Pediatr* 1988; 147: 508-513.
15. Holopainen I, Metsähokala E, Kokkonen H, Parkkola R, Manner T, Nagren K, et al. Decreased Binding of (<sup>11</sup>C) Flumazenil in Angelman Syndrome Patients with GABA A Receptor  $\alpha$ 3 Subunit Deletions. *Ann Neurol* 2001; 49:110-113.
16. Laan L, Renier W, Arts F W, Buntinx I, Burgt I, Stroink H, Beuten J, Zwindeman K H, Evolution of Epilepsy and EEG Findings in Angelman Syndrome, *Epilepsia* 1997; 38: 195-199.