

Del fenotipo neuropsiquiátrico al cuidado clínico del síndrome de Angelman: descripción de siete casos

Neuropsychiatric phenotype of Angelman syndrome and clinical care: report of seven cases

Dr. Juan E. Cote-Orozco^a, Dra. Paola del Rocío Mera-Solarte^b y Dra. Eugenia Espinosa-García^c

RESUMEN

El síndrome de Angelman es un trastorno neurogenético debido a la falta o reducción en la expresión del gen *UBE3A* en el cromosoma 15, el cual codifica la proteína ubiquitina ligasa E3A, que tiene un papel integral en el desarrollo sináptico y la plasticidad neuronal. Se manifiesta por retraso en el neurodesarrollo o discapacidad intelectual, comportamiento característico y epilepsia.

Se describen las características clínicas de siete pacientes con deleción del cromosoma 15q11-13 y su manejo integral. Por la expectativa de vida, es importante conocer y manejar las comorbilidades de forma interdisciplinaria para lograr mejorar la calidad de vida de los afectados. Se realiza una revisión de la literatura sobre la aproximación integral al diagnóstico y cuidado clínico a largo plazo de los pacientes con síndrome de Angelman.

Palabras clave: síndrome de Angelman, cromosoma 15q11-13, *UBE3A*, niño, impronta molecular.

ABSTRACT

Angelman syndrome is a neurogenetic disorder caused by a lack or reduction of expression of *UBE3A* located within chromosome 15, which codes for ubiquitin protein ligase E3A, which has a key role in synaptic development and neural plasticity. Its main features are developmental delay/intellectual disability, lack of speech, a characteristic behavioural profile, and epilepsy.

We describe clinical features and management of seven cases with 15q11-13 deletion. Due to their life expectancy, knowing and managing its comorbidities is crucial to improve their quality of life. We review the diagnosis and long-term clinical care of patients with Angelman syndrome.

Key words: Angelman syndrome, chromosome 15q11-13, *UBE3A*, child, molecular imprinting.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e99>

Cómo citar: Cote-Orozco JE, Mera-Solarte P del R, Espinosa-García E. Del fenotipo neuropsiquiátrico al cuidado clínico del síndrome de Angelman: descripción de siete casos *Arch Argent Pediatr* 2017;115(2):e99-e103.

- Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.
- Servicio de Neurología Pediátrica, Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia.
- Servicio de Neurología Pediátrica, Instituto de Ortopedia Infantil Roosevelt, Bogotá, Colombia.

Correspondencia:

Dr. Juan E. Cote Orozco, je.coteorozco@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 7-8-2016

Aceptado: 7-12-2016

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Angelman (SA) es un trastorno de impronta neurogenética debida a una alteración en la expresión del gen de la proteína ubiquitina ligasa (*UBE3A*) en el cromosoma 15, con un papel esencial en la vía celular de ubiquitina-proteasoma, fundamental en el desarrollo sináptico y la plasticidad neuronal.^{1,2} Tiene una incidencia estimada de 1 en 15 000 y una prevalencia de 1 en 10 000-20 000.³

En 1965, Harry Angelman describió a los “niños marioneta”, basado en las características físicas, paroxismos de risa y movimientos atáxicos.⁴ Desde 1982, se introdujo el nombre de “SA”.⁵ El último consenso de los criterios diagnósticos fue establecido en 2005.⁶

El objetivo del presente artículo es revisar las características clínicas del SA, el abordaje diagnóstico y el manejo integral a través de siete casos que se presentaron en nuestro Departamento de Neurología Pediátrica.

CASOS CLÍNICOS

Se describen siete pacientes (*Tabla 1*) con la confirmación molecular de SA con deleción *de novo* del cromosoma 15q11.2-13.1 mediante hibridación fluorescente *in situ* (*fluorescent in situ hybridization*; FISH, por sus siglas en inglés) con cariotipo por bandejo G normal (*Tabla 1*). Todos ellos con el fenotipo neuropsiquiátrico clásico, retraso en el desarrollo o discapacidad intelectual, hipotonía, compromiso grave del lenguaje expresivo, 4 con las facies típicas, 6 con epilepsia manejada según la semiología de crisis, 1 con convulsiones y distonías paroxísticas por fiebre, 5 con trastornos del sueño (los pacientes 2 y 3 requerían melatonina). El retraso del crecimiento intrauterino y/o prematuridad con hipotonía en el período neonatal fue común, lo cual retrasó el diagnóstico hasta presentar el fenotipo característico. Todos se encuentran en manejo integral, que incluye terapia física, ocupacional y fonoaudiológica y las diferentes

especialidades pediátricas; se dio a los padres ayuda psicológica y asesoramiento genético.

DISCUSIÓN

Los casos descritos presentaron las características fenotípicas expuestas inicialmente por Angelman, como retraso en el desarrollo, trastornos del movimiento o del balance, lenguaje nulo o limitado y comportamiento característico.⁴

Las características adicionales incluyen dificultades en la alimentación (66%), enfermedad del reflujo gastroesofágico (71%), aplausos frecuentes (63%), risa fácilmente provocada (60%), períodos cortos de atención (92%).² La microcefalia se presenta en el 80%, con mayor incidencia en los que tienen el genotipo de delección,² como en cuatro de los casos reportados (casos 1, 2, 4 y 7). Otras características clásicas

TABLA 1. Descripción de los siete casos clínicos

Caso	Edad actual/ sexo	Clínica	Antecedentes	Manejo antiepiléptico
1	2 años/F	Retraso psicomotor, ausencia del lenguaje, pobre ganancia ponderal, insomnio de conciliación y mantenimiento. Microcefálica, con cabello rubio y ojos claros, siempre sonriente (figura 1), contacto visual parcial, hipotónica axial, hiperrefléctica, atáxica, con tremor. EEG anormal por trazos de polipunta de origen centroparietal bilateral. Con crisis de ausencia.	Prematura de 36 semanas, adaptación espontánea, ictericia neonatal, hipotonía neonatal.	Ácido valproico.
2	10 años/F	Pobre lenguaje verbal, estereotipias con las manos, conducta hiperactiva, insomnio de conciliación, piel muy blanca, ojos claros (padres de ojos oscuros), nariz en gancho, prognatismo mandibular, microcefalia. Actualmente, con epilepsia focal refractaria con crisis tónico-clónicas generalizadas y mioclónicas, DI grave. EEG anormal.	Cesárea a término, con restricción de crecimiento intrauterino, hipotonía neonatal, retraso psicomotor. Hipotiroidismo materno, antecedente de familiares con esquizofrenia.	Levetiracetam y ácido valproico.
3	9 años/M	Ausencia del lenguaje verbal, ataques prolongados de risa inmotivada, espectro autista, ataxia, hiperreflexia, marcha asistida, tremor. Rubio, de ojos azules, prognatismo mandibular. Actualmente, con epilepsia refractaria (crisis focales y ausencias), síndrome de apnea del sueño, DI, reflujo gastroesofágico. EEG anormal.	Hipotonía neonatal, retraso psicomotor. Sin antecedentes familiares relevantes.	Lamotrigina, levetiracetam, clobazam.
4	7 años/F	Ausencia del lenguaje verbal, insomnio, múltiples despertares, una hospitalización por <i>status</i> de ausencia. Sonrisa inmotivada frecuente, piel trigueña, ojos cafés, boca ancha, dientes espaciados, estrabismo convergente, microcefalia. EEG con actividad interictal con múltiples focos, crisis de ausencia, DI, reflujo gastroesofágico.	Restricción de crecimiento intrauterino, sepsis neonatal tardía por neumonía. Hipotonía neonatal, retraso psicomotor. Sin antecedentes familiares relevantes.	Ácido valproico y topiramato.
5	14 años/M	DI, pobre lenguaje, risas inmotivadas, personalidad fácilmente excitable, epilepsia refractaria. Piel trigueña, ojos cafés. EEG anormal, con crisis de ausencia y clónicas focales.	Antecedentes de prematuridad de 34 semanas.	Lamotrigina y ácido valproico.
6	2 años/F	Crisis facilitada por fiebre y distonias paroxísticas, en especial, en cuadros febriles, retraso psicomotor, ausencia del lenguaje, apariencia constantemente feliz y comportamiento excitable, fascinación por el agua. EEG anormal.	Apneas centrales, sin mutaciones en PHOX2B. Prematura por placenta previa, bajo peso al nacer.	Levetiracetam.
7	12 años/M	Ausencia de lenguaje verbal, episodios de euforia inmotivada, constantemente sonriente, estereotipias tipo aleteo. Piel y cabello claros, prognatismo mandibular, microcefalia, dientes separados, hipotonía generalizada, ataxia, tremor. Epilepsia con crisis de ausencia, DI grave, insomnio de conciliación, reflujo gastroesofágico. EEG anormal.	Hipotonía neonatal, ictericia neonatal leve, retraso psicomotor.	Ácido valproico.

F: femenino; M: masculino; DI: discapacidad intelectual; EEG: electroencefalograma.

incluyen hipopigmentación de la piel y el cabello, prognatismo, boca ancha, dientes espaciados (Figura 1). El diagnóstico diferencial es amplio e incluye los síndromes de Mowat-Wilson, Pitt-Hopkins, Christianson, tetrasomía 15q, Rett, Prader-Willi, deleción cromosómica 2q23.1, Phelan-McDermid, Kleefstra, Koolen-de Vries, haploinsuficiencia de MBD5, entre otros,⁷ por lo que se requiere la confirmación molecular.⁸

Existen cuatro defectos moleculares conocidos que producen SA: deleciones maternas del cromosoma 15q11-13;⁹ disomía uniparental (DUP), en la que ambas copias del cromosoma 15 se heredan del padre; defectos del centro de impronta (CI), que causan que el cromosoma materno tenga la metilación y el patrón de expresión sea el de un cromosoma paterno; mutaciones puntuales en *UBE3A*, lo cual genera un producto del gen no funcional. De los cuatro subtipos moleculares, el más común (68%) es la microdeleción de la región 15q11-13,⁸ confirmada en nuestros pacientes. La mayoría de las deleciones ocurren *de novo* con una tasa de recurrencia baja.¹ Las mutaciones dentro del gen *UBE3A* comprenden el segundo genotipo más frecuente (12%). La DUP se da en el 7% de los

casos, generada por un error en la segregación somática o por translocación robertsoniana. El defecto del CI es raro (2%-4%); puede deberse a epimutación o deleción del CI corriente arriba del *UBE3A*.¹

La Figura 2 muestra un algoritmo propuesto para la identificación molecular del SA, con los riesgos de recurrencia en caso de ser heredado o esporádico. Actualmente, el estudio de elección por su alta sensibilidad debe ser la amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (*multiplex ligation probe amplification*; MLPA, por sus siglas en inglés) específica de metilación.

El fenotipo de los casos presentados de deleciones maternas, por lo general, es el más grave por la pérdida de genes vecinos a *UBE3A*. Un grupo de tres genes de receptores de GABA localizados en la región de la deleción puede tener un papel en la neuropatología. En las cohortes de DUP y defectos del CI, se ha encontrado menor incidencia en las convulsiones, microcefalia, al igual que un menor grado de retraso en el desarrollo y alteraciones comunicativas. Esto puede deberse a que se preservan las dos copias intactas de *UBE3A* en estos subtipos. Los individuos con mutaciones en el *UBE3A* manifiestan un fenotipo de gravedad intermedia.⁹

El manejo debe enfocarse en las condiciones que generan más impacto en la calidad de vida y producen mayor deterioro neurológico. El control inadecuado de la epilepsia, los trastornos de sueño y comorbilidades psiquiátricas puede empeorar su condición.

La epilepsia suele ser refractaria, con crisis tónico-clónicas focales o generalizadas, ausencias o mioclonías. De un 44% a un 77% requiere politerapia. En nuestros casos, el ácido valproico ha mostrado mejor respuesta. Cuando se presentan mioclonías, la adición de benzodiazepinas es efectiva. Otras opciones son lamotrigina, etosuximida y topiramato, dependiendo del tipo de crisis. El vigabatrin, fenobarbital, carbamazepina y oxcarbazepina pueden no mejorar e, incluso, exacerbar las crisis.¹¹ Dentro de los movimientos anormales, el hallazgo de las distonías paroxísticas del caso 6, de acuerdo con nuestro conocimiento, no ha sido reportado en SA pero sí en SA-like ligado a X,⁷ y se ha logrado buena respuesta con levetiracetam.

Los pacientes con SA presentan discapacidad intelectual con compromiso significativo en el lenguaje y un gran porcentaje conserva la comunicación no verbal. Por este motivo, la terapia fonoaudiológica, con comunicación

FIGURA 1. Fotografía de paciente con síndrome de Angelman



Se observa el rostro afilado, nariz ganchosa, sonriente y con la lengua protruida (lo cual hacía frecuentemente), con cabello rubio y ojos azules (cuando ambos padres eran de tez y cabello oscuro). Fotografía publicada con consentimiento de los padres.

alternativa y aumentativa, puede jugar un rol fundamental en su desempeño social.¹⁰

El papel de la medicina física y rehabilitación es importante por los trastornos del tono y marcha (ataxia, espasticidad, tremor, hipotonía e hipertonia).⁶ La terapia física y ocupacional tienen como finalidad preservar la independencia y la movilidad.⁸ Es recomendable realizar actividades que involucren juego con agua, ya que su fascinación por ella facilita el desarrollo de las terapias. Deben prevenirse las contracturas y debe indicarse el uso de órtesis para prevenir deformidad. La higiene postural debe fomentarse, ya que, en más del 50% de adultos y 20% de niños con SA, se presenta escoliosis. Es necesario, en estos casos, el seguimiento radiográfico y, dependiendo de la gravedad, se requerirá intervención por Ortopedia.

Las comorbilidades psiquiátricas son variadas e inherentes a esta entidad, por lo que se debe tener seguimiento de psiquiatría infantil y psicología. Es frecuente encontrar hiperactividad, manifiesta en la actitud sonriente,

estereotipias características y actitud pueril, que puede ir desapareciendo con la edad.¹² El trastorno obsesivo compulsivo, los trastornos de ansiedad con formas de presentación atípica y la agresividad pueden encontrarse en SA.¹¹

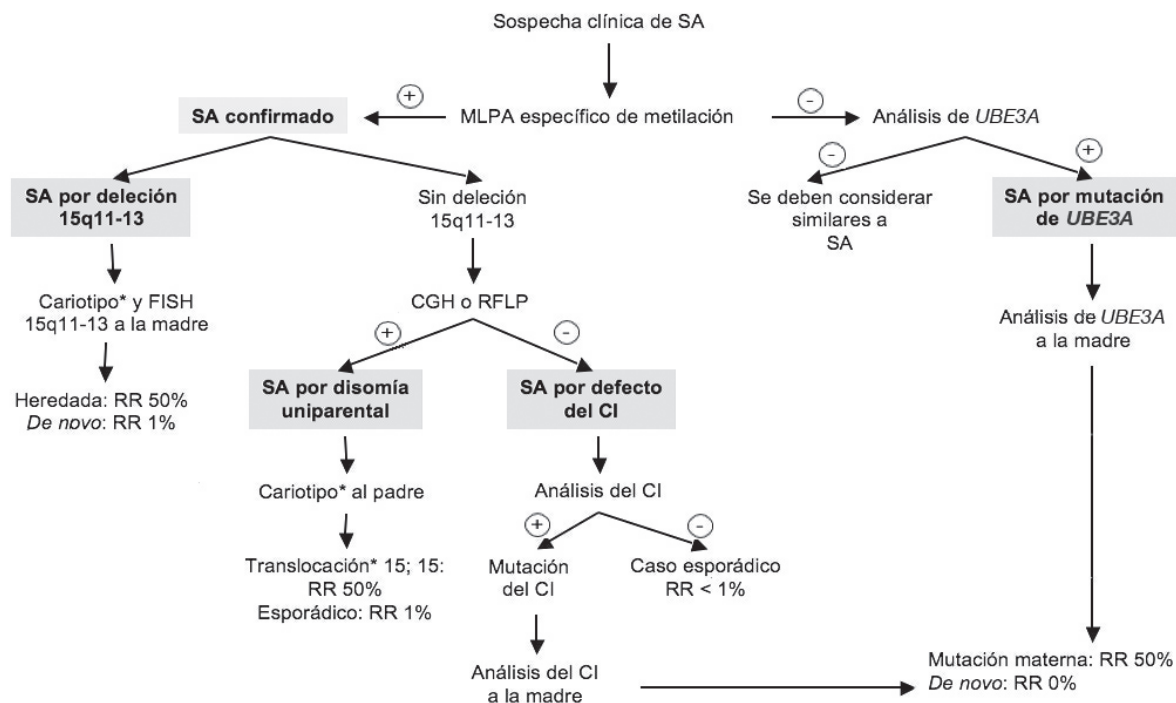
Los trastornos del sueño son frecuentes y pueden llevar al deterioro cognitivo y conductual, además de descontrolar la epilepsia.

Cinco de los casos reportados presentaron insomnio de conciliación o de mantenimiento con buena respuesta a la higiene del sueño, que requirió, en 2, melatonina, 1 mg en las noches, pero pueden administrarse de 0,3 a 5,0 mg.¹³

Es frecuente que se presenten trastornos de la alimentación y requieren seguimiento de peso. Deben fomentarse patrones dietarios adecuados y estilos de vida, pues la obesidad puede ser parte del SA. En caso de constipación, la ingesta de líquidos y de comida rica en fibra suele ser suficiente para su manejo.

Como en tres de los casos descritos, el reflujo gastroesofágico puede presentarse y el manejo se centra en medidas generales antirreflujo

FIGURA 2. Algoritmo para el diagnóstico molecular del síndrome de Angelman



CGH: hibridación genómica comparativa; CI: centro de impronta; FISH: hibridación fluorescente in situ; RFLP: polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción; RR: riesgo de recurrencia; SA: síndrome de Angelman; MLPA: multiplex ligation probe amplification.
* Translocación robertsoniana.

(como manejo postural, higiene alimentaria) y, en casos más graves, podría requerir espesores, medicamentos (antiácidos, inhibidores de bomba de protones o procinéticos) o, incluso, funduplicatura.

El seguimiento por Oftalmología es fundamental debido a la frecuencia elevada de alteraciones oftalmológicas, como ametropía, astigmatismo, hipermetropía, estrabismo y miopía.¹¹

Los tratamientos actuales del SA se centran en el manejo sintomático, ya que aún no hay terapias que traten la causa molecular de la enfermedad. Sin embargo, este concepto está evolucionando gracias a los avances de la terapia molecular con factores de transcripción artificiales, que, en modelos murinos, han mostrado rescates fenotípicos.¹⁴

CONCLUSIÓN

El SA es una forma de discapacidad intelectual generado por un defecto de impronta genómica que resulta en una deficiencia de la proteína *UBE3A*, que cumple funciones críticas en el desarrollo neuronal. Fenotípicamente, tiene unas características físicas y neuropsiquiátricas clásicas que pueden ayudar a distinguirlo de otros síndromes similares. Es necesario el diagnóstico molecular para diferenciar su subtipo, realizar la correlación fenotipo-genotipo y brindar asesoramiento genético a la familia. Conocer las características clínicas y la neuropatología molecular de este síndrome es fundamental para establecer el tratamiento integral de las comorbilidades. ■

REFERENCIAS

1. Dagli A, Buiting K, Williams CA. Molecular and clinical aspects of Angelman syndrome. *Mol Syndromol* 2012;2(3-5):100-12.
2. Tan WH, Bacino CA, Skinner SA, Anselm I, et al. Angelman syndrome: Mutations influence features in early childhood. *Am J Med Genet A* 2011;155A(1):81-90.
3. Kyllerman M. On the prevalence of Angelman syndrome. *Am J Med Genet* 1995;59(3):405.
4. Angelman H. "Puppet" Children A Report on Three Cases. *Dev Med Child Neurol* 1965;7(6):681-8.
5. Williams CA, Frias JL. The Angelman ("happy puppet") syndrome. *Am J Med Genet* 1982;11(4):453-60.
6. Williams CA, Beaudet AL, Clayton-Smith J, Knoll JH, et al. Angelman syndrome 2005: Updated consensus for diagnostic criteria. *Am J Med Genet A* 2006;140(5):413-8.
7. Tan W-H, Bird LM, Thibert RL, Williams CA. If not Angelman, what is it? a review of Angelman-like syndromes. *Am J Med Genet A* 2014;164A(4):975-92.
8. Bird L. Angelman syndrome: review of clinical and molecular aspects. *Appl Clin Genet* 2014;7:93-104.
9. Sahoo T, Peters SU, Madduri NS, Glaze DG, et al. Microarray based comparative genomic hybridization testing in deletion bearing patients with Angelman syndrome: genotype-phenotype correlations. *J Med Genet* 2006;43(6):512-6.
10. Calculator SN. Description and Evaluation of a Home-Based, Parent-Administered Program for Teaching Enhanced Natural Gestures to Individuals With Angelman Syndrome. *Am J Speech Lang Pathol* 2016;25(1):1-13.
11. Thibert RL, Larson AM, Hsieh DT, Raby AR, et al. Neurologic manifestations of Angelman syndrome. *Pediatr Neurol* 2013;48(4):271-9.
12. Adams D, Horsler K, Oliver C. Age related change in social behavior in children with Angelman syndrome. *Am J Med Genet A* 2011;155A(6):1290-7.
13. Braam W, Didden R, Smits MG, Curfs LM. Melatonin for chronic insomnia in Angelman syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *J Child Neurol* 2008;23(6):649-54.
14. Tan W-H, Bird LM. Pharmacological therapies for Angelman syndrome. *Wien Med Wochenschr* 2016;[Epub ahead of print].