

Crisis epilépticas en el síndrome de Angelman

B. Muñoz-Cabello, M. Rufo-Campos, M. Madruga-Garrido, B. Blanco-Martínez,
L. Ruiz-Del Portal, R. Candau Fernández-Mensaque

CRISIS EPILÉPTICAS EN EL SÍNDROME DE ANGELMAN

Resumen. Introducción. El síndrome de Angelman (SA) es un trastorno de base genética heterogénea caracterizado por retraso mental grave, ausencia del lenguaje, ataxia, dismorfia craneofacial y un fenotipo conductual característico. Pacientes y métodos. Se analizan 12 pacientes diagnosticados de SA y epilepsia, con una edad media de 10,9 años. El estudio se centra en las características de la epilepsia y trata de correlacionar los hallazgos con el genotipo de la enfermedad. Resultados. Todos presentaron crisis generalizadas de inicio precoz y, salvo uno, crisis polimorfas. Ocho de ellos presentaron también crisis focales. Todos los pacientes mostraban alteraciones electroencefalográficas antes de los dos años. Aunque no hay alteraciones patognomónicas en el electroencefalograma (EEG), su conocimiento en el SA puede ser un importante elemento de valoración para el diagnóstico precoz de esta entidad. En nuestra serie, todos los pacientes con delección 15q11-13 presentaron el EEG típico de la enfermedad. El fármaco antiepiléptico más usado y más eficaz fue el ácido valproico (utilizado en todos los pacientes), seguido de lamotrigina y clobazam. En algún paciente se ensayaron hasta 10 fármacos antiepilépticos. La epilepsia suele ser de inicio muy precoz, e incluso precede al diagnóstico de SA en la mayoría de los casos, por lo que las crisis epilépticas pueden ser un elemento importante para llegar a un diagnóstico precoz. Es fundamental la adecuada tipificación de dichas crisis. Conclusión. El SA debe considerarse como diagnóstico diferencial en aquellos niños que presenten una epilepsia precoz y grave, en unión de un retraso psicomotor, con importante afectación de la marcha y el lenguaje. Este diagnóstico está apoyado por los hallazgos típicos en el EEG. [REV NEUROL 2008; 47: 113-8]

Palabras clave. Epilepsia. Fármacos antiepilépticos. Síndrome de Angelman.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Angelman (SA) es un trastorno de base genética heterogénea caracterizado por retraso mental grave, ausencia del lenguaje, ataxia, dismorfia craneofacial y un fenotipo conductual característico, en el que destacan brotes de risa inmotivada, apariencia de felicidad y personalidad fácilmente excitable. Se estima en la actualidad una incidencia entre 1/10.000 y 1/40.000 [1].

Desde su primera descripción en 1965 [2], se consideró un trastorno raro de etiología desconocida (a pesar de que se sospechó un origen genético por la existencia de varios casos familiares), hasta que en 1987 Magenis et al [3] identificaron en dos pacientes afectados de SA una delección en el cromosoma 15q11-13. Trabajos posteriores han demostrado que el SA puede producirse por varios mecanismos genéticos en dicha región cromosómica [4-7]. La expresión de 15q11-q13 es distinta en el alelo paterno y en el materno, debido al mecanismo de impronta genómica, por lo que, según deje de expresarse uno u otro, aparece el síndrome de Prader-Willi o el SA.

El SA viene determinado por una falta de expresión del gen *UBE3A* materno [4], ubicado en el segmento 15q11-q13. La pérdida física o funcional puede tener cinco orígenes distintos: delección intersticial del cromosoma 15q11-q13 de origen materno, que se da en el 70-75% de los casos (clase I); disomía uniparental paterna del cromosoma 15, en el 3-7% (clase II); mutación del centro de impronta, en el 3% (clase III); mutación

del gen *UBE3A*, en el 10% (clase IV), y otros mecanismos, no identificados todavía, en el 10% de los pacientes (clase V).

En el año 1995, y con el objeto de unificar criterios y facilitar el reconocimiento y el diagnóstico del SA, sobre todo en los casos no familiares, se publicaron los criterios diagnósticos del SA (Tablas I y II) [8], que son aplicables para todas las clases conocidas. Estos criterios se han revisado en 2005, y se mantienen sin cambios significativos [9].

El objetivo de este trabajo es analizar los rasgos fundamentales de los enfermos afectados de SA en nuestro medio, centrándonos en las características de la epilepsia, tratando de correlacionar estos hallazgos con el genotipo de la enfermedad.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se analizaron 12 pacientes diagnosticados de SA del servicio de neuropediatría del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla, con una edad media de 10,9 años (rango: 1-21 años), ocho hombres y cuatro mujeres. Todos los pacientes cumplían los criterios clínicos del SA según el consenso de SA de 1995, y en todos ellos se confirmó el diagnóstico mediante estudio genético. Como características generales evaluamos la edad y el sexo, la historia familiar y los antecedentes perinatales. Para la evaluación del fenotipo físico y conductual se utilizaron los criterios diagnósticos del consenso de SA de 1995. El genotipo se determinó realizando análisis en linfocitos de sangre periférica, mediante hibridación *in situ* fluorescente (FISH), con la sonda LSI SNRPN localizada en la región crítica 15q11-13 en todos los casos.

Se analizaron, de forma especial, la edad de inicio de las crisis epilépticas, la semiología crítica al inicio del cuadro y a lo largo del seguimiento, la existencia de factores desencadenantes, la presentación o no de estatus epiléptico y el tipo de epilepsia de acuerdo con la clasificación internacional de epilepsias y síndromes epilépticos de la Liga Internacional Contra la Epilepsia.

Se analizaron los hallazgos obtenidos en las pruebas de neuroimagen: ecografía transfontanelar en un caso, tomografía axial computarizada (TAC) craneal en siete casos y resonancia magnética (RM) craneal con secuencias transversales T₁, dual, FLAIR, gradiente de eco T₂ y ponderada en difusión, y secuencias sagital y coronal T₂ en 10 casos. Se evaluaron las características del electroencefalograma (EEG), y se obtuvieron en todos los casos re-

Aceptado tras revisión externa: 02.07.08.

Servicio de Neurología Infantil. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla, España.

Correspondencia: Dr. Miguel Rufo Campos. Colombia, 10. E-41013 Sevilla. E-mail: miguelrufo@labra.e.telefonica.net

© 2008, REVISTA DE NEUROLOGÍA

Tabla I. Historia del desarrollo y hallazgos de laboratorio.

Historia de embarazo y nacimiento normal con perímetro cefálico también normal; ausencia de defectos importantes en el nacimiento
Evidente retraso en el desarrollo entre los 6-12 meses de edad. Retraso, pero con progresión, en el desarrollo (sin pérdida de habilidades)
Análisis metabólico, hematológico y perfiles químicos de laboratorio normales
Cerebro estructuralmente normal en resonancia magnética o tomografía computarizada; puede tener atrofia cortical leve o desmielinización

gistros intercríticos en vigilia y sueño espontáneo con electrodos de superficie en las posiciones definidas por el sistema internacional 10-20, con montaje longitudinal y transversal bipolar. La velocidad de registro fue de 10 mm/s, la sensibilidad del test fue de 100 μ V/cm, con filtro de 35 Hz. En tres casos de estado de mal no convulsivo, se obtuvieron registros de EEG críticos. No se obtuvieron registros de video-EEG. Finalmente, se analizó la evolución de las crisis epilépticas y la respuesta al tratamiento antiepiléptico.

RESULTADOS

Características generales

Las edades de los pacientes estaban comprendidas entre los 13 meses y los 21 años, con una edad media de 10,9 años. Se observó un predominio para el sexo masculino 8/4. Uno de los pacientes fue concebido mediante técnicas de reproducción asistida (inseminación artificial), y el parto y el período neonatal fueron normales. El resto de los pacientes de la serie tenía antecedentes de embarazo, parto y período neonatal normales, salvo en un caso en que se realizó cesárea urgente por sospecha de pérdida del bienestar fetal, pero en este caso el período neonatal también fue normal. El perímetro craneal al nacer estaba dentro de la normalidad en todos los pacientes. No se encontraron antecedentes familiares relevantes en ninguno de los casos.

Prevalencia y tipo de crisis epilépticas (Tabla III)

Los 12 pacientes presentaron crisis epilépticas. Todos ellos presentaron crisis generalizadas, y ocho de ellos presentaron también crisis focales. Todos estos pacientes, excepto uno, presentaron crisis polimorfas (al menos dos tipos de crisis, con frecuencia más de cinco; la media fue de 3,6 tipos diferentes de crisis). Las manifestaciones críticas que se vieron con mayor frecuencia fueron las crisis mioclónicas (9/12), seguidas de crisis focales (8/12), de las cuales 7/8 fueron crisis parciales complejas (caracterizadas por disminución del nivel de conciencia aislada en dos casos, asociada a fenómenos autonómicos en un caso y motores en el resto), y una crisis parcial simple con semiología motora, crisis clónicas (6/12), tónico-clónicas (5/12), mioclonoatónicas (4/12), atónicas (3/12), ausencias (3/12), crisis tónicas (3/12) y espasmos (1/12). En seis de los pacientes, las crisis se presentaron fundamentalmente en salvos. Dos de los 12 pacientes presentaron episodios de estatus epiléptico; en un paciente se trató de un episodio único de estatus convulsivo, y el otro caso presentó tres episodios de estatus no convulsivo.

Dos pacientes fueron diagnosticados de síndrome de West, de los cuales uno evolucionó a un síndrome de Lennox-Gastaut, y otros cuatro fueron diagnosticados inicialmente de síndrome de Lennox-Gastaut.

Comienzo de las crisis

La edad media de comienzo de las crisis fue de 28 meses (mediana 19,5 meses; rango 8 meses-11 años). Siete de los pacientes iniciaron las crisis epilépticas antes de los 2 años, y 11 antes de los 3 años. Un paciente de la serie tuvo su primera crisis epiléptica a los 11 años. En cuanto a la semiología, la primera crisis fue de tipo focal en cinco de los 12 pacientes, tres pacientes comenzaron con crisis mioclónicas, dos de ellos presentaron una crisis generalizada tónico-clónica y un paciente una crisis clónica. Dos pacientes tuvieron la primera crisis durante un proceso febril, que en uno de los casos fue una crisis febril típica y en el otro una crisis febril atípica (focal compleja). Durante el seguimiento, dos pacientes presentaron empeoramiento de las crisis durante los procesos febriles, y uno de ellos presentó un estatus epiléptico en el curso de un síndrome febril.

Tabla II. Características clínicas del síndrome de Angelman.

Siempre (100% de los casos)
Retraso en el desarrollo funcionalmente grave
Capacidad de habla, ninguna o uso mínimo de palabras; habilidades de comunicación receptivas y no verbales mayores que las verbales
Problemas de movimiento y de equilibrio, normalmente ataxia al andar y/o movimiento trémulo de miembros
Conducta característica y singular: cualquier combinación de risa/sonrisa frecuente; apariencia de felicidad; personalidad fácilmente excitable, a menudo con movimientos de aleteo de manos; hipermotricidad; permanencia de la atención durante poco tiempo
Frecuente (más del 80%)
Retraso, crecimiento inferior al normal del perímetro cefálico, que normalmente produce microcefalia (absoluta o relativa) alrededor de los 2 años de edad
Crisis convulsivas normalmente antes de los 3 años de edad
Electroencefalograma anormal, modelo característico con ondas de gran amplitud y picos lentos
Asociado (20-80%)
Estrabismo
Hipopigmentación de piel y ojos
Lengua prominente; problemas para succionar y tragar
Reflejos de tendones hiperactivos
Problemas de alimentación durante la infancia
Brazos levantados y flexionados al andar
Mandíbula prominente
Hipersensibilidad al calor
Boca ancha, dientes espaciados
Problemas para dormir
Babeo frecuente
Lengua prominente
Atracción hasta la fascinación por el agua
Conductas excesivas de mascar/masticar
Achatamiento de nuca

Exploraciones complementarias

Se realizaron pruebas de neuroimagen en todos los casos (TAC craneal en dos casos, RM craneal en cinco pacientes, y en otros cinco se realizaron ambas pruebas). En siete de ellos no mostraron ninguna alteración. Cinco pacientes presentaron leve atrofia cortical, que en un caso fue de predominio frontal, en otro atrofia cortical generalizada, en otro corticosubcortical, y en dos casos de predominio frontotemporal.

El EEG intercrítico mostró actividad basal lentificada con complejos de punta-onda o punta-onda lenta generalizados en todos los pacientes (Figura). Sólo en un caso se detectó un predominio unilateral en el registro. Se evidenció un trazado hipsarrítmico en dos pacientes.

Estudio genético

En todos los pacientes se realizó análisis en linfocitos de sangre periférica, mediante FISH, con la sonda LSI SNRPN localizada en la región crítica 15q11-13, y los 12 presentaron la delección 15q11-13 en uno de los cromosomas.

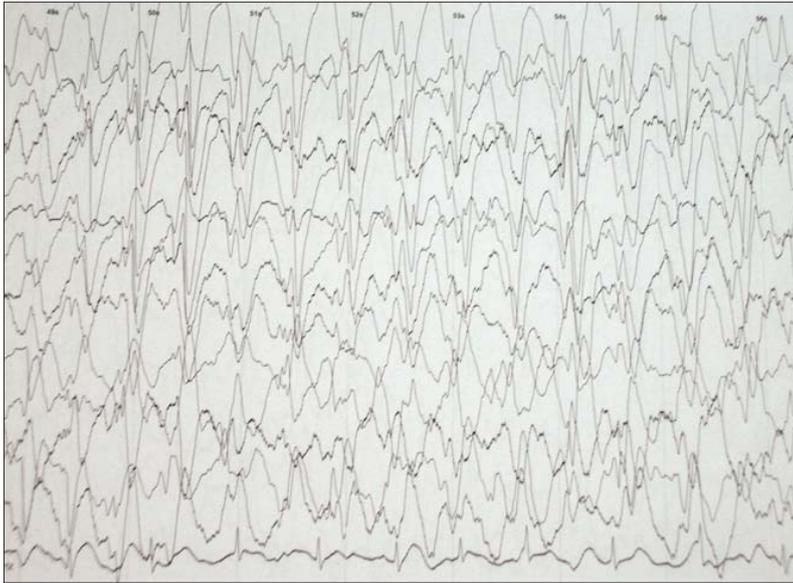


Figura. Electroencefalograma con actividad de base lentificada y complejos punta-onda lenta.

Tabla III. Edad y tipo de crisis al inicio.

Paciente	Edad de comienzo	Tipo de crisis
1	17 meses	Febril típica
2	2 años y 6 meses	Focal motora
3	2 años	Clónica
4	18 meses	Focal compleja
5	22 meses	Focal compleja
6	17 meses	Focal compleja
7	13 meses	Febril atípica (focal compleja)
8	2 años y 2 meses	Mioclónica
9	21 meses	Mioclónica
10	11 años	Tonicoclónica
11	15 meses	Tonicoclónica
12	8 meses	Mioclónica

somas. En uno de los pacientes se evidenció también inversión en la heterocromatina constitutiva de uno de los cromosomas del par 9.

Evolución y respuesta al tratamiento

La evolución de la epilepsia (Tabla IV) fue favorable en ocho pacientes, con una remisión total de sus manifestaciones críticas en cinco pacientes y con un control parcial de éstas superior al 50% en otros tres pacientes. En el resto de la muestra, cuatro pacientes, no se consiguió el control de la epilepsia. Observamos también que, en los casos de epilepsia refractaria, las crisis eran menos polimorfas a edades más avanzadas; así, de los múltiples tipos de crisis que presentaban inicialmente, todos los pacientes refractarios a tratamiento pasaron a tener un solo tipo de crisis, y las crisis mioclónicas fueron las más frecuentes y más resistentes al tratamiento.

El fármaco antiepileptico (FAE) más utilizado fue el ácido valproico (VPA), que se empleó en todos los pacientes de la serie, seguido de lamotrigina (LTG) (en 8 pacientes) y clobazam (CLB) (en 7 pacientes). De la misma forma, también fue el VPA el FAE más eficaz, ya que consiguió controlar las crisis en siete pacientes en politerapia y en un paciente en monoterapia.

El segundo fármaco más eficaz en cuanto al control crítico fue el CLB (en tres pacientes), siempre asociado al VPA. Todos los pacientes salvo uno realizaron tratamiento con varios FAE, y la media de tratamientos recibidos a lo largo del seguimiento fue de 4,83 FAE (rango: 1-10). Del total de la muestra, 11 pacientes fueron tratados en politerapia, y la media de FAE administrados simultáneamente fue de 2,92 (rango: 1-5) (Tabla V).

Uno de los pacientes sufrió un cuadro grave de toxicidad aguda por VPA (encefalopatía tóxica por VPA), y se pudo reintroducir nuevamente el tratamiento tras su recuperación. En otro paciente se suspendió temporalmente el tratamiento con VPA por efectos secundarios (caída del pelo), pero se reintrodujo nuevamente por empeoramiento de las crisis.

DISCUSIÓN

Aunque son muchos los trabajos que describen las características de la epilepsia en el SA, aún existen controversias en muchos aspectos. Todos los casos de nuestra serie unieron el diagnóstico de SA al de epilepsia, y la prevalencia de esta última fue muy elevada, similar a otras series des-

critas. Como se ha comentado con anterioridad, en todos los pacientes de la muestra, salvo en un caso, las crisis fueron de inicio precoz (en ocho casos antes de los 2 años y en 11 antes de los 3 años). El otro paciente de la serie presentó su primera crisis a los 11 años, hecho muy poco frecuente en otras series de SA. Las crisis presentadas más frecuentemente al inicio fueron las crisis focales, lo que difiere de lo comunicado en otras series, en las que las ausencias atípicas y las crisis mioclónicas fueron las más habituales al inicio [10,11].

A lo largo de la evolución, la semiología de las manifestaciones críticas fue muy polimorfa, y todos los casos presentaron más de un tipo de crisis. Las que con más frecuencia se describieron fueron las crisis mioclónicas, seguidas de las crisis focales, las crisis clónicas y las crisis tonicoclónicas. Otro tipo de crisis presentadas con menor frecuencia fueron las crisis mioclonotónicas, las crisis tónicas, las atónicas, las ausencias, y en un solo caso se describieron como espasmos en extensión (raramente comunicados en el SA). Estos hallazgos coinciden con los descritos en otras series de SA, que comunican crisis epilépticas muy polimorfas, de las cuales las predominantes fueron las crisis generalizadas, y entre ellas las mioclónicas y las ausencias atípicas [10-12]. No obstante, en nuestra casuística, las ausencias atípicas eran raramente descritas por los familiares de los pacientes. Es posible que las diferencias de nuestra casuística con los datos referidos en otras series de la bibliografía respecto a la frecuencia de crisis parciales se deba a que otras crisis más frecuentemente descritas en dichas series, como las ausencias atípicas, probablemente hayan sido subestimadas, ya que pueden pasar con frecuencia desapercibidas por los familiares de los pacientes u olvidarse más fácilmente por éstos. En nuestra serie no se obtuvieron registros de video-EEG prolongados, por lo que las crisis contabilizadas, habitualmente, fueron las referidas por los familiares. Prueba de la dificultad en la identificación de aquellas crisis que se acompañan de escasas manifestaciones motoras es que en uno de los pacientes de nuestra serie, que presentó en tres ocasiones estados de mal no convulsivos, dichos episodios se evidenciaron en controles rutinarios de EEG en dos ocasiones, y no habían sido percibidos

por sus cuidadores. Así, para tipificar adecuadamente las crisis en el SA, será especialmente útil tanto la utilización del video-EEG como la instrucción a los familiares para capacitarlos en el reconocimiento de las crisis más sutiles.

Las alteraciones electroencefalográficas características del SA fueron descritas inicialmente por Boyd et al [13] y posteriormente han sido confirmadas por otros autores [14-16]. La anomalía más frecuentemente descrita es la actividad basal lenta y difusa a 2-3 Hz, de elevada amplitud con predominio bifrontal, ondas lentas trifásicas o polifásicas, u ondas lentas y agudas intercaladas. En nuestro estudio observamos una actividad electroencefalográfica basal lentificada con complejos de punta-onda o punta-onda lenta generalizados en todos los pacientes, con predominio unilateral en uno de los casos. Dos de los pacientes presentaron al inicio del cuadro un trazado hipsarrítmico, que evolucionó posteriormente a la actividad típica descrita. Lo que ocurre es que ninguna de las alteraciones descritas en el SA es patognomónica de esta patología, y puede aparecer en otros síndromes distintos, como el síndrome de Rett, por lo que es preciso analizar las características electroencefalográficas en un contexto clínico apropiado. Las anomalías paroxísticas en el EEG ocurren de forma precoz en el SA, generalmente antes de los 2 años, y con frecuencia preceden las manifestaciones clínicas. En nuestra serie todos los pacientes mostraban las alteraciones electroencefalográficas antes de los 2 años. A pesar de que no hay alteraciones patognomónicas en el EEG, su conocimiento en el SA puede ser un importante elemento de valoración para el diagnóstico precoz de esta entidad.

Varios autores han relacionado también las características electroencefalográficas con el genotipo de la enfermedad, describiendo anomalías más marcadas en los casos de SA por deleción 15q11-13 y menos pronunciadas en la disomía uniparental, las mutaciones del gen *UBE3A* y las mutaciones del centro de impronta. De esta forma, en las series de Matsumoto et al [11] y Mínessian et al [17], todos los pacientes con deleción 15q11-13 presentaron el EEG típico descrito anteriormente, mientras que el EEG de vigilia fue normal en el 72,2% de los pacientes con SA por disomía uniparental, mutación del centro de impronta y mutaciones del gen *UBE3A*. Esto coincide con los hallazgos obtenidos en nuestra serie, en la que todos los pacientes con deleción 15q11-13 presentaron el EEG típico que se ha descrito.

Dos pacientes de nuestra serie presentaron un estado de mal epiléptico, que en uno de ellos fue un estado convulsivo (desencadenado en el contexto de un proceso febril), mientras que el otro paciente presentó tres episodios de estado de mal no convulsivo. La prevalencia de esta complicación descrita en las distintas series es muy variable (36,1% en la serie de Laan et al [12], mientras que Valente et al [10] refieren hasta un 84%). Esta variabilidad parece deberse también a que los estados de mal son en la mayoría de los casos no convulsivos, por lo que con frecuencia pasan desapercibidos. Así, en uno de nuestros pacientes, en dos ocasiones, nos encontramos ante sendos episodios de estados de mal no convulsivo que no habían sido identificados por sus cuidadores, y que se evidenciaron en el EEG de control.

En cuanto a la evolución posterior de la epilepsia, en nuestra serie ocho pacientes presentaron una evolución favorable, con ausencia de crisis en cinco casos y una reducción significativa de éstas en tres. Por el contrario, cuatro pacientes continuaron con una epilepsia refractaria al tratamiento. Estos datos son más favorables a los descritos en otras series, en las que la epilepsia

Tabla IV. Tipo de crisis: evolución de las crisis.

Paciente	Crisis presentadas	Crisis actualmente
1	CTC, CC, CT, CM, CF, CMA, CA	No
2	CF, CTC	CTC
3	CTC, CC, CT, CM, CF, CMA	CM
4	CF, CA	No
5	CF, CC, CM	CM aisladas
6	CF, CC, CM, AUS	AUS (estatus)
7	CC	CC
8	CF, CT, CM, CMA, AUS	No
9	CM, CMA, CF	CF aisladas
10	CTC, CC, CM, AA, CF	CM
11	CTC, CA, CM	No
12	ESP, CM	No

AA: ausencias atípicas; AUS: ausencias; CA: crisis atónica; CC: crisis clónica; CF: crisis focal; CM: crisis mioclónica; CMA: crisis mioclonoatónica; CT: crisis tónica; CTC: crisis tonicoclónica; ESP: espasmos.

Tabla V. Tratamiento antiepiléptico.

Paciente	Tratamientos realizados	Tratamientos efectivos
1	VPA, PB, CLB, CLZ, LTG, TPM, PRM	VPA, CLB, TPM
2	VPA, LTG	No
3	CBZ, CLZ, VPA, PB, CLB, LTG, TPM, LEV	No
4	VPA, LEV	VPA, LEV
5	VPA	VPA
6	VPA, DZP, ACTH, LTG, CLB	VPA, CLB
7	VPA, CLB, ACTH, LTG	No
8	VPA, CLB, ACTH, LTG	VPA, LTG
9	ACTH, CLZ, VPA, PB, CC, VGB, LTG, CLB, CBZ, TPM	VPA, CLB
10	VPA, PB, CBZ, VGB, CLZ, CLB, LTG, PRM, FBM	No
11	VPA, CBZ	VPA
12	VPA, VGB, ACTH, LEV	VPA, ACTH, LEV

ACTH: corticotropina; CBZ: carbamacepina; CC: corticoides; CLB: clobazam; CLZ: clonazepam; DZP: diazepam; FBM: felbamato; LEV: levetiracetam; LTG: lamotrigina; PB: fenobarbital; PRM: primidona; TPM: topiramato; VGB: vigabatrina; VPA: ácido valproico.

refractaria supone hasta un 84% de los casos [10]. A pesar de que algunos estudios han sugerido una disminución en la frecuencia de crisis epilépticas con la edad [12,18], otros autores refieren que, en los casos de seguimiento prolongado, aunque puede observarse una menor frecuencia de crisis durante la infancia tardía y la adolescencia, las crisis reaparecían en muchos de ellos en la edad adulta (fundamentalmente las ausencias atí-

picas y las crisis mioclónicas) [10]. De momento, es escasa la información que se tiene sobre los pacientes adultos afectados de SA, en relación con la evolución de las crisis epilépticas, y son necesarias series más amplias para determinar la evolución a largo plazo. En nuestra serie se produjo una disminución en el número de crisis en relación con la edad en seis pacientes, y es preciso un seguimiento a más largo plazo para determinar la evolución de estos pacientes en la edad adulta.

Al igual que ocurriera en otras series [10,18-20], en nuestra casuística la evolución de las crisis epilépticas experimenta una disminución importante con el paso del tiempo. Al final de los distintos controles evolutivos, en todos nuestros pacientes se ha establecido un solo tipo de crisis, muy inferior a la media de 3,58 que presentaban en los primeros años del diagnóstico del proceso. Las que más prevalecen son las crisis mioclónicas.

Por otro lado, la mayoría de los trabajos coincide en describir como refractarias o de difícil control a las epilepsias aparecidas durante los primeros años en los pacientes afectados de SA, que necesitan por ello habitualmente un tratamiento basado en la politerapia [10-12,19-21]. En nuestra serie, la politerapia fue también la norma: 11 de los 12 pacientes fueron tratados en politerapia, y la media de FAE administrados simultáneamente fue de 2,92 (rango: 1-5). En alguno de nuestros pacientes se ensayaron hasta 10 FAE, y la media de los FAE empleados a lo largo del tratamiento fue de 4,83 (rango: 1-10). El FAE más usado fue el VPA, que se utilizó en todos los pacientes de la serie, seguido de LTG (en ocho pacientes) y CLB (en siete pacientes). El FAE más eficaz fue también el VPA, que consiguió el control de las crisis en siete pacientes en politerapia y en un paciente en monoterapia. El segundo fármaco más eficaz en cuanto al control crítico fue el CLB (mostró efectividad en tres pacientes), siempre asociado al VPA. Cuando se revisan los diferentes estudios relacionados con el SA, también se observa que el VPA es el fármaco descrito clásicamente como el más eficaz, en monoterapia o combinado con otros FAE, fundamentalmente con las benzodiazepinas. No obstante, está claro que se precisan nuevos estudios para determinar la utilidad de los nuevos FAE en el tratamiento de las crisis en el SA, dado que la experiencia con dichos FAE es aún muy limitada [7,10,21]. Aunque se ha descrito en otros estudios, en ninguno de nuestros pacientes se produjo un empeoramiento de las crisis tras la administración de carbamazepina, pero lo cierto es que tampoco fue eficaz en ninguno de los pacientes en que fue administrada, probablemente debido a que, a pesar de la alta prevalencia de crisis parciales, en todos los pacientes dichas crisis coexistían con otras –frecuentemente crisis mioclónicas o ausencias atípicas (7/8)– que no responden o pueden empeorar con la administración de carbamazepina. En dos pacientes de nuestra serie se produjo un empeoramiento de las crisis epilépticas tras la introducción de vigabatrina, con un incremento en la frecuencia de las crisis mioclónicas y la aparición de nuevos tipos de crisis. El empeoramiento con este fármaco se ha descrito por otros autores, que han comunicado también la inducción de un estado de mal tras iniciar la administración de vigabatrina [10,22].

En cuanto a la presencia de otros efectos adversos de la medicación antiepiléptica acaecidos en la presente serie, destaca la existencia un cuadro grave de toxicidad aguda por VPA (encefalopatía tóxica por VPA) sufrido en un paciente, pero en el que afortunadamente pudo reintroducirse de nuevo el fármaco tras la normalización del proceso encefalopático. En otro paciente se suspendió también temporalmente el tratamiento con VPA

por efectos secundarios leves (caída del pelo), y se reintrodujo nuevamente por empeoramiento de las crisis después de su suspensión. Dado que la gran mayoría de pacientes afectados de SA son tratados en politerapia, es fundamental una estrecha monitorización del tratamiento antiepiléptico, con objeto de minimizar los posibles efectos adversos de la medicación.

Como antecedente significativo, uno de los pacientes de nuestra serie fue concebido mediante inseminación artificial. Trabajos recientes han comunicado que algunos casos de SA se relacionan con la utilización de técnicas de reproducción asistida (como la fecundación *in vitro* o la inyección intracitoplásmica de espermatozoides) [23,24]; sin embargo, para otros autores [25] el riesgo de tener un hijo afecto de SA es igual en parejas con esterilidad primaria (con un tiempo hasta lograr el embarazo superior a dos años), tanto si son tratados mediante técnicas de reproducción asistida como si únicamente reciben estimulación hormonal, y es la superovulación y no la utilización de técnicas de reproducción asistida lo que aumentaría el riesgo de concebir un hijo afecto de SA. El tipo de SA comunicado en estos casos pertenece a la clase III (por mutación en el centro de impronta), mientras que en nuestra serie el paciente pertenecía a la clase I, por delección 15q11-13. Dicha relación no se había descrito en la bibliografía.

Llegar a un diagnóstico precoz ante un SA tiene importantes implicaciones pronósticas, no sólo en cuanto al manejo terapéutico del paciente, sino también en relación con el consejo genético, ya que las diferentes clases de SA tienen distinto riesgo de recurrencia. Así, por ejemplo, las delecciones de la región 15q11-q13 se originan *de novo*, por lo que el riesgo de recurrencia es bajo ($\leq 1\%$) y similar al riesgo en la población general. El riesgo de recurrencia de las disomías uniparentales se considera también bajo ($\leq 1\%$). La mayoría de los defectos de impronta (85%) es esporádica, con un riesgo $< 1\%$. Por el contrario, el 15% restante se origina por delecciones en el centro regulador de la impronta, que mayoritariamente son familiares, con un riesgo de recurrencia del 50%. El otro mecanismo de producción del SA conocido son las mutaciones en el gen *UBE3A*, que pueden ser familiares, y el riesgo de recurrencia es igualmente del 50%, o pueden ser *de novo*. Para el consejo genético en los casos *de novo*, se ha de considerar a la madre como posible portadora de la mutación en la línea germinal. En un 10% de casos de SA se desconoce la causa genética. Lógicamente en éstos no es posible establecer el riesgo de recurrencia ni ofrecer un consejo genético. En los últimos años este porcentaje de casos con diagnóstico clínico de SA sin causa genética establecida ha disminuido espectacularmente, entre otras causas, como consecuencia del mayor conocimiento del síndrome.

Para nuestro grupo, es muy importante el conocimiento de las crisis epilépticas en el diagnóstico del SA, ya que los signos y síntomas que conforman el fenotipo típico, en especial los rasgos faciales, suelen aparecer tardíamente. Sin embargo, como hemos demostrado en nuestra serie, la epilepsia en estos pacientes suele ser de inicio muy precoz, e incluso precede al diagnóstico del síndrome en la mayoría de casos. Por este motivo, las crisis epilépticas pueden ser un elemento importante para llegar a un diagnóstico precoz del SA, y es fundamental la adecuada tipificación de dichas crisis. Puede concluirse que el SA debe considerarse como diagnóstico diferencial en aquellos niños que presenten una epilepsia precoz y grave, en unión de un retraso psicomotor, con importante afectación de la marcha y el lenguaje, y apoyado este diagnóstico por los hallazgos típicos en el EEG [26].

BIBLIOGRAFÍA

1. Clayton-Smith J, Laan LA. Angelman syndrome: a review of the clinical and genetic aspects. *J Med Genet* 2003; 40: 87-95.
2. Angelman H. 'Puppet children'. A report of three cases. *Dev Med Child Neurol* 1965; 7: 681-8.
3. Magenis RE, Brown MG, Lacy DA, Budden S, LaFranchi S. Is Angelman syndrome an alternate result of del(15)(q11q13)? *Am J Med Genet* 1987; 28: 829-38.
4. Jiang Y, Lev-Lehman E, Bressler J, Tsai TF, Beaudet AL. Genetics of Angelman syndrome. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 1-6.
5. Kishino T, Lalonde M, Wagstaff J. UBE3A/E6AP mutations cause Angelman syndrome. *Nat Genet* 1997; 15: 703.
6. Robinson WP, Christian SL, Kuchinka BD, Penaherrera MS, Das S, Schuffenhauer S, et al. Somatic segregation errors predominantly contribute to the gain or loss of a paternal chromosome leading to uniparental disomy for chromosome 15. *Clin Genet* 2000; 57: 349-58.
7. 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: 74-7.
8. Williams CA, Angelman H, Clayton-Smith J, Driscoll DJ, Hendrickson JE, Knoll JH, et al. Angelman syndrome: consensus for diagnostic criteria. Angelman Syndrome Foundation. *Am J Med Genet* 1995; 56: 237-8.
9. Williams CA, Beaudet AL, Clayton-Smith J, Knoll JH, Kyllerman M, Laan LA, et al. Angelman syndrome 2005: updated consensus for diagnostic criteria. *Am J Med Genet A* 2006; 140: 413-8.
10. Valente KD, Koiffmann CP, Fridman C, Varella M, Kok F, Andrade JQ, et al. Epilepsy in patients with Angelman syndrome caused by deletion of the chromosome 15q11-13. *Arch Neurol* 2006; 63: 122-8.
11. Matsumoto A, Kumagai T, Miura K, Miyazaki S, Hayakawa C, Yamanaka T. Epilepsy in Angelman syndrome associated with chromosome 15q deletion. *Epilepsia* 1992; 33: 1083-90.
12. Laan LAEM, Renier WO, Arts WFM, Buntinx IM, Burgt IJAM, Stroink H, et al. Evolution of epilepsy and EEG findings in Angelman syndrome. *Epilepsia* 1997; 38: 195-9.
13. Boyd SG, Harden A, Patton MA. The EEG in early diagnosis of the Angelman (happy puppet) syndrome. *Eur J Pediatr* 1988; 147: 508-13.
14. Casara GL, Vecchi M, Boniver C, Drigo P, Baccichetti C, Artifoni L, et al. Electroclinical diagnosis of Angelman syndrome: a study of seven cases. *Brain Dev* 1995; 17: 64-8.
15. Buoni S, Grosso S, Pucci L, Fois A. Diagnosis of Angelman syndrome: clinical and EEG criteria. *Brain Dev* 1999; 21: 296-302.
16. Laan LA, Vein AA. Angelman syndrome: is there a characteristic EEG? *Brain Dev* 2005; 27: 80-7.
17. Minassian BA, DeLorey TM, Olsen RW, Philippart M, Bronstein Y, Zhang T, et al. Angelman syndrome: correlations between epilepsy phenotypes and genotypes. *Ann Neurol* 1998; 43: 485-93.
18. Buntinx IM, Hennekam RC, Brouwer OF, Stroink H, Beuten J, Mangelschots K, et al. Clinical profile of Angelman syndrome at different ages. *Am J Med Genet* 1995; 56: 176-83.
19. Viani F, Romeo A, Viri M, Mastragelo M, Lalatta F, Selirconi A, et al. Seizure and EEG patterns in Angelman's syndrome. *J Child Neurol* 1995; 10: 467-71.
20. Laan LA, Haeringen A, Brouwer OF. Angelman syndrome: a review of clinical and genetics aspects. *Clin Neurol Neurosurg* 1999; 101: 161-70.
21. Ostergaard JR, Balslev T. Efficacy of different antiepileptic drugs in children with Angelman syndrome associated with 15q11-13 deletion: the Danish experience. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 718-9.
22. Kuenze C, Steinlin M, Wohlrab G, Boltshauser E, Schmitt B. Adverse effects of vigabatrin in Angelman syndrome. *Epilepsia* 1998; 39: 1213-5.
23. Niemitz EL, Feinberg AP. Epigenetics and assisted reproductive technology: a call for investigation. *Am J Hum Genet* 2004; 74: 599-609.
24. Orstavik KH, Eiklid K, Van der Hagen CB, Spetalen S, Kierulf K, Skjeldal O, et al. Another case of imprinting defect in a girl with Angelman syndrome who was conceived by intracytoplasmic semen injection. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 218-9.
25. Singh R, Gardner RJ, Crossland KM, Scheffer IE, Berkovic SF. Chromosomal abnormalities and epilepsy: a review for clinicians and gene hunters. *Epilepsia* 2002; 43: 127-40.
26. Camprubi-Sánchez C, Gabau-Vila E, Artigas-Pallarés J, Coll-Sandiunenge MD, Guitart-Feliubadaló M. Del diagnóstico clínico al diagnóstico genético de los síndromes de Prader-Willi y Angelman. *Rev Neurol* 2006; 42 (Supl 1): S61-7.

EPILEPTIC SEIZURES IN ANGELMAN SYNDROME

Summary. Introduction. *Angelman syndrome (AS) is a heterogeneous genetically-based disorder that is characterised by severe mental retardation, absence of language, ataxia, craniofacial dysmorphism and a characteristic behavioural phenotype.* Patients and methods. *We analyse 12 patients with a mean age of 10.9 years diagnosed with AS. The study focuses on the characteristics of epilepsy and attempts to correlate the findings with the genotype of the disease.* Results. *All the patients presented early-onset generalised seizures and all except one had polymorphic seizures. Eight of them also presented focal seizures. All the patients displayed electroencephalographic alterations before the age of two years. Although there are no pathognomonic abnormalities in the electroencephalogram (EEG), knowledge of them in AS can be an important element of assessment for reaching an early diagnosis of this condition. In our series, all the patients with 15q11-13 deletion presented an EEG pattern that was typical of the disease. The most commonly used and most effective antiepileptic drug was valproic acid (used in all patients), followed by lamotrigine and clobazam. Up to 10 antiepileptic drugs had been tried in some patients. Epilepsy usually has a very early onset and even precedes the diagnosis of AS in most cases, which means that the epileptic seizures can be an important aid in reaching an early diagnosis. Suitable classification of such seizures is essential.* Conclusions. *AS must be considered as a differential diagnosis in children who present early severe epilepsy together with psychomotor retardation and important gait and language disorders. This diagnosis is backed by the typical findings in the EEG.* [REV NEUROL 2008; 47: 113-8]

Key words. *Angelman syndrome. Antiepileptic drugs. Epilepsy.*