

## Caso Clínico

---

# Síndrome de Angelman. Una causa de retraso mental de origen genético

R. PALENCIA

*Neuropediatra. Prof. Titular de Pediatría. Facultad de Medicina. H. Universitario. Valladolid.*

### RESUMEN

**Objetivo:** Contribuir a la difusión del conocimiento del síndrome de Angelman como una de las situaciones responsables del retraso mental de origen genético.

**Pacientes y método:** Se aportan tres pacientes, dos mujeres y un varón, con un cuadro clínico compatible con síndrome de Angelman, cuyo diagnóstico se confirmó con el estudio genético.

**Comentarios:** Las manifestaciones clínicas más destacadas del síndrome de Angelman incluyen un retraso mental severo, retraso en la deambulación, práctica ausencia del lenguaje, frecuentes crisis epilépticas, facies risueña, con mentón prominente y occipucio plano. Se origina por una delección del cromosoma 15 (15 q 11.2-13), que es idéntica, si no la misma, a la encontrada en pacientes con síndrome de Prader-Willi, pero heredada de la madre –mientras que en el síndrome de Prader-Willi la delección es transmitida por el padre–, lo que se conoce como impresión genómica. Su prevalencia se estima en 1/10.000-20.000 en la población general.

**Conclusiones:** La asociación de retraso mental con un fenotipo peculiar como el descrito en líneas precedentes debe hacer sospechar un síndrome de Angelman cuyo diagnóstico puede confirmarse, en la mayoría de los casos, con un estudio genético adecuado.

**Palabras clave:** Angelman; Prader-Willi; Retraso mental; Ausencia lenguaje.

### ABSTRACT

**Objective:** To contribute to the knowledge diffusion of Angelman syndrome as one of the conditions accounting for mental retardation of genetic origin.

**Patients and methods:** We report three cases, two females and one male, with clinical pictures consistent with Angelman syndrome, whose diagnosis was confirmed by genetic studies.

**Comments:** The more marked clinical manifestations of Angelman syndrome are: severe mental retardation, walking delay, an almost complete absence of language, frequent epileptic seizures, laughing face with prominent chin, and flat back of head. The disease is caused by a deletion on chromosome 15 (15 q 11.2-13), which is identical –or even the same– to that reported in patients with Prader-Willi syndrome, although inherited from the mother (in the Prader-Willi syndrome, deletion is transmitted from the father), what is known as genomic imprinting. In the general population, prevalence is estimated to be 1/10.000-20.000.

**Conclusions:** The association of mental retardation with a peculiar phenotype like that described above should make us think of Angelman syndrome, a condition whose diagnosis can be confirmed, in most cases, by an adequate genetic study.

**Key words:** Angelman; Prader-Willi; Mental retardation; Absence of language.

---

*Correspondencia:* R. Palencia. Neuropediatra. Prof. Titular de Pediatría. Facultad de Medicina

*Correo electrónico:* palenciar@usuarios.retecal.es

*Recibido:* Noviembre 2001. *Aceptado:* Diciembre 2001

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Angelman<sup>(1)</sup>, impropriadamente denominado “síndrome de la muñeca feliz” (MIM 105830)<sup>(2)</sup> es una situación originada por una deleción del cromosoma 15 (15q 11.2-13), que es idéntica, si no la misma, que la encontrada en los niños con síndrome de Prader-Willi, pero heredada de la madre (en tanto que en el Prader-Willi la deleción es transmitida por el padre); en esa zona se incluye el gen que codifica la subunidad  $\beta 3$  del receptor del ácido gamma aminobutírico A (GABA A). El hecho por el que un mismo trastorno –en este caso la deleción 15– se exterioriza de forma distinta según sea transmitido por la madre o el padre, es conocido como impresión o impronta genómica (“*imprinting*”)<sup>(3)</sup>. Su prevalencia se estima en 1/10.000-20.000<sup>(4)</sup>. Se ha descrito el caso de una paciente afecta de síndrome de Prader-Willi que tuvo una hija con síndrome de Angelman<sup>(5)</sup>.

## CASOS CLÍNICOS

Aportamos tres pacientes, en los que los estudios genéticos (técnica de FISH) (Servicio de Genética.Fundación Jiménez Díaz) confirmaron la condición de síndrome de Angelman. Las principales características se recogen en la Tabla I.

## COMENTARIOS

El síndrome de Angelman puede estar causado por diversos tipos de alteraciones genéticas<sup>(6, 7)</sup>: la mayoría de los casos (60-70%) se originan por deleción materna de 15q11-13 (tipo I), raros casos (2-5%) se deben a disomía uniparental paterna, en la que ambas regiones cromosómicas 15q11-13 se heredan del padre (sin contribución materna) (tipo II), también raros casos (2-3%) son debidos a alteraciones en la metilación del ADN en la región 15q11-13 materna (patrón de metilación paterno en el cromosoma materno) (tipo III) y los restantes casos (cerca del 20-25%) no tienen ninguna de estas anomalías y se clasifican como tipo IV, aunque en algunos de estos pacientes se han encontrado mutaciones intragénicas del gen candidato UBE3A y se ha demostrado una posible anomalía en la degradación de la

TABLA I. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Sexo	M	M	V
A.F.	-	-	-
Embarazo	Normal	Normal	Normal
Retraso profundo	+	+	+
Ataxia	+	+	+
Microcefalia	+	+	+
Occipucio			
Plano	+	+	+
Mentón			
Prominente	+	+	+
Paladar ojival	+	-	+
Escoliosis	-	+	+
Ojos azules	+	-	+
Pelo rubio	+	-	+
Albinismo	-	-	-
Sonrisa			
Inmotivada	+	+	+
Lenguaje	No	No	No
Babeo	+	+	+
Ataxia	+	+	+
Convulsiones	+	+	-
Hiperactividad	+	+	+

(+) presente, (-) ausente, M: mujer, V: varón.

proteína asociada a la ubiquitina (UBE3/E6-AP) durante el desarrollo del cerebro en estos pacientes<sup>(6, 8)</sup>. Algunos autores<sup>(9)</sup> señalan que manifestaciones peculiares del síndrome como la ataxia, la epilepsia, las anomalías del electroencefalograma, la afectación del lenguaje y la microcefalia, se deben a una deficiencia en el alelo UBE3A heredado de la madre. La práctica totalidad de los enfermos tiene un cariotipo normal, aun con las técnicas de alta resolución. Se ha señalado<sup>(10)</sup> la posibilidad de un mosaicismo por línea germinal materna de la deleción 15q11-13.

Las manifestaciones clínicas son diversas<sup>(11, 12)</sup>. Presentan retraso mental, de grado severo a profundo (en el 100% de los casos) y no llegan a alcanzar la edad mental de dos años. El retraso en el desarrollo, tanto psíquico como motor, está presente desde los primeros meses de vida. La más afectada de las áreas es el lenguaje, el cual siempre está ausente. En concordancia con estos hechos nuestros tres pacientes muestran un retraso profundo y no emiten sonidos inte-



**Figura 1.** Aspecto de paciente con síndrome de Angelman



**Figura 2.** Facies risueña en paciente con síndrome de Angelman

ligibles. Tienen un síndrome dismórfico, que, en los más jóvenes, es moderado: cara ancha, prognatismo, occipucio plano, microcefalia, hallazgos que están presentes en la totalidad de los pacientes que se aportan. Es habitual la existencia de trastornos de la conducta, considerando algunos<sup>(13)</sup> que estos pacientes presentan un fenotipo conductual propio en el que destacan la risa fácil, con facies risueña (Figs. 1 y 2), menor irritabilidad y letargia; el llanto es raro. Otras alteraciones de la conducta incluyen: hiperactividad, con déficit de la atención, manipulación repetitiva, y, en ocasiones, agresividad.

No empiezan a caminar antes de los 2 años y rara vez lo hacen antes de los 4 años (a menudo a los 5-6 años) y la marcha es atáxica, con base amplia, rectificando la columna vertebral, hechos observados en nuestros pacientes. Los movimientos de las extremidades superiores son poco coordinados, con temblor.

El 80-90% tienen crisis epilépticas, a menudo repetidas pero de poca duración, crisis presentes en dos de nuestros

enfermos. Una situación peculiar, que puede observarse en algunos casos, es la aparición de un estado de mal generalizado no convulsivo (desaparece la risa, se presenta sueño diurno, mioclonías palpebrales episódicas, con electroencefalograma -EEG- que muestra una actividad difusa de punta-onda a 2-3 Hz), que se controla bien con clonazepam por vía intravenosa<sup>(14)</sup>. La disrupción del gen que codifica la subunidad  $\beta 3$  del receptor del ácido gamma aminobutírico A (GABA A) es la responsable<sup>(15)</sup> de la producción de las crisis epilépticas, que suelen ser motoras generalizadas o de comienzo focal<sup>(16)</sup> y para su tratamiento es útil el topiramato, tal vez por sus propiedades gabaérgicas<sup>(17)</sup> y también se ha destacado la eficacia de la etosuximida<sup>(18)</sup>. Las convulsiones tienden a mejorar con la edad aunque pueden persistir en los adultos y empeoran con carbamazepina y vigabatrina<sup>(19)</sup>. Son frecuentes los mioclonías rítmicas espontáneas, de origen cortical que mejoran con piracetam<sup>(20)</sup>.

El EEG suele ser muy sugestivo, con una actividad basal disrítmica o lenta sobre la que aparecen paroxismos de

punta-onda o polipunta a 2-3 Hz (Fig. 3). Para algunos autores<sup>(21)</sup>, el trazado electroencefalográfico es tan típico que puede orientar al diagnóstico de síndrome de Angelman incluso en ausencia de manifestaciones clínicas típicas.

Se han comunicado alteraciones oculares<sup>(22)</sup> diversas, como defectos coroides, atrofia papilar, que no pudimos evidenciar en nuestros casos. Otro posible hallazgo es la escoliosis, presente en dos de nuestros pacientes.

La expresión de los pacientes (fenotipo) se correlaciona con la alteración genética (genotipo). El tipo I se acompaña de epilepsia más frecuente y rebelde (probablemente por afectación de genes con GABRB.3) y la hipopigmentación es también más frecuente<sup>(23)</sup>; la mayor severidad del fenotipo en el grupo relacionado con la delección sugiere un síndrome de genes contiguos<sup>(24)</sup>.

Los problemas del paciente se modifican con la edad<sup>(25)</sup> y la incidencia de escoliosis y contracturas aumenta con el paso del tiempo; las manifestaciones faciales también son más llamativas en los enfermos de más edad. En pacientes adultos se han descrito importantes complicaciones neurológicas como temblor, espasticidad, problemas de coordinación, cambios en el ritmo sueño-vigilia<sup>(26)</sup>, así como un parkinsonismo que responde a la L-dopa<sup>(27)</sup>.

Se ha comunicado<sup>(28)</sup> la existencia de un fenotipo Angelman en pacientes con mutación en el gen MECP2, la cual es responsable del síndrome de Rett, por lo que esta posibilidad debe tenerse en cuenta en los pacientes símil-Angelman en los que no se logre la comprobación genética de este síndrome.

El diagnóstico molecular del síndrome de Angelman (igual que en el caso del síndrome de Prader-Willi) puede realizarse por varias técnicas<sup>(29)</sup>: análisis de polimorfismos de marcadores de microsatélites, técnicas citogenéticas de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH), test de la metilación en el locus PW71 (D15S63) con técnicas de Southern Blot, así como la técnica basada en el estudio de metilación mediante tratamiento con bisulfito y posterior reacción en cadena de polimerasa (PCR)<sup>(30)</sup>. El FISH puede ser un primer paso efectivo en el diagnóstico de esta entidad<sup>(31)</sup> ya que permite detectar los casos por delección (aproximadamente el 70%); en los pacientes negativos con el FISH es necesario realizar un análisis de la metilación, que algunos<sup>(32)</sup> consideran el mejor método diagnóstico, mediante PCR específica o Southern, si bien el test de metilación no indica el



Figura 3. Electroencefalograma en paciente con síndrome de Angelman

tipo concreto de anomalía ni detecta posibles translocaciones o inversiones que aumentan el riesgo de una recurrencia del síndrome en esa familia<sup>(33)</sup>.

Puesto que el diagnóstico del síndrome de Angelman se confirma con el estudio genético en cerca del 80% de los casos, en el 20% restante es clínico y obliga a investigar diagnósticos alternativos, tales como microdelecciones o microduplicaciones en regiones de los cromosomas 2, 4, 17, 22 y 15, o bien otras situaciones como la deficiencia en tetrahidrofolato-reductasa (MTHFR), síndrome de Rett, etcétera.<sup>(34)</sup>

El pronóstico es malo ya que evolucionan con un importante retraso mental sin lograr el lenguaje. El tratamiento es sintomático, destacando el papel de los cuidados generales y la medicación específica para las crisis convulsivas e hiperactividad; la melatonina en dosis bajas reduce la actividad motora durante el sueño<sup>(35)</sup>.

BIBLIOGRAFÍA

1. Angelman H. "Puppet children": a report of three cases. *Dev Med Child Neurol* 1965; **7**: 681-688.
2. McKusick VA. Mendelian inheritance in man. Catalogs of autosomal dominant, recessive, and X-linked disorders. 11th ed. Baltimore: John Hopkins University Press; 1994.
3. Moreno García M, Barreiro Miranda E. Impronta genómica. *An Esp Pediatr* 1998; **48**: 567-574.
4. Kyllerman M. On the prevalence of Angelman syndrome. *Am J Med Genet* 1995; **59**: 405.
5. Schulze A, Mogensen H, Hamborg-Petersen B, Graem N, Ostergaard JR, Brondum-Nielsen K. Fertility in Prader-Willi syndrome: a case report with Angelman syndrome in the offspring. *Acta Paediatr* 2001; **90**: 455-459.
6. Kishino T, Lalonde M, Wagstaff J. UBE3A/E6-AP mutations cause Angelman syndrome. *Nat Genet* 1997; **15**: 70-73.
7. Sutcliffe JS, Jiang Y, Galliard RJ, Matsura T, Fang P, Kubota T, Christian SL et al. The E6-AP ubiquitin-protein ligase (ube3a) gene is localized within a narrowed Angelman syndrome critical region. *Genome Res* 1997; **7**: 368-377.
8. Matsura T, Sutcliffe JS, Fang P, et al. De novo truncating mutations in E6-AP ubiquitin-protein gene (UBE3A) in Angelman syndrome. *Nat Genet* 1997; **15**: 74-77.
9. Moncla A, Malzac P, Livet MO, Voelckel MA, Mancini J, Delarozziere JC et al. Angelman syndrome resulting from UBE3A mutation in 14 patients from eighth families: clinical manifestations and genetic counselling. *J Med Genet* 1999; **36**: 554-560.
10. Kokkonen H, Leisti J. An unexpected recurrence of Angelman syndrome suggestive of maternal ger-line mosaicism of del(15)(q11q13) in a Finish family. *Hum Genet* 2000; **107**: 83-85.
11. Laan LA, v Haengen A, Brouwer OF. Angelman syndrome: a review of clinical and genetic aspects. *Clin Neurol Neurosurg* 1999; **101**: 161-170.
12. Williams CA, Angelman H, Clayton-Smith J, Driscoll DJ, Hendrickson JE, Knoll JHM, et al. Angelman syndrome: consensus for diagnostic criteria. *Am J Med Genet* 1995; **56**: 237-238.
13. Summers JA, Feldman MA. Distintive pattern of behavioral functioning in Angelman syndrome. *Am J Ment Retard* 1999; **104**: 376-384.
14. Campistol J, Sanmarti FX, Poo P, Conil J, Fernández Álvarez E. Generalized nonconvulsive status epilepticus in Angelman syndrome. Libro de Comunicaciones. Congreso Mundial de Neuropediatría. San Francisco: Comunicación 341; 1994.
15. De Lorey TM, Olsen RW. GABA and epileptogenesis: comparing gabrb3 gene-deficient mice with Angelman syndrome in man. *Epilepsy Res* 1999; **36**: 123-132.
16. Mohler H. Genetic approaches receptor mutations. *J Recept Signal Transduct Res* 1997; **17**: 13:1-10.
17. Franz DF, Glauser TA, Tudor C, Williams S. Topiramate therapy of epilepsy associated with Angelman's syndrome. *Neurology* 2000; **54**: 1185-1188.
18. Sugiura C, Ogura K, Ueno M, Toyoshima M, Oka A. High-dose ethosuximide for epilepsy in Angelman syndrome: implication of GABA (A) receptor subunit. *Neurology* 2001; **57**: 1518-1519.
19. Ruggieri M, McShane MA. Parenteral view of epilepsy in Angelman syndrome: a questionnaire study. *Arch Dis Child* 1998; **79**: 423-426.
20. Guerrini R, De Lorey TM, Bonani P, Moncla A, Dravet Ch, Suisse G et al. Cortical myoclonus in Angelman syndrome. *Ann Neurol* 1996; **40**: 39-48.
21. Buoni S, Grosso S, Pucci L, Fois A. Diagnosis of Angelman syndrome: clinical and EEG criteria. *Brain Dev* 1999; **21**: 296-302.
22. Mah ML, Wallace DK, Powell CM. Ophthalmic manifestations of Angelman syndrome. *J APOS* 2000; **4**: 248-249.
23. Minassian BA, DeLorey TM, Olsen RW, Philippart M, Bronstein Y, Zhang Q, Guerrini R, Van Ness P, Livet MO, Delgado-Escueta AV. Angelman syndrome: correlations between epilepsy phenotypes and genotypes. *Ann Neurol* 1998; **43**: 485-493.
24. Moncla A, Malzac P, Voelckel MA, Auquier P, Giradot L, Mattei MG, et al. Phenotype-genotype correlation in 20 deletion and 20 non-deletion Angelman syndrome patients. *Eur J Hum Genet* 1999; **7**: 131-139.
25. Clayton-Smith J. Angelman syndrome: evolution of the phenotype in adolescents and adults. *Dev Med Child Neurol* 2001; **43**: 476-480.
26. Van Buggenhout GJ, Descheemaeker MJ, Thiry P, Trommelen JC, Hamel BC, Fryns JP. Angelman syndrome in three adult patients with atypical presentation and severe neurological complications. *Genet Couns* 2000; **11**: 363-373.
27. Harbord M. Levodopa responsive parkinsonism in adults with Angelman syndrome. *J Clin Neurosci* 2001; **8**: 421-422.
28. Watson P, Black G, Ramsden S, Barrow M, Super M, Kerr B, Clayton-Smith J. Angelman syndrome phenotype associated with mutations in MECP2 gene encoding a methyl CpG binding protein. *J Med Genet* 2001; **38**: 224-228.
29. Santa María L, Curotto B, Cortés F, Rojas C, Alliende MA. Diagnóstico molecular de los síndromes de Prader-Willi y Angelman: metilación, citogenética a análisis FISH. *Rev Med Clin* 2001; **129**: 367-374.
30. Huerta Rivas C, Barabash Bustelo A, Gallego Merlo J, Ramos Corrales C, Osorio Cabrero A, Robledo Batanero M, Benítez Ortiz J. Diagnóstico rápido del síndrome de Prader-Willi y Angelman mediante test de metilación por PCR. *An Esp Pediatr* 1998; **48**: 583-586.

31. Garnacho C, Fernández-Novoa C, Nieto M, Ruiz del Portal M, Del Castillo E, Vizmanos JL, et al. Estudio genético de 64 pacientes con sospecha clínica de síndrome de Angelman. *Rev Neurol* 2000; **31**: 99-100.
32. Van den Ouweland AMW, Van der Est MN, Wesby-Van Swaay E, Tijmensen TSLN, Los FJ, Van Hemal JO, et al. DNA diagnosis of Prader-Willi and Angelman syndromes with the probe PW71 (D15S63). *Hum Genet* 1995; **95**: 562-567.
33. Weyerts LK, Wiley JE, Loud KM, Smith AJM, Kushnick T. Familial cryptic translocation in Angelman syndrome. *Am J Hum Genet* 1994; **56**: A 122.
34. Williams CA, Lossie A, Driscoll D. Angelman syndrome: mimicking conditions phenotypes. *Am J Med Genet* 2001; **101**: 59-64.
35. 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.