



**Parc Taulí Sabadell**  
Hospital Universitari



**asa**

asociación del síndrome de angelman

**”EL SÍNDROME DE ANGELMAN, experiencia en un centro de referencia”**

**24 de enero de 2015**

La Corporació Sanitària Parc Taulí, conjuntament amb la Asociación del Síndrome de Angelman y en el marc del model de Atenció a les Enfermedades Minoritàries, organitza una jornada multiprofesional amb l'objectiu de compartir experiències y sistemàtica de treball que utilitzen els equips de professionals que atenen a les afectades per el síndrome de Angelman (SA) de totes les edats e incorporar la visió de les pacients y els seus cuidadors en este procés.,

Durante la jornada se presentaran diferents projectes de investigació clínica así como de investigació bàsica.

La jornada está dirigida a professionals de la medicina, de la educació, famílies y a totes aquelles persones que mostren interès per el SA.

El equip de edat infanto-juvenil está formado por: Neuropediatría (Dra. Concepción Fernández, Dra. Concepción Escofet, Dra. Ana Roche), una neuropsicóloga (Sra. Lorena Joga), 2 psicólogas clínicas (Dra. Carme Brun, Sra. Ariadna Ramírez).

El equip para edat adulta está formado por: Neurología (Dra. Gisela Ribera).

Para ambos grupos de edat: una genetista clínica (Dra. Elisabeth Gabau), una ortopeda (Dra. Dolors Coll).

Laboratorio de Genética se compone de: tres biólogos (Dra. Miriam Guitart, Dra. Neus Baena, Sra. Marina Viñas).

## Programa y ponentes

8.30 h - 9 h	Entrega documentación
9 h - 9.15 h	<b>Presentación</b> <b>Objetivos de la Jornada</b> M. Custodio / P. Velasco / E. Gabau Presidente Corporació Sanitària Parc Taulí Asociación Española Síndrome de Angelman Genética Clínica. Hospital de Sabadell

## PRIMERA SESIÓN: Manejo médico

9.15 h – 9.30 h	<b>Cuando el neuropediatra debe pensar en SA</b> I. Lorente Neurología Pediátrica. Hospital de Sabadell
9:30 h - 10 h	<b>Epilepsia y otros trastornos neurológicos</b> C. Fernández Neurología Pediátrica. Hospital de Sabadell
10 h - 10:15 h	<b>Otros problemas médicos asociados</b> C. Escofet Neurología Pediátrica. Hospital de Sabadell
10.15 h – 10.30 h	Discusión
10.30 h – 11 h	<b>Pausa. Café</b>

## SEGUNDA SESIÓN: Desarrollo. Conducta

11 h - 11:15 h	<b>Atención en las etapas tempranas</b> A. Ramírez Psicología Clínica. (CDIAP). Hospital de Sabadell
11.15 h – 11.30 h	<b>Aspectos cognitivos</b> L. Joga Neuropsicología Clínica. Hospital de Sabadell
11.30 h – 11.45 h	<b>Comunicación</b> C. Brun Psicología Clínica. Hospital de Sabadell. UAB
11.45 h – 12.15 h	<b>Edad adulta</b> A. Santaulària/ A. Roca Dirección Centro Bauma. Sabadell Psicología Clínica. Centro Bauma

12.15 h- 12.30 h      Discusión

### **TERCERA SESIÓN: Genética del Síndrome de Angelman**

12.30 h – 12.50 h      **Técnicas diagnósticas**  
M. Viñas  
Genética Laboratorio. UDIAT, Corporació Sanitària Parc Taulí/  
Departamento de Biología Celular, de Fisiología y de  
Inmunología, UAB

12.50 h – 13.15 h      **Que deben decir los informes, consejo genético**  
M. Guitart  
Genética Laboratorio. UDIAT, Corporació Sanitària Parc Taulí.  
Profesora asociada del departamento de Medicina de la UAB

13.15 h – 13.20 h      Discusión

13.20 h – 13.50 h      ***Pausa. Café***

### **CUARTA SESIÓN: Proyectos investigación**

13.50 h - 14 h              **Síndrome de Angelman: identificación de nuevas  
alteraciones genéticas mediante secuenciación del exoma y  
descripción de perfiles conductuales**  
N. Baena  
Genética Laboratorio. UDIAT, Corporació Sanitària Parc Taulí

14 h – 14.10 h              **Manifestaciones clínicas en la infancia temprana,  
correlación genotipo-fenotipo**  
M. Arasanz  
Máster asesoramiento genético. UPF

14.10 h – 14.20 h              **Alteraciones del sueño, asociación con otras  
manifestaciones clínicas. Correlación genotipo-fenotipo**  
L. Plans  
Psiquiatría. ALTHAIA, Xarxa Assistencial Universitària de  
Manresa

14.20 h

**Clausura**

P. Magrinyà / J. Rivera

Programa de Atención a Enfermedades Minoritarias.

Cat Salut. GenCAT

Dirección Servicio Medicina Pediátrica

**Sede:**

Corporación Sanitaria Parc Taulí. Sala Auditori Taulí Nou.

Parc Taulí, s/n

08208 Sabadell-Barcelona

## **PRIMERA SESIÓN: Manejo médico**

- |                 |   |
|-----------------|---|
| 9.15 h – 9.30 h | <b>Cuando el neuropediatra debe pensar en SA</b><br>I. Lorente<br>Neurología Pediátrica. Hospital de Sabadell   |
| 9:30 h - 10 h   | <b>Epilepsia y otros trastornos neurológicos</b><br>C. Fernández<br>Neurología Pediátrica. Hospital de Sabadell |
| 10 h - 10:15 h  | <b>Otros problemas médicos asociados</b><br>C. Escofet<br>Neurología Pediátrica. Hospital de Sabadell           |

## **Cuando el neuropediatra debe pensar en SA**

Dra. Isabel Lorente Hurtado

Unidad Neurología Pediátrica. Hospital de Sabadell. CPT

El Síndrome de Angelman (SA) es un **Trastorno del Neurodesarrollo** de origen **monogénico** secundario a la falta de expresión del **gen UBE3A de origen materno, a nivel del SNC**.

Su expresión clínica es una discapacidad intelectual severa con nulo o mínimo uso del lenguaje asociada a trastorno del equilibrio y movimiento, un fenotipo conductual característico y en la mayoría de los casos epilepsia.

Aunque su patogénesis no es aún completamente conocida, estudios recientes apuntan a que **la proteína deficitaria (ubiquitin protein ligasa) es crítica para el aprendizaje y la memoria a través de la plasticidad sináptica** dependiente de la experiencia.

En el tiempo transcurrido desde la primera descripción clínica (50 años) y la identificación de la alteración genética (18 años):

- Se ha progresado mucho en la comprensión de los diferentes mecanismos genéticos moleculares implicados.
- Se han establecido y consensuado criterios diagnósticos precisos.
- Se han delimitado diferencias clínicas y pronósticas entre los diferentes genotipos
- Se ha adelantado sensiblemente la edad del diagnóstico

Esto último es todavía una asignatura pendiente pues aun son muy escasos los niños diagnosticados en los primeros 18 m de vida y hay diferencias evidentes en función del tipo de alteración molecular.

En un estudio poblacional reciente en Dinamarca la edad media al diagnóstico era de 21 meses (95% IC 17-23) en los niños con delección y 46 meses (95% IC 36-55) en los niños con otros genotipos. Muy probablemente en nuestro medio todavía no estamos en estas cifras.

Aunque no existe en la actualidad un tratamiento eficaz para este trastorno su **Diagnóstico temprano es importante** por diversos motivos:

1. **Consejo genético y despistaje prenatal.** Sabemos que en una minoría de casos (mayoría de alteración del imprinting y mutación del gen UBE3A) existe un riesgo alto de recurrencia (50%) y este grupo es precisamente el que aun tiene un diagnóstico más tardío.
2. En todos los casos el diagnóstico propiciara además:
  - **Comprensión de la causa** del trastorno que ahorrara peregrinajes y nuevos exámenes complementarios y **un pronóstico** que permitirá a las familias una planificación vital con el máximo de información posible.
  - Permitirá **Estrategias terapéuticas más adecuadas** basadas en el conocimiento de los puntos fuertes y débiles en estos niños (Ej. inicio precoz de técnicas de comunicación alternativas) así como previsión respuesta a los diferentes fármacos (elección de fármacos antiepilépticos, etc.)

El objetivo de mi intervención va a ser describir en qué circunstancias y contextos debe pensar el Neuropediatra en el Sdme de Angelman haciendo especial incidencia en los datos que permiten un diagnóstico más precoz.

Los niños con Sdme de Angelman pueden ser remitidos a Neuropediatría por su Pediatra para valoración por varios motivos, unos mas específicos que otros, y será de la valoración del contexto global de la que surgirá la hipótesis diagnóstica

**Motivos más frecuentes de consulta**, (ordenados de menos a más específicos):

1. Retraso global del Desarrollo
2. Trastorno del sueño, Irritabilidad
3. Estancamiento Perímetro craneal
4. Sospecha de crisis epilépticas
5. Trastorno del tono o del movimiento
6. Perfil Conductual

#### 1. Retraso de Desarrollo psicomotor

Es la causa principal de derivación en estos niños (y condición imprescindible para pensar en el diagnóstico) **pero no muy específica si queremos hacer un diagnóstico precoz** (antes 18 meses) **pues las características más típicas del**



**perfil de Desarrollo** en la descripción clásica (Ausencia Lenguaje, Tipo de alteración de la marcha) no pueden objetivarse claramente en los 2 primeros años de vida.

De todas formas si hay algunos datos sugestivos:

- **Sin antecedentes** patológicos de interés.
- Un perfil con **clara implicación de Retraso motor** que puede evidenciarse claramente a partir del segundo trimestre (retraso en la actividad manipulativa, volteo) y ya más evidente en la segunda mitad del primer año: (Todos prácticamente presentan retraso en la adquisición de la sedestación y el primer desplazamiento autónomo), con claramente mayor gravedad en los niños con deleción.
- **Impresión de trastorno severo del desarrollo cognitivo** (aunque eso se hará más evidente con el tiempo).

## 2. Trastorno del sueño

Aunque también **poco específico, el trastorno del sueño es muy prevalente** en estos niños, a menudo desde etapas muy precoces y puede por su intensidad ser el detonante de la referencia al especialista.

En general asocia tanto dificultad en conciliar el sueño como despertares frecuentes y muchos de estos niños parecen necesitar pocas horas de sueño (5-6h/día) sin dar síntomas de somnolencia diurna.

## 3. Estancamiento del Perímetro Craneal

Este dato asociado a un Retraso Global importante de Desarrollo empieza a ser ya algo más específico.

El PC es normal al nacimiento en los niños con Sdme de Angelman, pero **la curva de crecimiento sufre una desaceleración con respecto al ritmo de crecimiento normal** de inicio en el segundo trimestre y **acabaran teniendo un PC entre -2 y-3 Ds Estándar** en el 70-80% casos en los niños con deleción 15q11-q13 y en los portadores de la mutación del gen *UBE3A* y algo menos en la Disomía Uniparental y Mutación Imprinting.

En principio un niño con una cabeza en el límite superior o megacefálica, no sería un candidato para una sospecha de Sdme de Angelman

#### 4. Crisis Epilépticas

La epilepsia, **muy frecuente también ( >80% )**, especialmente en niños con deleción, será un dato claro a favor de SA en los niños con retraso severo de desarrollo, pero aunque en la gran mayoría de casos se dan antes de los 3 años; **menos del 25% de casos se dan en el primer año de vida y la incidencia máxima está por encima de los 18 meses**, alrededor de los dos años.

Aunque se puede dar cualquier tipo de crisis **son más frecuentes las ausencias complejas y crisis mioclónicas** y no raramente se dan **más de un tipo de crisis y de difícil control**.

Un tipo de crisis que **sería muy sugestivo de SA es la presencia de “status epilépticos no convulsivos”** caracterizados por episodios de larga duración (horas o días) en que el niño cambia la conducta está soñoliento o irritable y presenta una aparente regresión motora sin fenómenos convulsivos

Pero el dato más relevante es que incluso en casos que no han presentado crisis convulsivas, los niños con SA presentan unas alteraciones EEG típicas que aunque no totalmente patognomónicas (pueden verse en niños sin SA) tienen un alto grado de sensibilidad (casi el 100% de casos). Estas alteraciones **que están presentes ya desde el primer año de vida, sin diferencias entre los diferentes genotipos** pudiendo ser pues un dato de gran ayuda diagnóstica.

#### 5. Trastorno del tono y del movimiento

Es uno de los criterios diagnósticos más específicos y que deben hacer pensar en el Sdme.

- Alta incidencia de **trastornos alimentación** presente en las primeras etapas con succión difícil, regurgitaciones, **babeo** muy exagerado, etc. que pueden ser el primer signo de la dispraxia orofacial característica.
- **Hipotonía** axial con posibilidad de aumento de tono en Extremidades de predominio distal.
- **Trastorno del movimiento:**
  - **Temblor distal**
  - **Movimiento irregular, brusco, con “sacudidas” que fragmentan la continuidad del movimiento voluntario**, de intensidad variable que en general aumenta con el movimiento voluntario, las emociones o las situaciones de stress o enfermedad.

- **Marcha atáxico/aprática** con ampliación de la base de sustentación y posición típica de los brazos en candelabro (**muy útil como signo diagnóstico, pero tardío** pues muchos de estos niños inician la marcha muy tardíamente).

#### 6. Perfil Conductual característico

Muy raro como motivo de derivación pero de un valor inestimable para pensar en el diagnóstico.

- **Sonrientes y Fácilmente excitables** (irritables a veces en los primeros meses)
- **Tendencia a llevar objetos a la boca**
- **Estereotipias de aleteo**
- **Episodios de risa inmotivada**
- **Fascinación por el agua**
- Marcado déficit Atencional y conducta hipermotórica

Así pues llegaríamos a la pregunta que nos planteábamos en el título:

#### **¿Cuándo debe el Neuropediatra pensar en Síndrome Angelman?**

Respuesta: Si queremos hacer un diagnóstico precoz, no podemos esperar a tener todos los datos de: Marcha atáxica, Ausencia significativa de Lenguaje , Epilepsia o Fenotipo físico característico (que cuando están presentes apoyan obviamente el diagnóstico).

**En un niño/a sin antecedentes patológicos relevantes con Retraso Severo del Desarrollo, incluido retraso motor, con diferentes combinaciones de :**

**Trastorno importante del sueño, con Trastorno del movimiento en forma de temblor o sacudidas, Desaceleración de la curva de PC, con Fenotipo conductual característico** (personalidad sonriente y excitable, estereotipias de objetos a la boca y aleteo, interés fascinación por el agua) **y un EEG lento hipervoltado típico y Neuroimagen normal o inespecífica.**

Debemos pensar en Síndrome de Angelman y poner en marcha el Algoritmo de Diagnóstico Molecular con el fin de que este diagnóstico nos permita una mejor atención global al niño y su familia.

## **Epilepsia y otros trastornos neurológicos**

Dra. Concepción Fernández Zurita

Unidad Neurología Pediátrica. Hospital de Sabadell. CPT

El Síndrome de Angelman (SA) es un trastorno severo del neurodesarrollo descrito por primera vez en el año 1965 por médico inglés Dr. Harry Angelman.

La incidencia es de 1 en 12.000-20.000 individuos.

Las características clínicas inicialmente descritas por Angelman incluían retraso en el neurodesarrollo, trastorno del movimiento y equilibrio, trastorno grave del lenguaje y características específicas conductuales.

Los criterios diagnósticos se consensuaron y se agruparon según se frecuencia en 1995.

Los estudios metabólicos y de neuroimagen están dentro de la normalidad (se han descrito hallazgos inespecíficos de atrofia cortical y/o desmielinización en los estudios de neuroimagen).

La orientación diagnóstica la realizan, en base los criterios clínicos consensuados, el pediatra, el neuropediatra y/o el genetista clínico y posteriormente se confirma mediante pruebas de laboratorio; demostrando en un 90% que la falta de expresión materna del gen *UBE3A* es suficiente para explicar el SA, causado por delección (70-75% del total), disomía uniparental paterna (3-5%), mutación de impronta (7-9%) y mutación intragénica (10-15%).

Pero nos queda aún un 10% de los pacientes de etiología desconocida, en los que el *UBE3A* no parece estar mutado por lo que se deduce que otros genes pueden estar implicados.

Algunos estudios correlacionan de forma estadísticamente significativa al grado de afectación clínica, las características fenotípicas y la causa genética.

Según estos estudios los pacientes con delección están más gravemente afectados que los pacientes con disomía uniparental o defectos de imprinting. En estos últimos la microcefalia, hipopigmentación y crisis refractarias son menos frecuentes.

## **Epilepsia y otros aspectos neurológicos relevantes en el Síndrome de Angelman:**

**1- Retraso mental y trastorno del lenguaje:** se analizarán por otros ponentes en esta jornada

**2- Epilepsia:**

- Incidencia

- Tipos de crisis más frecuentes, inicio, gravedad y evolución natural en relación a la edad, al genotipo...
- Papel del Electroencefalograma en el diagnóstico y manejo clínico del SA. Patrones de Electroencefalograma más frecuentes (tipos, distribución por edades y genotipo, diagnóstico diferencial con otros trastornos neurológicos, valor en el proceso diagnóstico)
- Posible correlación entre gravedad de la epilepsia y déficit cognitivo
- Tratamientos: Fármacos antiepilépticos. Otros tratamientos: Dieta cetogénica. Estimulación del Nervio Vago.

### **3- Trastorno Motor:**

- Retraso en el Desarrollo motor
- Alteraciones del tono muscular y signos piramidales en las diferentes edades
- Trastorno de la marcha
- Trastornos del movimiento (temblor postural, mioclonias, Mioclonus cortical)

**4- Trastorno del sueño.** Se analizará en otro apartado dentro de la jornada.

## **EPILEPSIA**

La epilepsia es una característica clínica frecuente dentro de los criterios diagnósticos. Varía desde un 80% hasta un 95% de los casos según las series.

En un 5-20% de los casos no presentan crisis; pero es necesario mantener igualmente durante su seguimiento una alta sospecha.

El inicio de las crisis ocurre en un 50% antes del primer año de vida y el 75% los harán antes de los tres años. Un tercio de los pacientes iniciarán las crisis coincidiendo con procesos febriles.

Posteriormente, ya habiendo presentado crisis afebriles, la fiebre seguirá siendo el desencadenante más frecuente de crisis.

El SA puede estar asociado con epilepsia severa (diferentes tipos de crisis, frecuentes que precisan politerapia con varios fármacos antiepilépticos)

### Tipos de crisis:

El SA es un síndrome epiléptico generalizado, los tipos de crisis más frecuentes son las mioclonias, ausencias atípicas, atónicas, y tónico-clónicas generalizadas.

Las crisis parciales se han descrito en un tercio de los pacientes (desviaciones tónicas de la mirada y vómitos); estos pacientes suelen presentar ambos tipos de crisis (parciales y generalizadas).

Los espasmos en flexión son poco frecuentes en el SA.

Los episodios de risa paroxística tan frecuentes en el SA no son de origen epiléptico.

Los estatus epilépticos no son poco frecuentes (hasta 91%) y a menudo son recurrentes. El estatus epiléptico no convulsivo es más frecuente que el convulsivo. Se reconocen por una disminución del estado de alerta, ausencias atípicas y caídas cefálicas recurrentes, también puede presentar movimientos mioclónicos erráticos.

Aunque menos frecuente, también se han descrito estatus mioclónicos (en encefalopatías no progresivas), que se caracteriza por periodos largos y recurrentes de mioclonias (palpebrales, sacudidas de ojos y músculos distales) y ausencias breves pero frecuentes (37-51% reportados en pacientes con SA)

#### Relación con la edad:

Le epilepsia suele ser más grave en los primeros años y mejorar con la pubertad, aunque en la edad adulta puede ocurrir de nuevo un empeoramiento. Los estudios en adultos son muy variables sin embargo se han descrito persistencia de actividad epiléptica de hasta un 92%.

#### Etiología de las crisis y correlación genotipo-fenotipo:

La causa de la epilepsia en el síndrome de Angelman aún no está clara. En los últimos dos años se están realizando estudios mediante ensayos clínicos en ratones que ponen de manifiesto trastornos en el equilibrio excitatorio e inhibitorio celular, así como mediante nuevas técnicas de neuroimagen (resonancia por difusión) que evidencian trastornos a nivel de sustancia blanca.

La correlación existente entre genotipo y fenotipo podría ayudar en el estudio de las causas de la epilepsia.

En los pacientes con delección materna la epilepsia es más frecuentes (90%) que en los que no son por delección (75%). El inicio de las crisis también es más precoz en los que la causa es por delección (media de edad de 1.9 años comparado con 6.3 años lo que no son por delección). Y además el fenotipo es más severo.

Esto ha llevado a crear la hipótesis de que esta divergencia en la severidad de la epilepsia se debe a la pérdida de tres genes que codifican la subunidad A del receptor GABA localizados en la región 15q11q13.

#### Electroencefalograma

Casi todos los pacientes afectados de SA tienen trazados de EEG anormales.

Martina et al (2011) presentaron una serie de 160 pacientes con SA y todos los pacientes tenían un trazado de EEG patológico.

Patrones EEG:

Boyd et al. describieron tres tipos de trazados de EEG en SA: (1) Patrón delta (2) Patrón theta (3) patrón de puntas a 3-4 Hz en áreas posteriores. Esta clasificación aún se mantiene siendo confirmada en múltiples series hasta el momento actual.

1.- Patrón delta (84%): Patrón más frecuente en SA. Ritmo de base delta (2-3 Hz) de alta amplitud (>500 microV) predominantemente en áreas anteriores. Este patrón aumenta su frecuencia con la edad.

2.- Patrón Theta (44%): Actividad rítmica theta (4-6 Hz), difuso y persistente. Esta actividad no está influenciada por el cierre ocular a diferencia de otros síndromes donde se produce un bloqueo. Desaparece frecuentemente a los 12 años de edad.

3.- Patrón de puntas en áreas posteriores(44%): Puntas y ondas de alta amplitud a 3-4 Hz de actividad de base. Este patrón también es muy frecuente en SA en incluso en algunas series lo describen como el más prevalente en SA. Se desencadena esta actividad con cierre pasivo de ojos del paciente (sabiendo que en este tipo de pacientes puede ser complicada la realización de esta técnica)

Uno o más patrones de los descritos son evidentes hasta en el 90% de los pacientes.

Estos patrones pueden estar presentes independientemente de que el paciente presente crisis epilépticas.

En los pacientes más jóvenes las alteraciones en trazado del EEG son más frecuentes que en los adolescentes, y se pueden detectar ya estos patrones antes de los 12 meses de edad.

No existe una correlación entre la presencia de un tipo de patrón de EEG y el genotipo.

Debido a la prevalencia de estos patrones de EEG en la población con SA, si observamos uno de ellos en un paciente neurológico sin diagnóstico etiológico debemos sospechar SA.

Aún así debemos saber que estos patrones no son específicos del Síndrome de Angelman y que también los podemos encontrar en otros síndromes neurogenéticos como el síndrome de Rett y delección 4p.

No se ha podido demostrar una correlación directa entre severidad de epilepsia y déficit cognitivo, sin embargo se ha reportado por parte de los cuidadores que en un tercio de los pacientes los trastornos del sueño, de conducta y rendimiento en las tareas cognitivas empeoraban cuando aumentaba la frecuencia y duración de la crisis. Son necesarios más estudios para aclarar la posible relación entre la gravedad de la epilepsia y la afectación cognitiva del paciente.

### Tratamiento de la epilepsia

Es frecuente que la epilepsia sea refractaria al tratamiento antiepiléptico. Sólo un 23% responden a su primer o segundo fármaco y 47-77% requieren politerapia.

Un estudio realizado en EEUU a través de cuestionarios pasados a 461 familias de pacientes con SA el valproato fue la medicación más frecuentemente prescrita (62% de la cohorte). Un 20-34% precisaron medicaciones adicionales: clonazepam, fenobarbital, topiramato, carbamazepina, lamotrigina y levetiracetam.

Las medicaciones más recientes como el levetiracetam o la lamotrigina demostraron una eficacia similar al valproato y clonazepam, pero con menos efectos secundarios. La carbamazepina y el fenobarbital fueron los menos eficaces y además exacerbaban las crisis.

Estos hallazgos coinciden con lo que se reporta en la literatura. El valproato y el clonazepam son los fármacos más efectivos (cada uno por separado y combinados).

Otros fármacos también efectivos son la lamotrigina, topiramato, etosuximida y clobazam.

Los fármacos que más frecuentemente producen un empeoramiento de las crisis son la carbamazepina, oxcarbazepina y vigabatrina.

Otra alternativa terapéutica es la dieta cetogénica, en los últimos años se han obtenido algunos resultados alentadores en este sentido. Ronald et al. publicaron en 2012 el primer estudio prospectivo analizando la eficacia de la dieta cetogénica en 6 pacientes con SA; consiguiendo una reducción de más del 80% de las crisis en 5 de los 6 pacientes que participaban en el ensayo.

Otro tratamiento no farmacológico como la estimulación del nervio vago ha sido eficaz para algunos pacientes.

Los pacientes con SA no son candidatos a cirugía de la epilepsia.

### **TRASTORNO MOTOR**

El trastorno del movimiento típico de estos niños forma parte de los criterios diagnósticos consistentes, es decir presentes en el 100% de los pacientes afectos de SA: El trastorno del movimiento y del equilibrio: usualmente ataxia de la marcha y/o movimiento tembloroso de las extremidades.

### Retraso desarrollo motor:

Los pacientes con SA presentan un retraso en la adquisición de ítems de desarrollo motor.



Existen aún pocos trabajos que describan los primeros ítems del desarrollo motor de estos pacientes: Control cefálico, manipulación, volteo. La mayoría de los trabajos sitúan la primera descripción de adquisiciones motoras en la edad de sedestación.

La sedestación libre se adquiere prácticamente en todos los casos con retraso, con intervalos extremos de edad que van desde los 6 meses hasta los 36 meses.

El primer desplazamiento autónomo también está poco descrito en la literatura, pero el gateo parece que la mayoría lo consigue alrededor de los 2 años.

Aunque es muy variable la mayor parte de los pacientes con SA consiguen la deambulación entre los 2 y los 5 años.

Algunos niños con mayor grado de Ataxia o Trastorno del movimiento no consiguen la marcha hasta los pasados 9-10 años, y un 10% no consiguen la deambulación autónoma.

En los pacientes adultos existe una mayor incidencia de retracciones osteotendinosas (marcha flexión de rodillas) o deformidades (escoliosis). En los grupos de mayor edad 1/3 de pacientes no son deambulantes.

Existen algunos casos de empeoramiento del trastorno motor en la 5ª o 6ª década de la vida con aparición de distonía o Parkinsonismo.

#### Trastorno del tono muscular, signos piramidales:

Predominancia de Hipotonía por debajo de los 2 años de edad (51%), predominantemente axial. También existe una hipotonía en la musculatura oro-facial así como incoordinación) que condicionan la presencia frecuente de babeo.

En algunos niños se manifiesta un aumento del tono en EEII y reflejos osteotendinosos exaltados por debajo de los 2 años de edad.

A partir de los 2 años de edad existe una disminución progresiva de la hipotonía axial y en algunos casos se observa un aumento de la espasticidad de extremidades inferiores, más marcada a nivel distal con tendencia al equinismo.

Los niños con mayor espasticidad tienen tendencia a desarrollar contracturas, sobre todo a nivel Aquileo y en menor grado a nivel de isquiotibiales.

#### Trastorno de la marcha

1. Niños con menor afectación motora: marcha con tendencia al equinismo, acompañada muy frecuentemente con tendencia a inclinarse hacia delante (como si persiguieran su centro de gravedad). Esta tendencia a la antepulsión aumenta al correr, acompañándose de una elevación de los brazos y flexión de los antebrazos, a veces con "aleteo".

2. Los pacientes con mayor espasticidad en extremidades inferiores, se pone manifiesto el patrón descrito como típico: ampliación de la base de sustentación, piernas rígidas con tendencia al apoyo en los pies en valgo. Este patrón de las extremidades inferiores se acompaña de la postura típica de brazos en candelabro con flexión del codo, pronación y flexión de la muñeca. (puppet like)

Un amplio estudio multicéntrico realizado en EEUU en los últimos años reportó que cuando los siguientes seis criterios clínicos se presentaban conjuntamente podrían ser predictivos para el diagnóstico de síndrome de Angelman: (1) conductas atípicas orolinguales (2) Trastorno del sueño (3) Atracción por el agua en niños con retraso psicomotor (4) Trastorno grave del lenguaje expresivo (5) Trazado típico del electroencefalograma (6) ataxia o trastorno de la marcha.

#### Trastorno del movimiento:

En casi todos los casos descritos se objetiva antes de los 2 años de edad.

Se trata de un movimiento irregular, brusco como sacudidas, que fragmenta la movilidad del movimiento voluntario.

Su intensidad es variable y aumenta en la mayoría de los casos con el movimiento o la intención motora. Los padres describen un empeoramiento en relación a situaciones de estrés o problemas de salud.

Existen varios trabajos en que estos movimientos se han analizado con un estudio poligráfico EMG y EEG (Guerrini 1996, Msahide Goto 2015) donde se describe como un tipo peculiar rápido de mioclonus cortical. Este tipo de trastorno de movimiento de tipo mioclónico puede responder al tratamiento con Piracetam.

#### Tratamiento del Trastorno Motor

Nuestro objetivo es mejorar la función y prevenir o retrasar la aparición de retracciones o deformidades.

- Técnicas de fisioterapia: para mejorar el control postural, tono y equilibrio, así como la motricidad fina y oro-facial.
- Técnicas Ortopédicas: Ortesis (férulas antiequino etc...)
- Tratamiento farmacológico: En los casos con mayor espasticidad puede estar indicada la inyección de Toxina Botulínica.
- Adaptaciones: Sillas para mejor control postural, medios de desplazamiento, material de juego o alimentación.

Williams CA, Beaudet AL, Clayton-Smith J, et al. Angelman syndrome 2005: Updated consensus for diagnostic criteria. *Am J Med Genet [A]* 2006;140:413e8.

Dan B. Angelman syndrome: Current understanding and research prospects. *Epilepsia* 2009;50:2331e9.

Gentile JK, Tan WH, Horowitz LT, et al. A neurodevelopmental survey of Angelman syndrome with genotype-phenotype correlations. *J Dev Behav Pediatr* 2010;31:592e601.

Laan LA, Renier WO, Arts WF, et al. Evolution of epilepsy and EEG findings in Angelman syndrome. *Epilepsia* 1997;38:195e9.

Valente KD, Koiffmann CP, Fridman C, et al. Epilepsy in patients with Angelman syndrome caused by deletion of the chromosome 15q11e13. *Arch Neurol* 2006;63:122e8.

Ohtsuka Y, Kobayashi K, Yoshinaga H, et al. Relationship between severity of epilepsy and developmental outcome in Angelman syndrome. *Brain Dev* 2005;27:95e100.

Dalla Bernardina B, Fontana E, Darra F. Myoclonic status in nonprogressive encephalopathies. *Adv Neurol* 2005;95:59e70.

Wallace ML, Burette AC, Weinberg RJ, Philpot BD. Maternal loss of UBE3A produces an excitatory/inhibitory imbalance through neuron type-specific synaptic defects. *Neuron* 2012;74:793e800.

Vendrame M, Loddenkemper T, Zarowski M, et al. Analysis of EEG patterns and genotypes in patients with Angelman syndrome. *Epilepsy Behav* 2012;23:261e5.

Beckung E, Steffenburg S, Kyllerman M. Motor impairments, neurological signs, and developmental level in individuals with Angelman syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2004;46:239e43.

Valente KD, Andrade JQ, Grossmann RM, et al. Angelman syndrome: Difficulties in EEG pattern recognition and possible misinterpretations. *Epilepsia* 2003;44:1051e63.

Wilson BJ, Sundaram SK, Huq AH, et al. Abnormal language pathway in children with Angelman syndrome. *Pediatr Neurol* 2011;44:350e6.

Ronald L, MsPH, Anna M et al. Neurologic Manifestations of Angelman Syndrome, *Pediatr Neurol* 2013; 48: 271-279

Ronald L, Kerry D, Eileen K et al. Epilepsy in Angelman syndrome: A questionnaire-based assessment of the natural history and current treatment options, *Epilepsia* 2009;50:2369-2376

Thibert RL, Pefer HH, Larson AM, et al. Low glycemic index treatment for seizures in Angelman syndrome. *Epilepsia* 2012;53: 1498e502.

Wen-Hann, Carlos A, Steven A et al. Angelman Syndrome: mutations influence features in early childhood, *Am Journal med gen*, 2010

Masahide Goto, Yoshadi S, Ryoko et al. Episodic tremors representing cortical myoclonus are characteristic in Angelman syndrome due to UBE3A mutations. *Brain developm* 2015;37:216-222

Bernard Dan, Guy Chéron, Postural rhythmic muscle bursting activity in Angelman syndrome, *Brain developm* 2004;26:389-393

Guerrini et al. Cortical Myoclonus in Angelman Syndrome, *ann Neurol* 1996;40:39-48

Smith JC, Angelman Syndrome: evolution of the phenotype in adolescence and adults. *Dev Med child Neurol* 2001;43: 476-80

## **SÍNDROME DE ANGELMAN: Otros problemas médicos asociados**

Dra. Concepción Escofet Soteras

Unidad Neurología Pediátrica. Hospital de Sabadell. CPT.

### **- Problemas de alimentación y gastrointestinales**

Los problemas de alimentación son frecuentes en el lactante y en el niño pequeño con síndrome de Angelman, aunque generalmente no son severos. Estos problemas son debidos a la existencia de una lengua protuyente y a una falta de coordinación oromotora y se manifiestan como una dificultad para succionar o tragar, con presencia de frecuentes regurgitaciones o incluso la existencia de un reflujo gastroesofágico. Todo ello puede ocasionar una mala ganancia de peso y un retraso en el crecimiento. El reflujo gastroesofágico puede estar presente a cualquier edad y hay que tenerlo en cuenta en niños o adultos que manifiestan discomfort o inapetencia.

Al final de la niñez y en la adolescencia puede aparecer una obesidad debido a problemas en la conducta alimentaria (masticación de objetos que se llevan a la boca, aumento de apetito).

El estreñimiento también es frecuente y junto con la obesidad puede ser un problema importante en los casos con disminución o ausencia de la deambulación.

### **- Babeo**

Es frecuente y también se debe a la descoordinación oromotora y a la protusión de la lengua. Los medicamentos anticolinérgicos como la escopolamina o el trihexifenidilo o las inyecciones de toxina botulínica en las glándulas salivales pueden ayudar a controlarlo.

### **- Trastornos del sueño**

La disminución de las necesidades de dormir y los ciclos anormales de vigilia/sueño también son frecuentes. Estos trastornos pueden aparecer a partir de los primeros meses de vida y persistir durante muchos años. Los niños con estos problemas pueden beneficiarse del tratamiento con melatonina o de antihistamínicos como la difenhidramina.

### **- Conducta hiperactiva**

Es una conducta común que generalmente mejora con la edad. Normalmente estos niños responden bien ante las intervenciones conductuales, aunque hay que tener en cuenta que pueden beneficiarse del tratamiento con metilfenidato.

### **- Hipopigmentación de piel y ojos**

Es debido a que el gen responsable de la pigmentación está ubicado cerca del gen *UBE3A* y cuando hay una deleción que incluya a ambos genes la piel, los cabellos y los ojos son hipopigmentados. Estas personas son muy sensibles al sol y por ello es muy importante que se tomen medidas de protección con filtros y gafas solares.

### **- Problemas oftalmológicos**

El estrabismo es más frecuente, especialmente en los niños hipopigmentados, pues para el desarrollo normal del nervio óptico es necesaria una pigmentación normal de la retina. Las revisiones oftalmológicas siempre son recomendables para la detección y corrección de cualquier déficit visual y para la indicación de parches cuando sea necesario. En aquellos casos que lo requieran, se practicará cirugía para corregir el estrabismo.

Ocasionalmente también se han reportado casos de nistagmo (movimientos oculares anormales) y queratocono en adultos (aumento de la curvatura de la córnea).

### **- Otitis Media**

Los niños pequeños presentan mayor frecuencia de otitis media, debido a una anormal angulación de la trompa de Eustaquio que dificulta el drenaje de las secreciones del oído medio. Hay que sospecharla si el niño tiene fiebre, dolor de oído o simplemente discomfort. El correcto examen de los oídos permitirá realizar el diagnóstico e instaurar el tratamiento antibiótico adecuado.

### **- Deformidades y contracturas articulares**

Los problemas de movimiento y tono muscular que presentan las personas con este síndrome favorecen la aparición de deformidades y contracturas articulares,

Los pies plano-valgos son frecuentes en los niños, mientras que los adolescentes y adultos pueden desarrollar contracturas articulares en las grandes articulaciones (rodillas, caderas). Las intervenciones fisioterapéuticas siempre son recomendables y se utilizarán aparatos ortopédicos o cirugía cuando sean necesarios.

### **- Escoliosis**

Puede aparecer en la adolescencia y ser especialmente un problema en aquellos niños que no caminan. Se recomendarán corsés cuando sean necesarios y cirugía en los casos más extremos.

- **Sensibilidad a la temperatura**

Las personas con este síndrome pueden tener una sensibilidad aumentada al calor que posiblemente sea debida a un fenómeno neuro-vascular o neuro-sensitivo que afecta la microcirculación en la superficie de la piel. En estos casos serán necesarias medidas preventivas ante el calor.

## SEGUNDA SESIÓN: Desarrollo. Conducta

- 11 - 11:15 h      **Atención en las etapas tempranas**  
A. Ramírez  
Psicología Clínica. Hospital de Sabadell
- 11.15 h – 11.30 h      **Aspectos cognitivos**  
L. Joga  
Neuropsicología Clínica. Hospital de Sabadell
- 11.30 h – 11.45 h      **Comunicación**  
C: Brun  
Psicología Clínica. Hospital de Sabadell. UAB
- 11.45 h – 12.15 h      **Edad adulta**  
B. Santaulària/ A. Roca  
Dirección Centro Bauma. Sabadell  
Psicología Clínica. Centro Bauma



## **Atención en las etapas tempranas**

Sra. Ariadna Ramírez Mallafré

Psicología Clínica. (CDIAP) Hospital de Sabadell. CPT

### **INTRODUCCIÓN.**

Para las personas con síndrome de Angelman (SA) recibir atención médica y terapéutica será importante a lo largo de toda su vida, pero son las primeras etapas las que representan un momento clave para intervenir en muchos aspectos.

Se trata de un periodo duro en el que la familia recibe el diagnóstico, debe familiarizarse con las características del síndrome y, al mismo tiempo, el niño/a empieza a recibir los tratamientos que necesita.

Por ello, la intervención en las etapas tempranas debe basarse en esta doble necesidad: la atención integral al niño y el soporte a la familia.

### **PROBLEMAS DESTACABLES EN LAS ETAPAS TEMPRANAS.**

Desde una perspectiva psicológica y terapéutica, en las etapas tempranas los problemas más destacables de los niños/as con SA que hay que atender son los siguientes:

- Retraso global del desarrollo.
- Retraso del desarrollo motor.
- Dificultades en el hábito del sueño.
- Problemas de alimentación.
- Déficit en la comunicación.
- Déficit de atención.
- Hiperactividad.
- Alteraciones del comportamiento.

Hay que tener en cuenta que alguno de estos problemas puede no hallarse en el cien por cien de los casos y también que la mayoría de ellos persisten en la edad adulta. Así pues, la intervención de dichos problemas variará en función de cada caso y deberá irse adaptando al momento vital en que se encuentre la persona con SA.

### **INTERVENCIÓN.**

Entre los 0 y los 6 años de edad, el niño/a con SA puede ser atendido en el CDIAP (Centro de Desarrollo Infantil y Atención Precoz) de su zona, donde un equipo multidisciplinar formado por los siguientes profesionales se ocupará de intervenir en los problemas mencionados:

- Neuropediatra.
- Psicólogo.
- Fisioterapeuta.
- Logopeda.

El papel del **neuropediatra** cuando hablamos de intervención se basa principalmente en la administración de tratamiento farmacológico, ya sea para el control de las crisis epilépticas, de los ciclos anormales del sueño o de la hiperactividad y la falta de atención.

La intervención llevada a cabo por el **psicólogo** se centrará en potenciar nuevas conductas o habilidades que, entre otras cosas, permitan conseguir la mayor autonomía posible para las cuestiones cotidianas (comidas, higiene, sueño, etc.) y en intentar que disminuyan las conductas no deseadas (hiperactividad, déficit atencional, alteraciones del comportamiento, etc.).

El psicólogo también tiene la función de evaluar el nivel de desarrollo que presenta el niño/a con SA. El objetivo de esta valoración de capacidades no sería obtener un coeficiente intelectual, sino establecer el punto de corte donde se encuentra el niño para poder trazar un plan de intervención psicopedagógico adecuado. Para ello puede usarse alguna de las escalas de desarrollo existentes como por ejemplo la Bayley-III (*Bayley Scales of Infant and Toddler Development, third edition*). Las Escalas Bayley separan la valoración de aspectos no verbales y verbales con dos escalas diferentes: Cognitiva y Lenguaje (dividida en Escala de Comunicación Receptiva y de Comunicación Expresiva), cosa que permite salvar la interferencia que podría haber por la ausencia de lenguaje verbal. Así mismo, existe también una Escala Motriz que permite valorar este aspecto por separado, disminuyendo así el sesgo del resultado debido a la torpeza motriz.

El **fisioterapeuta**, en la primera infancia, deberá favorecer el desarrollo motor del niño/a con SA, así como tratar la posible hipotonía de tronco e hipertonía de las extremidades inferiores que pueda existir.

El papel del **logopeda** en esta etapa es importante en varios aspectos ya que puede intervenir tanto en los problemas de alimentación, orientando a la familia cuando existen dificultades para succionar, deglutir o tragar alimentos, reflujo gastroesofágico, etc., como en el abordaje del tema de la comunicación, asesorando e implementando técnicas de comunicación aumentativa/alternativa.

Como se ha comentado anteriormente, paralelamente a la atención centrada en el niño, se debe realizar el acompañamiento y asesoramiento a la familia. Esta sería una función del psicólogo y del resto de profesionales que toman parte en la intervención.

Hay que destacar que también es importante el soporte que pueden recibir los padres que acaben de conocer el diagnóstico de otros padres que tienen el mismo problema, cosa que es posible a través del contacto con las asociaciones existentes.

### **ESCOLARIZACIÓN.**

Es importante en esta etapa la necesidad de orientar en todo lo relacionado con el ámbito escolar.

En este aspecto, el primer reto importante con el que se encuentra la familia de un niño/a con SA es el de decidir qué tipo de escolarización puede ser la más adecuada en los primeros años de vida. Se ayudará a tomar esta decisión valorando las características de cada caso y siempre en colaboración con el psicólogo/psicopedagogo del equipo de asesoramiento escolar correspondiente.

También es necesario asesorar a los profesionales de la educación que estén en contacto con el niño/a con SA sobre las características del síndrome y las posibles estrategias de intervención en el aula escolar.

## **Aspectos cognitivos**

Sra. Lorena Joga

Neuropsicología Clínica. Hospital de Sabadell. CPT

El Síndrome de Angelman (SA) es un trastorno del neurodesarrollo de base genética, que se caracteriza por una serie de rasgos físicos, cognitivos y conductuales característicos.

En el área cognitiva las personas con SA presentan una discapacidad intelectual severa, una baja capacidad de atención e hiperactividad. Respecto al lenguaje existe una discrepancia importante entre su nivel de expresión y comprensión. Mientras que por un lado presentan una seria limitación a nivel expresivo que varía entre la ausencia total de lenguaje oral y la emisión de 3-5 palabras, su capacidad de comprensión está relativamente preservada.

En los aspectos que conciernen a la conducta los pacientes con SA suelen ser risueños y tener una apariencia feliz. Son fácilmente excitables, pudiendo llegar a mostrarse ansiosos o agresivos. Les encanta el agua. Respecto a la sensibilidad ésta se encuentra incrementada para el calor y disminuida para el dolor.

Es importante destacar que pese a sus dificultades a nivel cognitivo los niños y niñas afectos de SA tienen la capacidad de aprender. Si bien es cierto que su ritmo de aprendizaje es lento, esto no implica que no sean capaces de realizar nuevos aprendizajes.

Con el objetivo de favorecer su desarrollo e incrementar al máximo su autonomía, dentro de las particularidades de cada caso, es importante seguir una serie de pautas básicas:

- ❖ Establecer normas educativas claras y constantes.
- ❖ Establecer rutinas y anticipar los cambios.
- ❖ Fomentar su autonomía al máximo.
- ❖ Trabajar la psicomotricidad (piscina).
- ❖ Trabajar la comunicación desde pequeños.

Los puntos anteriormente citados ayudarán a la prevención y disminución de posibles problemas de comportamiento.

**Bibliografía:**

- Josep Artigas Pallares, Juan Narbona. "Trastornos del Neurodesarrollo". Ed: Viguera (2011).
- Mesibov G, Shea V, Schopler E. "The TEACH approach to autism spectrum disorders". Springer (2004).
- Lori Frost, M.S y Andy Bondy. "El Sistema de comunicación por intercambio de imágenes". Pyramid (2002).

## **Comunicación**

Dra.Carme Brun

Psicología Clínica. Hospital de Sabadell. CPT. UAB

El trabajo de comunicación en las personas con síndrome de Angelman es de suma importancia. La experiencia y los estudios nos demuestran que, para la mayoría de ellas, el lenguaje oral no va a ser el mejor medio de comunicación y que, por lo tanto, desde muy pequeños conviene encontrar la alternativa que le permita interactuar lo más posible con su entorno.

La causa por la que los niños con síndrome de Angelman no llegan a producir más que unas pocas palabras todavía se desconoce, pero es uno de los rasgos más consistentes en su fenotipo conductual, especialmente para los casos de deleción.

Para cualquier niño una dificultad de comunicación con su entorno se convierte en fuente de frustración importante y de tensión que puede llevar a manifestaciones de conducta no deseadas (gritos, rabietas, desconexión, estereotipias...)

Llevar a cabo un trabajo de comunicación alternativa implica buscar sistemas facilitadores para mejorar su relación con el entorno y su autonomía. Es un trabajo que debe iniciarse en la primera infancia pero que está siempre presente en la atención a las personas con síndrome de Angelman, incluso en la vida adulta, ya que con los años ciertas características de conducta (por ejemplo la mejora de la hiperactividad) pueden favorecer más este aprendizaje.

El sistema para cada niño/a debe ser como un traje a medida, teniendo en cuenta varios aspectos que mencionaremos a continuación. Para algunos niños se utiliza más de un sistema para optimizar su comunicación.

Algunos aspectos a tener en cuenta son:

- El nivel cognitivo del niño/a, los niños con un nivel más bajo pueden tener dificultades importantes de simbolización. En estos casos a veces la utilización de objetos reales o en miniatura puede ser una opción. Si el niño tiene mayor nivel (o a veces a medida que se hace mayor) su capacidad simbólica le puede permitir comprender y usar fotografías o dibujos muy claros.
- La manipulación. El niño debe llevar a todas partes su sistema de comunicación, es lo que le permite interactuar, por tanto tiene que ser fácil

de manipular para que pueda partir de él la intención comunicativa y no necesite que otros “hablen por él”

- Algunos niños dicen algunas palabras, otros espontáneamente utilizan algunos gestos... es importante mantenerlos y si son comprensibles no cambiarlos. Para algunos niños su comunicación se basa en algunas palabras, algunos gestos y un sistema de imágenes para el resto de conceptos.
- Aspectos como la capacidad de atención, la hiperactividad, el interés por comunicarse... tienen gran importancia para determinar el éxito del trabajo de comunicación, también hay que tener en cuenta que a veces, a medida que el niño madura y se hace algo mayor, estos aspectos mejoran.

Lo más importante en todo caso es crear un entorno donde tenga sentido comunicarse, donde sea escuchado y valorado y su sistema de comunicación (sea cuál sea) le permita tomar decisiones a su nivel y tener cierto control del entorno. La calidad de vida de las personas con síndrome de Angelman mejora mucho si se puede hallar un buen sistema de comunicación alternativo a su falta de lenguaje oral.

## **Edad adulta**

A. Santaulària/ A. Roca

Dirección Centro Bauma.

Psicología Clínica. Centro Bauma. Sabadell

Todos cambiamos cuando crecemos y las personas con discapacidad intelectual no son una excepción. Los cambios físicos y psicológicos que acaecen con la llegada de la edad adulta varían de una persona a otra. En el caso de las discapacidades de origen genético encontramos una serie de características que aunque pueden variar o manifestarse en diferente intensidad se asocian de manera consistente a un determinado síndrome.

El paso de la niñez a la etapa adulta implica una serie de cambios importantes en el ciclo vital. En el caso de las personas con discapacidad intelectual la transición es compleja y supone una serie de implicaciones para la persona y su entorno inmediato. Los cambios físicos, psicológicos y sociales requerirán la adaptación del entorno a la nueva situación de la persona.

Muchas veces es difícil aceptar la nueva condición de adulto de la persona con discapacidad. Esta aceptación puede resultar más complicada cuando existen necesidades de apoyo extenso o generalizado. Nuestros valores y creencias nos llevan a negar esta nueva etapa del desarrollo en la persona con diversidad funcional.

El final de la niñez viene marcado por el fin de la etapa escolar. Las familias tienen que replantear la situación y buscar recursos adecuados a las nuevas necesidades de sus hijos. La elección de un nuevo recurso supone una perturbación a la estabilidad conseguida durante la niñez.

En el cuadro típico de Síndrome de Angelman adulto se detecta una serie de características físicas y psicológicas que varían en relación a las observadas durante la etapa infantil. Las características propias del fenotipo nos permiten trabajar de manera preventiva y establecer protocolos de atención y actuación.



### **Fenotipo físico, médico y motriz**

Los rasgos faciales se acentúan con la edad, los ojos parecen más hundidos y la barbilla más prominente. En la mayoría de los casos se mantiene una apariencia juvenil.

Disminuye la hiperactividad y algunos casos muestran resistencia a caminar necesitando motivación adicional para participar en actividades físicas. El tono muscular en las extremidades es alto y suele llevar a la aparición de contracturas.

No suelen presentar problemas graves de salud general. Los más frecuentes son la escoliosis, el reflujo esofágico y las convulsiones. No es raro que ganen peso con la edad.

**La escoliosis** suele estar presente desde la infancia aunque se agrava por el crecimiento rápido durante la adolescencia. Aproximadamente el 50% de los adultos tienen problemas de escoliosis. Es necesario controlar pecho y corazón en casos de escoliosis grave.

**El reflujo** es común en los niños con SA. Parece mejorar con la edad, pero en los adultos puede ser de nuevo un problema importante. El rechazo a los alimentos o los problemas de conducta durante la comida pueden indicar la presencia de reflujo. Generalmente se puede tratar con medicación antirreflujo.

**Las convulsiones** cambian a lo largo de la vida. Las convulsiones son más problemática en la infancia y después mejoran. Los adultos pueden tener algunas convulsiones pero generalmente son más suaves y menos frecuentes.

### **Fenotipo cognitivo y conductual**

La comunicación suele mejorar debido a la disminución de la hiperactividad y al aumento del tiempo de atención. El lenguaje verbal no se desarrolla o se limita a unas pocas palabras pero en algunos casos pueden mejorar la comunicación usando signos o imágenes.

En relación al comportamiento las características de felicidad y sociabilidad persisten. La movilidad se reduce, la ataxia es más marcada y por lo general disminuye la hiperactividad. Los problemas de sueño se limitan y duermen más horas. Las

conductas de mordisquear se mantienen en el tiempo y siguen sintiéndose muy atraídos por el agua.

Los adultos continúan necesitando supervisión y soporte para realizar la mayoría de tareas relacionadas con la vida diaria. La mayoría son capaces de andar, comer por si solos y controlar esfínter diurno. Algunos pueden colaborar en tareas domésticas básicas y llegar a vestirse solos con prendas sencillas. Generalmente necesitaran supervisión para su propia seguridad.

## **TERCERA SESIÓN: Genética del Síndrome de Angelman**

- 12.30 h – 12.50 h    **Técnicas diagnósticas**  
M. Viñas  
Genética Laboratorio. UDIAT, Corporació Sanitària Parc Taulí/  
Departamento de Biología Celular, de Fisiología y de  
Inmunología, UAB
- 12.50 h – 13.15 h    **Que deben decir los informes, consejo genético**  
M. Guitart  
Genética Laboratorio. UDIAT, Corporació Sanitària Parc Taulí.  
Profesora asociada del departamento de Medicina de la UAB

## **Técnicas diagnósticas**

Sra. Marina Viñas

Genética Laboratorio. UDIAT-cd, Corporació Sanitària Parc Taulí/ Departamento de Biología Celular, de Fisiología y de Inmunología, UAB

El Síndrome de Angelman (SA) es una enfermedad del neurodesarrollo causada por la falta de expresión del gen *UBE3A*. Este gen se localiza en la región cromosómica 15q11q13 y se encuentra regulado por el fenómeno de impronta genómica, un sistema de regulación de la expresión génica en función del origen parental. Los genes regulados por impronta genómica suelen encontrarse agrupados bajo el control de una única región, denominada centro regulador de la impronta. En individuos sanos, el gen *UBE3A* sólo se expresa en la copia materna mientras que en los individuos con SA existe un error en la expresión del gen. Este error puede producirse por distintos mecanismos: una deleción, una disomía uniparental paterna, un defecto de la impronta o mutaciones puntuales en el gen *UBE3A*. Debido a que hay diferencias fenotípicas en función de la causa genética y cierta variación en el riesgo de recurrencia para la descendencia, es necesario realizar un estudio molecular que permita determinar la etiología.

Actualmente existe un protocolo para el diagnóstico del SA aprobado por la red europea de calidad en genética humana (EMQN). El método más sensible para el diagnóstico del SA es el estudio del patrón de metilación del gen *SNURF-SNRPN*, que se obtiene mediante técnicas moleculares que permiten diferenciar la copia materna de la paterna. Una vez comprobado que hay solo copia de origen paterno, es preciso aplicar otras técnicas moleculares complementarias para diferenciar la deleción, la disomía uniparental y el defecto de impronta. Aproximadamente el 10% de los pacientes con SA presentan mutaciones en el gen *UBE3A*, sin afectación del patrón de metilación. En caso de presentar una clínica sugestiva de SA y un estudio del patrón de metilación normal, es preciso realizar un estudio molecular del gen *UBE3A*.

### Técnicas de laboratorio

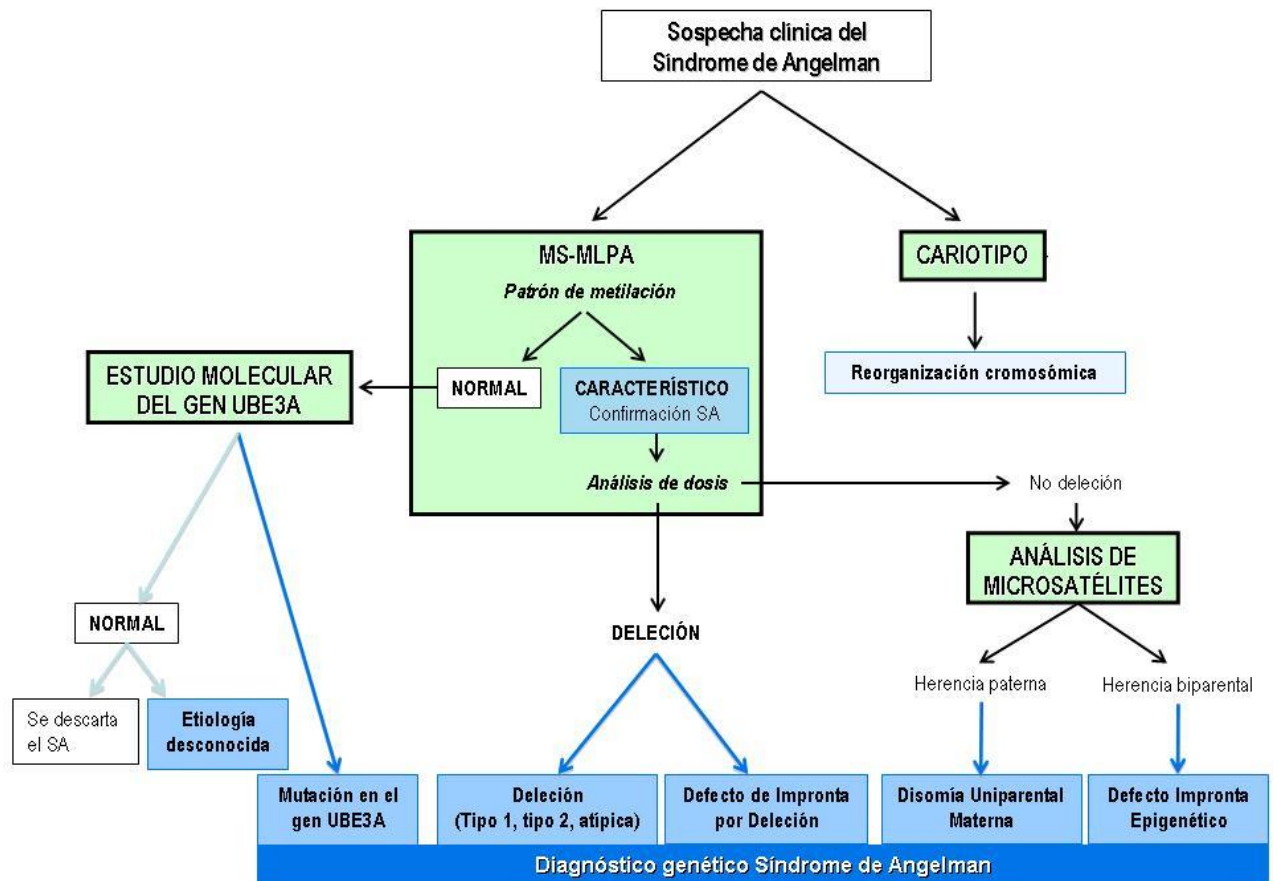
**MS-MLPA** (*multiplex ligation dependent probe amplification* específica de metilación): permite identificar el patrón de metilación de la región 15q11q13. En condiciones normales, la copia materna se encuentra metilada mientras que la copia paterna no está metilada. El patrón característico del Síndrome de Angelman es la falta de la copia metilada (copia materna). Además de identificar el patrón de metilación, esta técnica detecta cambios de dosis, y ello permite diagnosticar los casos causados por

delección. Se utiliza el kit comercial ME028 de *MRC-Holland* que incluye 46 sondas para determinar el número de copias, 32 sondas específicas para secuencias de dentro y cerca de la región 15q11q13 y 14 sondas control específicas para secuencias fuera de la región crítica. El análisis de la dosis permite detectar las dos deleciones más frecuentes, tipo I y tipo II, pero también puede identificar deleciones atípicas de mayor o menor tamaño. Esta técnica también identifica aquellas deleciones que afectan sólo a la región reguladora del centro de impronta, por lo que pueden diagnosticarse los casos de SA causados por defecto de impronta.

**Análisis de microsatélites:** los microsatélites son segmentos de ADN repetitivos de tamaño variable en la población general que se utilizan como marcadores moleculares. Este análisis consiste en amplificar ocho microsatélites localizados en el cromosoma 15 en paciente y progenitores, cinco de ellos se localizan en la región crítica y tres fuera de ella. Comparando el tamaño de estos microsatélites del paciente con sus progenitores se determina la herencia de los dos cromosomas.

**Estudio molecular del gen UBE3A:** secuenciación directa de los exones codificantes del gen UBE3A.

El algoritmo diagnóstico del síndrome de Angelman que se utiliza en el laboratorio de la CSPT es el siguiente.



## **Que deben decir los informes, consejo genético**

Dra. Miriam Guitart

Genética Laboratorio. UDIAT-Centre Diagnòstic. Corporació Sanitària Parc Taulí.

Profesora asociada del departamento de Medicina de la UAB

El informe genético tiene que ser claro, conciso y comprensible. Deben constar distintos apartados: motivo del estudio, metodología, resultados y conclusión (interpretación de los resultados). En la metodología se debe informar de todos los tests que se han llevado a cabo, y es aconsejable que este incluido el test de metilación para demostrar que hay una alteración de la impronta en la región cromosómica 15q11-q13 y que ésta tiene un origen materno para llegar al diagnóstico de Angelman. Si este resultado fuese normal es imprescindible un análisis específico del gen *UBE3A*. En el apartado de resultados se debe mostrar para cada una de las pruebas el resultado específico obtenido. En la conclusión es fundamental que se concrete si los resultados son concluyentes para confirmar el diagnóstico de síndrome de Angelman, y en ese caso el mecanismo que lo causa, es decir una delección (tipo I o II), una disomía uniparental paterna, un defecto de impronta o bien una mutación en el gen *UBE3A*. Cuando no se encuentre ninguna alteración se debe mencionar que en un 10-15% de los pacientes con un diagnóstico clínico de síndrome de Angelman aún se desconoce la causa molecular. El laboratorio que lleve a cabo los test genéticos es un prerrequisito que este suscrito a un control de calidad externo.

El riesgo de recurrencia de tener otro hijo afectado con síndrome de Angelman será distinto según sea la alteración que ha tenido lugar. Para la delección (tipo I y II), la disomía uniparental y el defecto de impronta epigenético el riesgo de recurrencia es muy bajo, inferior al 1%. Cuando el defecto de impronta es por delección o hay una mutación en el gen *UBE3A* es necesario realizar un estudio de la madre para determinar si dicha alteración ha sido heredada, en esta situación el riesgo sería del 50%. Para las hermanas de la madre si fuesen portadoras también existiría el mismo riesgo para la descendencia y para los hermanos, estos podrían transmitir la alteración a la descendencia en estado de portador sano. Es posible ofrecer un diagnóstico prenatal que según sea la alteración se realizará mediante el test de metilación o bien a través de un análisis de la mutación específica en el gen *UBE3A*, en una muestra de ADN procedente de vellosidad corial (12-13 semanas de gestación) o bien de líquido amniótico (a partir de la 14 semana de gestación).

## Bibliografía

- Practice guidelines for the molecular analysis of Prader-Willi and Angelman Syndromes. Ramsden SC, Clayton-Smith J, Birch R, Buiting K: *BMC Med Genet* 2010; 11: 11–70
- Recommendations for reporting results of diagnostic genetic testing. M Claustres, V Koz'ich, E Dequeker, B Fowler, J Y Hehir-Kwa, K Miller, C Oosterwijk, B Peterlin, C van Ravenswaaij-Arts, U Zimmermann, O Zuffardi, R J Hastings and D E Barton, on behalf of the ESHG Quality committee. *European Journal of Human Genetics* (2014) 22, 160–170.
- Clinical utility gene card for: Angelman Syndrome. K Buiting, J Clayton-Smith, D J Driscoll, G Gillessen-Kaesbach, D Kanber, E Schwinger, C Williams, B Horsthemke. *European Journal of Human Genetics* advance online publication 4 June 2014; doi: 10.1038/ejhg.2014.93.



## CUARTA SESIÓN: Proyectos investigación

- 13.50 h - 14 h      **Síndrome de Angelman: identificación de nuevas alteraciones genéticas mediante secuenciación del exoma y descripción de perfiles conductuales**  
N. Baena  
Genética Laboratorio. UDIAT, Corporació Sanitària Parc Taulí
- 14 h – 14.10 h      **Manifestaciones clínicas en la infancia temprana, correlación genotipo-fenotipo**  
M. Arasanz  
Máster asesoramiento genético. UPF
- 14.10 h – 14.20 h      **Alteraciones del sueño, asociación con otras manifestaciones clínicas. Correlación genotipo-fenotipo**  
L. Plans  
Psiquiatría. ALTHAIA, Xarxa Assistencial Universitària de Manresa

## **Síndrome de Angelman: identificación de nuevas alteraciones genéticas mediante secuenciación del exoma y descripción de perfiles conductuales**

Dra. Neus Baena

Genética Laboratorio. UDIAT, Corporació Sanitària Parc Taulí

El síndrome de Angelman (SA) es una enfermedad neurogenética causada mayoritariamente por deleciones o mutaciones del gen *UBE3A* en el alelo materno.

El desarrollo neuronal en pacientes SA se ve gravemente comprometido por el déficit de proteína E6-AP (E6-Associated Protein) codificada por *UBE3A* en neuronas del hipocampo, células de Purkinje y neuronas corticales. Existe un grupo de pacientes (10-15%) que presentando un fenotipo clásico de SA aún no se conocen las bases moleculares. Se ha propuesto que la causa genética pueda ser debida a anomalías en proteínas diana de E6-AP que no serían reconocidas para ser degradadas y por tanto podrían acumularse y generar el fenotipo SA

Actualmente, las variantes en número de copias y mutaciones puntuales del genoma responsable de la variabilidad interindividual pueden ser analizadas mediante la tecnología de secuenciación de nueva generación (NGS). Los estudios de secuenciación exónica han revelado genes causales de algunos síndromes mendelianos del neurodesarrollo hasta ahora con una etiología genética desconocida.

El objetivo principal de este proyecto es avanzar en el conocimiento de la etiopatogenia del fenotipo SA sin diagnóstico molecular.

- Evaluar las deleciones exónicas del gen *UBE3A* mediante la técnica *Multiplex Ligation probe-dependent amplification* (MLPA).
- Identificar un nuevo gen/genes mediante el estudio del exoma por NGS que puedan ser responsables del fenotipo SA en individuos con un diagnóstico molecular normal en el test de metilación del locus SNURF-SNRPN y en la secuenciación del gen *UBE3A*.
- Describir las redes de conexión molecular entre los nuevos gen/genes candidatos involucrados en el SA mediante el análisis de interacción génica.
- Definir el perfil neurocognitivo y de habilidades adaptativas en los pacientes con una mutación en un nuevo gen candidato y determinar si hay diferencias con el grupo de pacientes sin diagnóstico molecular y con el grupo de mutación en *UBE3A*.

Este proyecto es una excelente oportunidad para examinar exhaustivamente desde el punto de vista genético y clínico nuestra serie de pacientes con fenotipo SA sin diagnóstico molecular y dilucidar nuevos defectos genéticos que nos ayuden a esclarecer aspectos genotípicos, fenotípicos y clínicos hasta el momento aún poco definidos. Todo ello permitirá avanzar en el conocimiento de la etiopatogenia del SA identificando nuevas dianas genómicas para la mejora del diagnóstico, pronóstico y tratamiento.

## **Manifestaciones clínicas del síndrome de Angelman en la infancia temprana, correlación genotipo fenotipo**

M. Arasanz

Máster asesoramiento genético. UPF

Actualmente, se sabe que la prevalencia de algunas de las manifestaciones clínicas del síndrome de Angelman depende de la etiología molecular. Se ha visto que los pacientes con una delección generalmente presentan un fenotipo más clásico y severo que los pacientes con otras causas moleculares. A continuación vendrían los pacientes con etiología desconocida, los pacientes con mutaciones en el gen UBE3A y, finalmente, los individuos con disomía uniparental (UPD) o mutaciones en el centro de impronta (IC) que son los que tienden a presentar el fenotipo más leve.

Aquellos parámetros en los que, hasta la fecha, se han encontrado diferencias estadísticamente significativas son: parámetros de crecimiento, parámetros de neurodesarrollo, grado de pigmentación y convulsiones (a nivel de la edad de inicio, la severidad y la frecuencia).

Conocer más acerca de esta correlación genotipo-fenotipo puede permitir establecer un pronóstico y un seguimiento más específicos y personalizados para cada niño diagnosticado con el síndrome de Angelman.

El primer objetivo de este proyecto es obtener información acerca de las manifestaciones clínicas del síndrome de Angelman en la infancia temprana (incluyendo niños de 0 a 8 años). Conocer más acerca de cuáles son las primeras manifestaciones detectables en los recién nacidos puede contribuir a adelantar la edad de diagnóstico y a mejorar la intervención temprana en estos niños.

El segundo objetivo es analizar los datos obtenidos para ver si existe alguna relación entre las manifestaciones clínicas y cada una de las causas genéticas de la enfermedad: delección, DUP, mutación en IC o mutación en UBE3A. Es decir, estudiar si existen diferencias en las características presentadas por los niños según cuál sea la causa genética.

La recogida de datos se va a basar en un cuestionario y, en aquellos casos en los que sea posible, en una entrevista presencial o telefónica. El cuestionario va a recoger información acerca del resultado del estudio genético, datos clínicos del periodo

neonatal/lactante, características físicas, manifestaciones neurológicas y cognitivas y fenotipo conductual. Las entrevistas van a seguir el guión del cuestionario.

El propósito general del proyecto es conocer más acerca del síndrome de Angelman, para poder aplicar los conocimientos a nivel del diagnóstico y del asesoramiento genético.

### **Bibliografía**

Bird LM. 2014. Angelman syndrome: review of clinical and molecular aspects. *Appl Clin Genet* 7: 93-104.

Mertz LGB, Thaulov P, Trillingsgaard A, et al. 2014. Neurodevelopmental outcome in Angelman syndrome: genotype-phenotype correlations. *Res Dev Disabil* 35: 1742-7.

Tan WH, Bacino CA, Skinner SA, et al. 2011. Angelman syndrome: Mutations influence features in early childhood. *Am J Med Genet A* 155A: 81-90.

Lossie AC, Whitney MM, Amidon D, et al. 2001. Distinct phenotypes distinguish the molecular classes of Angelman syndrome. *J Med Genet* 38: 834-45.

Valente KD, Castro M, Koiffmann CP, et al. 2013. Angelman syndrome caused by deletion: a genotype-phenotype correlation determined by breakpoint. *Epilep Res* 105: 234-9.

## **Alteraciones del sueño, asociación con otras manifestaciones clínicas.**

### **Correlación genotipo-fenotipo**

L. Plans

Psiquiatría. ALTHAIA, Xarxa Assistencial Universitària de Manresa

Harry Angelman (1965), fue el primero en describir este síndrome, a través de la descripción de tres niños, a quienes se refería como “niños títere”, debido a su posición inusual de los brazos y a sus movimientos espasmódicos. Además de los movimientos característicos, Angelman anotó la presencia de discapacidad intelectual severa, ausencia de habla y ataques de risa inapropiados.

Los trastornos del sueño son una característica común en el síndrome de Angelman, por lo que están incluidos en los criterios diagnósticos como ciclos anormales de sueño-vigilia y una disminución de la necesidad de dormir. Su prevalencia oscila entre el 20 y el 80% de los casos. Aunque algunos estudios, se ha descrito incluso superior (90%). La amplia variación en la prevalencia podría estar relacionada con las discrepancias en consideración al trastorno del sueño.

A pesar de ello, hasta la fecha, no se ha encontrado suficiente evidencia en la asociación entre los trastornos del sueño y el subtipo molecular.

Similar a otros trastornos del neurodesarrollo, la etiología del insomnio es más probable que sea multifactorial. En la literatura existen varios estudios que muestran evidencia sobre la relación entre el GABA y el síndrome de Angelman. Por lo que se ha hecho la hipótesis de que una alteración en la neurotransmisión mediante el GABA, genera una disfunción tálamo-cortical, que podría estar implicada en la alteración de los patrones del sueño en el síndrome de Angelman.

Podemos encontrar cualquier tipo de alteración del sueño; anormalidades en el ciclo-sueño-vigilia, disminución necesidad de dormir, despertares nocturnos, despertar matutino precoz. En general, el tiempo total de sueño está disminuido en los niños con una media de 5-6 h/24h pero se ha observado que las horas totales de sueño aumentan en la adolescencia y en la adultez. Esta reducción de las horas de sueño podría estar relacionada con los frecuentes despertares nocturnos, que estos también se ha visto que mejoran con la edad.

En relación a la actividad muscular durante el sueño, el inicio del mismo puede ir acompañado de mioclonias hípnicas que son pequeñas sacudidas o contracciones musculares breves. A pesar de que no son específicas de este síndrome, pueden dificultar la conciliación del sueño en estos pacientes. También se han descrito el balanceo, los rodamientos y los golpes en la cabeza, los cuales ocasionalmente son dramáticos en intensidad y en ruido, pero generalmente no provocan lesiones graves, las cuales se pueden prevenir con medidas protectoras simples.

Dentro del grupo de las parasomnias, las más comunes son el bruxismo, los terrores nocturnos y el sonambulismo, las cuales generalmente no necesitan tratamiento más que conductas preventivas

Hasta la fecha, no existe suficiente evidencia sobre la relación entre los trastornos del sueño y la epilepsia, ya que aún no se ha descrito si las convulsiones más severas provocan más alteraciones del sueño o si unos patrones pobres de sueño exacerban la epilepsia.

No hay que olvidar el gran impacto que tiene sobre la familia y sus cuidadores. Se ha detectado que estos trastornos generan una alteración en la calidad del sueño de los mismos, un aumento del estrés familiar, de la fatiga y de la irritabilidad, así como también, un empeoramiento de las funciones sociales.

En relación al tratamiento, la terapia de la conducta es actualmente el tratamiento de primera línea en alteraciones del sueño en pediatría. Los padres actúan de agentes activos del cambio y son entrenados para aplicar los hábitos saludables del sueño a sus hijos. Se les enseña y ayuda a crear un ambiente compatible con el sueño, a ajustar y a regular los horarios y en el manejo de las interacciones entre padre e hijos para reforzar las conductas apropiadas y promover la conciliación del sueño de forma independiente.

A pesar de ello, a veces se requiere la utilización de fármacos sedativos e hipnóticos. Pero cada vez existe más evidencia que los trastornos del sueño crónicos en personas con discapacidad intelectual es debido a un trastorno del ritmo circadiano. Por lo que se ha visto que la melatonina puede ser eficaz, mostrándose en diversos estudios unos resultados positivos.