

Síndrome de Angelman

Angelman Syndrome

MSc. Lázara Caridad Faife Abril,^I MSc. Ivón Victoria Mayo Chirino^{II}

^I Directora del Centro de Rehabilitación Integral Pediátrico "Senén Casas Regueiro". La Habana, Cuba.

^{II} Centro de Rehabilitación Integral Pediátrico "Senén Casas Regueiro". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Se realiza la presentación de un caso de síndrome de Angelman, diagnosticado y confirmado por pruebas genéticas, que realizó su rehabilitación en el centro "Senén Casas Regueiro" de La Habana Vieja. La paciente fue diagnosticada con una parálisis cerebral y posteriormente, a partir del estudio realizado a personas con retraso mental y otras discapacidades en el año 2001, se determina la coincidencia de los rasgos físicos y mentales del caso, con el síndrome de Angelman. Se hace la revisión y discusión de la literatura al respecto, y se encuentra coincidencia casi total de los rasgos descritos en la bibliografía, con el caso presentado. Se confirma este diagnóstico con la prueba FISH (*Fluorescent in situ hybridization*), que determinó la delección del cromosoma 15.

Palabras clave: Angelman, deficiencias del desarrollo, epilepsia, delección cromosoma 15.

ABSTRACT

We report a case of Angelman syndrome, which was diagnosed and confirmed by genetic testing. This patient had rehabilitation at "Senén Casas" center rehabilitation center in Habana Vieja. This patient was diagnosed with cerebral palsy. Further, from the study of persons with mental retardation and other disabilities in 2001, we determined the coincidence of physical and mental traits in with Angelman syndrome this case. The corresponding review and discussion of the literature was carried out, and it was found almost complete coincidence of the features described in the

literature, with this case. This diagnosis was confirmed with FISH test (Fluorescent in situ hybridization), which determined the deletion of chromosome 15.

Key words: Angelman, developmental disabilities, epilepsy, deletion.

INTRODUCCIÓN

En 1965, el Dr. Harry Angelman, médico inglés, describió por primera vez a tres niños con características similares, ahora conocidas, como el síndrome de Angelman (AS). Él notó que todos tenían rigidez, andar espástico, ausencia de habla, risa excesiva y crisis convulsivas. La enfermedad fue considerada sumamente rara, y muchos médicos dudaron de su existencia. El diagnóstico fue puramente clínico.^{1,2}

Casos de AS se han reportado en casi todos los países del mundo, entre grupos raciales distintos. En América del Norte, la gran mayoría de casos conocidos parecen ser de origen caucásico. La incidencia exacta de AS es desconocida, y estimaciones de 1 caso por cada 12 000-20 000 nacimientos, parecen razonables.³

Durante el proceso de la batalla de ideas, el 27 de julio del 2001, por orientación del Comandante en Jefe Fidel Castro Ruz, se inicia el estudio a personas con retraso mental y otras discapacidades. Como parte de este programa se realizó el estudio genético de los pacientes, con el objetivo de lograr un diagnóstico certero de las causas de la enfermedad que padecían.

En este proceso de diagnóstico, se encontraron casos, cuyas características clínicas se corresponden con el denominado síndrome de Angelman, y que hasta el momento tenían el diagnóstico de parálisis cerebral infantil. Por lo infrecuente de dicha patología en nuestro medio, y por el hecho de que una de las pacientes que asistía al Centro de Rehabilitación Integral Pediátrico (CRIP) "Senén Casas Regueiro", fue diagnosticada con esta enfermedad, nos dimos a la tarea de revisar lo que la literatura médica recoge sobre este síndrome, y compararlo con los hallazgos encontrados en la paciente, con el fin de que sirvan para aumentar el nivel de conocimientos de los profesionales de la salud.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de 22 años de edad, raza blanca, con retraso en el desarrollo funcionalmente severo, que es producto de un embarazo con amenaza de parto pretérmino, sin otras alteraciones, y que nació de parto natural a las 39 semanas, Apgar 9/9, y desarrollo psicomotor con ligero retraso en el alcance de los hitos motores, logró la sedestación a los 14 m y la marcha a los 22 m. Presentó además dificultades para la succión y alimentación. Aproximadamente a la edad de 23 meses, aparecieron convulsiones y otras crisis de epilepsia, con distintos tipos de ataques como atónicos de cuello y parciales secundariamente generalizados, que se hacen refractarias al tratamiento habitual, y que finalmente son controladas con valproato de sodio. Se le realiza un

electroencefalograma, que muestra un trazado anormal, con ondas de gran amplitud y picos lentos.

En los primeros años de vida, presentó limitaciones para la alimentación por dificultad para succionar, y además babeo. A los dos años muestra una desaceleración del crecimiento craneal, el cual posteriormente se comportó de forma normal. Además presentó estrabismo, que fue corregido con cirugía.

Actualmente padece problemas para dormir, hipersensibilidad al calor y atracción hasta la fascinación, por el agua.

En el examen físico se observa:

- Hipopigmentación de piel y ojos.
- Problemas de movimiento y de equilibrio, ataxia al andar y movimiento trémulo de miembros. Escoliosis. Pies valgo equino.
- Capacidad de habla ninguna, con uso mínimo de palabras; las habilidades de comunicación receptivas y no-verbales, mayores que las verbales. Boca grande, dientes espaciados. Ligeramente prognatismo. Babeo.
- Permanencia de la atención durante poco tiempo. Hiperactividad. Retraso mental.
- Pruebas Genéticas: FISH(15)(q11.2q11.2.)(SNRP-) 10 Metafasas (delección de la zona 15q12).

DISCUSIÓN

El síndrome de Angelman, normalmente no se reconoce en el recién nacido o en la infancia, dado que los problemas de desarrollo son inespecíficos durante este tiempo. La edad más común de diagnóstico está entre los 3 y 7 años, cuando las conductas, características y rasgos, se hacen más evidentes.

Los antecedentes del embarazo no muestran ninguna alteración y al nacimiento el perímetro cefálico es normal, con ausencia de defectos de nacimiento mayores. El retraso del desarrollo se hace evidente alrededor de los 6-12 meses de edad.^{4,5}

En este sentido lo revisado en la literatura coincide con los antecedentes prenatales y postnatales de la paciente, donde también se observó un retraso en el desarrollo psicomotor, ya que logró la sedestación a los 14 meses, y no a los 9 meses como corresponde.

Entre los rasgos clínicos del AS, que se determinan como consistentes (100 %) se encuentran:^{6,7}

- Retraso en el desarrollo, funcionalmente severo.
- Capacidad de habla ninguna o uso mínimo de palabras; las habilidades de comunicación receptivas y no-verbales, mayores que las verbales.

- Problemas de movimiento y de equilibrio, normalmente ataxia al andar y/o movimiento trémulo de miembros.
- Conducta característica y singular: cualquier combinación de risa/sonrisa frecuente; apariencia de felicidad; personalidad fácilmente excitable, a menudo movimientos de aleteo de manos; hipermotricidad; permanencia de la atención durante poco tiempo.

Como frecuentes (más del 80 %) se enuncian:

- Retraso, microcefalia (absoluta o relativa), alrededor de los 2 años de edad.
- Crisis convulsivas normalmente antes de los 3 años de edad.
- Electroencefalograma (CEE) anormal, modelo característico con ondas de gran amplitud y picos lentos.

Como rasgos asociados (20-80 %) están:

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

Teniendo en cuenta los rasgos clínicos considerados como consistentes, observamos una coincidencia del 100 % de estas características, con las que presenta la paciente. Por otra parte, los rasgos estimados como frecuentes, también tienen una coexistencia total con los de la paciente estudiada.

En cuanto a los rasgos considerados como asociados, existe una coincidencia de estos en más del 90 %, con los que presenta la paciente, con excepción de la lengua prominente y la hiperactividad de movimientos reflejos en tendones.

Las convulsiones ocurren en casi todos los niños con AS y empiezan en edad muy temprana, a menudo desaparecen en la adolescencia y pueden ser muy difíciles de tratar. Los niños con AS, tienen una epilepsia secundaria (sintomática) generalizada, y pueden tener distintos tipos de ataques. Las convulsiones pueden ser de cualquier tipo (de tipo motórico afectando a todo el cuerpo con sacudidas de las extremidades; o ausencias, que conllevan periodos breves de falta de consciencia), y puede requerir medicaciones con múltiples anticonvulsivos. El electroencefalograma típico es a menudo más anormal de lo esperado, y puede hacer pensar en actividad convulsiva, cuando de hecho, no la hay.^{8,9} Los antecedentes epilépticos de la paciente y el trazado anormal del electroencefalograma, son coincidentes con lo referido en la literatura revisada.

Los movimientos hiperquinéticos del tronco y los miembros, han sido reportados en los primeros años, y los movimientos nerviosos o temblores, pueden estar presentes en los primeros 6 meses de vida. Los movimientos voluntarios son a menudo irregulares y varían de sacudidas ligeras a movimientos toscos no coordinados, que se producen caminando, comiendo, y al alcanzar objetos. La consecución de las etapas normales de motricidad gruesa está retrasada; normalmente se sientan después de los 12 meses, y no andan hasta los 3 o 4 años. La paciente estudiada logró la sedestación a los 14 meses.

En situaciones donde el síndrome no se ha diagnosticado, el inespecífico diagnóstico de parálisis cerebral se da a menudo, sobre la base de la forma extraña de andar; este fue el diagnóstico inicial que tenía la paciente.

La escoliosis es otra de las afecciones que ostenta la paciente, y coincide con los rasgos del AS, la cual aparece en etapas precoces, y responde eficazmente al tratamiento. Tiende a empeorar durante la adolescencia.

Cuando el AS es causado por una delección grande, normalmente existe una hipopigmentación de la piel y en los ojos, lo cual ocurre porque hay un gen del pigmento, localizado cerca del gen AS, que también se ha perdido. Este gen del pigmento produce una proteína (llamada proteína P), se cree que esta es crucial en la síntesis de la melanina. Físicamente la paciente investigada se distingue por su piel blanca, ojos azules y cabello rubio, y presentó estrabismo, lo que hace presumir que en ella también está presente este rasgo.

Estudios de pacientes con AS demuestran que la incidencia de estrabismo se da en el 30-60 % de los casos. Este problema parece ser más común en niños con hipopigmentación ocular, dado que el pigmento en la retina es crucial para el desarrollo normal de las ramificaciones del nervio óptico.¹⁰

La disminución de la necesidad de dormir y ciclos anormales de dormir/despertarse, son característicos de AS,¹¹ lo cual también se presenta en el caso estudiado.

La hiperactividad es la conducta más típica en el AS. Se describe mejor como hipermotricidad con un bajo tiempo de atención, y aunque no se sabe por qué la risa es tan frecuente en el AS, parece ser fundamentalmente, un suceso de expresión motórica; la mayoría de las reacciones a los estímulos, físicos o mentales, se acompaña por risa o una risa parecida a muecas faciales. Unos pocos presentan una risa verdaderamente cercana al paroxismo o contagiosa, y en un estudio el 70 % presentaba "estallidos de risa". El caso que se presenta también exhibe conducta con

combinación de risa/sonrisa frecuente; apariencia de felicidad y personalidad fácilmente excitable.¹²

Algunos niños con AS parecen tener bastante comprensión como para ser capaces de hablar, pero incluso en los de más alto nivel, el lenguaje conversacional no se desarrolla. Una sola palabra clara, como "mamá", puede tardar en desarrollarse alrededor de 10-18 meses, pero se usa infrecuentemente e indiscriminadamente sin el significado simbólico. Su nivel de comprensión es mucho más alto a la hora de entender y seguir órdenes.¹³ La paciente estudiada carece casi totalmente de lenguaje oral; sin embargo las habilidades de comunicación receptiva y no-verbal, son mayores que las verbales.

Se sabe que las capacidades cognoscitivas en el AS, son más altas que las indicadas por los test de desarrollo. El área más llamativa donde esto es evidente, está en la diferencia entre el lenguaje comprensivo y el lenguaje hablado. Debido a su capacidad de comprender el lenguaje, los niños con AS pronto se diferencian de otros cuadros de retraso mental severo. Al igual que otros, ellos disfrutan la mayoría de las actividades recreativas como la televisión, los deportes, la playa, etc.¹⁴ La paciente de referencia padece de retraso mental severo, y siente atracción hasta la fascinación por el agua.

Son frecuentes los problemas con la alimentación, pero generalmente no son severos, y se manifiestan temprano con dificultad para chupar o tragar, como pudimos precisar en los antecedentes de la paciente estudiada. Los movimientos de la lengua pueden no estar coordinados con el tragar, y existe una falta de coordinación motórico-bucal generalizada. Babear frecuentemente es un problema que persiste, aún en la adultez, como se evidencia en la paciente investigada.

Cuando son recién nacidos parecen estar bien formados físicamente, pero alrededor de los 12 meses de edad se manifiesta una desaceleración de crecimiento craneal, que puede representar una microcefalia absoluta o relativa. Esta situación también fue referida en los antecedentes personales de la paciente estudiada.

Durante varias décadas, el estudio del cromosoma de AS no reveló ninguna anormalidad; pero con el desarrollo de nuevos métodos de análisis, se encontró en el cromosoma 15, que faltaba un área muy pequeña. Los más recientes métodos de análisis moleculares demuestran que existe una delección en aproximadamente el 70 % de individuos con AS. El área anulada, aunque sumamente pequeña, es realmente bastante grande cuando se analiza a nivel molecular. Se cree que tiene casi 3,5 millones de moléculas de longitud, bastante distancia como para contener muchos genes. La región anulada en el cromosoma 15, se sabe que contiene genes que están activados o desactivados dependiendo del origen materno o paterno del cromosoma (el cromosoma 15 heredado de la madre tiene el gen activado, pero el mismo gen heredado del padre está desactivado). Dado que las delecciones vistas en AS solo ocurren en el cromosoma 15 heredado de la madre, se cree que el gen solo se activa en el cromosoma materno.¹⁵

Entre las pruebas de laboratorio para detectar el AS, se utiliza el análisis de cromosomas de alta resolución, para asegurarse de que no se trata de ningún otro desorden genético, dado que rasgos como retraso mental, microcefalia o convulsiones, pueden verse en otras anormalidades del cromosoma.

La *fluorescent in situ hybridization* (FISH) es una prueba que usa marcadores moleculares para descubrir la delección en el cromosoma 15. Los marcadores se comparan directamente con el cromosoma, examinándose bajo un microscopio después de aplicarle unos colorantes especiales.

La prueba de la metilación (DNA *methylation*) puede descubrir el tipo más corriente de AS, es decir la gran delección, así como aquellos de disomía uniparental (DU) o los de defectos en el '*imprinting center*' (IC).

Aproximadamente 80-85 % de individuos con AS serán diagnosticados por una combinación de estas pruebas, pero todavía quedará un 15-20 % que necesitará alguna comprobación genética. En algunos individuos en este último grupo quizás menos de 20 % se encontrará, no obstante, que tienen mutaciones en el gen UBE3A. En este momento no están disponibles, análisis moleculares para UBE3A y para mutaciones en el IC.¹⁶

Cuando con las técnicas descritas no se observa una alteración genética, el diagnóstico se realiza sobre la base de las características clínicas.

El consejo genético para el AS depende del mecanismo molecular que lo origine. La mayoría de los casos ocurren de forma esporádica; sin embargo algunas familias presentan un riesgo de recurrencia, según se comenta a continuación.

Cuando en la familia hay un individuo afectado con delección, el riesgo de recurrencia es bajo (1 %). El diagnóstico prenatal se realizará mediante el estudio FISH en biopsia corial o en líquido amniótico, para confirmar o descartar la delección en el feto.

Si en la familia hay un individuo afectado con disomía uniparental paterna, el riesgo de recurrencia también es bajo (1 %). El diagnóstico prenatal se realizará a partir del líquido amniótico mediante estudio de microsatélites para determinar el origen parental de los cromosomas 15, o bien mediante el análisis de metilación que excluye la posibilidad de una delección, disomía uniparental o una mutación del *imprinting*. En caso de mutación de *imprinting*, el riesgo de recurrencia es alto (50 %). Se ofrecerá un diagnóstico prenatal en líquido amniótico, basado en el análisis de metilación.

Los casos de AS sin causa identificable, tienen un riesgo de recurrencia alto (50 %). No se puede ofrecer un diagnóstico prenatal, salvo en los casos en los que haya dos miembros afectados en la misma familia.¹⁷

Como se ha podido apreciar en la presentación del caso y la revisión bibliográfica realizada, hay una coincidencia total de los rasgos clínicos determinados como consistentes y frecuentes, y de más del 90 % de los rasgos asociados, reflejados en la literatura revisada, con las manifestaciones que presenta la paciente. El diagnóstico inicial del síndrome se realizó por los rasgos clínicos, y posteriormente fue confirmado a partir de la prueba FISH (*Fluorescent in situ hybridization*).

Consideraciones finales

En el caso presentado estamos en presencia del síndrome de Angelman, tal como lo muestran los rasgos clínicos y los rasgos asociados que aparecen en la literatura consultada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hyman J, Evans A. Angelman Syndrome A to Z. The Second Edition. Library of Congress. Angelman Syndrome Foundation. Illinois: Abbott Laboratories; 1999. p. 16.

2. Clayton Smith J. Síndrome de Angelman: Historia de esta entidad y revisión desde la infancia hasta la edad adulta. En: Libro de Ponencias: I Jornada Nacional "Síndrome de Angelman"; Barcelona; España: UDIAT-Corporació Parc Taulí; 2002 p. 117-20.
3. Gabau Vila E. Criterios Clínicos Diagnósticos en el Síndrome de Angelman. En: Libro de Ponencias: I Jornada Nacional "Síndrome de Angelman"; Barcelona; España: UDIAT-Corporació Parc Taulí; 2002. p. 17-27.
4. Lorente Hurtado I. Desarrollo neuromotor. En: Libro de Ponencias : I Jornada Nacional "Síndrome de Angelman"; Barcelona; España: UDIAT-Corporació Parc Taulí; 2002 p. 41-52.
5. Artigas-Pallarés J, Brun-Gasca C, Gabau-Vila E, Guitart-Feliubadaló M, Camprubí-Sánchez C. Aspectos médicos y conductuales del síndrome de Angelman. Rev Neurol. 2005;41(11):649-56.
6. Bernard D. Angelman syndrome: Current understanding and research prospects. Epilepsia. 2009 Nov [Consultado: 20 de marzo de 2012];50(11):2331-9. Disponible en: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19874386>
7. García Ramírez M, Csanyi B, Martínez Antón J, Delgado Marqués M, Bauzano Poley E. Genetic and clinical diagnosis of Angelman syndrome. Case Reviews. An. Pediatr (Barc).2008 Sep [Consultado: 26 de marzo de 2012]; 69(3):232-8. Disponible en: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18775268>
8. Muñoz-Cabello B, Rufo-Campos M, Madruga-Garrido M, Blanco-Martínez B, Ruiz-Del Portal L, Candau Fernández-Mensaque R. Epileptic seizures in Angelman síndrome. Rev Neurol. 2008 Aug [Consultado: 26 de marzo de 2012];47(3):113-8. Disponible en: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18654963>
9. 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(1):14-8.
10. Escofet C. Problemas médicos asociados. En: Libro de Ponencias: I Jornada Nacional "Síndrome de Angelman"; Barcelona. España: UDIAT-Corporació Parc Taulí; 2002. p. 59-63.
11. Artigas Pallarés J. El trastorno del sueño en el Síndrome de Angelman. En: Libro de Ponencias: I Jornada Nacional "Síndrome de Angelman"; Barcelona; España; Barcelona. España: UDIAT-Corporació Parc Taulí; 2002. p. 35.
12. Pelc K, Cheron G, Dan B. Behavior and neuropsychiatric manifestations in Angelman syndrome. Application of Clinical Genetics. 2008 [Consultado: 26 de marzo de 2012];4(3):577-84. Disponible en: <http://hinari-gw.who.int/whalecomwww.dovepress.com/whalecom0/getfile.php?fileID=3011>
13. DYSCERNE. Angelman Syndrome Guideline Development Group. Management of Angelman Syndrome. A Clinical Guideline. University of Manchester; 2009. [Consultado: 20de marzo de 2012]: [aprox. 25 p.] Disponible en: http://www.dyscerne.org/dysc/digitalAssets/0/263_Angelman_Guidelines.pdf
14. Brun Gasca C. Características psicológicas en el Síndrome de Angelman. En: Libro de Ponencias: I Jornada Nacional "Síndrome de Angelman"; Barcelona.España: UDIAT-Corporació Parc Taulí; 2002. p. 53-7.

15. Williams C, Franco L. Angelman syndrome at the synapse: meeting report of the Angelman Syndrome Foundation's 2009 scientific symposium. J Child Neurol. 2010;25(2):254-61.

16. Clayton-Smith J. Angelman Syndrome. Journal of Pediatric Neurology. 2010 [Consultado: 26 de marzo de 2012];8(1):97-9. Disponible en: <http://hinari-gw.who.int/whalecomiospress.metapress.com/whalecom0/content/4541716120188q45/fulltext.html>

17. Guitart Feliubadaló M. Consejo Genético. En: Libro de Ponencias: I Jornada Nacional "Síndrome de Angelman"; Barcelona.España:UDIAT-Corporació Parc Taulí; 2002. p. 103-7.

Recibido: 12 de abril de 2012.

Aprobado: 18 de mayo de 2012.

Lázara Caridad Faife Abril. Directora del Centro de Rehabilitación Integral Pediátrico "Senén Casas Regueiro". Lamparilla 114 entre Cuba y San Ignacio, municipio Habana Vieja. La Habana, Cuba. Correo electrónico: faife@infomed.sld.cu