

Facts About Angelman Syndrome

Information for Families

(en Espanol)



Angelman Syndrome Foundation

4255 Westbrook Drive, Suite 219

Aurora IL 60504

800-432-6435 or 630-978-4245 Fax: 630-978-7408

Table of Contents

- Introducción
- Desarrollo y Características físicas
- Desarrollo evolutivo y pruebas de Laboratorio
- Rasgos clínicos
- Cromosoma 15
- Problemas médicos y de desarrollo
 - Convulsiones
 - Andar y desórdenes de movimientos
 - Hiperactividad
 - Risa y felicidad
 - Habla y lenguaje
 - Retraso mental y comprobación del desarrollo
 - Hipopigmentación
 - Estrabismo y albinismo ocular
 - CNS (Sistema Nervioso Central)
 - Desórdenes del sueño
 - Problemas con la alimentación y conductas motórico-bucles
- Desarrollo físico
- Educación
- Adolescencia
- Pruebas de laboratorio para detectar AS
- Consejo genético
- Reconocimientos
- Referencias

Introducción

En 1965, el Dr. Harry Angelman, un médico inglés, describió por primera vez a tres niños con características, ahora conocidas, como el Síndrome de Angelman (AS)¹. Él notó que todos tenían rigidez, andar espástico, ausencia de habla, risa excesiva y crisis convulsivas. Otros casos fueron publicados de forma esporádica^{2,8} pero la característica fue considerada sumamente rara y muchos médicos dudaron de su existencia. Los primeros informes de América del Norte aparecieron a principios de 1980s⁹⁻¹⁰ y dentro de los últimos cinco años han aparecido muchos informes nuevos.^{11,15} Dr. Angelman relata lo siguiente con respecto a su descubrimiento de este syndrome¹⁵:

"La historia de la medicina está llena de historias interesantes sobre el descubrimiento de enfermedades. La saga del Síndrome de Angelman es una de esas historias. Fue por pura casualidad que hace casi treinta años, tres niños impedidos, fueron admitidos en varias ocasiones a mi centro de cuidado de niños en Inglaterra. Ellos tenían una variedad de discapacidades y aunque a primera vista parecían estar padeciendo afecciones diferentes yo tenía la sensación que había una causa común para su enfermedad. El diagnóstico fue puramente clínico porque a pesar de investigar sobre las pruebas físicas existentes, las cuales hoy en día son mucho más refinadas, no fui capaz de establecer, con una prueba científica, que los tres niños tenían la misma discapacidad. En vista de esto dudé de publicar mis estudios sobre ellos en revistas médicas. Sin embargo, estando de vacaciones en Italia vi una pintura al óleo en el museo de Castelvecchio en Verona llamada un Muchacho con una muñeca. La cara de sonrisa del muchacho y el hecho que mis pacientes mostraran movimientos rígidos me dieron la idea de escribir un artículo sobre los tres niños con el título de Niños Muñeca. No fue un nombre que agradara a todos los padres pero sirvió como un medio de incluir a los tres pequeños pacientes en un solo grupo. Después el nombre se cambió al síndrome de Angelman. Este artículo se publicó en 1965 y después de un cierto interés inicial casi se olvidó hasta los primeros ochenta."

La incidencia del AS es desconocida dado que no hay ningún estudio epidemiológico publicado. En los Estados Unidos, la Angelman Syndrome Foundation' conoce la existencia de proximadamente 600 individuos, así que el síndrome no es sumamente raro. Casos de AS se han reportado a lo largo del mundo entre grupos raciales distintos. En América del Norte, la gran mayoría de casos conocidos parecen ser de origen Caucásico. La incidencia exacta de AS es desconocida y estimaciones de entre 1 en 15,000 a 1 en 30,000 parecen razonables.

Desarrollo y características físicas

El síndrome de Angelman normalmente no se reconoce en el recién nacido o en la infancia dado que los problemas de desarrollo son inespecíficos durante este tiempo. Los padres, en primera instancia, pueden sospechar el diagnóstico después de leer sobre AS o ver a un niño de esas características. La edad más común de diagnóstico está entre tres y siete años cuando las conductas características y rasgos se hacen mas evidentes. Un resumen del desarrollo y las características físicas ha sido recientemente publicado¹⁷ con el propósito de establecer criterios clínicos para el diagnóstico y éstos están relacionados mas abajo. Todos los rasgos no necesitan estar presentes para que el diagnóstico pueda ser hecho y el diagnóstico, a menudo, es lo primero que se sospecha cuando las conductas típicas son reconocidas.

Desarrollo evolutivo y pruebas de Laboratorio

Embarazo normal y nacimiento con perímetro cefálico normal; ausencia de efectos de acimientamiento mayores

Retraso de desarrollo evidente alrededor de 6 - 12 meses de edad

Retraso, pero con progresión, en el desarrollo (ninguna pérdida de habilidades)

Análisis metabólico, hematológico y perfiles químicos de laboratorio normales

Estructuralmente cerebro normal usando MRI (Magnetic Resonance Image) o CT (Computer Tomography); puede tener atrofia cortical apacible o Dismielización (errores en la deposición de Mielina)

Rasgos clínicos

Consistente (100%)

Retraso en el desarrollo, funcionalmente severo.

Capacidad de habla, ninguna o uso mínimo de palabras; las habilidades de comunicación receptivas y no-verbales más altas 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 movimientos de aleteo de manos; Hipermotricidad; permanencia de la atención durante poco tiempo.

Frecuente (mas del 80%)

Retraso, crecimiento inferior al normal del perímetro cefálico, normalmente produciendo microcefalia (absoluta o relativa) alrededor de los 2 años de edad.

Crisis convulsivas normalmente antes de los 3 años de edad.

CEE (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/tragar	Mandíbula prominente
Hiperactividad de movimientos reflejos en tendones	Hipersensibilidad al calor
Problemas con la alimentación durante la infancia.	Problemas para dormir
Brazos levantados y flexionados al caminar.	Babeo frecuente, lengua fuera.
Boca grande, dientes espaciados	Aplastamiento posterior de la cabeza.
Atracción hasta la fascinación con el agua	Conductas excesivas en mascar/masticar.

Adaptado por Williams CA, Angelman H, Clayton-Smith J, Driscoll DJ, Hendrickson JE, Knoll JHM, Magenis RE, Schinzel A, Wagstaff J, Whidden EM, Zori RT. Angelman Syndrome: Consensus for diagnostic criteria. Am J Med Genet. 1995;56:237.

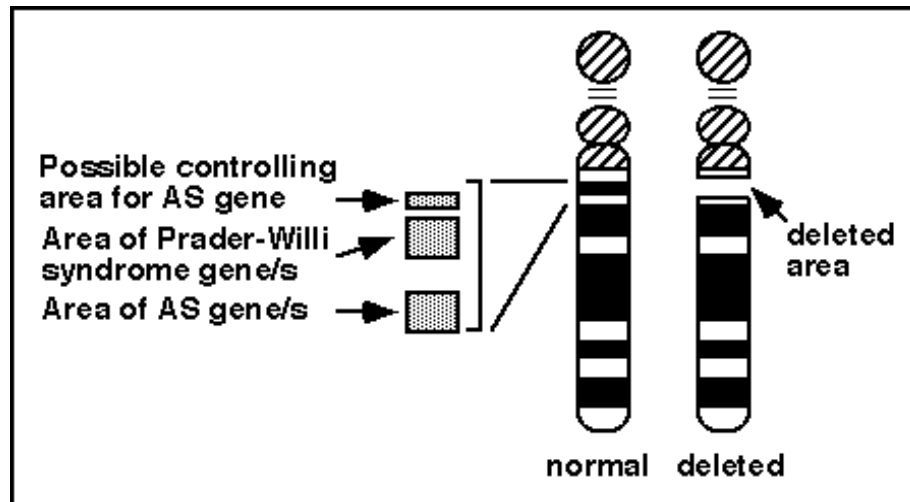
Cromosoma 15

Durante varias décadas el estudio del cromosoma de AS no reveló ninguna anomalía pero con el desarrollo de nuevos métodos de análisis se encontró en el cromosoma 15 que faltaba un área muy pequeña. Los más recientes métodos de análisis moleculares demuestran que existe una delección en aproximadamente 70% de individuos con AS. El área anulada, aunque sumamente pequeña, es realmente bastante grande cuando se analiza a nivel molecular. Se cree que tiene casi 3.3 millones de moléculas de longitud, bastante distancia como para contener muchos genes.

La región anulada en el cromosoma 15 se sabe que contiene genes que están activados o desactivados dependiendo del origen materno o paterno del cromosoma (por ejemplo el cromosoma 15 heredado de la madre podría tener un

gen activado pero el mismo gen heredado del padre podría estar desactivado). Dado que las deleciones vistas en AS sólo ocurren en el cromosoma 15 heredado de la madre, se cree que el gen sólo se activa en el cromosoma materno. Ningún gene/s AS ha sido aislado todavía aunque esto puede ocurrir pronto. La deleción en genes que son activos y que son de origen paterno se sabe que causan otro desorden de retraso mental conocido como el síndrome de Prader-Willi (PWS). Los gene/s de PWS realmente se localizan cerca del gen AS, pero son diferentes. La figura de abajo muestra un diagrama del cromosoma 15 que indica donde se localiza el área anulada.

Genes en el Cromosoma región 15q 11-13



Después del descubrimiento de la deleción del cromosoma, se descubrió otra causa rara del AS. Esta causa se producía cuando el niño tiene ambos cromosomas 15 heredados del padre. En este caso, no hay ninguna deleción, y el niño no tiene activados el gen/es AS ya que los cromosomas 15 de origen paterno sólo tienen genes AS desactivados en ellos.

Además hay, también, algunas familias que tienen dos o más niños con AS, y éstos no se esperarían si la única causa de AS se diera por una deleción al azar, dado que la probabilidad de múltiples eventos al azar en la misma familia es estadísticamente improbable. En muchas de estas familias se vio que los niños AS siempre heredaron el mismo cromosoma 15s de origen materno, pero heredaron diferente cromosoma 15s de origen paterno; más recientemente, se han encontrado deleciones moleculares muy pequeñas en algunos hermanos AS que realmente heredaron su deleción de su madre normal.

Todos estos descubrimientos han llevado a la conclusión que hay varias "clases" genéticas que pueden dar como resultado AS:

- Deleciones grandes: éstas son relativamente grandes y ocurren en aproximadamente 70% de los individuos AS.
- Deleciones pequeñas heredadas: estas deleciones pueden involucrar sólo al gen AS o sólo involucrar una pequeña área de ADN que controla el gen AS (ver en la parte de arriba de la figura pintada de área de control para el gen de AS). Esta clase representa aproximadamente 1% de casos.
- Ninguna deleción, pero ambos cromosomas 15 son de origen paterno. Esto se llama uniparental (sólo un padre) disomía (dos cuerpos, es decir sólo dos cromosoma 15s). Parece ocurrir en aproximadamente 3-5% de individuos con AS.

- A pesar de esto, hay todavía casi un 10-20 % de individuos que parecen tener los rasgos clínicos de AS pero en quien todos los estudios genéticos son normales. Es posible que estos individuos tengan una pequeña, anormalidad que no es detectable en el gene/s AS.

Problemas médicos y de desarrollo

Convulsiones

Más del 90% han reportado que tienen convulsiones pero ésta puede ser una sobreestimación porque los informes médicos tienden a estudiar los casos más severos. Menos de 25% padecen convulsiones antes de los 12 meses de edad. La mayoría tiene convulsiones antes de los 3 años; la ocurrencia en niños mayores o en adolescentes no es excepcional.¹³ Las convulsiones pueden ser de cualquier tipo (es decir todo el cuerpo con sacudidas de las extremidades; ausencias que conllevan periodos breves de falta de consciencia), y puede requerir medicaciones múltiples anticonvulsivas. Las convulsiones pueden ser difíciles de reconocer o diferenciar de temblores normales del niño, movimientos hiperquinéticos de extremidades o faltas de atención. El EEG (Electroencefalograma) típico es a menudo más anormal de lo esperado y puede hacer pensar en actividad convulsiva cuando, de hecho, no la hay.

No hay ningún consenso acerca de la medicación anticonvulsiva óptima, pero hay modelos de uso que son más frecuentes. Las medicaciones anticonvulsivas de uso en las crisis motóricas de carácter menor (ácido valproico, clonazepam, etc.) son prescritas más normalmente que las que se utilizan para ataques mayores (diphenylhydantoin, phenobarbital, etc.). Es preferible el uso de medicación única pero es común el avance de las crisis. Se han puesto, algunos niños con convulsiones incontrolables, en dieta ketogénica, pero no está claro si esto es beneficioso. Niños con AS tienen el riesgo de ser sobretratados con medicación porque pueden confundirse sus movimientos espásticos o faltas de atención con convulsiones y pueden dar EEG anormales incluso cuando las crisis convulsivas están controladas.

Andar y desórdenes de movimiento

Movimientos Hiperquinéticos del tronco y miembros han sido reportados en los primeros años¹⁹ y movimientos nerviosos o temblores pueden estar presentes en los primeros 6 meses de vida. Los movimientos voluntarios son a menudo irregulares, variando de sacudidas ligeras a movimientos toscos no coordinados que se producen caminando, comiendo, y alcanzando objetos. La consecución de las etapas normales de motricidad gruesa están retrasadas; normalmente se sientan después de los 12 meses y no andan hasta los 3 o 4 años.^{13,15}

En la infancia, el niño ligeramente dañado puede andar de forma casi normal. Puede tener andares sólo apacibles o andares a saltitos. Esto puede estar acompañado por una tendencia a echarse hacia delante. Esta tendencia a echarse hacia delante se acentúa durante la carrera y, además, los brazos se sostienen levantados. Para estos niños, el equilibrio y la coordinación no parece ser un problema mayor. Los niños más severamente afectados pueden estar muy rígidos como un robot y sumamente inseguros y accidentados al caminar. A pesar de que ellos pueden gatear bastante bien pueden llegar a pararse de golpe o parecer que se vuelven nerviosos cuando son puestos de pie. Las piernas permanecen separadas y los pies son planos y girados al exterior. Esto, acompañado por brazos levantados, los codos encorvados y manos giradas hacia abajo, produce la forma de andar característica del AS. Algunos niños son tan atáxicos y afectados que no logran andar hasta que son mayores y por tanto más capaces de compensar motoricamente su rigidez; aproximadamente el 10% no llega a caminar.²⁰ en situaciones donde AS no se ha diagnosticado, el inespecífico diagnóstico de parálisis cerebral se da a menudo en base a la forma anormal de andar. La terapia física es normalmente útil mejorando la deambulación y a veces puede ser necesaria la intervención quirúrgica para alinear las piernas.

Hiperactividad

La hiperactividad probablemente es la conducta más típica en AS. Se describe mejor como hipermotricidad con una baja atención. Esencialmente todos los niños AS tienen algún componente de hiperactividad¹⁵ y varones y

hembras parecen igualmente afectados. Tanto de niños como de mayores pueden tener una actividad aparentemente incesante, constantemente guardando sus manos o juguetes en su boca, moviéndose de un sitio a otro. En casos extremos, el movimiento constante puede causar accidentes con contusiones y rozaduras. Conductas como mal humor, pellizcar y morder a niños más mayores se ha constatado que, también, pueden acentuarse por la actividad del hipermotórica. Terapias persistentes y consistentes de modificación de conducta ayudan a disminuir o eliminar estas conductas no deseadas.

El tiempo de atención puede ser tan corto que impida la interacción social al no poder el niño AS captar las expresiones faciales y otras señales sociales. En casos leves, la atención puede ser suficiente para aprender lenguaje de signos y otras técnicas de comunicación. Para estos niños, programas de entrenamiento educativos y de desarrollo son fáciles de estructurar y generalmente son eficaces. Observaciones en jóvenes adultos sugieren que la hiperactividad disminuye con la edad. La mayoría de los niños AS no toman medicación para la hiperactividad aunque algunos podrían beneficiarse del uso de medicaciones como methyphenidate (Ritalin). El uso de agentes sedantes como phenothiazines no está recomendado debido a su potencia y efectos secundarios.

Risa y felicidad

No se sabe por qué la risa es tan frecuente en AS. Incluso la risa en individuos normales no se conoce bien. Estudios del cerebro en AS, usando exploración MRI o CT no han mostrado ningún defecto que haga pensar en un sitio para una anormal risa-inducida. Aunque hay un tipo de convulsión asociado con la risa, llamada epilepsia risible, esto no es lo que ocurre en AS. La risa en AS parece ser, fundamentalmente, un suceso de expresión motórica; la mayoría de las reacciones a los estímulos, físicos o mentales, se acompaña por risa o una risa parecida a muecas faciales. Aunque los niños AS experimentan una variedad de emociones, aparentemente predomina la felicidad. La primera evidencia de esta conducta característica puede estar en la persistente sonrisa a la edad de 14 meses. Risueño, sonriendo entre dientes y con sonrisa constante pronto desarrollan una risa reflexiva normal pero tienen retraso o están reducidas conductas como arrullarse y parlotear. Mas adelante varios tipos de expresiones faciales o conductuales caracterizan la personalidad del niño. Unos pocos presentan una risa verdaderamente cercana al paroxismo o contagiosa y en un estudio el 70% presentaba "estallidos de risa".¹⁵ Las conductas de gestos de alegría y sensación de felicidad se producen con mas frecuencia. En casos raros, la disposición feliz clara está rozando con la irritabilidad y la hiperactividad es uno de los rasgos de personalidad predominantes; llorar, chillar, gritar una especie de cortos sonidos guturales pueden ser las conductas predominantes.

Habla y lenguaje

Algunos niños AS parecen tener bastante comprensión como para ser capaces de hablar, pero incluso en los de más alto nivel, el lenguaje conversacional no se desarrolla. Clayton-Smith²⁰ informaron que unos individuos hablaron 1-3 palabras, y en un estudio de 47 individuos, Buntirix et al.¹⁵ informaron que el 39% hablaron hasta 4 palabras, pero no se indicaba si estas palabras fueron usadas de acuerdo con su significado. Niños con AS causado por disomía uniparental o por deleciones sumamente pequeñas pueden tener capacidades verbales y cognoscitivas más altas; pueden llegar a usar de 10-20 palabras aunque la pronunciación puede ser torpe."¹⁶

La discapacidad en el habla en AS tiene una evolución algo típica. Los bebés y los niños jóvenes lloran menos a menudo y ha disminuido el arrullarse y el balbuceo. Una sola palabra clara, como "mamá", puede tardar en desarrollarse alrededor de 10-18 meses pero se usa infrecuentemente e indiscriminadamente sin el significado simbólico. A los 2-3 años de edad, está claro que hay un retraso en el habla pero puede no ser evidente cuan pequeña es su capacidad verbal; llorando y con otros arranques verbales pueden enmascarar su déficit. A los 3 años de edad, los niños AS de nivel mas alto están comenzando algún tipo de lenguaje no-verbal. Algunos apuntan a partes de su cuerpo e indican algunas de sus necesidades a través del uso de gestos simples, pero su nivel de comprensión es mucho mas alto a la hora de entender y seguir órdenes. Otros, sobre todo aquéllos con deleción grande o los muy hiperactivos no pueden mantener su atención lo suficiente para lograr las primeras fases de comunicación, tales como establecer contacto visual sostenido. Las capacidades de lenguaje no verbal de los niños

AS varía grandemente; los más avanzados son capaces de aprender algún lenguaje de signos y usar ayudas como murales de comunicación basados en imágenes.

Retraso mental y la comprobación de desarrollo

La comprobación de desarrollo está comprometida por la falta de atención, hiperactividad, falta de habla y control motórico. En tales situaciones, los resultados de la prueba están invariablemente en el rango severo de deterioro funcional. Los niños más atentos pueden estar en el rango moderado y una minoría puede realizar algunas categorías, como habilidades sociales receptivas, en el rango ligeramente dañado. Según se va sabiendo más sobre las diferentes clases genéticas de AS parece que los pacientes con disomía uniparental tienen manifestaciones clínicas menos severas que aquéllos con deleciones grandes.¹⁸ Se sabe que las capacidades cognoscitivas en AS son más altas que las indicadas por los test de desarrollo. El área más llamativa donde esto es evidente está en la diferencia entre el lenguaje comprensivo y el lenguaje hablado. Debido a su capacidad de comprender el lenguaje, los niños AS pronto se diferencian de otros cuadros de retraso mental severo; los jóvenes adultos con AS son, normalmente, socialmente adaptados y responden a la mayoría de las señales personales e interacciones. Debido a su interés por las personas, ellos establecen amistades que son premiadas y comunican todo un amplio repertorio de sentimientos, enriqueciendo su relación con las familias y amigos. Ellos participan en actividades de grupo, quehaceres de la casa y en las actividades y responsabilidades de vivir diario. Como otros, ellos disfrutan la mayoría de las actividades recreativas como TELEVISION, deportes, yendo a la playa, etc.

No obstante hay una amplia gama en el nivel de desarrollo que hace que no todos los individuos con AS logren las capacidades nombradas anteriormente. Unos pocos estarán más dañados en términos de su retraso mental y falta de atención, y éste parece el caso sobre todo en aquéllos con dificultad para controlar las convulsiones o aquéllos con ataxia sumamente pronunciada y problemas de movimiento. Afortunadamente, la mayoría de los niños con AS no tienen estos problemas severos, pero incluso para el niño menos dañado, la falta de atención y la hiperactividad durante la infancia a menudo da la impresión que el deterioro funcional profundo es el único resultado posible. Sin embargo, con un hogar seguro, intervención intensa en sus perfiles de conducta y estimulación, el niño AS empieza a superar estos problemas y el progreso en el desarrollo se produce.

Hipopigmentación:

Cuando AS es causado por una deleción grande, normalmente existe una hipopigmentación de la piel y en los ojos. Esto ocurre porque hay un gen del pigmento, localizado cerca del gen AS que también se ha perdido. Este gen del pigmento produce una proteína (llamada proteína P) se cree que eso es crucial en la síntesis de la melanina. Melanina es la molécula principal para la pigmentación de nuestra piel. En algunos niños con AS, esta hipopigmentación pueden ser tan severa que puede llegar a sospecharse una forma de albinismo. En aquéllos con disomía uniparental o con deleción muy pequeña, este gen no se ha perdido y la piel es normal y la pigmentación del ojo se ve. Los niños AS con hipopigmentación son muy sensibles al sol, así que el uso de protectores solares es importante. No todos los niños AS con pérdida del gen de P tienen, obviamente, hipopigmentación, y puede darse que sólo tengan un color de piel mas claro que el de sus padres.

Estrabismo y albinismo ocular

Estudios de pacientes con AS demuestran que la incidencia de estrabismo se da en el 30-60 % de los casos. Este problema parece ser más común en niños con hipopigmentación ocular, dado que el pigmento en la retina es crucial para el desarrollo normal de las ramificaciones del nervio óptico. El tratamiento del estrabismo en AS es similar al de otros niños: evaluación por un oftalmólogo, corrección de cualquier déficit visual, y cuando sea apropiado, parches oculares o ajuste quirúrgico de los músculos extraoculares. Las actividades hipermotóricas de algunos niños AS harán que sea difícil el uso de parches oculares y gafas.

Estructura de Sistema Nervioso Central

El cerebro en AS es estructuralmente normal aunque se han informado anormalidades ocasionales. Los cambios mas frecuentes a nivel medio o cortical, cuando se detectan, son atrofia cortical ligera (es decir una pequeña disminución del espesor de la corteza cerebral) y/o ligera disminución de mielinización (es decir las partes más

internas del cerebro parecen tener un ligero grado de disminución de materia blanca).^{13,15} Algunos detallados estudios microscópicos y químicos del cerebro en AS han sido publicados pero Nosotros creemos que los hallazgos, generalmente, han sido inespecíficos o el número de casos ha sido demasiado pequeño como para poder hacer conclusiones significantes.

Desórdenes del sueño

Los padres informan que la disminución de la necesidad de dormir y ciclos anormales de dormir/derpertarse son característicos de AS. Se han reportado perturbaciones del sueño en niños AS y se ha estudiado el caso de un niño que estando en un programa de tratamiento de conductas, los ciclos de dormir/despertar eran anormales. Muchas familias acondicionan el dormitorio para que sea seguro y no pueda salir el niño, de cara a facilitar la vigilancia y cuidado durante la noche. El uso de sedantes como chloral hidrate o diphenylhydramine (Benadryl) puede ser útil si la vigilia interfiere en la vida de los demás miembros de la casa. No obstante, la mayoría de los niños AS no recibe medicaciones para el sueño y aquéllos que lo hacen normalmente no requieren mucho tiempo de uso.

Problemas con la alimentación y conductas motórico-bucales

Son frecuentes los problemas con la alimentación pero, generalmente, no son severos y se manifiestan temprano teniendo dificultad para chupar o tragar.^{13,15,19} Los movimientos de la lengua pueden no estar coordinados con el tragar y existe una falta de coordinación motórico-bucal generalizada. Puede haber problemas cuando empiezan la succión y se mantienen durante el amamantamiento; la alimentación con biberón puede resultar más fácil. La conducta de escupir con frecuencia puede interpretarse como una forma de intolerancia a la comida o un reflujo gastro-esofágico. Las dificultades con la alimentación, a menudo, se presentan, en primera instancia, al médico como un problema de poca ganancia de peso o como un "problema de crecimiento". Con poca frecuencia, el reflujo gastro-esofágico severo puede requerir cirugía.

Los niños AS son característicos por poner todo en sus bocas. En la niñez, es frecuente que se chupen las manos (y a veces el pie). Mas adelante, el procedimiento exploratorio mas frecuente es a través de la manipulación oral y masticando. La lengua parece ser de forma y tamaño normal, pero en 30-50%, una persistente protuberancia de la lengua es un rasgo característico. Algunos tienen protuberancia y babeo constante mientras otros tienen una protuberancia que sólo es notable durante risa. Algunos niños con protuberancia no tienen ningún problema notable en el futuro durante el final de la niñez (algunos parecen mejorar después de la terapia motórico-bucal). Para el típico niño AS con conducta de lengua prominente, el problema permanece a lo largo de niñez y puede persistir en la madurez. Babear frecuentemente es un problema persistente, a menudo requiriendo baberos. El uso de medicaciones, como scopolamina, secar la baba con frecuencia, no produce un efecto adecuado a largo plazo.

Crecimiento físico

De recién nacidos parecen estar bien formados físicamente, pero alrededor de los 12 meses de edad se manifiesta una desaceleración de crecimiento craneal que puede representar una microcefalia absoluta o relativa (microcefalia absoluta significa tener un perímetro cefálico en el 2.3 percentil más bajo). El predominio de microcefalia absoluta varía del 88%¹³ al 34%¹² y puede ser tan bajo como 25% cuando los casos sin delección también son incluidos.¹¹ No obstante la mayoría de los individuos AS tienen perímetro cefálico menor del percentil 25 a la edad de 3 años, a menudo acompañado por un aplanamiento detrás de la cabeza. La media de estatura es más baja que la inferior para los niños normales pero la mayoría niños AS estarán dentro del rango normal. La altura final de adulto ha ido de 145 m a 178 m en una serie de 8 adultos con AS. Los factores familiares influirán en crecimiento dando que padres más altos tengan niños AS que tienden a ser más altos que la media de niños AS. El aumento de peso durante la infancia puede ser baja debido a los problemas con la alimentación pero ya en la niñez temprana la mayoría niños AS tiene una cantidad de grasa hipodérmica casi normal. La obesidad es rara pero al final de la niñez puede ocurrir que algunos hayan aumentado de peso.²⁰

Educación

El retraso de desarrollo severo en AS obliga a que se establezca un completo rango de entrenamiento temprano y programas de enriquecimiento. Los niños con poca estabilidad o sin capacidad de andar también pueden obtener

beneficios de la terapia física. La terapia ocupacional puede ayudar a mejorar la motricidad fina y controlar la conducta motórico-bucal. Pueden requerirse sillas adaptables especiales o posicionadores en varios momentos, sobre todo para los hipotónicos o extremadamente atáxicos. Logopedia y terapia de comunicación es esencial y debe enfocarse en los métodos de comunicación no verbales. Las ayudas que potencien la comunicación, como fotos o murales de comunicación, deben usarse en el momento apropiado más temprano.

Sumamente activos e hipermotóricos los niños AS requerirán equipamientos especiales en el aula y pueden necesitarse soportes del profesor o ayudantes que integren al niño en el aula. Los niños AS con déficits de atención e hiperactividad necesitan una habitación para expresarse ellos mismos y para "luchar cuerpo a cuerpo" con sus actividades hipermotóricas. La distribución del aula debe estructurarse, tanto en plano físico como en su programa de actividades, para que el activo niño AS pueda encajar y ajustarse al ambiente escolar. La individualización y flexibilidad son factores importantes. La modificación de conducta tanto en el colegio como en casa puede permitir que el niño AS sea entrenado en sus necesidades con el retrete (programación horaria-entrenamiento), y para realizar la mayoría de las mismas habilidades de ayuda relacionadas con comer, vestir y realizar actividades generales en la casa.

Adolescencia

Durante la adolescencia, la pubertad puede estar retrasada de 1-3 años pero la maduración sexual ocurre con el desarrollo normal de las características sexuales secundarias. Un poco de ganancia de peso puede ser evidente en este periodo pero la obesidad franca es rara. Los jóvenes adultos AS continúan aprendiendo y no se conocen que haya un deterioro significativo en sus capacidades mentales. La salud física en AS parece ser notablemente buena. Para muchos, pueden retirarse las medicaciones para las convulsiones al principio de la adolescencia.^{10,15} Los individuos AS con ataxia severa pueden perder su capacidad de caminar si no se practica el andar. Durante la adolescencia se puede desarrollar escoliosis y es un problema sobre todo en aquellos que no tienen capacidad de andar. La escoliosis se trata con la puesta temprana de un corsé ortopédico para prevenir la progresión, y una corrección quirúrgica o estabilización pueden ser necesarias para los casos mas severos. La esperanza de vida no parece estar acortada significativamente y nosotros tenemos noticia de una mujer de 58 años con AS y conocemos muchos en su tercera o cuarta década de vida.

Pruebas de Laboratorio para detectar AS

En el niño en quien el diagnóstico es sospechoso, un análisis de cromosomas de alta resolución es a menudo la primera prueba para asegurar que ningún otro desorden de cromosomas está presente, dado que rasgos como retraso mental, microcefalia, o convulsiones pueden verse en otras anormalidades de cromosomas. Al mismo tiempo que la prueba del cromosoma, se hace un análisis FISH (Fluorescent In Situ Hybridization). Ésta es una prueba recientemente desarrollada que usa etiquetas moleculares para descubrir la delección en el cromosoma 15. Las etiquetas se aplican directamente al cromosoma y se examina bajo un microscopio después que son aplicados unos colorantes especiales. La prueba FISH es con mucho muy superior al examen normal de cromosomas. Algunos laboratorios también están empezando a usar lo que se llama la prueba de "methylation del ADN" junto con el Careotipo y el test FISH. La prueba del methylation puede descubrir delecciones grandes pero también puede encontrar delecciones más pequeñas no identificadas por la prueba FISH. Adicionalmente, la prueba del methylation puede usarse para, tentativamente, identificar a individuos que pueden tener disomía uniparental. La confirmación de la disomía uniparental necesita ser hecha por comprobación molecular adicional (normalmente, se requiere, un estudio de la sangre de origen paterno). Aproximadamente 70-80% de individuos con AS será diagnosticado por una combinación de estas pruebas, pero aún habrá un grupo en el que las pruebas resulten normales.

Consejo genético

Aproximadamente el 75% de los casos de AS esta causado por delecciones grandes producidas al azar o por disomía uniparental. En lo que nosotros sabemos, no se ha reportado para estos grupos casos de recurrencia; y riesgos empíricos de recurrencia se ha estimado, en principio, que están por debajo del 1-5% en los casos de delección positiva. Sin embargo, las delecciones grandes pueden ser el resultado de una madre normal ortadora de

un cromosoma normal pero que ha sido reestructurado (es decir una translocación cromosómica) y en estos casos, el riesgo de la repetición se aumenta. Como se indicó antes, unos individuos con AS pueden haber heredado su condición de una madre portadora. La descendencia de éstas madres portadoras tienen teóricamente un 30% de probabilidad de tener AS.

La estimación de riesgos de recurrencia para individuos con AS que tienen estudios genéticos normales es muy difícil. La recurrencia familiar en este grupo ocurre (existen casos), así que está claro que el riesgo de la repetición de AS es más alto que en el grupo con deleciones grandes. Hasta donde se sabe sobre este grupo, la precaución es hacer un "consejo genético" dado que el riesgo teórico de repetición puede ser tan alto como el 50% (si uno asume que AS no detectados debido a mutaciones genéticas pueden ser heredadas de la madre).

El diagnóstico prenatal es posible con el propósito de descubrir deleciones grandes y disomía uniparental, pero en familias donde hay un niño de este tipo, la repetición es sumamente rara. El diagnóstico prenatal también es posible para algunas de las deleciones heredadas pequeñas. Debe notarse que un estudio del cromosomas rutinario, realizado durante la amniocentesis, sería normal incluso en fetos AS con deleciones, dado que pequeñas anomalías en el cromosoma 15 no serían descubiertas por este tipo de estudio. Técnicas de ultrasonidos no ofrecen ayuda descubriendo anomalías físicas relacionadas con AS dado que el feto afectado se espera que este bien formado. El líquido Amniótico y niveles de la alfa-feto-proteína también parecen normales.

Debido a las complejidades para evaluar el riesgo de repetición, se aconseja la realización de un consejo genético por parte de un experto que esté familiarizado con AS.

Reconocimientos:

La "Angelman Syndrome Foundation" quiere dar la gracias a la Unidad de Raymond C. Philips por su apoyo en éste proyecto. También, la Fundación agradece a aquellas familias que ha contribuido al desarrollo de la información aquí presentada y a aquellos miembros del Equipo de Dirección de la "Angelman Syndrome Foundation" que han colaborado en la edición de éste documento.

Referencias

1. Angelman, H. "Puppet" children: A report on three cases. *Dev Med Child Neurol.* 1965;7:681-688.
2. Bower BD, Jeavons PM. The "happy puppet" syndrome. *Arch Dis Child.* 1967;42:298-302.
3. Berg, JM and Pakula, Z. Angelman's ("happy puppet") syndrome. *Am J Dis Child.* 1972; 123:72-74.
4. Berggreen, S. "Happy puppet" syndrome. *Ugeskr Laeger.* 1972; 134:1174.
5. Kibel MA, Burness FR, The "happy puppet" syndrome. *Centr Afr J Med.* 1973; 19:91-93.
6. Mayo O, Nelson MM, Townsend, HRA. Three more "happy puppets". *Dev Med Child Neural.* 1973;15:63-74.
7. Moore JR, Jeavons PM. The "happy puppet" syndrome: Two new cases and a review of five previous cases. *Neuropediatric.* 1973;4: 172-179.
8. Elian M. Fourteen happy puppets. *Clin Pediatr.* 1975; 14:902-908.
9. Pashayan H, Singer W, Dove C, Eisenberg E, Seto B. The Angelman syndrome in two brothers. *Am J Med Gene.* 1982;13:295-298.
10. Williams CA, Frias IL. The Angelman ("happy puppet") syndrome. *Am J Med Gene.* 1982; 11:543-460.
11. Clayton-Smith I and Pembrey ME. Angelman syndrome. *J Med Gene.* 1992;29(6):412-415.
12. Saitoh, S., Harada, N., Iino, Y., et al. Molecular and clinical study of 61 Angelman syndrome patients. *Am J Med Gene.* 1994;52: 158-163.
13. Zori RT, Hendrickson I, Woolven S, Whidden EM, Gray B, Williams CA. Angelman syndrome: clinical profile. *J Child Neuro.* 1992;7(3):279-280.
14. Chan CTJ, Clayton-Smith I, Cheng XI, et al. Molecular mechanisms in Angelman syndrome: a survey of 93 patients. *J Med Gene.* 1993;30:895-902.
15. Buntin, IM, Ilunnekam RCM, Brouwer OF, Stroink H, Beuten J, Mangelsehots K, Fryns IP. Clinical profile of Angelman syndrome at different ages. *Am J Med Gene.* 1995;56: 176-183.
16. Angelman H (1991): personal correspondence
17. Williams CA, Angelman H, Clayton-Smith I, Driscoll DI, Hendrickson JIB, Knoll JHM, Magenis RE, Schinzel A, Wagstaff I, Whidden EM, zori RT. Angelman syndrome: Consensus for diagnostic criteria. *Am J Med Gene.* 1995;56:237-238.
18. Bottani A, Robinson VP, DeLozier-Blanchet CD, et al. Angelman syndrome due to paternal uniparental disomy of chromosome 15: A milder phenotype? *Am J Med Gene.* 1994;S1:3540.
19. Fryburg IS, Breg WR, Lindgren V. Diagnosis of Angelman Syndrome in infants. *Am J Med Gene.* 1991;38:58-64.
20. Clayton-Smith, I. Clinical research on Angel man syndrome in the United Kingdom: observations on 82 affected individuals. *Am J Med Gene.* 1993;46(1): 12-15.