

CAPÍTULO VII

SÍNDROME DE ANGELMAN

MERCEDES ARIAS PASTOR*, JOSÉ A. DEL BARRIO ** Y
ELENA PÉREZ GIL***

**Grupo de Innovación e Investigación Educativa "Isla de Mouro"*

***Facultad de Educación de la Universidad de Cantabria*

****Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla*

1. DESCRIPCIÓN DEL SÍNDROME

1.1. Historia, etiología, tipología e incidencia

En el año 1965 Harry Angelman, (1915-1986), médico pediatra inglés, describe por primera vez a tres niños con características que, en la actualidad, conocemos como propias del síndrome de Angelman (SA). Él observó en ellos particularidades tales como rigidez, andar espástico, carencia del habla, risa excesiva y crisis convulsivas, y en su primera publicación al respecto los denominó "Niños Marioneta" (Puppet Children), por su constante sonrisa, sin ser capaz de establecer una prueba científica que pudiera confirmar un diagnóstico común.

En aquel primer momento, 1965, la comunidad médica negó la existencia de tal

condición por considerarla formidablemente rara pero, pese a esta primera reacción, dos años más tarde Bower y Jeavons (1967) publicaron los casos de dos niños afectados por el síndrome y reemplazaron su nombre por el de “Síndrome de la Marioneta Feliz”, (Happy Puppet Syndrome).

El término “Marioneta feliz”, o “Muñeca feliz”, se utilizó durante años hasta que en 1982, con el resurgir del interés por la enfermedad, Williams y Jaime L. Frías sugirieron que el término “Síndrome de Angelman” sustituyera al anterior como descriptor de la condición, en honor a su descubridor y para así evitar cualquier posible ofensa a las personas afectadas y a sus familias. Además, “Angelman” significa “ángel varón” y, verdaderamente, estos niños cuando caminan adoptan la postura de un ángel con las alas abiertas.

En la década de los ochenta se comienzan a aportar las bases sólidas que permiten, a día de hoy, determinar el diagnóstico más allá de toda duda.

Durante décadas el estudio cromosómico del síndrome de Angelman no reveló ninguna anomalía pero, con el desarrollo de nuevos métodos de análisis, se encontró que en el cromosoma 15 faltaba un área muy pequeña. Así, la deleción del cromosoma 15 (pérdida de un segmento del cromosoma) fue definida por primera vez en 1987 por el Angelman Research Group (Florida).

Entre las varias causas de “alteración cromosómica” en el síndrome de Angelman, la más frecuente es esta deleción (pérdida de un pedazo del cromosoma que se “rompe” y se separa del material genético) en la región que se nombra q11 – 13, del cromosoma 15 heredado de la madre, y es por ello que, en el 60-70% de los casos, el SA se produce por la ausencia de contribución materna (microdeleciones e imprimaciones) a esta región q11-13 del cromosoma 15 (Christian et al. 1995). Los más recientes métodos de análisis moleculares demuestran que existe una deleción en un porcentaje aún mayor (70-75 % de los casos).

En un pequeño porcentaje de los casos, 3-5%, la condición se produce como resultado de una disomía uniparental, herencia de dos copias del locus anterior del padre y ninguno de la madre (Nelen, Van der Burgt, Nillesen, Vis & Smeets, 1994). En este caso los niños parecen tener manifestaciones menos severas del síndrome que niños con deleciones más grandes (Williams, Zori y colaboradores 1995).

En aproximadamente un 1-3% de los casos hay mutaciones en la región del centro de control de “imprinting” (lugar donde se activan los genes maternos), lo cual causa una disfunción en la región del cromosoma 15 q11-13.

En el restante 15-20% no hay ninguna evidencia visible de una deleción en el cromosoma, aunque estudios publicados por Kishino, Lalonde y Wagstaff (1997)

y Mansura y colaboradores (1997), proponen que el gen responsable del SA es el UBE 3A (Ubiquitin-Protein Ligase E3A). Éste es el último mecanismo encontrado: mutaciones en el supuesto gen SA (3-5% de los casos), UBE3A. Este gen se cree que es el causante del SA y todos los otros mecanismos genéticos, que están asociados con el SA, aparecen como consecuencia de que este gen no este activado o no este presente.

Tipologías genéticas en el síndrome de Angelman	
Frecuencia estimada de casos y rasgos clínicos relevantes	
<p>Grandes deleciones. Incluye la deleción del gen P (Pigmentación).</p>	<p>(65-75%) Hipopigmentación; Problemas de visión; características faciales prominentes; desarrollo motriz lento; características clínicas típicas.</p>
<p>Otras anormalidades cromosómicas. Cambios en la ordenación de los cromosomas que pueden causar la ausencia de la región 15q11-13.</p>	<p>(2%) Características clínicas típicas.</p>
<p>Disomía uniparental paterna. Ambos cromosomas 15 heredados del padre; no existe cromosoma 15 de origen materno.</p>	<p>(3-5%) Características faciales menos prominentes que en el grupo de deleción positiva; desarrollo motriz algo más rápido; mayor tamaño de la cabeza; se diagnostica más tardíamente; pocos ataques epilépticos; características típicas del SA.</p>
<p>Mutaciones en el “Imprinting Center”.</p>	<p>(1-3%) Características típicas del SA.</p>
<p>Mutaciones en el UBE3A.</p>	<p>(3-5%) Tendencia a menor hipopigmentación.</p>
<p>Desconocidos. Descarte de mecanismos 1 al 5 a través de prueba genética.</p>	<p>(15-20%) Características típicas del SA.</p>

Tabla 1. Tipologías genéticas

Aún se desconoce la incidencia exacta del síndrome pero se estima una frecuencia de 1 entre 15.000 a 30.000 nacimientos, afectando por igual a ambos sexos, sin diferencias por etnia o raza y con una prevalencia de 1 en 12.000 a 20.000 habitantes, aunque existen otros estudios en los que se sitúa en 1 de cada 16.000 nacimientos vivos (Wiedemann, Kuncen & Grosse, 1997).

Esta inexactitud puede ser debida a:

- El diagnóstico no se realiza, con frecuencia, hasta pasados los tres años de edad.
- Algunos profesionales no conocen el síndrome.
- La confirmación del diagnóstico requiere la identificación de resultados clínicos, estudio del EEG y análisis cromosómico mediante la utilización de técnicas de hibridación “in situ” y estudios moleculares.
- Otro problema añadido es el hecho de que suelen ser diagnosticados de Parálisis Cerebral, Autismo, Síndrome de Rett u otros desordenes del desarrollo.

En cuanto a la herencia, el síndrome de Angelman no tiene un patrón hereditario clásico y el riesgo de que vuelva a repetirse depende de las causas que le dieron origen. Si la alteración encontrada en el cromosoma es una deleción, o disomía uniparental, el riesgo es bajo (1%). Otros tipos de alteraciones, menos frecuentes, hacen que varíe el riesgo de ocurrencia de la enfermedad hasta un 50%, (casos debidos a mutaciones de imprinting como a mutaciones puntuales en el UBE 3A), y por ello es preciso la realización de un cariotipo para asegurar la ausencia de alteraciones citogenéticas que pudieran alterar el bajo riesgo de recurrencia de la enfermedad.

2. CARACTERÍSTICAS BIOMÉDICAS, PSICOLÓGICAS, CONDUCTUALES Y SOCIALES

Según la Fundación del Síndrome de Angelman (ASF), el síndrome “*es un desorden neurológico asociado a un retraso mental*”. Es una enfermedad de origen genético que ocasiona distintos trastornos de la conducta, el desarrollo y el aprendizaje, y es producida por cambios en este material originando determinados rasgos y síntomas.

Se caracteriza por retrasos a nivel neurológico (alargamiento ventricular, crecimiento cortical anómalo, electroencefalogramas anormales y convulsiones), motor (ataxia) y retraso cognitivo (RM de grave a profundo). Otros rasgos característicos, en el síndrome de Angelman, son la ausencia del lenguaje oral y discursivo conjuntamente con dispraxia motora oral (Penner, Johnston, Faircloth, Irish & Williams, 1993), movimientos atáxicos “de marioneta”, microbranquiocefalia, convulsiones y encefalograma anormal (Nichols, Pai, Gottlieb & Cantu, 1992).

2.1. Características biomédicas

Fenotipo físico

- Curva deficiente del perímetro craneal, con una evolución a microcefalia en el 80% de los casos.
- Piel, cabello y ojos hipopigmentados, con relación a la familia de origen.
- Occipucio plano, boca grande con dientes anchos y separados. Protusión lingual y prognatismo.
- Ocasionalmente atrofia del nervio óptico, estrabismo y presencia de Manchas de Brushfields en la zona periférica del iris.

Tabla 2. Fenotipo físico.

2.2. Características psicológicas

Fenotipo psicológico

- Alborotos en el contacto interpersonal, de grado leve a moderados e hiper-cinesia, de grado moderado.
- Estereotipias de manos; generalmente aplaude sobre la línea media del cuerpo y se produce aleteo de las manos en la deambulación.
- Bruxismo y auto-agresión frecuente en situaciones de frustración.

- Comunicación expresiva ausente y con características primitivas, aunque más desarrollada con relación a objetos.
- Mayor nivel de comunicación comprensiva.
- Necesidad de contacto.
- Interés por establecer relaciones con otras personas. Son afables y tienen una buena actitud social.
- Es frecuente la fascinación por el agua y el plástico. También les gustan las fotografías, la televisión, los juguetes musicales, o ruidosos, y los globos.

Tabla 3. Características psicológicas.

2.2.1. Características cognitivas, lenguaje y habla

Comunicación y retraso mental

- Falta de lenguaje oral.
- El nivel comprensivo aparece más conservado y tienen buena memoria para las caras.
- Dificultad en señalar con el dedo.
- Conductas lingüísticas pre-verbales muy alteradas; no suelen hacer juegos vocales ni gestos naturales.
- Retraso mental severo y profundo.
- Un gran porcentaje no logra las mínimas habilidades de autonomía personal.

Tabla 4. Comunicación y retraso mental.

La comunicación es, probablemente, el componente más vital en el pronóstico de la evolución del síndrome de Angelman, ya que es la clave de la comprensión de las capacidades cognitivas del niño.

La discapacidad en el habla, en el SA, tiene una evolución atípica. Los bebés y los niños jóvenes, a menudo lloran menos y disminuyen progresivamente el balbuceo y el arrullo. Una sola palabra como “mamá” puede tardar alrededor de 10 a 18 meses en pronunciarse, para luego ser usada de modo infrecuente, indiscriminado y carente de significado simbólico.

A los 2-3 años de edad, está claro que hay un retraso en el habla, pero puede no ser evidente, ya que llorando y con otros arranques verbales pueden enmascarar su déficit.

A los 3 años los niños con mejor nivel de aprendizaje pueden comenzar a instruirse en algún tipo de lenguaje no verbal pero, en cualquier caso, su nivel de comprensión, a la hora de entender y seguir órdenes, se muestra más elevado en todos los afectados.

Actualmente se tiende a enseñarles técnicas de lenguaje aumentativo para paliar estos déficit comunicativos (Joleff, N. y Ryan, M. 1993), y algunos estudios preliminares del cerebro sugieren que puede existir un desarrollo anormal de las áreas del lenguaje en el cerebro, pero se necesitan más investigaciones en esta área.

2.3. Características conductuales

Fenotipo conductual
<ul style="list-style-type: none">• Afectuosos y de semblante feliz.• Masticación y salivación excesivos (20 – 80%).• Aleteo o golpeteo de manos.• Fascinación por el agua (grifos, bañeras, piscinas...) y espejos.• Hiperexcitabilidad e hiperactividad, con capacidad de atención muy baja.• Carencia de lenguaje.• Fácil provocación de la sonrisa, y carcajadas no siempre acordes a la estimulación dada.

Tabla 5. Características conductuales.

3. DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN: POSIBILIDADES DE PREVENCIÓN, DETECCIÓN TEMPRANA, TÉCNICAS E INSTRUMENTOS

3.1. Diagnóstico diferencial

El diagnóstico del síndrome de Angelman se basa esencialmente en los elementos clínicos y la contribución del EEG, y deben de respetarse, siempre, los criterios diagnósticos.

3.1.1. Autismo

En contraste con el Autismo, las personas con el síndrome de Angelman son descritas a menudo como muy sociables y llegan a desarrollar la capacidad de comunicación comprensiva.

3.1.2. Parálisis Cerebral

La Parálisis Cerebral es un trastorno no progresivo del área de control motor (músculo) del cerebro en desarrollo. El síndrome de Angelman y la Parálisis Cerebral presentan síntomas comunes como el retraso neuro-psicomotor severo, microcefalia, ausencia del habla o habla comprometida, ataxia, estrabismo, epilepsia y otras señales neurológicas del daño cerebral.

3.1.3. Síndrome de Rett

El rasgo más importante que los distingue es la delección 15 q11-q13 proveniente del lado materno, susceptible a pruebas de laboratorio (Análisis moleculares por FISH, Análisis de polimorfismo de ADN o Prueba de Metilación); (Edelson, 1995; Williams, Angelson et al., 1995). En las niñas es, a veces, difícil distinguir ambos síndromes, esencialmente en los dos primeros años de vida, pero la evolución del síndrome de Rett con la aparición de las estereotipias manuales permite distinguirlos.

3.1.4. Retraso mental profundo de etiología desconocida

Debido a su capacidad de comprender el lenguaje, los niños con SA se diferencian rápidamente de otros cuadros de retraso mental severo, además de por los dimorfismos faciales característicos y daños neurológicos que afectan al estándar normal del cuerpo y ausencia del estándar familiar de retraso mental.

3.2. Diagnóstico y evaluación

El diagnóstico del síndrome de Angelman (AS) puede confirmarse por el cuadro clínico y el diagnóstico de laboratorio.

Según la Angelman Syndrome Foundation de Estados Unidos (1997), el síndrome de Angelman se diagnostica normalmente entre los 3 y los 7 años. No se reconoce en el momento de nacer ni en los primeros meses de vida, ya que durante este tiempo los problemas de desarrollo no son muy evidentes.

Los criterios clínicos de diagnóstico, presentados en la Tabla 8, se han establecido para confirmar el diagnóstico clínico en el 80% de los casos (Williams, Angelman y col.1995), ya que, a pesar de que el diagnóstico genético es el medio más exacto para la detección del síndrome, aproximadamente el 20% de los casos se diagnostican exclusivamente por las características clínicas del síndrome, dado que no hay delección visible.

El EEG es usado como apoyo al diagnóstico (Van Lierde, Atza, Giardino, y Viani, 1990; Williams, Angelman y col. 1995).

Las características asociadas, de particular importancia para los logopedas, son las craneofaciales (lengua saliente, mandíbula prominente y boca ancha con los dientes espaciados), estrabismo (Schneider y Maino, 1993), dificultades con la alimentación y deglución en la infancia, habla con voz hueca y babeo.

El Comité Científico y de Investigación de la Fundación del Síndrome de Angelman de EE.UU. publicó en 1995 los criterios diagnósticos de esta enfermedad. Estos criterios recogen características clínicas, de desarrollo y exámenes complementarios, (ver Tablas 6, 7 y 8).

Ya hemos apuntado que el diagnóstico y la sospecha son fundamentalmente clínicos, pero en ocasiones es muy difícil, sobre todo en menores de 2 años. Por ello hay que mantener la sospecha diagnóstica en pacientes con retraso mental, microcefalia postnatal, convulsiones o movimientos sospechosos e hipopigmentación. No debemos olvidar que la posición de la lengua, la microcefalia y la braquicefalia se desarrollan más tardíamente.

- Embarazo normal y nacimiento con perímetro cefálico ordinario.
- Retraso del desarrollo, funcionalmente severo, evidente alrededor de los 6-12 m.
- Ausencia de defectos perinatales mayores.
- Retraso no progresivo, sin pérdida de habilidades, en el desarrollo.
- Análisis metabólicos, hematológicos y perfiles químicos de laboratorio normales.
- Estructuralmente, cerebro normal usando MRI (Magnetic Resonance Image) o CT (Computer Tomography).

Tabla 6: Resultados de historia de desarrollo y pruebas de laboratorio

- Retraso mental severo.
- Déficit de atención e hiperactividad.
- Excitabilidad.
- Risas y fácil provocación de la sonrisa.

Tabla 7: Fenotipo conductual en el SA

- **Consistentes (100%):** Retraso del desarrollo psicomotor, funcionalmente severo. (Con progresión y ninguna pérdida de habilidades).

Afectación del habla: uso de mínimas o ninguna palabra; adquisiciones receptivas y no comunicativas mayores que las verbales.

Trastornos del movimiento o de equilibrio; usualmente ataxia y/o movimientos tremulosos de los miembros.

Comportamiento especial: una combinación de carcajada/risa; aparente conducta feliz; personalidad fácilmente excitable, a menudo con movimiento de aleteo de las manos y comportamiento hiperactivo.

