



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

SÍNDROME DE ANGELMAN.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

GABRIELA CRUZ GARCÍA

TUTORA: C.D. MARÍA ELENA VELÁZQUEZ ROMERO

ASESORA: C.D. REBECA ACITORES ROMERO



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

¶ Mis papas ¶raceli García Camacho y Mario Enriquez Cruz Cruz:

Gracias por todo su amor, su comprensión y apoyo en estos 24 años de ser su hija, todas y cada una de sus enseñanzas hicieron de mí la persona que soy ahora, espero no defraudarlos nunca y poder seguir superandomé ahora que termino esta etapa de mi vida. No acabaré nunca de decirles gracias por los regaños, los consejos y la paciencia que han tenido, y no dejar nunca de estar ahí cuando lo necesito ¡LOS AMO!!!

¶ mi hermanita:

La única que tengo, y la mejor de eso no hay duda, gracias por todos los buenos momentos, por tu ayuda cuando en algo no puedo y aunque a veces pelezamos, eso no quiere decir que no estoy agradecida por tenerte, la mejor hermanita, te quiero mucho gordhis.

¶ mi Abuelita Trini:

Mejor abuelita no me pudo haber tocado, gracias por formarme desde pequeña, tus cuidados, por levantarme temprano y llegar una hora antes a la escuela; gracias a tu interés, amor y dedicación es que ahora soy una gente responsable y puntual. ¡Gracias te amo abue!!

¶ todos mis tíos, tías y primos:

No puedo decir más que gracias, por estar conmigo, por sus consejos y amor que me han brindado, en cada uno de mis logros, son la mejor familia muégano que me pudo haber tocado, los quiero mucho.

A Fernanda Lopez Camacho y Arturo Martínez Soto:

Mis mejores amigos desde la seú no me queda mas que agradecerles por que mas que mis amigos, han sido como mis hermanos con los que he reido llorado, crecido y madurado a lo largo de estos 12 años de amistad inenquebrantable. Los quiero mucho.

A todos mis mejores amigos:

Los mejores amigos siempre estan ahí cuando se necesitan, eso me demuestra que las personas que conocí a lo largo de la formación profesional a las mejores personas, no me queda mas que agradecer a mi Viri por todo el tiempo que pasamos siendo compañeras, amigas durante la carrera y hasta ahorita te quiero mucho amiguis; Janet por demostrarme todo tu apoyo incondicional y hacer de cuarto año el mejor de todos; Ruvas por ser siempre tan sincero y nunca negarme tu apoyo muchas gracias , Iara, Josue, Magaly por hacerme la carrera mas amena; Memo, Brend, Cris, Pancho, Rox, Jan, Pris por hacer de la periferia divertida y demostrarme su cariño siempre; Todos y cada uno de ustedes han sido parte importante tanto en mi formación profesional como en la personal. Muchas gracias los quiero mucho.

A la facultad de odontología:

Por la formación que me ha dado, nunca olvidaré de donde vengo, donde nació el amor a la odontología, por los profesores que me brindaron a lo largo de estos 5 años; y hacer ahora de mi una profesionista.

Al seminario de Medicina Bucal:

Gracias por el apoyo, consejos, y aportaciones de cada uno de los profesores que integran este seminario.

A mi tutora: C.D. María Elena Velázquez Romero y Asesora: C.D. Rebeca Feitorés Romero

Por su apoyo para lograr tener la mejor presentación y contenido en mi tesis.
Muchas gracias.

GRACIAS

"POR MI RAZA HABLARÁ MI ESPÍRITU"

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	6
ANTECEDENTES HISTÓRICOS	7
1. GENERALIDADES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	10
1.1 ESTRUCTURAS	13
1.2 FUNCIONES	15
1.3 ORGANIZACIÓN	16
1.4 PARES CRANEALES	18
2. GENERALIDADES DE GENÉTICA	
2.1 FUNCIÓN Y ESTRUCTURA DEL ADN	24
2.2 ORIGEN DE LA ENFERMEDAD GENÉTICA	25
3. SINDROME DE ANGELMAN	
3.1 CONCEPTO Y SINONÍMIA	31
3.2 ETIOPATOGENIA	32
3.3 CUADRO CLÍNICO	35
4. RIESGO E INCIDENCIA	50
5. DIAGNÓSTICO	53
5.1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	59
6. PLAN DE TRATAMIENTO	62
7. MANIFESTACIONES ORALES	68
7.1 MANEJO ODONTOLÓGICO	69
CONCLUSIONES	72
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	74



INTRODUCCIÓN

En la actualidad los estudios sobre las alteraciones genéticas y sus manifestaciones, tanto clínicas como sistémicas, son de mucha importancia en las distintas especialidades médicas.

Debido a la poca información sobre el Síndrome de Angelman, se realiza este trabajo con la intención de recopilar los aspectos importantes de este Síndrome, facilitando la obtención de información.

La baja frecuencia con la que se presenta este Síndrome, hace importante el dar a conocer las mutaciones genéticas y la descripción completa de un cuadro clínico; que permita un amplio conocimiento de la alteración desde su historia, evolución y sus complicaciones, principalmente neurológicas, con las que transita a lo largo de su vida.

El conocimiento actualizado de las alteraciones fisiológicas y anatómicas permiten al cirujano dentista la elaboración de un plan de tratamiento adecuado a las alteraciones bucales que presentan los pacientes.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS DEL SÍNDROME DE ANGELMAN.

En el año 1965 Harry Angelman, (1915-1986), médico pediatra inglés, describió 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.¹

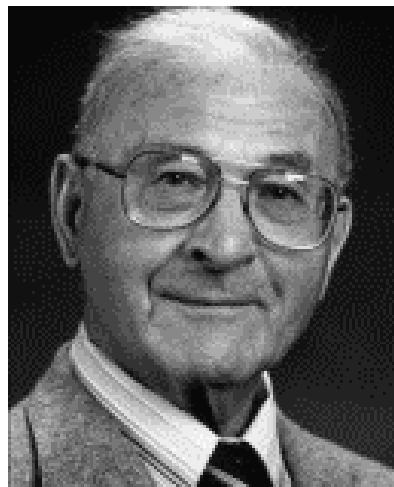


FIG 1. Médico Pediatra "Harry Angelman".¹

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 Jevons (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).^{1,3}

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.^{1,2,3.}

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

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).^{1,3.}

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 reproduce por la ausencia de contribución materna (micro-deleciones e imprimaciones) a esta región q11-13 del cromosoma 15.^{1,2,3.}

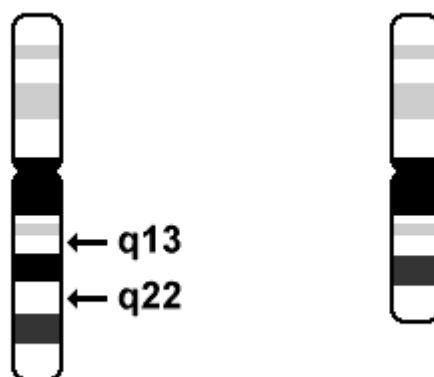


FIG 2. Ejemplo de cromosoma normal y con deleción.²⁰



Los más recientes métodos de análisis moleculares demuestran que existe una deleción en un porcentaje aún mayor (70-75 % de los casos).³

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.³

En este caso los niños parecen tener manifestaciones menos severas del síndrome que niños con deleciones más grandes.³

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 q I 1- 13.^{1,3.}

En el restante 15-20% no hay ninguna evidencia visible de una deleción en el cromosoma, aunque estudios publicados por Kishino, Lalande y Wagstaff (1997), Mansura y colaboradores (1997), proponen que el gen responsable del SA es el UBE3A (Ubiquitin-Proteína Ligase E3A). Este 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 esté activado o no esté presente.^{1,3.}



1. GENERALIDADES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El sistema nervioso central aparece al comienzo de la tercera semana del desarrollo de vida intrauterina, como una placa alargada de ectodermo engrosado, la placa neural, en la región dorsal media por delante del nódulo primitivo.⁴

Sus bordes laterales se elevan poco después y forman los pliegues neurales.

Las células nerviosas, junto intersticiales, se derivan del estrato exterior del ectodermo.^{4,5}

Con el desarrollo ulterior, los pliegues neurales se elevan más, se aproximan entre sí en la línea media y por último se fusionan para formar el tubo neural; precursor del encéfalo y médula espinal. La fusión comienza en la región cervical y continúa en dirección cefálica y caudal. Una vez que ha comenzado, los extremos abiertos del tubo neural forman los neuroporos craneal y caudal que se comunican con la cavidad amniótica. El cierre del neuroporo craneal avanza en dirección craneal, desde el sitio de cierre inicial en la región cervical y desde otro sitio en el cerebro anterior que se forma después. Este sitio avanza luego cranealmente hasta cerrar la región más rostral del tubo neural y se une caudalmente con el cierre que progresa desde el sitio cervical. El cierre definitivo del neuroporo craneal se produce en el estadio de 18 a 20 somitas (a los 25 días); el neuroporo caudal se oblitera unos dos días después.⁴



El extremo cefálico del tubo neural presenta tres dilataciones que corresponden a las vesículas encefálicas primarias:

- a) el prosencéfalo o cerebro anterior
- b) el mesencefalo o cerebro medio
- c) el romboencéfalo o cerebro posterior. ⁴

Tabla 1. Desarrollo del encéfalo a partir de las vesículas encefálicas. ⁵

Encéfalo Posterior ó Romboencéfalo	Metencéfalo	Puente cerebelo	Nervios: Trigémino (v) Abductor (VI)
	Mielencéfalo	Médula oblongada	Facial (VII) Vestibulococlear (VIII) Glossofaríngeo (IX) Vago (X) Accesorio (XI) Hipogloso (XII)



Encéfalo medio ó Mesencéfalo	Mesencéfalo	Techo (colículos superiores e inferiores) Acueducto cerebral Núcleo rojo Sustancia negra Pedículos cerebrales	Nervios: Oculomotor (III) TrocLEAR (IV)
Encéfalo Anterior ó Procencéfalo	Telencéfalo	Hemisferios cerebrales Corteza olfatoria Hipocampo Núcleos basales/ cuerpo estriado Ventrículos laterales y 3er ventrículo.	Nervio olfatorio (I)
	Diencefalo	Cúpula óptica/nervios ópticos Tálamo Hipotálamo Cuerpos mamilares Parte del 3er ventrículo	Nervio óptico (II)

1.1 ESTRUCTURAS

Con un peso de solo 2kg, alrededor del 3% del peso corporal total, el sistema nervioso es uno de los más pequeños. Consiste en una red intrincada y altamente organizada de miles de millones de neuronas y de células gliales. Entre las estructuras que forman el sistema nervioso se hallan el encéfalo, los nervios craneales y sus ramas, la médula espinal, los nervios espinales y sus ramas de ganglios nerviosos, los plexos entéricos y los receptores sensitivos.⁶

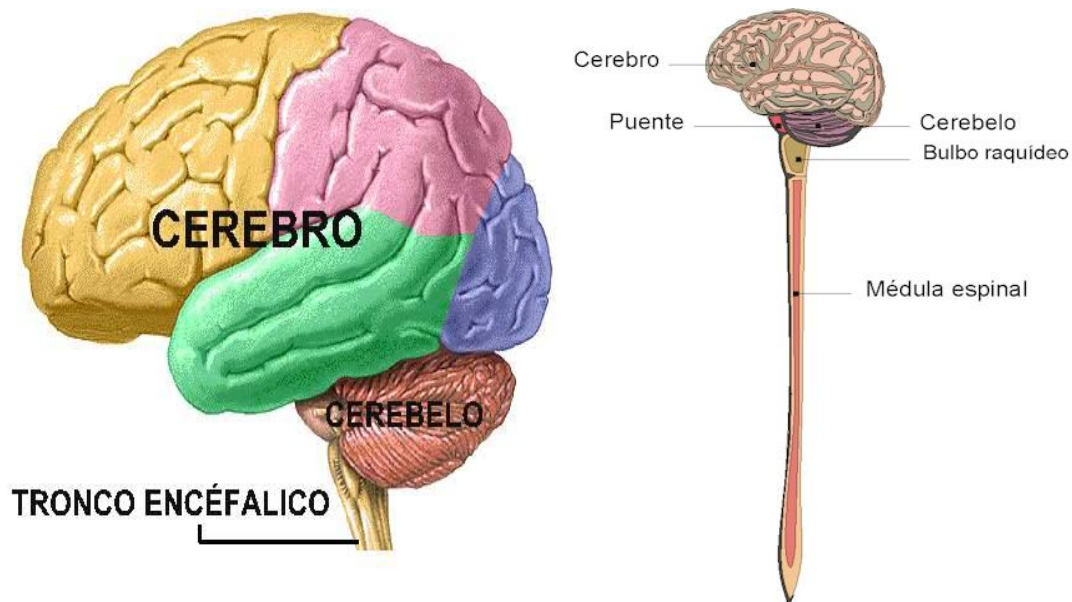


FIG 3. Componentes del sistema nervioso central.^{7,8}

El cráneo encierra al encéfalo que contienen alrededor de 100 mil millones de neuronas. Doce pares (derechos e izquierdos) de nervios craneales, numerados del I al XII, emergen de la base del encéfalo. Un nervio es un haz de cientos de miles de axones, a los que se suman el tejido conectivo y los vasos sanguíneos que se encuentran por fuera del cerebro y la médula espinal.⁶

La médula espinal se conecta con el encéfalo a través del forámen magno (agujero occipital) y está rodeada por los huesos de la columna vertebral. Contiene alrededor de 100 millones de neuronas.⁶



FIG 4. Ubicación de la médula espinal en el cuerpo.^{7, 8}



1.2 FUNCIONES

El sistema nervioso lleva a cabo un complejo conjunto de tareas. Permite sentir diferentes olores, producir el habla y recordar hechos pasados; además provee señales que controlan los movimientos del cuerpo y regulan el funcionamiento de los órganos internos. Estas actividades diversas pueden ser agrupadas en tres funciones básicas: sensitiva, integradora y motora.⁵

FUNCIÓN SENSITIVA. Los receptores sensitivos detectan los estímulos internos, como el aumento de la acidez de la sangre y los externos. Las neuronas denominadas sensitivas o aferentes transportan esta información hacia el encéfalo y la médula espinal a través de los nervios craneales y espinales.⁶

FUNCIÓN INTEGRADORA. El sistema nervioso integra (procesa) la información sensitiva analizando y conservando parte de ésta y tomando decisiones para efectuar las respuestas apropiadas. Una función integradora importante es la percepción que constituye la sensación consciente de un estímulo sensitivo, ésta tiene lugar en el cerebro.⁶

FUNCIÓN MOTORA. Una vez que la información sensorial ha sido integrada, el sistema nervioso puede generar una respuesta motora adecuada como, por ejemplo, contraer un músculo o estimular la secreción glandular. Las neuronas que cumplen esta función se denominan neuronas motoras o eferentes, las cuales llevan información desde el cerebro hacia la médula espinal o fuera del encéfalo y de la médula espinal a los efectores, a través de los nervios craneales y espinales.⁶



1.3 ORGANIZACIÓN

Las dos subdivisiones principales del sistema nervioso son:

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC). Formado por el encéfalo y la médula espinal.

Es el encargado de procesar distintas clases de información sensitiva y aferente. Es también la fuente de los pensamientos, emociones y recuerdos.⁶

SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO (SNP). Entre los componentes del SNP se hallan los nervios craneales y sus ramas, los nervios espinales y sus ramas, ganglios y receptores sensitivos. El SNP puede subdividirse, a su vez, en:

SISTEMA NERVIOSO SOMÁTICO (SNS).

1.- Neuronas sensitivas que transmiten la información desde los receptores somáticos de la cabeza, pared corporal y miembros así como desde los receptores para sentidos especiales de la visión, audición, gusto y olfato hacia el SNC.⁶

2.- Neuronas motoras que conducen impulsos desde el SNC hacia los músculos esqueléticos solamente. Como estas respuestas motoras son conscientes, la acción de esta parte de SNP es voluntaria.⁶

SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO (SNA)

1.- Neuronas sensitivas que transportan información proveniente de los receptores sensitivos autónomos, localizados principalmente en órganos viscerales como el estómago y los pulmones, hacia el SNC.⁶

2.- Neuronas eferentes que conducen impulsos nerviosos desde el SNC hacia el músculo liso, el músculo cardíaco y las glándulas. Dado que estas respuestas motoras no están normalmente bajo control consciente, el SNA es involuntario.⁶

SISTEMA NERVIOSO ENTÉRICO (SNE).

El cerebro visceral es involuntario. Las neuronas motoras entéricas coordinan la contracción del músculo liso del tracto gastrointestinal que determinan la progresión del alimento a lo largo de él, regulan las secreciones de los órganos digestivos, como el ácido gástrico, y la actividad de las células endocrinas del aparato digestivo, que secretan hormonas.⁶

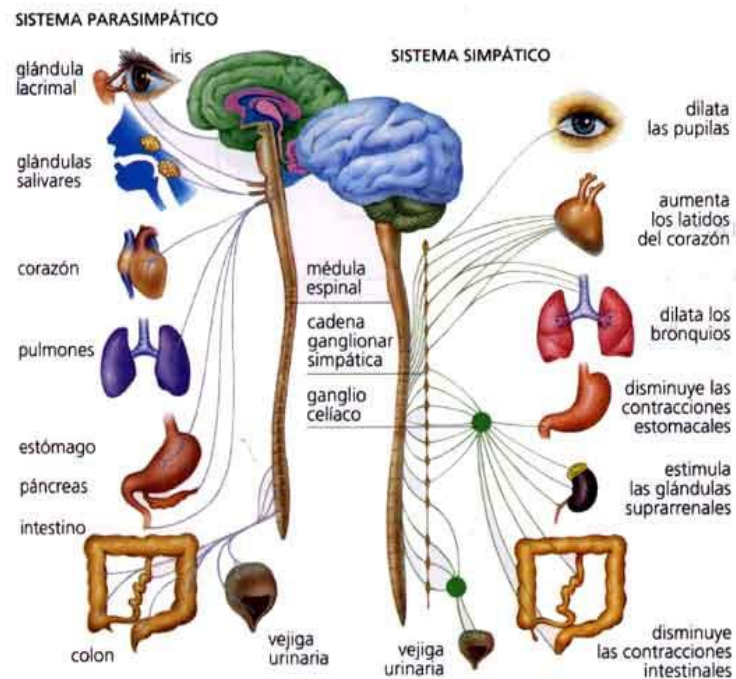


FIG 5. Organización y funciones del sistema nervioso visceral.⁹



1.4 PARES CRANEALES

De la superficie inferior del encéfalo surgen 12 pares de nervios, y emergen por los agujeros de la base del cráneo, distribuyéndose por la cabeza, el cuello, el tórax y el abdomen.^{5,6,10.}

Tabla 2. Pares Craneales.

Número	Nombre	Sensitivo, Motor o ambos	Origen	Función
I	Nervio olfatorio	Exclusivamente Sensorial	Telencéfalo	Estímulos olfatorios.
II	Nervio Óptico	Exclusivamente Sensorial	Diencefalo	Estímulos visuales
III	Nervio Oculomotor	Motor y Parasimpático	Mesencéfalo	Motor somático para todos los músculos extraoculares excepto los músculos oblicuo superior y recto lateral. Innervación motora parasimpática, para los músculos ciliar y constrictor de la pupila.



IV	Nervio Troclear	Motor	Mesencéfalo	Inerva el músculo oblicuo superior, el cual deprime, rota lateralmente (alrededor del eje óptico) y rota internamente el globo ocular.
V	Nervio Trigémino	Mixto: Sensitivo y motor	Puente	<p>Percibe información sensitiva del rostro, la porción anterior del cuero cabelludo, los ojos, los senos paranasales, las cavidades nasal y oral, los dos tercios anteriores de la lengua, las meninges de las fosas craneales anterior y media, y la membrana timpánica externa.</p> <p>Motor braquial de los músculos de la masticación, los tensores del tímpano, el velo del paladar, los músculos milohioides y el vientre anterior del digástrico.</p>



VI	Nervio Abductor	Motor	Margen posterior del puente	Inerva el músculo recto lateral, el cual abduce el globo ocular.
VII	Nervio Facial	Complejo: Sensitivo, motor, sensorial, parasimpático	Puente (ángulo pontocerebeloso) sobre la oliva	Lleva inervación motora a los músculos encargados de la expresión facial, vientre posterior del músculo digástrico y el estapedio, recibe los impulsos gustativos de los dos tercios anteriores de la lengua y proporciona inervación secretomotora a las glándulas salivales mayores y menores. (a excepción de la parótida) y la glándula lagrimal.
VIII	Nervio Vestibulococlear	Sensorial	Lateral al VII par (ángulo pontocerebeloso)	Sensitivo especial para el equilibrio. Sensitivo especial para la audición.
IX	Nervio Glossofaríngeo	Complejo	Médula	Sensitivo general del tercio posterior de la lengua, las amígdalas,



				<p>la piel del oído externo, la superficie interna de la membrana timpánica y la faringe.</p> <p>Sensitivo visceral del cuerpo y seno carotideo.</p> <p>Sensitivo especial para el tercio posterior de la lengua.</p> <p>Motor braquial para el músculo estilofaríngeo.</p> <p>Parasimpático para la glándula parótida y los vasos sanguíneos en el cuerpo carotideo.</p>
X	Nervio Vago	Complejo	Surco posterolateral de la Médula	<p>Sensitivo general de una área pequeña que rodea el oído externo, las meninges posteriores, la membrana timpánica externa y la laringe.</p> <p>Sensitivo visceral de la laringe, la faringe, las vísceras torácicas y abdominales, incluidos</p>



				<p>los cuerpos aórticos.</p> <p>Motor braquial para los músculos faríngeos (palatogloso) y laríngeos.</p> <p>Innervación parasimpática de los músculos lisos y las glándulas de la faringe, la laringe, las vísceras torácicas, abdominales y el músculo cardíaco.</p>
XI	<p>Nervio Accesorio (<i>ner vio craneal, accesorio nervi o espinal accesorio</i>)</p>	Motor	Raíces craneales y espinales	Motor branquial para los músculos esternocleidomastoideo y trapecio.
XII	<p>Nervio Hipogloso</p>	Motor	Médula	Motor somático para los músculos intrínsecos y extrínsecos de la lengua excepto el palatogloso.

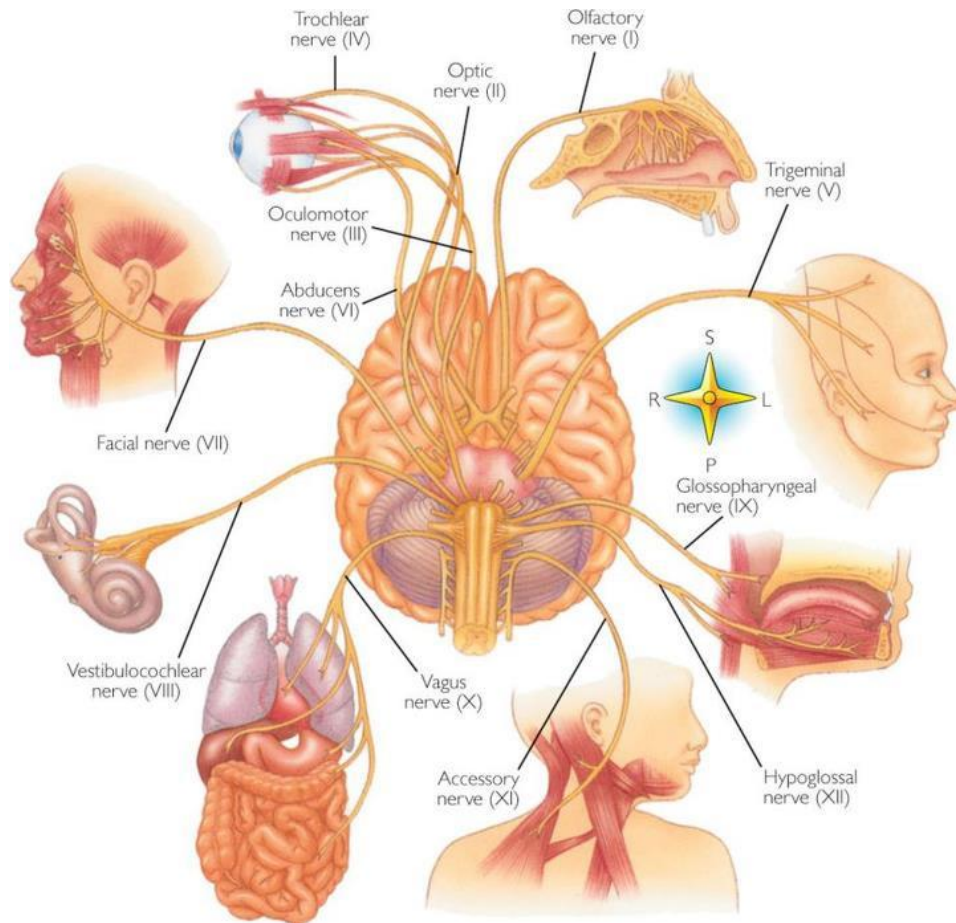


FIG 6. Esquema de las funciones de los nervios craneales.⁹

2. GENERALIDADES DE GENÉTICA

2.1 FUNCION Y ESTRUCTURA DEL ADN

El ácido desoxirribonucleico (ADN), es un ácido nucleico el cual contiene instrucciones genéticas usadas en el desarrollo y funcionamiento de todos los organismos, y es responsable de su transmisión hereditaria.

El papel principal de la molécula de ADN es el almacenamiento a largo plazo de información.⁷

El ADN está formado por una larga secuencia de nucleótidos, adenina, timina, citosina y guanina. En los seres vivos el ADN forma una cadena de dos hebras enlazadas en doble hélice, las cuales están unidas entre sí mediante puentes de hidrógeno.⁷

El ADN se encuentra en el núcleo de las células eucariontes, dentro de los cromosomas, el genoma humano se reparte en 23 cromosomas distintos, que consisten en 22 autosomas y en los cromosomas sexuales X y Y. Las células adultas son diploides, es decir, contienen dos juegos homólogos de 22 autosomas y una pareja de cromosomas sexuales.^{6,7}

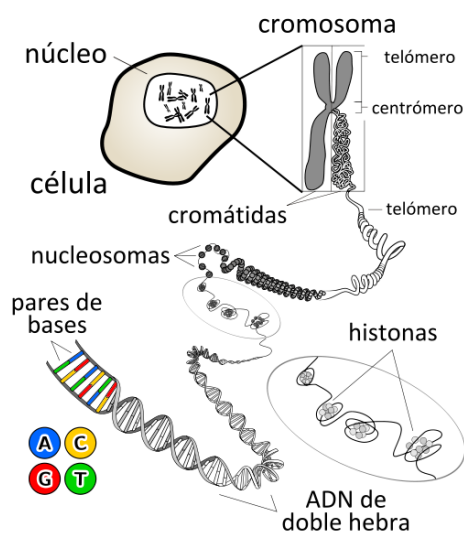


FIG 7. Situación del ADN en la célula.²⁰



2.2 ORIGÉN DE LA ENFERMEDAD GENÉTICA

MUTACIÓN.

Se define como todo cambio de la secuencia nucleotídica del DNA con independencia de sus consecuencias funcionales. Algunas de éstas resultan letales, mientras que otras son menos nocivas e incluso algunas confieren una ventaja evolutiva.

Las mutaciones pueden afectar a todo el genoma, a los cromosomas (cuyo número o estructura se alteran) o simplemente a un gen.^{11, 13,15.}

Las enfermedades genéticas están producidas por mutaciones.

- **Mutaciones cromosómicas.** Este tipo de mutaciones provoca cambios en la estructura de los cromosomas (deleciones, duplicaciones, translocaciones).^{14, 15, 16.}
- **Mutaciones genómicas.** Este tipo de mutaciones afecta a la dotación cromosómica de un individuo, es decir, los individuos que las presentan tienen en sus células un número distinto de cromosomas al que es propio de su especie.^{14, 15,16.}
- **Mutaciones génicas.** Son las verdaderas mutaciones, porque se produce un cambio en la estructura del ADN. A pesar de todos los sistemas destinados a prevenir y corregir los posibles errores, de vez en cuando se produce alguno en la réplica, bien por colocarse una **Citosina (C)** en lugar de una **Timina (T)**, o una **Adenina (A)** en lugar de una **Guanina (G)** ^{14,15,16.}

MECANISMOS DE MUTACIÓN

Las enfermedades monogénicas están causadas por genes individuales mutados y frecuentemente presentan patrones de herencia obvios y característicos, los cuales siguen los patrones de herencia mendeliana.^{11,13.}

SUSTITUCIÓN (MUTACIÓN PUNTUAL). Es el remplazo de un único nucleótido por otro, sin ganancia o pérdida neta de material cromosómico.^{13, 15.}

DELECCIÓN. Es la pérdida de material cromosómico que va desde uno a muchos miles de pares de genes que pueden producirse por recombinación o rotura cromosómica. Las secuencias de los extremos de las deleciones son a menudo similares, lo que predispone a errores de recombinación.^{11, 13.}

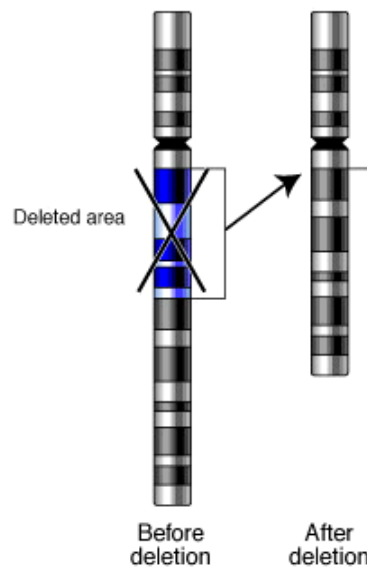


FIG 8. Ejemplo de Deleción en el cromosoma.^{16, 21}

INSERCIÓN. Consiste en la ganancia de material cromosómico que afecta desde una a muchos miles de pares de bases.^{13, 15}

EXPANSIÓN DE TRIPLETES. Esto se produce porque hay un mayor número de copias en el gen; todas estas repeticiones implican trinucleótidos ricos en citosina/guanina y pueden abarcar desde unas pocas copias a varios miles de repeticiones.¹³

INVERSIÓN. Afectan desde dos a muchos miles de pares bases.^{13,16.}

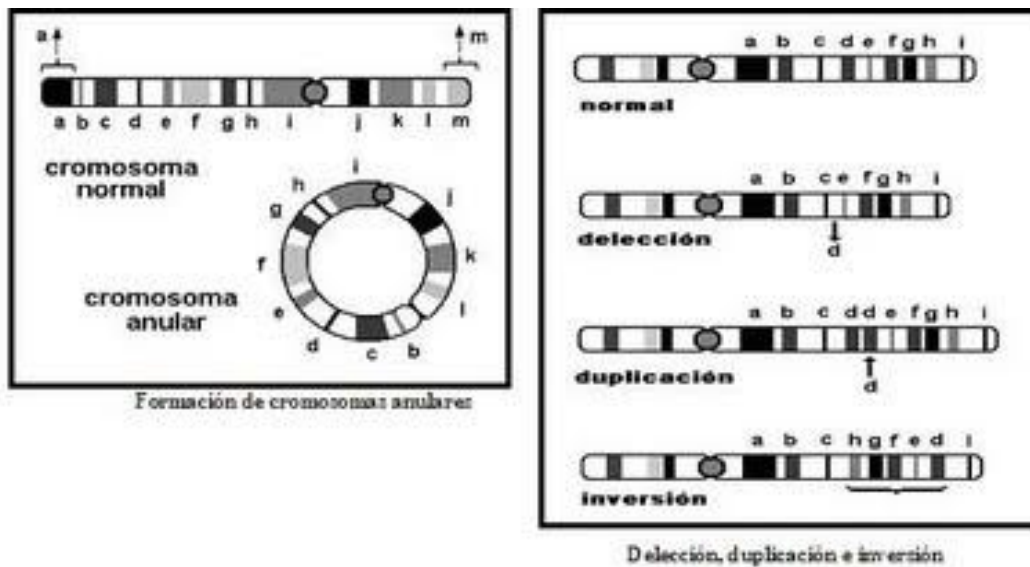


FIG 9. Tipos de mutaciones.^{16, 21.}

HERENCIA MENDELIANA DE LAS ENFERMEDADES MONOGÉNICAS

Se denominan a menudo *trastornos mendelianos*, por que obedecen a los principios de transmisión genética propuestos por Gregor Mendel.¹¹

Por tanto existen cuatro patrones de herencia:

- **AUTOSÓMICA DOMINANTE.** Alteran uno de los dos alelos de un locus determinado, y solo basta con la mutación de un solo gen para provocar este tipo de enfermedad. Resultan afectadas generaciones sucesivas y la enfermedad no aparece en la descendencia de las personas sanas.^{11,13,16.}

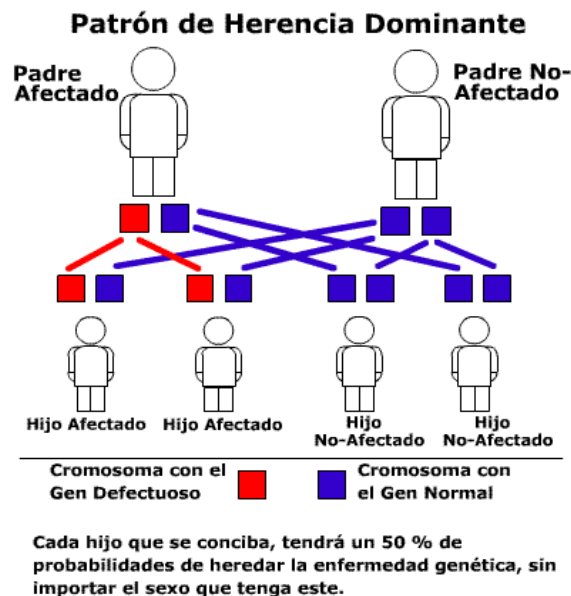


FIG 10. Esquema de la herencia mendeliana dominante.^{17, 18.}

AUTOSÓMICA RECESIVA. Aquí los alelos mutados originan la pérdida completa o parcial de la función. Afectan a enzimas de las vías metabólicas, a receptores o a proteínas de las cascadas de señalización.^{11, 13,16.}

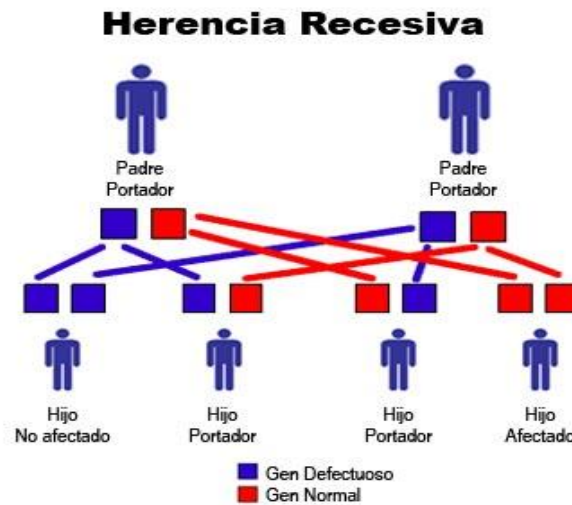


FIG 11. Esquema de herencia mendeliana recesiva.^{17,18}

- **LIGADAS AL CROMOSOMA X.** Es debida a la presencia de un número anormal de copias del cromosoma X en las células. En la cual, las mujeres pueden ser enfermas, portadoras o sanas, mientras que los hombres sólo estarán enfermos o sanos.^{11,13,16.}

EXCEPCIONES A LOS PATRONES DE HERENCIA MENDELIANA

Estas enfermedades no siguen los patrones clásicos de herencia mendeliana.¹¹

IMPRONTA

Expresión diferencial del material genético, desde el punto de vista cromosómico o alélico, según el progenitor (padre o madre) del que se haya heredado.

Se cree que se produce por inactivación selectiva de los genes (probablemente por metilación) con patrones diferentes durante la gametogénesis del varón o de la mujer.^{11,13.}

DISOMÍA UNIPARENTAL.

Se produce por la duplicación de un cromosoma de un progenitor con la pérdida del correspondiente homólogo del otro progenitor.^{13, 15.}

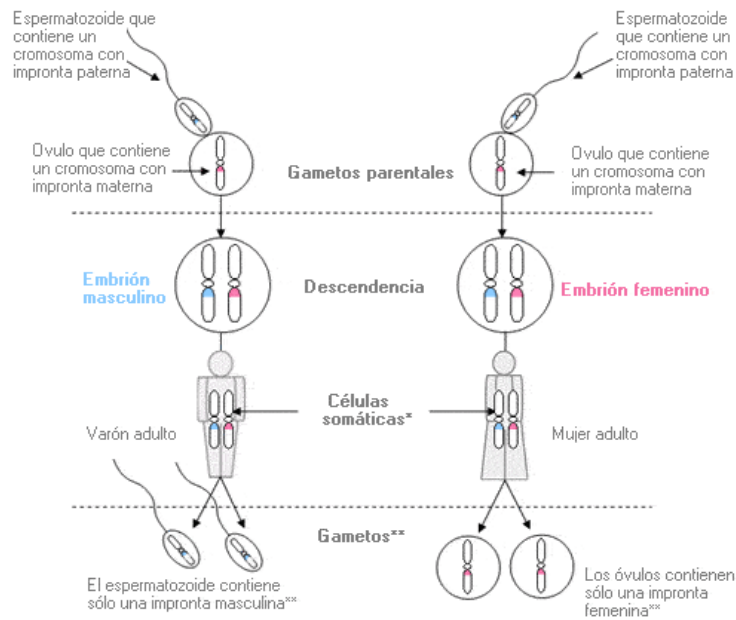


FIG 12. Esquema que ejemplifica la disomía uniparental.¹⁹

3. SÍNDROME DE ANGELMAN

3.1 CONCEPTO

Síndrome poco frecuente de origen neurogenético, que se caracteriza por un retraso en el desarrollo, problemas de equilibrio y movimiento, capacidades de lingüística reducida o nula, y con un estado de alegría permanente.

SINONÍMIA

- SÍNDROME DE ANGELMAN
- NIÑOS MARIONETA
- MUÑECA FELIZ "



FIG 13. "Un chico con un dibujo" de Giovanni Francesco Caroto. ¹

3.2 ETIOPATOGENIA.

Los distintos mecanismos genéticos que producen el Síndrome de Angelman (SA), resultan en la ausencia física o funcional de genes que se expresan sólo a partir del cromosoma 15 materno, y que no pueden ser complementados al encontrarse estos mismos genes silenciados en el cromosoma 15 paterno.^{2,20}

Sobre la base de los hallazgos de la biología molecular, los pacientes pueden clasificarse en 5 formas:

1. Aproximadamente el 70% - 75% de los casos por trastornos genéticos, se debe a una delección de un fragmento de ADN de 1 a 4 Mb del brazo largo (q) de la región “q11-q13” en el cromosoma 15 procedente de la madre.^{2,3,20.}

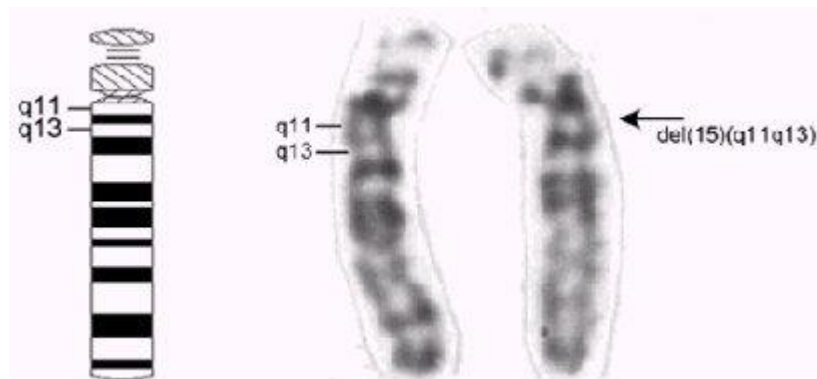


FIG 14. Esquema que indica la ubicación de los segmentos del cromosoma 15 que comúnmente se ven afectados.^{16, 17}

2. Aproximadamente el 1% - 3% de los casos, presenta disomía uniparental, es decir, dos cromosomas 15 de origen paterno y la falta del cromosoma 15 de origen materno. Este hecho sucede por error en el reparto de cromosomas durante la división celular.^{2,3,20.}

3. Aproximadamente el 3% - 6% de los casos, es consecuencia de la herencia de un cromosoma 15 paterno con impronta materna, es decir, existe un patrón de metilación alterado que podría corresponderse a la existencia de una mutación en el centro del 'imprinting' o centro de "marcaje", que regula la desmetilación (activación de genes) de la región "q11-q13" en el cromosoma 15 de origen paterno, provocando que los genes sean inactivados .^{2, 3,20.}

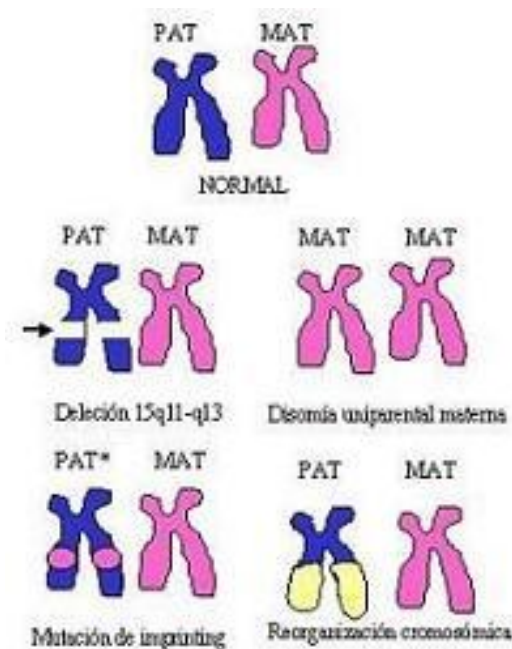


FIG 15. Alteraciones de los cromosomas en el SA.^{20.}

1. Aproximadamente el 20% - 25% de los casos, presentaron mutaciones intragénicas en el gen de la ubiquitina ligasa, UBE3A. Estas mutaciones son cambios en la secuencia de un gen individual que impiden producir una proteína funcional. Este gen UBE3A, está metilado en el cerebro pero no en otras partes del organismo. Esto supone que una mutación dentro de este gen en el cromosoma materno llevaría a la falta de expresión en el cerebro, puesto que aquí el gen paterno está imprintado (inactivado).^{2, 3, 20.}

5. Además de las alteraciones genéticas anteriormente citadas, se han descrito casos aislados de translocaciones balanceadas maternas y monosomías regulares 15q11-13. Independientemente del mecanismo genético, nos encontramos ante una entidad en la que el fenotipo clínico dependería de la falta o de la 'inactivación' del material genético de la región 15q11-q13 de origen materno.^{2, 3,20.}

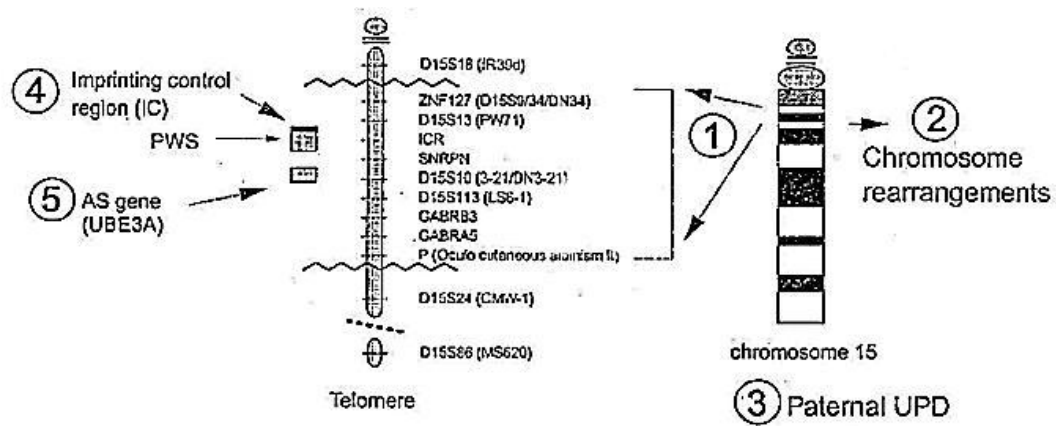


FIG 16. Alteraciones encontradas en el Síndrome de Angelman.^{16,17.}



3.3 CUADRO CLÍNICO

Alteraciones craneofaciales

Microcefalia, absoluta o relativa evidente a partir de los 2 años.

Occipucio plano

Prognatismo

Alteraciones bucales

Macrostomia

Diastemas

Hipoglosia

Sialorrea

Alteraciones neurológicas

Epilepsia

Retraso mental

Trastornos del sueño

Falta de lenguaje oral

Alteraciones del movimiento

Mala coordinación

Marcha anormal (con los brazos levantados y rigidez)

Temblores

Aleteo



Alteraciones oculares

Estrabismo

Ausencia de seguimiento ocular

Hipopigmentación de la retina

Rasgos físicos

Ojos claros

Piel blanca

Cabello rubio

Desviación de la columna

Aspectos cognitivos y de conducta.

Aspecto feliz

Falta de atención

Conducta hiperactiva

Ataques de risa

Problemas de lenguaje

Conductas autolesivas



Las características clínicas del Síndrome de Angelman se agrupan en las siguientes tablas:

Tabla 3. Rasgos presentes en el 100% de los pacientes.^{20, 22,23}

1.- Retraso mental y motor de moderado a grave.
2.- Ausencia de lenguaje, a lenguaje limitado, a pocas palabras.
3.- Trastorno en el movimiento o equilibrio, con marcha atáxica y temblor en las extremidades.
4.- Conducta característica o fenotipo conductual, combinación entre: brotes de risa inmotivada, apariencia feliz, personalidad fácilmente excitable, déficit de atención, frecuente aleteo de las manos e hiperactividad.

Tabla 4. Rasgos Frecuentes (80% de los casos).^{20, 22,23}

1.- Micro-braquicefalia presente alrededor de los 2 años de edad. Algunos casos presentan atrofia cortical.
2.- Crisis convulsivas que tienen una edad media de 2 años. La primera crisis convulsiva se asocia a un episodio de crisis febriles.
3.- Electroencefalograma característico con ondas de gran amplitud y puntas lentas.



Tabla 5. Rasgos asociados (presentes entre el 20 y 80% de los casos).^{20, 22,23}

1.- Micro-braquicefalia	10.- Hipopigmentación de la piel, cabello y ojos.
2.- Occipucio plano	11.-Extremidades inferiores en hiperextensión.
3.- Macroglosia	12.- Marcha característica con los brazos levantados y flexionados a la altura del codo.
4.- Problemas en la succión y deglución asociados a movimientos anormales de la lengua.	13.- Hipersensibilidad al calor
5.- Problemas de alimentación en la infancia	14.- Trastornos del sueño
6.- Prognatismo	15.- Estrabismo
7.- Macrostomía y diastemas	
8.- Sialorrea	
9.- Rigidez de las extremidades	

ALTERACIONES CRANEOFACIALES.

De recién nacidos parecen estar bien formados físicamente, pero alrededor de los 2 años de edad se manifiesta una desaceleración de crecimiento craneal que puede presentar una microcefalia absoluta o relativa, a menudo acompañado por un aplanamiento detrás de la cabeza.²⁴



FIG 17. Donde se muestra el crecimiento anormal de la cabeza.²⁵

ALTERACIONES BUCALES.

Existen diversas manifestaciones bucales asociadas a este síndrome que se manifiestan a partir de estadios tempranos del desarrollo y crecimiento. Entre las alteraciones bucales principales encontramos:

Macrostomía que consiste en una hendidura bucal excesivamente amplia, en el desarrollo embriológico del estomodeo primitivo este se va cerrando por los procesos maxilares y mandibulares y se aproximan cada vez más en la línea media, aquí esto no sucede, por lo que queda una apertura bucal grande.

Diastemas es el espacio que se da entre los dientes siendo mas evidente en la etapa infantil. Esto sucede en cuanto hay una diferencia de proporción en tamaño entre los dientes y la arcada.



FIG 18. Diastemas²⁶



FIG 19. Manifestaciones bucales del Síndrome de Angelman²⁶

Macroglosia se designa a una condición donde la lengua en posición de reposo protruye más allá del reborde alveolar. La lengua es una estructura importante en funciones vitales como la deglución, la fonación y la respiración. Participa en los procesos de desarrollo y crecimiento craneofacial. La macroglosia puede causar anomalías dento-músculo-esqueléticas.



FIG 20. Macroglosia.²⁶

Sialorrea se define como una hipersalivación que puede tener diversas causas entre las cuales encontramos:

- Fisiológicas: erupción dentaria
- Neurológicas: crisis epilépticas
- Farmacológicas: el uso de medicamentos como el clonazepam, el cual induce a una hipersalivación.
- Causas psíquicas: ataques frecuentes de ansiedad.



FIG 21. Sialorrea presente en el Síndrome de Angelman.²⁷



ALTERACIONES NEUROLÓGICAS.

El cerebro en el Síndrome de Angelman es estructuralmente normal aunque se han informado anomalías como, cambios frecuentes a nivel medio 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).²⁴

Ataques epilépticos comunes en el Síndrome de Angelman

La epilepsia, es la manifestación clínica más estudiada en el Síndrome de Angelman. Se considera la elevada frecuencia con que se presenta. La alteración genética del SA responsable de la epilepsia es por la delección del gen GABRB3, localizado en la región distal del 15q11-q13.^{20,22}

Los ataques ocurren en la mayoría de los niños con Síndrome de Angelman empezando en la infancia, y a menudo continúan en la juventud. Los ataques pueden ocurrir en cualquier momento del día. Enfermedades y falta de sueño parecen desencadenar los ataques en muchos niños con Síndrome de Angelman. El tipo de ataques epilépticos en los niños con Síndrome de Angelman generalmente está clasificado como epilepsia secundaria generalizada.²⁹

Tipos de ataques epilépticos:

Convulsiones Tónico-Clónicas: consiste en una fase inicial de rigidez tónica, seguida de sacudidas clónicas, las cuales son convulsiones rápidas musculares.^{33,34}

Crisis mioclónicas: consiste en un solo movimiento de un músculo o grupo de músculos. Este tipo de convulsiones son la base de los 'Drop Attacks' o convulsiones con desfallecimiento, otro tipo de crisis a menudo vistas en los niños con Síndrome de Angelman. En este tipo de crisis, los niños pueden dejar caer suavemente su cabeza al suelo y no tienen la habilidad de protegerse a ellos mismos. A menudo es necesario un casco para proteger la cara y la cabeza de los niños.^{22, 33,34}

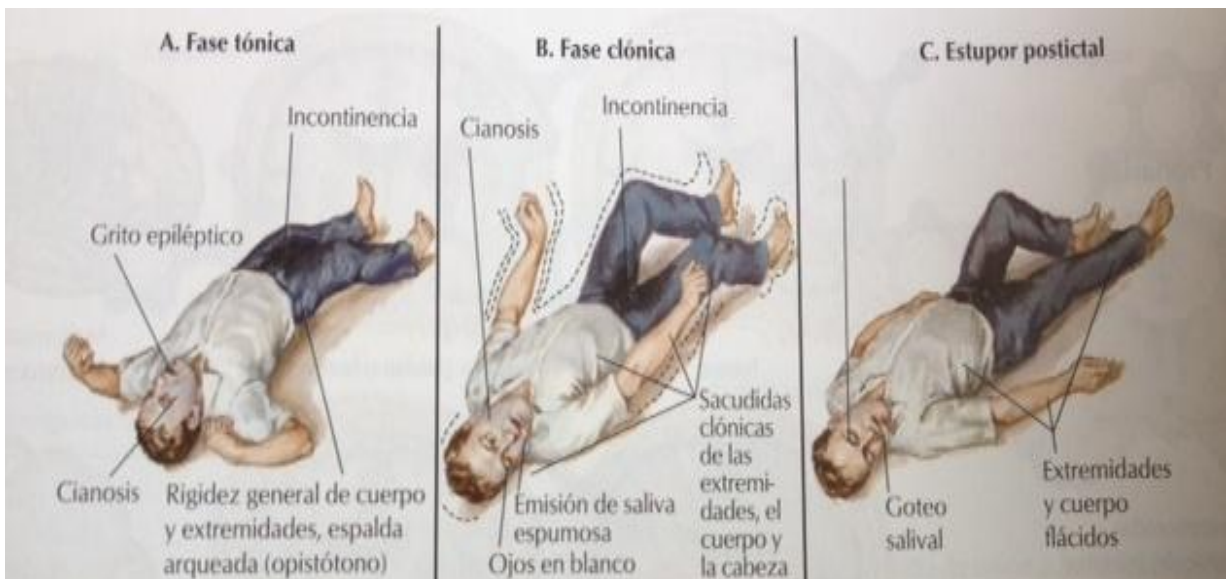


FIG 22. Crisis tónico-clónicas generalizadas.³⁹

Crisis de ausencia (petit mal): Son a menudo breves, menos de diez segundos de duración, y pueden ir acompañadas de algunos movimientos automáticos como dar golpecitos en los labios o agarrarse la ropa. Las típicas crisis de ausencia ocurren en la epilepsia primaria generalizada de ausencia (pequeño mal es el término antiguo), puede ocurrir por encima de las 200 veces al día, aunque observadas raramente se informan más de 20 por día. Los niños con Síndrome de Angelman a menudo tienen atípicas crisis de ausencia. Las crisis son a menudo más largas y pueden tener movimientos más torpes que las típicas crisis de ausencia. La crisis de Ausencia consiste en la pérdida de conciencia sin actividad convulsiva. Son a menudo breves, menos de diez segundos de duración y pueden estar acompañadas por movimientos automáticos como golpecitos en los labios.^{29,30}



FIG 23. Crisis de ausencia (petit mal).³⁹



Convulsiones status epiléptico: comúnmente referido como un "estatus" o un estado de continuas crisis de 30 minutos de duración o más. El status convulsivo debe ser considerado como una emergencia médica y debe ser solicitado tratamiento inmediato. El status de crisis de ausencia puede causar la situación de crisis por horas o meses.³⁰

Trastornos del sueño.

Los problemas del sueño pueden aparecer a partir de los primeros meses de vida y persistir durante muchos años. El sueño parece como si estuviera desorganizado. Tardan en dormirse o pueden estar horas y horas sin dormir durante la noche. El problema de sueño se atribuye a un déficit en la producción de melatonina en el cerebro.²⁶

ALTERACIONES DEL MOVIMIENTO.

Todos los pacientes tienen retraso mental severo con poco o nulo desarrollo de lenguaje activo. Los movimientos sincopados incluyen mostrar la lengua, boquear, balancear (aletear) los brazos mientras se camina y se hacen aparentes durante los primeros años de vida. El andar es lento, atáxico y con las piernas rígidas con una postura característica de brazos elevados con muñecas y codos flexionados. Los paroxismos son provocados fácilmente, la risa prolongada pueden empezar tan temprano como las 10 semanas.

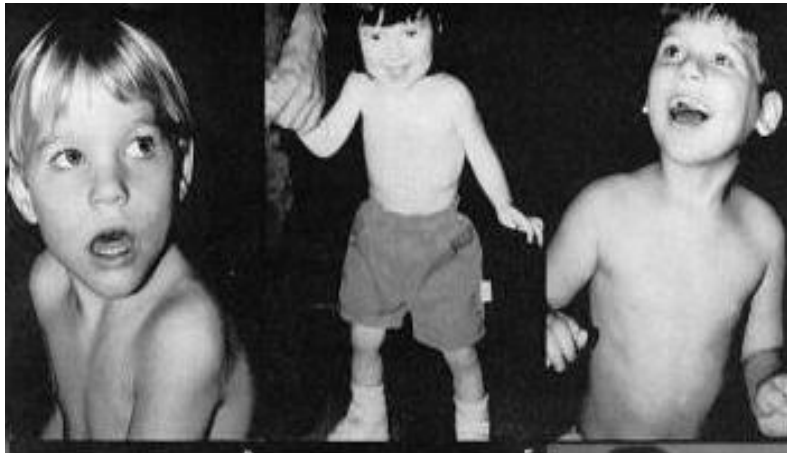


FIG 24. Donde se muestra los movimientos anormales y risas paroxísticas.⁴⁰

ALTERACIONES OCULARES

Estrabismo

Es definido como un anormal alineamiento de los dos ojos. Es mas común horizontalmente pero puede ser vertical (hipertrofia) en la cual el ojo mira hacia arriba, ó (hipotropia) en la cual los ojos miran hacia abajo, en esta alteración el nervio afectado es el oculomotor.²⁴



FIG 25. Estrabismo evidente en los pacientes con Síndrome de Angelman.⁴¹

RASGOS FÍSICOS.

Cuando el Síndrome de Angelman es causado por una deleción grande, normalmente existe una hipopigmentación de la piel y en los ojos. Esto ocurre por que hay un gen del pigmento; produce una proteína (llamada proteína P) crucial en la síntesis de melanina.²⁴

En algunos niños con Síndrome de Angelman esta hipopigmentación puede ser tan severa que puede llegar a sospecharse una forma de albinismo. En aquellos con disomía uniparental, este gen no se pierde y la pigmentación de piel y ojos son normales.



FIG 26. Niños con diferentes grados de pigmentación en ojos, piel y cabello.⁴²

ASPECTOS COGNOCITIVOS Y DE CONDUCTA

Uno de los aspectos clínicos a considerar en estos pacientes es que independientemente de la mutación genética presente todos los pacientes tienen conductas de autolesionarse. A partir de los primeros meses de vida se empieza a manifestar risas paroxísticas incontroladas sin causa aparente; así como un déficit de atención caracterizado por breves periodos de autismo, dificultad para entender comandos largos, así como entablar largas conversaciones, la manera de comunicarse es a través de gestos, sonidos e imágenes. Hacia la etapa adulta la conducta de estos individuos tiende a ser agresiva.



FIG 27. Niño con meses de vida y ya presenta risas paroxísticas.

4. RIESGO E INCIDENCIA

Es muy importante que se diagnostique lo antes posible. Este hecho facilita una intervención multidisciplinaria para mejorar la calidad de vida de los afectados y de sus familias por un lado, y por otro, permite realizar un consejo genético fiable a los padres.³³

El riesgo reproductivo para los padres de un niño afectado de SA depende del mecanismo genético que ha causado la pérdida de la contribución materna de la región 15q11-13. En el 80% de los pacientes, se puede identificar el mecanismo genético. En este grupo es posible el diagnóstico prenatal a través del estudio genético molecular analizando células fetales que se pueden obtener por biopsia corial (muestras de la placenta), entre las semanas 10 y 12 semanas; ó amniocentesis (muestras del líquido amniótico), en la semana 15 y 20 pero puede con llevar un riesgo ligeramente mayor de aborto espontáneo.^{34,35,36}

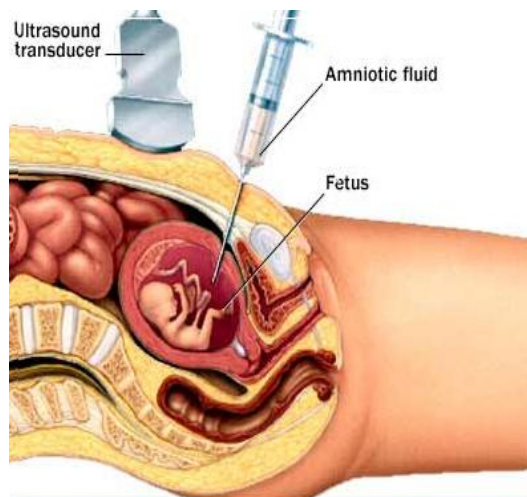


FIG 28. Esquema donde se muestra la prueba de amniocentesis.⁴

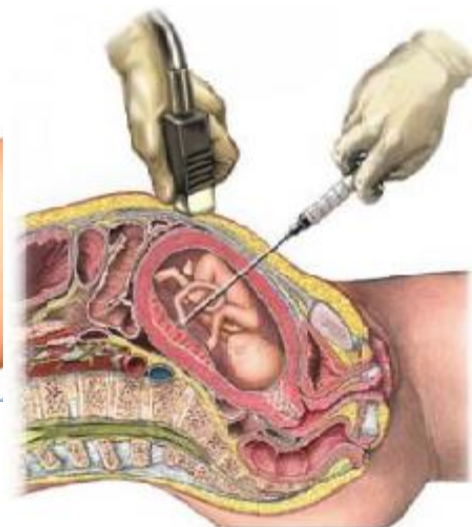


FIG 29. Esquema donde se muestra el procedimiento de la biopsia corial.⁴³

En el 20% de pacientes en quienes no se han identificado el mecanismo genético, se da un riesgo empírico y no es posible el diagnóstico prenatal. El riesgo es menor del 1% cuando se ha identificado una delección de la región 15q11-13 o bien se trata de una disomía uniparental.^{33, 34,35}

El riesgo para los hermanos de un niño afectado puede ser del 50% cuando la causa reside en una mutación del gen UBE3A o una mutación de centro de imprinting. En estos dos casos las madres pueden portar la mutación y el riesgo de tener hijos afectados es del 50%.^{33,34}



FIG 30. La convivencia entre hermanos se muestra de lo mas normal.⁴²

Las hermanas de la madre pueden ser también portadoras y por ello tienen riesgo de tener hijos afectados. Los hermanos de la madre que sean portadores de la mutación no tienen riesgo de tener hijos afectados, pero sí de tener nietos afectados a través de sus hijas si han heredado la mutación.^{33, 34}

Aproximadamente 20-25% de los pacientes diagnosticados del SA tienen los estudios genéticos normales. En este grupo se ha encontrado que algunos pacientes presentan mutaciones en el gen UBE3A (grupos de investigación), pero queda un 15% que no se puede identificar ninguna alteración genética.^{28, 33, 35,36}

La incidencia de reorganizaciones cromosómicas como responsables del SA es baja, menos de 1%, pero se ha de estudiar a la madre para descartar dicha situación, pues podría modificar el riesgo de recurrencia.^{28, 33,34}

La incidencia exacta del síndrome se desconoce, pero se estima una frecuencia de 1 entre 15.000 a 30.000 nacimientos, afectando por igual a ambos sexos.^{22, 23,28}



FIG 31. El Síndrome de Angelman no respeta sexo ni raza.⁴²

5. DIAGNÓSTICO

La edad de diagnóstico que se tiene registrada es entre los 3 y 7 años, cuando las conductas características y los rasgos clínicos se hacen más evidentes.^{22, 23,30}

El Síndrome de Angelman (SA) cursa con un embarazo normal, un parto sin alteraciones y unas medida normales al nacer (talla y circunferencia cefálica). No se evidencian defectos o malformaciones mayores. No es posible detectar la enfermedad en el momento del nacimiento o en la infancia, dado que los problemas de desarrollo son inespecíficos durante este tiempo.^{23, 28,30}



FIG 32. Nacimiento normal de un bebe con Síndrome de Angelman.⁴¹

Lo primero que se hace, es un análisis de cromosomas de alta resolución para asegurar que no se trata de ningún otro desorden genético, dado que rasgos como retraso mental, microcefalia, o convulsiones pueden verse en otras anomalías del cromosoma.

1.- Análisis cromosómico de alta resolución.

La deleción de 15q11-q13 que presentan el 70% de los pacientes con SA, pueden ser detectada en un análisis de alta resolución; sin embargo esta técnica presenta falsos negativos y falsos positiva. A pesar que no puede afirmarse un diagnóstico negativo o positivo con esta prueba, debe ser solicitada sistemáticamente, pues permite identificar otros problemas cromosómicos que pueden tener características clínicas similares al SA. También es posible detectar por este método translocaciones que predisponen a la deleción 15q.⁵²

2. – Hibridación fluorescencia insitu (FISH)

Ésta es una prueba que usa marcadores moleculares para detectar la deleción en el cromosoma 15. Los marcadores se comparan directamente con el cromosoma, examinándose bajo un microscopio después de aplicarle unos colorantes especiales. La prueba del FISH es con mucho superior al análisis normal de cromosomas, al permitir la detección de la deleción 15q11-q13. Puesto que la disonomía uniparental no se identifica con el FISH, el estudio diagnóstico de SA no debe detenerse ante la negatividad de esta prueba.⁵²

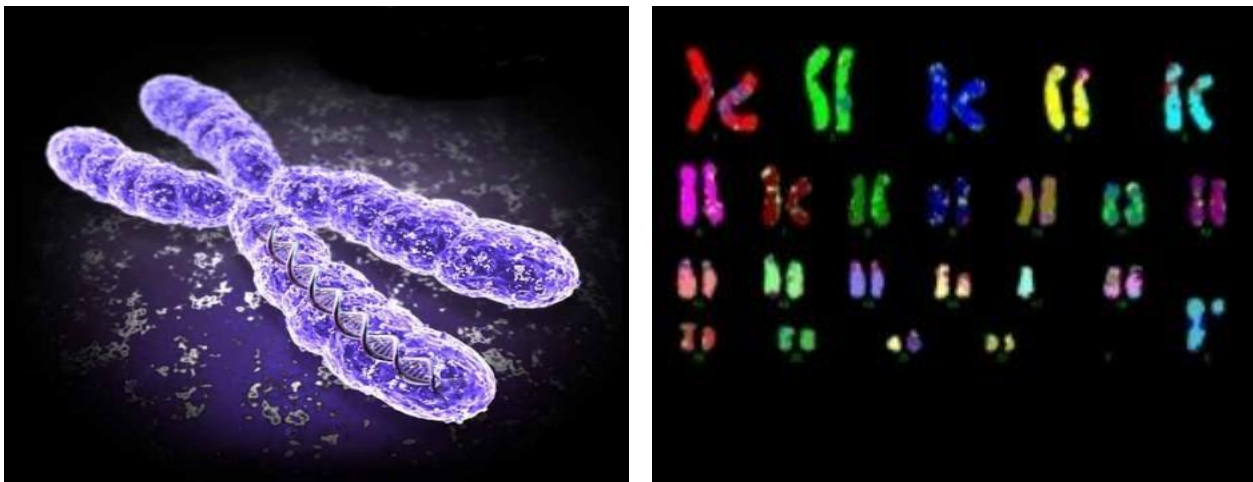


FIG 33. Marcadores especiales fluorescentes en los cromosomas.⁴⁵



3.- Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

La PCR permite la detección de la disonomía uniparental, que presenta un 3% de los pacientes con SA. Para llevar a cabo esta prueba se requieren muestras del paciente y ambos progenitores. En casos negativos, por razones obvias, el estudio debe acompañarse de la información de la supuesta paternidad, mediante el uso de marcadores en otros cromosomas.⁵²

4.- Prueba de metilación

Puesto que en la región genética implicada en el SA, existe un patrón de metilación materno específico, si solo se detecta el patrón de metilación paterna, se confirma el diagnóstico de SA. Sin embargo, no permite distinguir entre una delección y una disonomía uniparental, las cuales requieren la prueba de FISH o PCR.⁵²

5.- Análisis de gen UBE3A y mutación del imprinting.

Después de realizar las pruebas citadas anteriormente, quedan un 15.20% de casos en los que no se encuentra una confirmación diagnóstica. En esta circunstancia se debe proceder al análisis molecular del gen UBE3A y la mutación del imprinting. Estas pruebas únicamente son accesibles en centros especializados.⁵²

Para el desarrollo de este protocolo, es necesaria la coordinación interdisciplinaria entre especialistas clínicos y del laboratorio, lo cual conlleva un completo estudio y molecular de los pacientes con sospecha clínica de SA según los conocimientos actuales del síndrome.⁵²

- *Cariotipo*: se realiza a todos los pacientes con sospecha clínica de SA. Permite el estudio de organizaciones cromosómicas que afectan a la región 15q11-q13. el análisis de deleciones mediante esta técnica es complejo y podrían diagnosticarse falsos positivos y negativos, por lo que es recomendable realizar la técnica de hibridación *in situ* fluorescente (FISH) empleando sondas específicas.⁵²
- *Test de metilación (M-PCR)*: esta técnica de cribaje que se realiza a todos los pacientes y permite confirmar el diagnóstico del síndrome causado por una deleción, una disomía uniparental paterna o un defecto de impronta, pero no permite diferenciar entre estas etiologías.⁵²

Un patrón de metilación normal será aquél en el que se obtengan ambos alelos y un patrón de metilación característico del SA será aquél en el que se obtenga producto del alelo paterno, ya sea porque existe una deleción del materno, porque ambos son paternos (disomía uniparental) o por que el materno no presenta metilación. Para diferenciar entre deleción, disomía uniparental o defecto de impronta se han de aplicar técnicas de FISH y/o análisis de microsatélites.⁵²

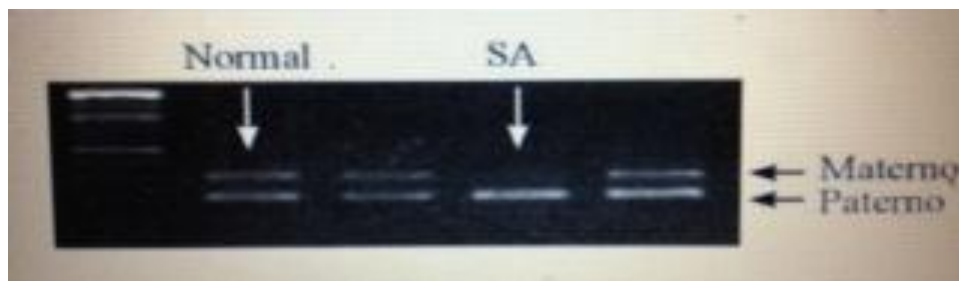


FIG 34. Patrón de metilación en el Síndrome de Angelman.⁵²

- *FISH*: Dado que el 70% de los casos con SA son causados por deleción, en los pacientes que presentan un resultado positivo en el test de metilación se prosigue el estudio mediante la técnica de FISH. Esta técnica permite analizar la presencia de la región 15q11-q13 en ambos cromosomas 15, empleando sondas de DNA específicas de dicha región marcadas con fluorocromos. La observación de los cromosomas se realiza mediante un microscopio óptico de fluorescencia.⁵²
- *Análisis de microsatélites*: En los casos en los que la deleción no está presente, se realizará el análisis de microsatélites. Esta técnica permite diferenciar si ambos cromosomas provienen del mismo origen parental (los dos provienen del padre) o si su origen es biparental (un cromosoma proviene del padre y el otro de la madre). En el primer caso, podemos confirmar que se trata de una disomía uniparental, el diagnostico será por un defecto en la impronta.⁵²

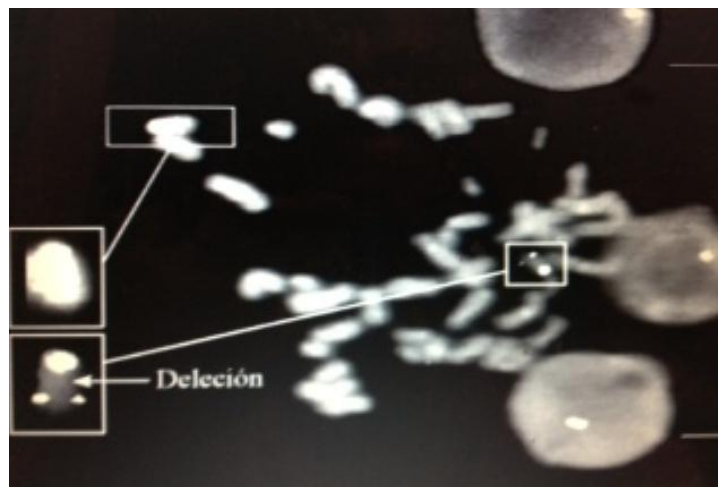


FIG 35. Análisis con microsatélites.⁵²



- *Cribaje del gen UBE3A:* En el caso de obtener un patrón normal mediante el test de metilación, se debe proseguir el estudio realizando un análisis del gen UBE3A. actualmente, dicho análisis se lleva a cabo mediante secuenciación directa y comparando la secuencia de bases del paciente con la secuencia normal del gen.⁵²
- *El EEG:* considerado patognomónico del SA. Se trata de una actividad rítmica lenta (2-3 ciclos por segundo) de muy alto voltaje.⁵²

5.1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico del síndrome de Angelman se basa esencialmente en los elementos clínicos, pruebas de genéticas, encefalogramas, los cuales nos ayudan a tener bases en cuanto a nuestro diagnóstico diferencial con algunas otras alteraciones.

Se revisarán a continuación los principales diagnósticos diferenciales a tener en cuenta al realizar un proceso de diagnóstico del Síndrome Angelman.

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.



FIG 36. Niño autista



PARÁLISIS CEREBRAL.

Es un trastorno progresivo del área de control motor 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, ataxia, estrabismo, epilepsia y otras señales neurológicas del daño cerebral.

SÍNDROME DE RETT

El rasgo más importante que los distingue es la delección 15q11-q13 proveniente del lado materno.

Actualmente sabemos que el RETT es una enfermedad dominante ligada al cromosoma X, causada en un elevado porcentaje de casos por mutaciones *de novo* en la región codificante del gen *MECP2*.

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.

SÍNDROME DE PRADER-WILLI

El síndrome de Prader-Willi (PWS) es una enfermedad genética caracterizada por obesidad con hipotonía e hipogonitalismo y retraso mental. El síndrome de Prader-Willi (PWS) se debe a la falta de expresión de genes paternos de la región 15q11-q13.



FIG 37. Se muestra a un niño con parálisis cerebral.



FIG 38. Don de muestra el síndrome de Rett Afectando principalmente a niñas.

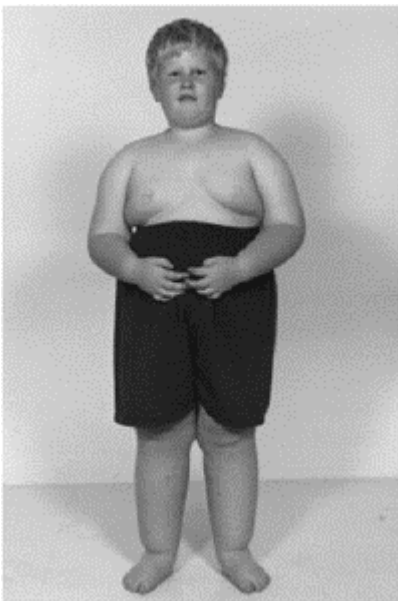


FIG 39. Niño con síndrome de Prader-Willi.



6. PLAN DE TRATAMIENTO

TRATAMIENTO CON MEDICAMENTOS ANTIEPILEPTICOS

Los niños con el síndrome de Angelman tienen epilepsia generalizada secundaria (sintomática). Sin embargo, no es extraño que los medicamentos probablemente mejores para los niños con Angelman sean los mismos que se utilizan para niños con otros tipos de epilepsias generalizadas sintomáticas. Es importante tener en cuenta que los niños con Angelman son muy variables. Lo que es bueno para un niño puede no serlo para otro. Algunos niños con Angelman siguen teniendo ataques a pesar de un cuidadoso control de sus medicinas. En este caso el objetivo del tratamiento es controlar los ataques con el mínimo de medicinas con efectos secundarios.⁴⁸

Tabla 6. Medicamentos Anticonvulsivantes.³⁹

Fármacos para el tratamiento de:	Presentaciones:
Crisis Tónico-clónicas y crisis parciales.	
Carbamazepina y Fenitoína. En niños la dosis inicial recomendada es de 5mg/Kg./día hasta un máximo de 300mg/día La dosis de mantenimiento es de 300-400mg/día. Se usan dosis de 600 mg/kg en una toma o dividida en 3-4 tomas.	Tabletas 200 ó 400 mg. carbamazepina



<p>Ácido Valproico</p> <p>La dosis recomendadas, tanto para niños como para adultos son de 10-15 mg/kg al inicio con incrementos de 5-10mg/kg por semana.</p> <p>La dosis máxima recomendada es de 60mg/kg.</p> <p>En el tratamiento de la epilepsia generalizada es de 800-1600mg/kg.</p>	<p>tabletas Depakote: 125 mg (rosa), 250 mg (melocotón) y 500 mg (rosa); cápsulas Depakote: 125 mg</p> <p>Tabletas Depakote : 500 mg para ser trituradas o masticadas.</p> <p>Cápsulas Depakene: 250 mg.</p> <p>Jarabe Depakene: 250 mg/5 ml.</p>
<p>Crisis de ausencia</p>	
<p>Ácido Valproico</p>	
<p>Clonazepam</p> <p>La dosis promedio para epilepsia es de 3-6 mg/día. La dosis máxima no debe exceder 20mg/día.</p> <p>En lactantes o niños hasta de 10 años (30Kg de peso) la dosis inicial no debe exceder 0.01-0.03mg/kg7día.</p> <p>La dosis diaria de mantenimiento 0.1 mg de peso corporal y no deberá exceder 0.2 mg/kg/día.</p>	<p>Comprimidos de 0,5 mg, a 2 mg</p>

VALPROATE (Depakine, Depakote) ha sido un remedio milagroso para los niños con epilepsia generalizada primaria y secundaria, incluidos los niños con el síndrome de Angelman. El Valproate tiene pocos efectos secundarios pero puede producir somnolencia e hiperactividad parecidas pero menos agudas que el fenobarbital. El subir de peso y algunas pérdidas de cabello son los ligeros efectos secundarios. En dosis altas pueden reducirse las plaquetas con el riesgo de hemorragias. El Valproate ha sido asociado con el síndrome de Reye que consiste en una enfermedad aguda del cerebro y del hígado que causa la muerte. Esto ocurre casi siempre con niños menores de dos años y con tratamiento antiepiléptico múltiple. El tratamiento con un medicamento con Valproate, como cualquier antiepiléptico, reduce a menudos los efectos secundarios y mantiene sin embargo el control de los ataques.^{48,49}



FIG 40. Presentaciones farmacológicas del Valproate.⁵⁰

FENITOINA (Dilantin) En cuanto a sus efectos adversos están las alteraciones cognitivas y de conducta. Deformidades de los rasgos faciales, hiperplasia en las encías, pérdida de pelo. La fenitoína puede causar graves reacciones alérgicas y a menudo reacciones cruzadas con carbamazepina. No es muy eficaz contra los ataques mioclónicos o de ausencia.⁴⁹

CARBAMAZEPINA (Tegretol, Epitol) Tiene alguna semejanza con la fenitoína. Es particularmente eficaz en los ataques parciales. No es muy eficiente para la mayoría de los niños con el síndrome de Angelman que tienen ataques generalizados distintos a las convulsiones generalizadas tónico-clónicas. La carbamazepina tiene pocos efectos secundarios cognitivos y de comportamiento. Los síntomas tóxicos más comunes son el vértigo, la doble visión y las molestias abdominales. Estos ocurren casi siempre cuando se empieza o se aumenta el tratamiento. Niveles tóxicos de carbamazepina o de fenitoína pueden ocasionar ataques.⁴⁸



FIG 41. Presentación comercial de la carbamazepina.⁵⁰

BENZODIAZEPINAS (clonazepam) pueden ser adecuado para ataques mioclónicos y de otro tipo. Son muy importantes para el control a corto plazo del estado epiléptico. Pueden tener efectos secundarios prohibitivos de sedación, aumento en la salivación y control difícil de la respiración. Algunos niños experimentan un marcado empeoramiento de su conducta. Las Benzodiazepinas pueden dejar de actuar después de entre semanas o meses de tratamiento porque el cuerpo equilibra su presencia.



FIG 42. Presentación comercial del clonazepam.⁵¹



FENOBARBITAL (Mysoline, Mebaral) son los medicamentos antiepilépticos más antiguos de los que actualmente se suministran. Estos medicamentos, aparte de raras pero agudas e incluso fatales reacciones alérgicas, raramente causan graves efectos secundarios sistemáticos. Sin embargo, hiperactividad o somnolencia pueden interferir seriamente con la escuela y con el desarrollo social y cognitivo.

VIGABATRIN (Sabril) es un potente anticonvulsivo que promete para el tratamiento de epilepsias generalizadas y refractarias parciales. El efecto secundario más corriente es la somnolencia. Los trastornos en el comportamiento ocurren raramente.

Para el trastorno del sueño

Como los trastornos del sueño son frecuentes en los pacientes con Síndrome de Angelman, especialmente en los más jóvenes; los buenos resultados obtenidos con melatonina en dosis de entre 2 y 3 mg/día, durante el tiempo que el médico prescriba.

7. MANIFESTACIONES ORALES

Dentro de las manifestaciones orales en el Síndrome de Angelman no se tienen registradas cuáles son, pero aquí citaremos cuáles pueden estar presentes en estos pacientes y el manejo que se le debe de dar en el consultorio dental.

Como este tipo de pacientes ya que presentan retraso mental, se pretende mantener un estado de salud general aceptable y, además, que el individuo desarrolle las habilidades necesarias para mantener un nivel adecuado de autonomía, cuidado personal y relación social.

La incidencia de caries es mayor que en la población general, ya que el nivel de comunicación es muy complejo. Son pacientes con una deficiente higiene oral, tanto de forma autónoma como asistida, una dieta blanda y rica en azúcares, falta de autolimpieza y hábitos nocivos como el empaquetamiento de la comida en la boca.

Los problemas periodontales son también muy frecuentes, y suelen tener una aparición en edades tempranas, por una dieta inadecuada, mala higiene oral, fármacos antiepilépticos como tratamiento para estos niños lo que ocasiona acumulo de placa y cálculo.



FIG 43. Agrandamiento gingival por fármacos anticonvulsivantes⁴⁸

El paciente con crisis convulsivas, presenta sialorrea, mordedura de lengua, labios y carrillos. Las piezas dentarias se encuentran fuertemente ocluidas, lo cual dificulta su separación.^{35,36}

Al finalizar la convulsión se produce la relajación muscular y es posible separar los maxilares.³⁵

7.1 MANEJO ODONTOLÓGICO

A la hora de realizar el tratamiento dental, hay que valorar la dificultad de manejo del paciente y el estado bucodental previo, para lo que debe realizarse una exploración bucal completa en las primeras visitas.

El cepillado dental deberá de ser de forma asistida para ello, habrá que dar instrucciones a los responsables de su asistencia y motivarlos para que la lleven acabo.

Así mismo se deberá valorar la posibilidad de realizar el tratamiento dental con anestesia local y con la ayuda de las técnicas de manejo de conducta y restricción física, llevado acabo por especialistas como en este caso son niños deberán ser asistidos por pediatras.

Otra alternativa para tratarlos, seria bajo anestesia general con especialistas en la materia.



FIG 44. Paciente con Síndrome de Angelman bajo anestesia general²⁶



La atención odontológica de un paciente con ataques epilépticos debe orientarse a:
31,32

- 1.- Disminuir el riesgo de crisis en el consultorio.

- 2.- Saber tratar en forma correcta la crisis epiléptica

- 3.- Resolver la patología gingival si es que los fármacos anticonvulsivantes con los que esté bajo tratamiento lo esté provocando, o los traumatismos bucales postcrisis.

- 4.- Es conveniente el uso de sedantes en forma previa la atención odontológica, así se controlan los trastornos emocionales que pueden desencadenar crisis.

- 5.- Si se produce un ataque epiléptico en el consultorio dental, mientras es atendido, el paciente debe ser colocado en decúbito supino. Es importante tratar de mantener la permeabilidad de la vía aérea. Para ello, la cabeza del paciente se ubica de costado, con lo cual se facilita la eliminación de saliva y vómitos.

Si es posible, es útil colocar una toalla entre ambas arcadas, para evitar las lesiones linguales o de los carrillos.

6.- El plan de tratamiento odontológico tiene los siguientes lineamientos:

- a) Mantener la profilaxis bucal
- b) Controlar la hiperplasia gingival
- c) Tener en cuenta que medicamentos como el ácido valproico, pueden modificar el tiempo de sangría.
- d) Preferir dentro de lo posible, aparatología fija con metal a las prótesis removibles.

Llevar a cabo un buen plan de tratamiento odontológico con estos pacientes podrá hacer de ellos una mejor calidad en su salud bucal.



FIG 44. Atención y control del paciente con Síndrome de Angelman²⁶



CONCLUSIONES

El conocimiento de enfermedades genéticas poco frecuentes, nos ayuda a tener una constante actualización en las diferentes ramas de la medicina, obligando al cirujano dentista realizar un importante esfuerzo para relacionar los conocimientos de medicina en beneficio a su práctica general.

Se considera como un síndrome poco frecuente; pero no menos importante para conocerlo y saber que con el paso del tiempo y gracias a los avances en la genética se podrán modificar las mutaciones y deleciones en el cromosoma 15 llegándose a prevenir este tipo de síndromes en un futuro no muy lejano.

Conocerlo más a fondo nos permitirá que cuando se nos llegue a presentar un caso en el consultorio dental poderlo tratar de la mejor manera, teniendo así los conocimientos de cómo se debe tratar al paciente con estados de epilepsia.

Si se llega a presentar un caso así es necesario colocarle al paciente una toalla entre ambas arcadas para así evitar que muerda su lengua, colocar al paciente en decúbito supino.

Es muy importante tratar de mantener la permeabilidad de la vía aérea. Con lo cual colocamos la cabeza del paciente de costado, y así facilita la eliminación de saliva y vómitos.



Tener muy en cuenta que si no se puede llevar a cabo el tratamiento dental, será necesario remitirlo al especialista en Odontopediatría para valorar el uso de anestesia general en el tratamiento.

Es de gran importancia la intervención odontológica, ya que en estos pacientes es difícil mantener una conducta de higiene bucal por ellos mismos, debido a su retraso mental, por lo tanto es importante instruir a los familiares en las técnicas de higiene bucal y en conjunto con el tratamiento del cirujano dentista obtenga una mejor calidad en su salud bucal.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. <http://www.angel-man.com/sindromedeangelman>. Revisado el día 13 de septiembre del 2012 a las 17:30hrs
2. <http://www.angel.com.com/SINDROMEDEANGELMAN>. Revisado el día 13 de septiembre del 2012 a las 17:00hrs
3. <http://omim.org/entry/105830>. Revisado el 28 de agosto del 2012 a las 13:40hrs
4. Langman fundamentos de embriología médica.
<http://books.google.com.mx/books?id=OC8cjU2BsScC&pg=PA147&dq=embriologia+de+los+pares+craneales&hl=es&sa=X&ei=IXMrT4yFCauAsgKyz5yQDg&ved=0CEQQ6AEwBA#v=onepage&q&f=false>. Revisado El 27 de agosto del 2012 a las 18:01
5. Carpenter B. Malcom, A.B, M.D **Neuroanatomía fundamento**. 4ta Edición. Editorial Panamericana.
6. Tortora J Gerard. **Principios de anatomía y fisiología**. 11^a edición. Editorial Panamericana
7. <http://www.icarito.cl/herramientas/despliegue/laminas/2009/12/376-601163-3-nervios-craneales.shtml>. Revisado el 21 de septiembre del 2012 a las 23:04hrs
8. <http://lalupa3.webcindario.com/biologia/Sistema%20nervioso.htm>. Revisado el 25 de septiembre del 2012 a las 10:00hrs
9. <http://tenerifeosteopata.blogspot.mx/2012/08/nervios-craneales-pares-craneales.html>. Revisado el 21 de septiembre del 2012 a las 23:30hrs



10. Kierna A. Jhon, Mb, ChB, PhD, Dsc. ***El sistema nervioso humano un punto de vista anatómico.*** Editorial Mc Graw Hill.
11. Longo L Dan, Harrison J. Larry ***Principios de medicina interna*** Editorial Mc Graw Hill. 17ª edición.
12. Eberhard Passarge, MD. ***Genética texto y atlas.*** Editorial Panamericana, 2da edición.
13. Ania L. Mason, ***Cursos Crash Lo esencial en célula y genética,*** segunda edición, editorial ElSevier.
14. <http://www.botanica.cnba.uba.ar/pakete/dibulgeneral/LasMutaciones/mutaciones.htm>. Revisado el 26 de septiembre del 2012 a las 19:29 hrs.
15. Thompson y Thompson. ***Genética en medicina.*** Editorial Elsevier 7ª edición.
16. J. Artigas-Pallarés. ***Fenotipos Conductuales.*** Rev Neurol. 2002 volm 34, pag 38-48.
17. <http://bios0910.blogspot.mx/2009/11/2-mutaciones-cromosomicas.html>.
Revisado el 25 de septiembre del 2012 a las 11:47hrs
18. <http://sindromedehurler.blogspot.mx/2010/12/introduccion.html>. Revisado el 27 de septiembre del 2012 a las 15:50hrs
19. Cochard R Larry. ***Atlas de embriología humana.*** 2da Edición. Editorial Masson.



20. M. Galván-Manso, J. Campistol. ***Síndrome de Angelman: características físicas y fenotipo conductual en 37 pacientes diagnóstico genético confirmado.*** Rev. Neurol. 2002 volm 35, pag 425-429.
21. http://www.sepeap.org/imagenes/secciones/image/_USER_/clasificacion_alteraciones_geneticas.pdf. Revisado el 30 de septiembre del 2012 a las 12:50hrs
22. J. Artigas-Pallares, C. Brun-Gasca. ***Aspectos médicos y conductuales del síndrome de Angelman.*** Rev Neurol 2005; 41 (11): 649-656.
23. Moisés Frenkel-Salomón, Gerardo Villareal-López-Guerra. ***Síndrome de Angelman: Diagnóstico temprano.*** An med Asoc Med Hosp ABC 2002; 47 (3): 171-174.
24. <http://www.asclepius.com/angel/Angels>. Revisado el 1 de octubre del 2012 a las 9:00hrs
25. http://blogsemioqx.blogspot.mx/2012_06_01_archive.html. Revisado el 10 de octubre a las 12:00hrs
26. Martín, C., Moreno, M.C., De los ríos, J.M., télez, M.C., teMprano, M.D., GarCía, G., UrberUaGa, M., DoMinGo, r. *Tratamiento dental de un niño con síndrome de Angelman: a propósito de un caso.* Cient dent 2010;7;1:61-64.
27. http://www.lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=Sialorrea&lang. Revisado el 10 de octubre a la 1:45hrs.
28. http://www.feaps.org/biblioteca/sindromes_y_apoyos/capitulo07pdf. Revisado el día 25 de septiembre del 2012 a las 12:45 hrs



29. http://www.angel-man.com/Convulsiones_en_ninos_con_AS.html.
Revisado el 2 de octubre del 2012 a las 15:59hrs
30. <http://www.slideshare.net/casaangelman/sndrome-de-angelman>.
Revisado el 3 de octubre del 2012 a las 22:20hrs
31. Maximo J. Giglio, Liliana N. Nicolosi. **Semiología en la práctica de la odontología**. Editorial McGraw-Hill. Interamericana.
32. James W. Little, Donald A. Falace. **Tratamiento Odontológico del paciente bajo tratamiento médico**. Editorial Mosby, quinta edición.
33. <http://www.aorana.com/info/wpcontent/uploads/2010/07/cordoncentesis.jpg>
Revisado el 30 de septiembre del 2012 a las 10:45hrs
34. <http://yaerahoraenlaradio.blogspot.mx/2009/03/adios-laamniocentesis.html>
Revisado el 30 de septiembre a las 14:37hrs
35. <http://www.angelmanasa.org/skin/default.aspx?ACCIO=PORTALENC&NIVELL=6579D32CB08575F969322E68F7018FB69748DBCF9647B9E4294536097C3A9B525F9E9002019CD3A02491C6FBE9BA8A54>. Revisado el 29 de septiembre del 2012 a las 11:45hrs
36. <http://sebastianresendiz.mx.tripod.com/angelman/id1.html>. Revisado el 1 de octubre del 2012 a las 15:46hrs
37. <http://books.google.com.mx/books?id=xHuPdweTerQC&pg=PA4&lpg=PA4&dq=diagnostico+diferencial+del+sindrome+de+angelman&source=bl&ots=1-ZVuGUm9Y&sig=5JNYZAMbXHbq7EifCE-gZ4B5JwE&hl=es&sa=X&ei=JV0UJS8Csql2qXPvYHABA&ved=0CCcQ6AEwAigy#v=onepage&q&f=false>. Revisado el 2 de octubre del 2012 a las 19:03hrs



38. <http://translate.google.com.mx/translate?hl=es&langpair=en%7Ces&u=http://www.seattlechildrens.org/healthcare-professionals/access/diagnostic-services/genetics-lab/TestDetails.aspx%3FTestId%3D227>. Revisado el 3 de octubre del 2012 a las 11:50hrs
39. Robert B. Raffa, Scott M. Rawls **Farmacología ilustrada** 1 edición en español, editorial Masson
40. http://es.ticnologia.wikia.com/wiki/SÍNDROME_DE_ANGELMAN Revisado el 9 de octubre del 2012 a las 15:02hrs
41. <http://todossomosdiferentes.wordpress.com/2011/07/23/distintos-sindromes/>. Revisado el 4 de octubre del 2012 a las 16:00
42. <http://www.angelmanasa.org/skin/default.aspx?ACCIO=PORTALENC&NIVELL=6579D32CB08575F969322E68F7018FB69748DBC9647B9E49C10371EE47CF15584C2ACBE302C43CCECCE1F011A8918A7>. Revisado el 4 de octubre del 2012 a las 16:30hrs
43. <http://www.aorana.com/info/wpcontent/uploads/2010/07/cordoncentesis.jpg>. Revisado el 4 de octubre del 2012 a las 17:00hrs
44. <http://yaerahoraenlaradio.blogspot.mx/2009/03/adiosamniocentesis.html>. Revisado el 4 de octubre del 2012 a las 18:40hrs
45. <http://luisdanielgiraldo.blogspot.mx/> Revisado el día 4 de octubre del 2012 a las 18:57hrs
46. Joan Weyman, **Odontología para niños impedidos**, Editorial Mundi.
47. Francisco J Silvestre, Andrés Plaza **Odontología em pacientes especiales**. 1ra edición, Editorial PUV



48. <http://www.salud.es/sindrome-angelman/complicaciones>. Revisado el día 5 de octubre del 2012 16:30hrs
49. Nicandro Mendoza Patiño. **Farmacología Médica**. Editorial Médica panamericana
50. http://www.oshmanlaw.com/pharmaceutical_litigation/depakote.html.
Revisado el 5 de octubre del 2012 a las 19:36hrs
51. <https://www.plmconnection.com/vmq/CD/src/sidef/7.htm>. Revisado el 5 de octubre del 2012 a las 20:54hrs
52. Melendez Llaca, Rogelio Edmundo. **Síndrome de Angelman asociado a craneositosis**. Tesis que para obtener El grado de especialista en genética medica presentada por Rogelio Edmundo, Mendez Llaca; asesor Maria Del Refugio Rivera Vega. Especialista en genética Medica UNAM, Facultad de Medicina, 2007