

Síndrome de Angelman: reporte de un caso

Angelman Syndrome: A case report

Julio Cabrera Pérez¹

Cómo citar: Cabrera Pérez J. Síndrome de Angelman: reporte de un caso. ADOPA. 2023;1(1):47-58.
Disponible en: <https://adopa.pediatriadominicana.org/index.php/adopa/article/view/4>

Resumen

Introducción: las manifestaciones clínicas más sobresalientes del síndrome de Angelman comprenden un retraso severo en el desarrollo psicomotor, ausencia de lenguaje verbal, convulsiones frecuentes, expresión permanente de rostro feliz con una sonrisa no motivada y marcha tambaleante, y dismorfia craneofacial. Es un trastorno genético por delección del cromosoma 15 (15q11q13) en su expresión materna. En alrededor de un 10 a 15 % de los pacientes las pruebas genéticas son normales, como ocurrió en nuestro paciente. Su prevalencia se estima en 1/15000-20000 en la población general.

Objetivo: dar a conocer la existencia del Síndrome de Angelman en República Dominicana a toda la comunidad médica, especialmente a neurólogos y pediatras, como una causa importante de retraso psicomotor severo y de convulsiones.

Materiales y método: se proporciona una paciente adolescente de 16 años con unas características fenotípicas de alteraciones genéticas y evidente retraso psicomotor. Cuya expresión clínica es compatible con el síndrome de Angelman.

Conclusiones: por la asociación de retraso severo mental con un fenotipo conductual característico de expresión de felicidad, se le llegó a conocer inapropiadamente como marioneta feliz, pero la existencia de convulsiones nos debe hacer pensar en el síndrome de Angelman.

Palabras clave: síndrome de Angelman; retraso psicomotor; epilepsia; delección cromosoma 15.

¹ Exjefe de Enseñanza. Exjefe Departamento de Clínica Hospital Infantil Regional Universitario Dr. Arturo Grullón. Santiago de Los Caballeros, República Dominicana.
ORCID: 0000-0003-3235-5976 • Email: julioped79@hotmail.com

Abstract

Introduction: the most salient clinical manifestations of Angelman syndrome include a severe delay in psychomotor development, absence of verbal language, frequent seizures, permanent expression of happy face with an unmotivated smile and wobbly gait, and craniofacial dysmorphism. It is a genetic disorder due to deletion of chromosome 15 (15q11q13) in its maternal expression. In about 10 to 15 % of patients, genetic testing is normal, as it was in our patient. Its prevalence is estimated at 1/15000-20000 in the general population.

Objective: To make the existence of Angelman Syndrome known in our country to the entire medical community, especially neurologists and paediatricians. As an important cause of severe psychomotor retardation and seizures.

Materials and method: a 16-year-old adolescent patient with phenotypic characteristics of genetic alterations and evident psychomotor retardation is provided. Whose clinical expression is compatible with Angelman Syndrome.

Conclusions: the association of severe mental retardation with a characteristic behavioral phenotype of happiness expression, which is why it became inappropriately known as a happy puppet and the existence of seizures should make us think of Angelman syndrome.

Keywords: Angelman syndrome; psychomotor retardation; epilepsy; chromosome 15 deletion.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Angelman (SA) es un trastorno neurogenético presente en aproximadamente 1/15,000 1/20,000 individuos. Se desconoce la incidencia exacta del SA, los estudios reflejan más la prevalencia que la incidencia.¹⁻³ La primera descripción clínica la hizo el Dr. Harry Angelman en 1965, un pediatra inglés, de tres niños con retraso mental grave, ataxia, risa excesiva, convulsiones.⁴ SA es causado por expresión ausente del gen UBE3A de impronta materna.⁵⁻⁹ Las características incluyen retrasos en el desarrollo, especialmente en la expresividad del lenguaje, un comportamiento feliz distintivo, convulsiones, déficits motores gruesos y finos, temblores, trastornos del sueño, problemas gastrointestinales, conducta estereotipada, ansiedad, e hipercinesia.^{10, 11}

En 1995 se establecieron por consenso los criterios de diagnóstico del síndrome de Angelman¹⁰ y una década después fueron revisados.¹¹ Dichos criterios son válidos para los cuatro mecanismos genéticos que producen el síndrome de Angelman. Hay cuatro mecanismos moleculares reconocidos: (a) eliminación de 15q11.2q13 materno (70-75 %); (b) mutación del gen UBE3A materno (15 %) con un 50 % de recurrencia riesgo si se hereda por vía materna; raramente (c) disomía uniparental paterna (UPD, 5-7 %); y (d) defecto de impronta (Imp D, 5-7 %).

Hay un grupo de pacientes que no se encuentra ninguna base genética.¹¹

El recién nacido es un niño normal y alrededor del sexto mes puede observarse un retraso en el desarrollo psicomotor. La sintomatología típica no aparece hasta después del primer año.

Todos los pacientes presentan: historia prenatal y neonatal normal, perímetro craneal normal al nacer sin defectos malformativos mayores. Estudios metabólicos, hematológicos y bioquímicos normales. No anomalías estructurales del SNC en estudios de neuroimagen como TAC y resonancia magnética, aunque pueden observarse ligeras atrofas corticales o desmielinización.

Alteraciones de desarrollo y físicos¹¹

Se encuentran en 100 % de los casos:

- Retraso en el desarrollo, funcionalmente severo.
- Alteración de movimientos o de equilibrio, generalmente ataxia en el caminar y/o movimientos temblorosos de los miembros. El temblor en los movimientos puede ser leve. Puede no parecer realmente ataxia, pero suele ser un caminar vacilante, inestable, errático o con movimientos rápidos y torpes.
- Peculiaridad en el comportamiento: cualquier combinación de risa/sonrisa frecuente, personalidad afable y sonriente, personalidad fácilmente excitable, a menudo con sus manos en alto, revoloteando o haciendo suaves movimientos.
- Conducta hiperactiva.
- Problemas de habla: ausencia del habla, o un uso mínimo de palabras. Mayor habilidad en la comunicación receptiva (comprensión) más que en la verbal.

Frecuente (más del 80 %):

- Retraso en el crecimiento de la circunferencia de la cabeza, que resulta en microcefalia: 2 desvíos estándar (DS) 3 del Perímetro Cefálico normal a los 2 años de edad. La microcefalia es más pronunciada en aquellos con deleciones del cromosoma 15q11.2-q13.
- Convulsiones que comienzan habitualmente antes de los 3 años de edad. La gravedad de las convulsiones disminuye con la edad, pero persisten durante la edad adulta.
- Electroencefalogramas anormales, con un patrón característico, como se detalla en el texto. Las anomalías del EEG⁴ pueden observarse en los primeros dos años de vida y pueden preceder las características clínicas, motivo por el cual a menudo no se correlacionan con los episodios clínicos de convulsiones.

Asociados (20-80 %):

- Occipucio plano
- Hendidura occipital

- Lengua protuberante
- Sacar la lengua, problemas para chupar/tragar
- Problemas de alimentación y/o hipotonía troncal durante la infancia
- Prognatismo
- Boca ancha, dientes espaciados
- Babeo frecuente
- Masticación excesiva de objetos que muchas veces se llevan a la boca
- Estrabismo
- Piel hipopigmentada, cabello y ojos claros (en comparación con su familia) que se ve solamente en casos de deleción
- Reflejos hiperactivos en los miembros inferiores
- Brazos levantados, flexionados, especialmente cuando deambula
- Marcha con pasos amplios y tobillos pronados o posicionados en valgo
- Sensibilidad aumentada al calor
- Ciclos anormales de sueño/despertar, así como una disminución en la necesidad de dormir
- Atracción/fascinación por el agua, por objetos crujientes, tal como cierta clase de papeles o plásticos
- Conductas anormales en la alimentación
- Obesidad (en los niños mayores)
- Escoliosis
- Constipación

Presentación de caso clínico

Síndrome de Angelman

Datos generales

Fecha: 31 de enero del 2011

Información proporcionada por: la madre.

Se trata de paciente femenina de 16 años, procedente de Inoa, San José de las Matas, hija de madre de 19 años G2, P2, A0, C0. Chequeos regulares, sin antecedentes mórbidos conocidos. Parto eutócico. Peso 9 ½ libras. Apgar: 7/9. Lactancia materna: 1 mes. Ablactación: 6 meses.

Desarrollo psicomotor

Sostén de la cabeza: 8 meses. Se sentó al 1 año. Gateó al 1 año.

Caminó: 2 años y 3 meses. Primera palabra: 5 años, monosílabo (MA). Control de esfínteres anal y vesical: 15 años. Resalta la madre que se siente atraída por el agua y disfruta mucho el verla en cualquier fuente.

Antecedentes personales patológicos

Convulsiones, historia de constipación y retraso psicomotor.

Historia de la enfermedad actual

Refiere informante, que desde el nacimiento la paciente presenta retraso en el desarrollo psicomotor manifestado por retraso para sostener la cabeza, sentarse y gatear, así como imposibilidad para articular palabras. A los tres años presentó movimientos tónicos-clónicos generalizados con desviación de la mirada hacia arriba, relajación de esfínteres anal y vesical en una ocasión de duración no especificada, motivo por el cual es llevada a centro de salud privado, donde es evaluada por neurólogo del centro. Se le realiza electroencefalograma y se determina que, por la clínica, además de los estudios realizados, la misma cursa con un retraso psicomotor, por lo que es manejada de forma ambulatoria con Valpakine por un año y luego de dicho período abandona el tratamiento.

Paciente persiste con alteración de su desarrollo psicomotor y a los 14 años de edad, nueva vez presenta movimientos tónico-clónicos generalizados en dos ocasiones, de cinco minutos de duración aproximadamente, acompañado de

salivación profusa (sialorrea), desviación de la mirada hacia arriba, sin relajación de esfínteres, motivo por el cual es llevada a centro de salud público de su comunidad, donde es evaluada y manejada con diazepam y luego referida a este centro, en el que es ingresada con diagnóstico de “Convulsiones de origen a investigar”, D/C Epilepsia, D/C Tumor cerebral, Retraso psicomotor con manejo de solución mixta 0.33 %, difenilhidantoina y medidas generales. Luego del ingreso se le realizaron electrolitos y Tac de cráneo cuyo reporte fue normal; la paciente fue evaluada por el departamento de neurología, el cual consideró egresar con manejo de epival (valproato) 500 mg cada 24 horas y seguimiento por consulta; después de dicho manejo se han controlado las crisis convulsivas. En las figuras 2 y 3 se observan posiciones características de la paciente.

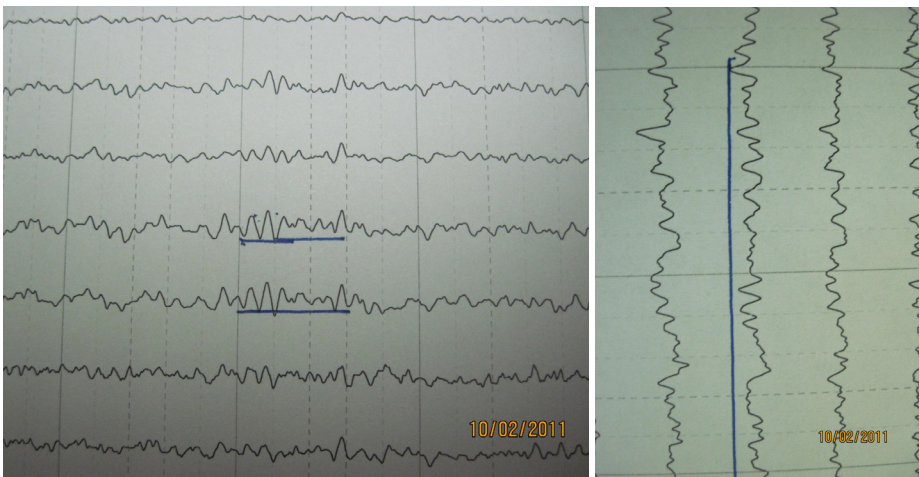


Figura 1. Electroencefalograma a su ingreso por la crisis convulsiva

Fue evaluada por departamento de Clínica antes de ser egresada. Al examen físico observamos una adolescente que tenía una sonrisa constante, sin ninguna motivación, y estaba en un estado permanente de felicidad, con movimientos gráciles de las manos que, involuntariamente, elevaba hacia arriba, abajo y a todos lados. Presentaba al caminar una marcha tambaleante, con sacudidas del tronco hacia delante y hacia atrás, pausados y constantes, que cesaban al poco tiempo para reiniciar nuevamente. Asimismo, evidenciaba movimientos de las comisuras bucales masticatorios hacia todos lados y protrusión de la lengua sin ninguna coordinación ni estímulo, marcha atáxica, se detenía por segundos, distraída, para iniciar nuevamente. Presentaba, además, babeos frecuentes.

Los reflejos osteotendinosos exaltados

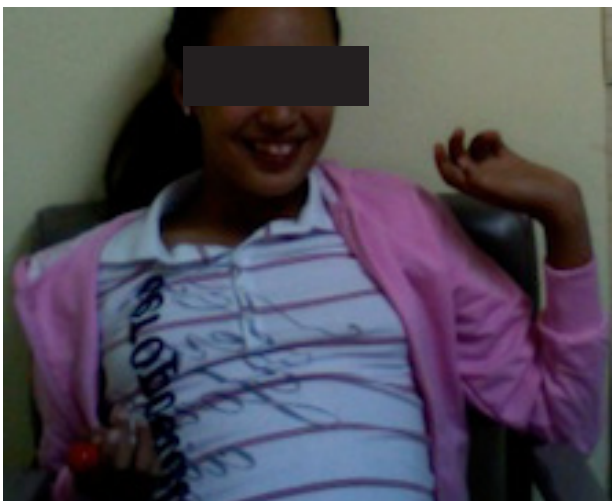


Figura 2a



Figura 2b

Figuras 2a y 2b. Posición adoptada por la paciente

Fuente: Hospital Dr. Arturo Grullón.



Figura 2c

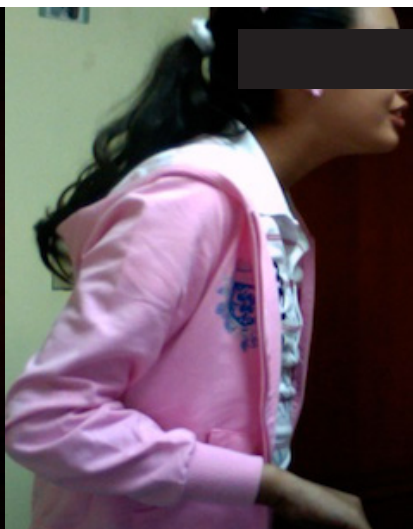


Figura 2d

Figuras 2c y 2d. Manos en posición de candelabro y sonrisa no motivada permanente. Dismorfismo facial

Fuente: Hospital Dr. Arturo Grullón.

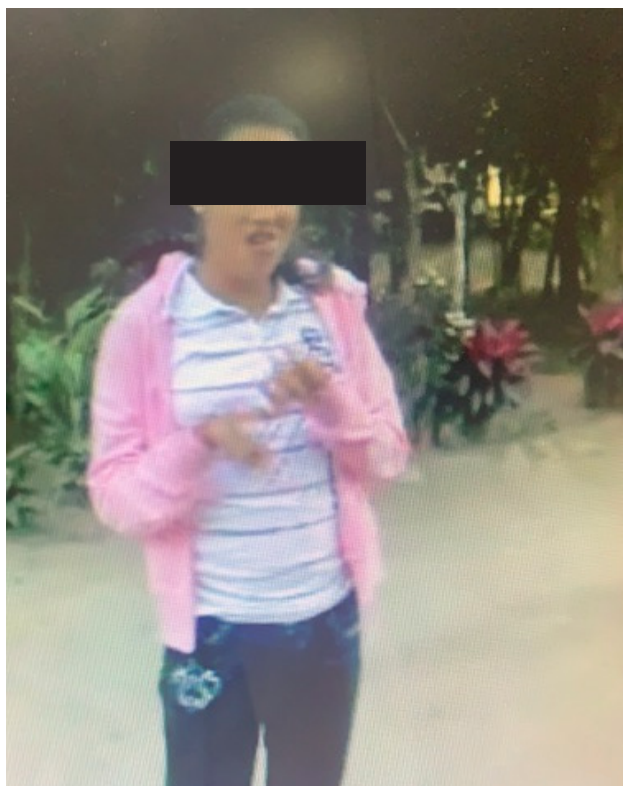


Figura 3. Movimientos masticatorios

Fuente: Hospital Dr. Arturo Grullón.

El diagnóstico de síndrome de Angelman fue considerado. El diagnóstico diferencial incluye:

- **Síndrome de Mowat-Wilson:** enfermedad de Hirschsprung, ausencia de cuerpo calloso, retraso del crecimiento y desarrollo motor, anomalías genitourinarias, anomalías cardíacas, delección o mutación 2q22 del gen ZFHX1B.
- **Síndrome de Christianson:** trastorno ligado al sexo, gen afectado SLC9A6 en Xq24-q27, patrón EEG de frecuencia muy rápida, no pueden caminar después de 10 años.
- **Deficiencia de Adenilsuccinato liasa:** herencia autosómica recesiva, acumulación de succinilpurinas, apariencia feliz, hipotonía, epilepsia, ataxia, retraso psicomotor.

- **Síndrome de Pitt-Hopkins:** mutación de gen TFC4, trastorno de hiperventilación y apneas, retraso psicomotor, dimorfismo facial característico, apariencia feliz, microcefalia.
- **Síndrome de Rett:** trastorno ligado al cromosoma X dominante en Xq28, gen MECP2, trastorno progresivo de retraso psicomotor, pérdidas de habilidades aprendidas, epilepsia, trastorno del habla.

Se realizó una prueba genética de FISH, reportándose normal sin evidencia de deleciones cromosómicas.

Discusión

El diagnóstico de la EA clásica suele ser hecho entre 1 y 2 años de edad, a menudo más tarde con presentación no clásica.³ Nuestro paciente tuvo un retraso en el desarrollo psicomotor severo desde su primer año de vida y debutó con una convulsión a los tres años, tal como se ha reportado en la literatura en los pacientes registrados con esta enfermedad, pero lamentablemente se tardó 16 años en hacerse el diagnóstico, a pesar de reunir los criterios clínicos para ser considerado el SA.

Creemos que el retraso severo en el desarrollo, la ausencia del lenguaje, la ataxia y los temblores y la conducta de felicidad con su sonrisa permanente, que está en el 100 % de los casos, así como en el 80 % de los casos dimorfismo facial, tal como se ha descrito, crisis convulsivas a partir de los 3 años de edad y el electroencefalograma de ondas de gran amplitud y polipuntas, las manos en posición prona y supina, en forma de marioneta o candelabro, el cuerpo hacia delante y hacia abajo, que denota una sacudida como se ve en figura 2, unida al lenguaje no verbal, que siempre tiene, y la marcha tambaleante y apraxia, no deja ninguna duda de que se trata de un SA. Posee además los hallazgos clínicos que se encuentran entre 20 y 80 % de los casos tales como problemas de succión, babeo frecuente, conducta masticatoria, marcha característica y fascinación por el agua.

No se realizaron otras pruebas genéticas, debido a la carencia de las mismas en esa época. Solo un en 15 %, aproximadamente, de los pacientes no se encuentra alteración genética. Creemos que reúne todos los requisitos para ser considerada como un de síndrome de Angelman.

Entre las limitaciones de nuestra presentación, está el no haberle realizado otras pruebas genéticas que pudieran detectar una mutación del gen UBE3A y así poder decir con mayor nivel de certeza que se trata de un síndrome de Angelman sin hallazgos genéticos. No podemos hacer comentarios sobre la evolución de la paciente, ya que perdimos el contacto con esta por razones migratorias. El pronóstico es malo, pues, aunque tienen un promedio de vida muy parecido a la población general, nunca logran mejorar la expresión verbal ni su retraso mental. Viven con grandes limitaciones funcionales y muy pobre calidad de vida, tanto para los que padecen la enfermedad como para los familiares, siendo una gran carga económica. El tratamiento es sintomático y no existe un tratamiento estándar al momento. Quizás en el futuro un tratamiento orientado hacia la etiología pudiera significar una mejoría de las manifestaciones del espectro clínico.

Conclusiones

Nuestro paciente reúne las características clínicas señaladas de este síndrome, como hemos podido constatar en la literatura publicada al respecto. Solo nos queda preguntarnos ¿cuántos casos de síndrome de Angelman se encuentran en nuestros centros de salud, en las consultas de neurología y pediatría y en las clínicas de epilepsia que corresponden a esta enfermedad?

Bibliografía

1. Steffenburg S, Gillberg CL, Steffenburg U, Kyllerman M. Autism in Angelman syndrome: A population based study. *Pediatric Neurology*, 1996;14(2):131-6.
2. Petersen MB. Clinical, cytogenetic, and molecular diagnosis of Angelman syndrome: estimated prevalence rate in a Danish county. *Am J Med Genet*, 1995;60(3):261-2.
3. Buckley RH, Dinno N, Weber P. Angelman syndrome: are the estimates too low? *Am J Med Genet*, 1998;80(4):385-90.
4. Angelman H. 'Puppet' Children A report of three cases. *Dev Med Child Neurol*, 1965;7:681-2.
5. Kishino T, Lalande M, Wagstaff J. UBE3A/E6-AP mutations cause Angelman syndrome. *Nat Genet* 1997;15(1):70-3.

6. Matsuura T, Sutcliffe JS, Fang P, Galjaard RJ, Jiang YH, Benton CS, et al. De novo truncating mutations in E6-AP ubiquitin-protein ligase gene (UBE3A) in Angelman syndrome. *Nat Genet.* 1997;15(1):74-7.
7. Buiting K, Williams C, Horsthemke B. Angelman syndrome - insights into a rare neurogenetic disorder. *Nat Rev Neurol.* 2016;12(10):584-93.
8. Bird LM. Angelman syndrome: review of clinical and molecular aspects. *Appl Clin Genet.* 2014;7:93-104.
9. Clayton-Smith J, Laan L. Angelman syndrome: a review of the clinical and genetic aspects. *J Med Genet.* 2003;40(2):87-95.
10. Williams CA, Angelman H, Clayton-Smith J, Driscoll DJ, Hendrickson JE, Knoll JH, Magenis RE, Schinzel A, Wagstaff J, Whidden EM, et al. Williams CA, et al. Angelman syndrome: Consensus for Diagnostic Criteria. *Am J Med Genet.* 1995;56(2):237-8.
11. Wheeler AC, Sacco P, Cabo R. Unmet clinical needs and burden in Angelman syndrome: a review of the literature. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):164. doi: 10.1186/s13023-017-0716-z.