

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE
POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**

**SÍNDROME DE ANGELMAN ASOCIADO A
CRÁNEOSINOSTOSIS**



TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
MÉDICO GENETISTA.
P R E S E N T A :
ROGELIO EDMUNDO MÉNDEZ LLACA

TUTOR: Dra. María del Refugio Rivera Vega



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.

Dra. Susana Kofman Epstein
Profesora Titular del curso Universitario
de Especialización en Genética Médica
Hospital General de México

Dra. María del Refugio Rivera Vega
Tutor de Tesis
Médico Adscrito al Servicio de Genética
Hospital General de México

AGRADECIMIENTOS:

Con mucho cariño y agradecimiento a la Dra. Susana Kofman, por la oportunidad brindada de finalizar un esfuerzo que no podía quedar inconcluso.

Un agradecimiento especial y con todo mi reconocimiento para la Dra. Rivera, por el gran apoyo y paciencia durante la realización de este trabajo.

A mi esposa la Dra. Tania Aparicio, cuyos ánimos y esperanza interminable me hizo recobrar el interés y el amor por mi especialidad.

Y finalmente a mi pequeño hijo, Rogelio Méndez Tercero, cuyos ojos heredaron el brillo de la esperanza en los ojos de su madre, y que me impulsa todos los días a seguir adelante por la vida con ánimos y entusiasmo indomables.

INDICE GENERAL:

Resumen.	4
Antecedentes.	5
Justificación y problema	23
Objetivos.	23
Diseño del estudio.	23
Pacientes y métodos.	24
Análisis estadístico.	29
Aspectos éticos y de bioseguridad.	29
Resultados.	30
Discusión.	33
Conclusiones.	35
Anexos.	36
Referencias.	42

I. Resumen.

El **Síndrome de Angelman** y el Síndrome de Prader Willi, pertenecen al grupo de padecimientos genéticos que tienen una forma de herencia No Clásica. Son causadas por diversas anomalías genéticas que involucran la región cromosómica 15q11-q13, la cual es sujeta a **Impronta Genómica**.

En **1965 el Dr. Harry Angelman** hizo la primera descripción del Síndrome, que se caracteriza principalmente por: retraso mental y motor graves, marcha atáxica, hipopigmentación, ausencia de lenguaje, risa excesiva, micro-braquicefalia y crisis convulsivas con un patrón característico en el electroencefalograma (EEG).

A nivel molecular, existen al menos 6 mecanismos patogénéticos del síndrome: delección de la región 15q11-q13 (70 a 75% de los casos), disomía uniparental (2 al 5%), defectos en la impronta (2 al 5%), mutaciones en el **gen UB3A** (10%), rearrreglos cromosómicos (1%) y de causa desconocida o idiopáticos (10% restante).

Se han asignado dos grupos de acuerdo al riesgo de recurrencia: de alto riesgo (mutación en UB3A, defectos en centro de impronta y los de causa desconocida) con un 50% de probabilidad de recurrencia, y los de bajo riesgo (delección 15q11-q13, disomías uniparentales y rearrreglos cromosómicos) con una probabilidad de alrededor del 1%.

Actualmente es posible realizar una correlación genotipo-fenotipo de acuerdo al mecanismo molecular implicado, con lo que se puede llevar a cabo un asesoramiento genético adecuado, incluyendo la historia natural del padecimiento, la evolución de los principales signos y síntomas con la edad y los riesgos de recurrencia.

Existen numerosos diagnósticos diferenciales y fenotipos divergentes a tomar en cuenta antes de brindar asesoría genética.

En este trabajo hacemos referencia a la asociación presente en nuestra paciente, entre el **Síndrome de Angelman** con **Cráneoesinostosis**, hecho no informado previamente en la literatura.

II. Antecedentes.

Las características clínicas del síndrome de Angelman fueron agrupadas y descritas por primera vez en **1965** por el médico inglés **Dr. Harry Angelman** en tres pacientes, y consistían en: hipertonía, retraso intelectual y motor severo, ataxia, temblor, hipopigmentación, ausencia de lenguaje, risa excesiva e inmotivada, fenotipo similar entre los pacientes afectados, con prognatismo, ojos hundidos, macrostomía con lengua prominente, micro-braquicefalia, crisis convulsivas y un patrón característico en el electroencefalograma (EEG). El Dr. Angelman bautizó al síndrome como “**Niños Marioneta**”^{1,2}.

En 1967 Bower y Jeavons reportaron el caso de dos pacientes con las siguientes características; retraso mental y motor graves, ataxia, hipotonía, epilepsia, ausencia de lenguaje y facies peculiar, caracterizada por risa inmotivada, prognatismo y boca abierta. Ellos acuñaron el término de “**Marioneta Feliz**” para describir el síndrome. No fue sino hasta 1982, cuando Williams y Frias sugirieron el epónimo **Angelman (SA)**, que es como se conoce al síndrome en la actualidad¹.

En 1987 Magenis y cols, identificaron una deleción en 15q11-q13, dándole al **SA** la categoría de síndrome de etiología genética³.

Existen numerosos casos de **SA** reportados en el mundo, en todos los grupos étnicos y aunque la incidencia exacta del síndrome se desconoce, se estima en 1 por cada 10,000 a 40,000 nacidos vivos^{1,2,3,4}.

Existen padecimientos monogénicos que se caracterizan por no seguir los patrones de Herencia Mendeliana Clásica, y que tienen patrones diferentes de transmisión hereditaria^{1,5}, entre los que se cuenta la **Impronta Genómica o “Imprinting”**

El **Síndrome de Angelman (SA)** y su contraparte parental, el Síndrome de Prader Willi (**SPW**), son enfermedades genéticas cuyo comportamiento hereditario son paradigma para este mecanismo^{5,6}.

El término “impronta” fue introducido por el biólogo Lorenz en 1960, para explicar los cambios que ocurren en la conducta animal en diferentes etapas de la vida. Lyon en 1984 lo utilizó por primera vez en el campo de la genética, con referencia a la expresión monoalélica de genes localizados en el cromosoma X (Inactivación del X, “Hipótesis de Lyon”)⁶.

La **Impronta Genómica** se demostró de manera formal en 1991 por DeChiara y cols, para los genes IGF2 (Factor 2 de crecimiento similar a la insulina) y h19 en el ratón¹. Consiste en la expresión alélica diferente dependiente del sexo gamético. Puede involucrar un alelo de un gen, un segmento cromosómico o un cromosoma en su totalidad, lo que permite una expresión monoalélica en todas las células somáticas de una progenie. Es una **modificación epigenética heredable y reversible** que va en función del origen parental del individuo y que no implica cambios en la secuencia del ADN. Estas modificaciones epigenéticas son causadas por diferencias en los patrones de metilación y cambios en la estructura de la cromatina, lo que lleva a tiempos diferentes de replicación y transcripción, manteniendo los genes en un estado de “encendido o apagado”.

La impronta persiste en las células somáticas durante muchas generaciones a través de la mitosis, pero en las células de la reproducción durante la ovogénesis y espermatogénesis en la meiosis, se elimina la impronta genómica parental original, de modo que se borra y se establece nuevamente en la línea germinal marcándose nuevamente según el sexo del individuo. De esta manera el resultado es un estado funcionalmente **hemicigoto** para los genes que participan en los mecanismos de impronta. En otras palabras, consiste en la **diferencia funcional** entre determinados genes maternos y paternos después de presentar un “marcaje” o impronta diferente durante la gametogénesis⁶.

Se conocen en el humano tres regiones cromosómicas que son susceptibles de impronta genómica, cuya alteración es responsable de enfermedades genéticas: **15q11-q13**, **11p14-p15.5** y **7q31-q34**. Desde el punto de vista clínico, las alteraciones en la impronta del cromosoma 15 dan lugar a los síndromes de Prader-Willi y Angelman, las del 11 al síndrome de Beckwith-Wiedemann y las del 7 a pacientes con retraso grave en el crecimiento intrauterino⁶.

En 1997 se identificó que la pérdida o inactivación del alelo materno del gen **UB3A** es responsable del síndrome⁷ Angelman. El gen **UB3A** se encuentra localizado en el segmento 15q11-q13, que tiene un tamaño aproximado de 4 megabases (Mb); en esta región se han descrito genes con impronta genómica en un dominio de 2 Mb, como puede observarse en la **figura 1**.

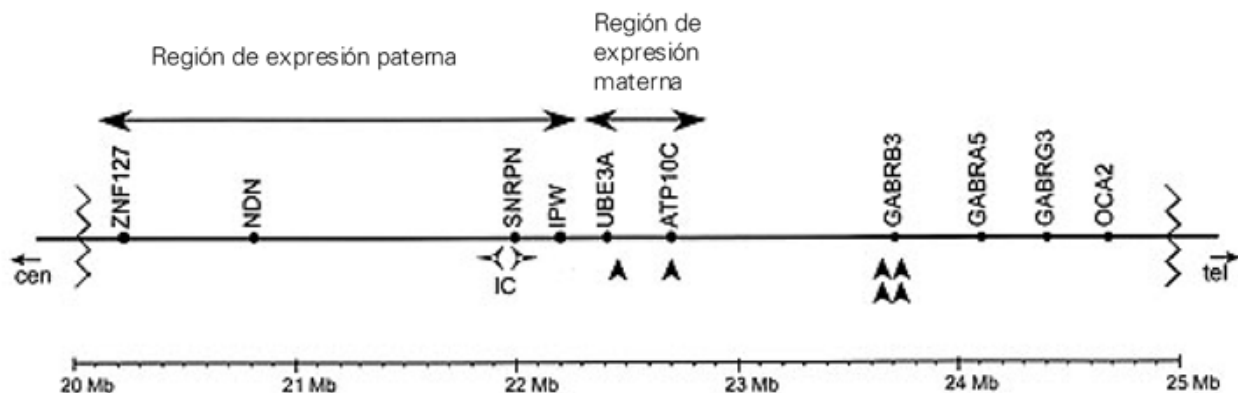


Figura 1.

El gen **UB3A** tiene 16 exones, con un marco de lectura abierto (ORF: open reading frame) que abarca los exones 8 a 16³, mide alrededor de 120 kb y codifica para diferentes proteínas, isoformas que derivan de sitios de ensamblaje alternativo⁸; la transcripción está orientada de telómero a centromero. La expresión materna del gen **UBE3A** es **específica del cerebro y cerebelo en humanos y en el ratón**, en el resto de los tejidos su expresión es bialélica^{7,9,10,11,12}, de modo que su impronta es tejido específica^{7,12}. Esto fue demostrado en 1997 (Albrecht et al) al encontrar niveles de expresión prácticamente indetectables del producto proteico del gen **UB3A** en ratones “KnockOut” en el hipocampo, bulbo olfatorio y células de Purkinje en el cerebelo¹³.

UB3A codifica a la proteína celular E6-AP, de la familia E3 ligasa de ubiquitinas. Fue identificada por primera vez formando un complejo con la proteína E6 de ciertos tipos del virus del papiloma humano de alto riesgo para promover la degradación de la proteína p53;

de aquí se desprende su nombre original (E6-AP, “E6 associated protein”)^{7,12,13}. En la vía de degradación proteica dependiente de ubiquitinas, las enzimas E3 son importantes para el reconocimiento del sustrato y su transferencia al sistema proteolítico (proteosoma) dependiente de ubiquitina. La ausencia de proteína E6-AP implica que se acumulen proteínas que no fueron degradadas^{7,12}. Los dos sustratos conocidos de **UB3A** son P53 y HHRAD23A, un homólogo de la proteína de levadura Rad23¹³. En síntesis, se cree que el papel de E6-AP/**UB3A** es participar en la destrucción de proteínas específicas dependiente de ubiquitinas durante la formación y desarrollo del cerebro y cerebelo humano normal^{7,12}. Es importante tomar en cuenta que existen evidencias que atribuyen al sistema de ubiquitinas otras funciones diferentes a la proteólisis, como son la fosforilación y endocitosis¹²; en la mosca *Drosophila* se han encontrado mutaciones en el gen “Bendless” que codifica para la proteína E2 ligasa de ubiquitina, que afectan la dirección adecuada que deben tomar los axones durante la morfogénesis y las conexiones neuronales¹².

Además del gen **UBE3A**, se han identificado otros genes con impronta en la región 15q11-q13: el gen ATP10A y ATP10C **con impronta materna**³ y **cuatro con expresión paterna**, MKRN3, MAGEL2, NDN y SNURF-SNRPN, a los que se les ha atribuido la etiopatogenia del Síndrome de Prader Willi^{9,14}.

Los genes NDN y MAGEL2 codifican una proteína de la familia MAGE (melanoma associated antigen). Experimentos in vitro han demostrado que la sobreexpresión de NDN provoca supresión de la proliferación celular, lo que sugiere un papel en la promoción de la diferenciación y la supervivencia de las neuronas posmitóticas. El locus SNURF-SNRPN es policistrónico y codifica dos polipéptidos y un conjunto de snoRNA; se imbrinca con el gen UBE3A en una orientación antisentido y forman parte del **centro regulador de la impronta** (CI) de la región 15q11-q13⁹.

En el cromosoma materno, tanto las regiones promotoras de los genes de expresión paterna como el CI que incluye la región promotora de SNURF-SNRPN se metilan, e inactivan la expresión de dichos genes, permitiendo así la expresión de UBE3A, mientras que en el paterno la expresión de este largo transcrito impide la transcripción de UBE3A⁹.

La región 15q11-q13 también incluye genes de expresión bialélica y por lo tanto, no sometidos a impronta. El gen C15ORF2 (chromosome 15 open reading frame 2) se localiza entre NDN y el locus SNURF-SNRPN, y solamente se expresa en testículos. En posición más telomérica se encuentran el gen OCA2 (gen del albinismo oculocutáneo tipo II) y subunidades de los receptores del ácido γ -aminobutírico (GABA): GABRB3, GABRA5 y GABRG3^{2,9}.

La región 15q11-q13 responsable del **SA** y **SPW** es meióticamente inestable, habiéndose reportado una variedad de rearrreglos cromosómicos, incluyendo los que dan lugar al **SA** y al **SPW**, habiéndose reportado: inv-dup, duplicaciones diversas, inversiones peri y paracéntricas y translocaciones no balanceadas, entre otras^{15,16}. Esta región está flanqueada por duplicones (repetidos de bajo número de copias de regiones específicas) que pueden originar **deleciones por recombinación homóloga desigual**. Estas secuencias terminales repetidas se derivan de largas duplicaciones genómicas del gen HERC2, que miden de 50 a 200 kb y tienen un alto grado de homología, que va del 90 al 99%. En ellas, ha sido posible demostrar transcritos anormales de HERC2 como resultado de los rearrreglos. El largo de las deleciones encontradas que es de 3 a 4 megabases y los puntos de ruptura coinciden en el 95% de todos los pacientes estudiados^{12,15}, por lo que la frecuencia *de novo* de la

deleción en la región 15q11-q13 es de aproximadamente 0.67-1 por 10,000 nacimientos¹⁵. Se han descrito deleciones intra e intercromosómicas. El tipo intracromosómico se origina por la presencia de un asa de cromatina de 3 a 4 megabases que aproxima los duplicones. Un factor asociado, que se cree favorece la recombinación homóloga desigual es la transcripción activa durante la meiosis, y HERC2 es transcripcionalmente activo en las células germinales¹⁵. Se reconocen tres puntos de ruptura (**BP**), dos próximos, BP1 y BP2, y uno distal, BP3^{2,15}.

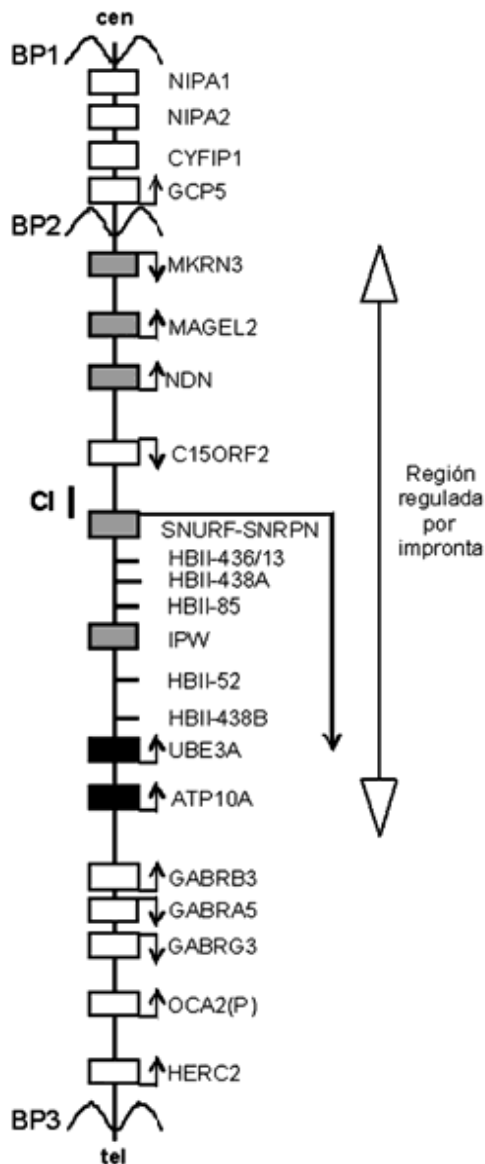


Figura 2.

Esquema de la región 15q11-q13. Genes de expresión bialélica en blanco; Genes de expresión materna en negro; Genes de expresión paterna en gris. Las flechas indican la orientación de la transcripción. Genes snoRNA (HBII) (Barras).

CI: Centro regulador de la impronta.

BP: Puntos de ruptura.

El **Centro de Impronta (CI)** tiene dos regiones críticas necesarias para el cambio en el patrón de metilación en la línea germinal, se localiza entre el locus PW71 y el locus SNRPN^{9,14,17,18}.

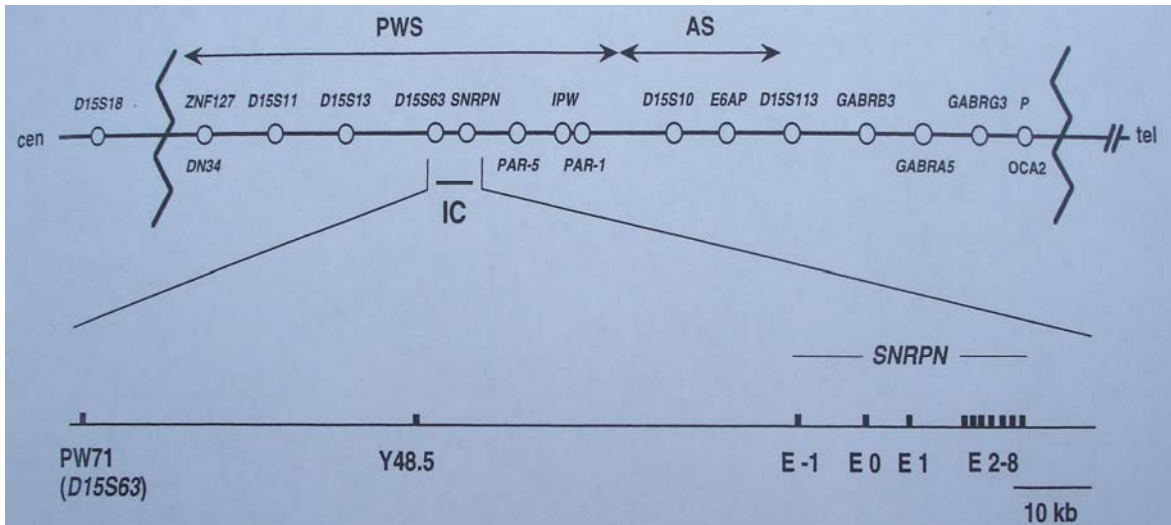


Figura 3. Localización del centro de impronta en 15q11-q13.

La primera región crítica recibe el nombre de PWS-SRO (Prader Willi Síndrome-Smallest Region of Deletion Overlap) y abarca una zona de 4.3 kb que comprende el exón 1 del gen SNURF-SNRPN. La segunda es llamada AS-SRO (Angelman Syndrome-Smallest Region of Deletion Overlap), abarca una zona de 880 bp localizada a 35 kb del exón 1 del gen SNURF-SNRPN y es la región deletada en el **Centro de Impronta** en las familias con **Síndrome de Angelman**^{14,17,19}.

Existen diferentes mecanismos atribuibles a la pérdida física o funcional del gen **UB3A** en la génesis del **Síndrome de Angelman**, y de los genes implicados en el Síndrome de Prader-Willi (MKRN3, MAGEL2, NDN y SNURF-SNRPN):

1. **Deleción.** Es la causa más frecuente. La incidencia de deleciones de la región 15q11-q13 es de 70 a 75% para ambos síndromes. Se considera que se originan *de novo*, con un riesgo de recurrencia menor al 1%².
Existen reportes de mosaicos germinales en los casos de deleciones²⁰, por lo que esta posibilidad debe tomarse en cuenta antes de comenzar el asesoramiento genético.
2. **Mutaciones en el gen UB3A.** Es la segunda causa más frecuente para el SA y se presentan en alrededor del 10% de los casos. Pueden ser familiares y el riesgo de recurrencia es del 50%, o pueden ser *de novo*.
Como en el caso de las deleciones, la madre puede ser portadora de un mosaico germinal².
3. **Disomía Uniparental (DUP).** Esta en tercer lugar para el SA con una incidencia del 2 al 5%²¹, y en segundo lugar para el SPW (20 al 25%). En el SA son principalmente heterodisomías. En el SPW la DUP materna se origina por una no disyunción meiótica materna que ocurre generalmente en meiosis I, seguida por una pérdida postcigótica del

cromosoma 15 de origen paterno. La aseveración de que las **DUP** maternas derivan de errores en meiosis I está bien fundamentada, en base a lo que ocurre para las aneuploidias de los cromosomas acrocéntricos, conocido como “efecto de edad materna avanzada”²². Esto se debe a que la recombinación se produce antes de la segregación, se forman regiones cromosómicas heterodisómicas e isodisómicas. En el caso del **SA** son del tipo heterodisómicas. Por lo tanto, dado que la no disyunción en meiosis masculina es un fenómeno raro y que las **DUP** paternas son generalmente isodisomías, estas tienen su origen en la ausencia del cromosoma 15 materno por no disyunción en meiosis I originando una monosomía 15, seguida de una duplicación poscigótica del cromosoma 15 paterno^{2,22}. Otro mecanismo menos frecuente pero posible, es cuando se produce un “rescate de una situación triploide”. Como el cigoto triploide no es viable, se pierde una dosis cromosómica haploide para que el embrión sea viable al recuperar la dosis diploide normal. De este modo, existe el riesgo de que las dos copias cromosómicas heredadas procedan de un mismo progenitor. Este mecanismo ha sido demostrado en diagnóstico prenatal al encontrar embriones con genoma diploide y vellosidades coriónicas triploides^{6,16}.

El riesgo de recurrencia se considera bajo para las **DUP**, menor al 1%. Se reconoce un **efecto de edad parental avanzada** principalmente materna para la disomía uniparental^{18,22,23}.

4. **Defectos en la impronta (DI).** Está en tercer lugar para el Síndrome de Prader Willi (1%) y en cuarto para el **Síndrome de Angelman** (2 al 5%)¹⁹. Consisten en defectos en los mecanismos para establecer la impronta y son dos las principales causas:
 - A. **Errores Epigenéticos (EEG).** Se presentan en ~50% de los casos de los defectos en la impronta y son de presentación esporádica, con un riesgo de recurrencia menor al 1%. Consisten en patrones de metilación aberrantes sin cambios en la secuencia del ADN. En el **SA** estos EEG en el cromosoma materno pueden ser precigóticos o postcigóticos; en los casos precigóticos pueden ser secundarios a una impronta gamética materna inestable que depende también de las modificaciones en la cromatina; y en los postcigóticos por metilación CpG mal establecida durante los estadios embrionarios tempranos¹⁹. Existen reportes que sugieren que las inyecciones intracitoplásmicas de esperma pueden interferir con el establecimiento de la impronta materna en el ovocito³. Los EEG pueden presentarse en mosaico en un 27% de los casos.
 - B. **Deleciones en el Centro de Impronta.** En la gran mayoría de los casos son familiares y tienen un riesgo de recurrencia del 50%^{19,18}.
5. **Reorganizaciones Cromosómicas.** Tienen una incidencia muy baja y similar para ambos síndromes, menor al 1%. La causa puede ser una reorganización cromosómica que afecta a la región 15q11-q13 alterando el patrón de impronta, como ocurre en las translocaciones o inversiones pericéntricas. El riesgo de recurrencia varía de un 5 a un 50% en función de la reorganización y del origen parental^{2,3}.
6. **De Causa Desconocida.** En un 10% de los casos de **Síndrome de Angelman** se desconoce la causa. En los últimos años este porcentaje sin causa genética establecida ha disminuido como consecuencia del mayor conocimiento tanto de las causas

moleculares como del cuadro clínico del SA²⁴. Existen patologías con fenotipos similares al SA, con las cuales se debe establecer un adecuado diagnóstico diferencial, y son: Deleciones terminales de la región 22q13, parálisis cerebral no específica, el síndrome de Rett, Retraso mental alfaalasemia ligado al X, deficiencia de la enzima metiltetrahidrofolato reductasa (MTHFR), síndrome de Gurrieri, síndrome de Lennox-Gastaut, encefalopatías mitocondriales y autismo entre otros^{21,25,26}.

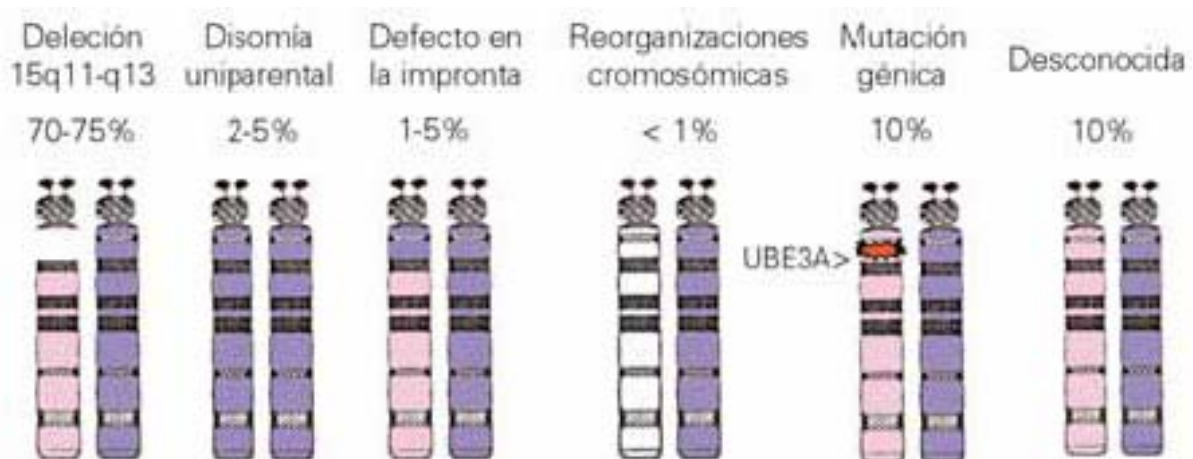


Figura 4. Causas Genéticas del **Síndrome de Angelman** y las incidencias de cada una de las etiologías. Se indican el par de cromosomas 15, y se diferencia el de origen materno (color rosa) y el paterno (color violeta). El cromosoma portador de algún rearrreglo cromosómico se observa en blanco.

Es importante resaltar que en el grupo de etiología desconocida no todos los casos deben atribuirse a errores en el diagnóstico. Existe la posibilidad de una mutación en las regiones no codificantes del **gen UB3A**, o bien en otro gen en la vía de las ubiquitinas que afecte la función de **UB3A**. Es interesante la presencia de un transcrito antisentido de **UB3A** que tiene impronta paterna, sin embargo, no se ha comprobado que este producto génico tenga algún papel en la etiología del SA. Otro gen candidato es **ATP10C** que se localiza a 200 kb de **UB3A**, y que también tiene impronta materna tejida específica en el cerebro humano³.

Treinta años después de la primera descripción del **Síndrome de Angelman** se estableció un consenso tanto para el diagnóstico genético como para el diagnóstico clínico²⁵. Estos criterios no han variado en los últimos años, aunque el mayor conocimiento actual del síndrome permite establecer una amplia gama de fenotipos diferentes según el mecanismo molecular subyacente y de acuerdo a la edad del individuo^{4,16,27}.

Las características clínicas del **Síndrome de Angelman** se agrupan en:

1. Rasgos consistentes (presentes en el 100% de los casos).
2. Frecuentes (en el 80% de los casos) y,
3. Asociados (del 20 al 80% de los casos)⁴.

Rasgos Consistentes (100% de los casos) ^{4,16,25,27}

1. Retraso mental y motor de moderado a grave.
2. Ausencia de lenguaje o lenguaje limitado a pocas palabras. Habilidades de comunicación receptivas y no verbales superiores a las verbales.
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 1.

Rasgos Frecuentes (80% de los casos) ^{4,16,25,27}

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 inicio de 2.08 años, con un rango que va de los 7 meses a los 8 años. En un 55% de los casos la primera crisis convulsiva se asocia a un episodio de hipertermia (crisis febriles).
3. Electroencefalograma característico con ondas de gran amplitud y puntas lentas ^{28,29} .

Tabla 2.

Rasgos Asociados (20 al 80% de los casos) ^{4,16,25,27}

1. Micro-braquicefalia. (No sinostósica)	10. Hipopigmentación de la piel, cabello y ojos. 11. Extremidades inferiores en hiperextensión 12. Marcha característica con los brazos levantados y flexionados a la altura del codo. 13. Espasticidad de las extremidades. 14. Hipersensibilidad al calor. 15. Trastornos del sueño.* 16. Fascinación por el agua. 17. Estrabismo.
2. Surco occipital.	
3. Lengua prominente.	
4. Problemas en la succión y deglución asociados a movimientos anormales de la lengua.	
5. Problemas de alimentación en la infancia.	
6. Prognatismo.	
7. Macrostomía con dientes separados.	
8. Babeo frecuente.	
9. Conducta masticatoria.	

Tabla 3.

* La causa es una alteración en la regulación del sueño a través de la melatonina³⁰.

La edad media del diagnóstico en el SA es de 4.8 años. Existe una demora en el diagnóstico temprano debido a la escasez de síntomas y signos en los primeros años de vida, sin embargo, el número de casos reportados va en aumento y se ha incrementado considerablemente el reconocimiento de los datos precoces. Dentro de los más notables están los siguientes:

Síntomas iniciales (antes de los 2 años de vida)^{21,24}

	(%)
1. Peso bajo al nacer, en límites bajos o alrededor de 200 grs. menor que el peso promedio de la descendencia sana.	12
2. Hipotonía.	24
3. Convulsiones	4
4. Movimientos raros.	22
5. Problemas de alimentación.	51
6. Retraso en el crecimiento.	15
7. Reflujo (que puede ser muy severo).	31
8. Trastornos de la marcha.	94
9. Alteraciones del sueño.	48
10. Retraso psicomotor. (La sedestación está retrasada y varía en su aparición entre los 12 y 18 meses, la edad media de la deambulacion es de 4 años y la edad media de aparición de la primera palabra es de 53 meses)	100

Tabla 4.

El **fenotipo conductual** (tabla 5) es uno de los marcadores clínicos más importantes, así como el **fenotipo motor**; este último consiste en movimientos estereotipados, entre ellos el **aleteo de las manos** (73%), **temblores en las extremidades** (40%), **movimientos rítmicos** (31%) y **marcha atáxica** (100%)⁴.

Fenotipo Conductual^{3,4,30}

1. Apariencia feliz.	16. Conductas masticatorias.
2. Tendencia a llevarse objetos a la boca.	17. Agobio por los ruidos.
3. Atracción / fascinación por el agua.	18. Conductas autolesivas, por ejemplo, morderse.
4. Baja capacidad de atención.	19. Ansiedad ante el contacto con otras personas, sobre todo con desconocidos.
5. Personalidad fácilmente excitable.	20. Estado anímico fácilmente cambiante.
6. Conducta impulsiva.	21. Tolerancia alterada al tacto de ciertas texturas.
7. Conducta hiperactiva.	22. “Berrinches” muy fuertes.
8. Ataques de risa inmotivada.	23. Contacto visual pobre.
9. Hipersensibilidad al calor.	24. Conducta obsesiva.
10. Llanto poco frecuente.	25. Conducta agresiva (más en adultos).
11. Resistencia aumentada al dolor.	26. Fascinación por los espejos y objetos brillantes.
12. Agobio por las multitudes.	
13. Dificultad para interpretar las expresiones faciales de los demás.	
14. Tendencia a lamer todo a su alcance.	
15. Estilo Obstinado (necios).	

Tabla 5.

Existen rasgos físicos característicos reportados en el **SA**. (**Tabla 6**)

Rasgos Físicos ^{4,16,25,27}	
Signos	(%)
1. Ojos Claros.	61
2. Piel blanca.	7
3. Cabello rubio.	58
4. Macrostomía.	51
5. Protusión de la lengua.	48
6. Dientes separados.	61
7. Escoliosis.	24
8. Braquidactilia.	22
9. Micro-braquicefalia	20 al 90%

Tabla 6.

Es importante mencionar que aunque existe un gran número de alteraciones y padecimientos asociados al **SA**, a la fecha no se han reportado casos de asociación entre el **Síndrome de Angelman** y **Cráneoinostosis**, como es el caso de nuestra paciente.

Dentro de la historia natural podemos decir que la pubertad se desarrolla normalmente. La escoliosis es rara en la infancia, pero es uno de los problemas más importantes en la edad adulta y llega a requerir de fisioterapia, aparatos ortopédicos e incluso cirugía³. Las características faciales se hacen evidentes en los adultos con marcado prognatismo, mentón puntiagudo, macrostomía, labio inferior grueso y ojos hundidos. Generalmente, la espasticidad de las extremidades aumenta con la edad, lo que aunado a la escoliosis disminuye la movilidad y en consecuencia, llegan a presentar obesidad. Algunos pacientes desarrollan queratocono. La capacidad de entender órdenes mejora en la edad adulta, debido a un progreso en la capacidad de concentración³. La esperanza de vida de los individuos con **SA** es igual al de la población normal³.

La correlación **Genotipo-Fenotipo** en el **Síndrome de Angelman** ha sido estudiada por numerosos autores^{2,3,18,24,27}, y se ha reconocido un amplio espectro en la expresividad clínica de la enfermedad según el mecanismo patogénético que la origina. Esto debe tomarse en consideración antes de descartar el diagnóstico, ya que existen numerosos reportes de fenotipos diferentes con sintomatología inusual o escasa y por lo tanto, los criterios clínicos presentados en las **tablas 1, 2 y 3** no deben ser interpretados de manera rígida. Cuando no se cuenta con el diagnóstico molecular, el conocimiento de la correlación **Genotipo-Fenotipo** se convierte en una herramienta valiosa que nos permite distinguir el posible mecanismo subyacente del **SA**, punto indispensable para realizar un adecuado asesoramiento genético y para llevar a cabo una descripción acertada de la historia natural del padecimiento a las familias de los afectados.

Los diversos mecanismos moleculares del **SA** ocasionan cuadros clínicos de diferente gravedad, y se agrupan de mayor a menor de la siguiente manera: (A) **Deleciones**, (B) **Mutaciones en el gen UB3A**, y (C) **Disomía Uniparental y Defectos en la Impronta**.

Cabe mencionar que el **fenotipo conductual (tabla 5)** no presenta variaciones significativas en los tres grupos^{3,31}.

- A. **Deleciones.** Las crisis convulsivas son más graves, con una edad media de inicio de 1.6 años (6 meses a 5 años); originado por la haploinsuficiencia de los genes de las subunidades de los receptores del ácido γ -aminobutírico (GABRB3, GABRA5 y GABRG3)^{2,27}. La microcefalia se observa en el 90% de los pacientes. La hipopigmentación es debida a haploinsuficiencia del gen OCA2/P, que se encuentra en la zona telomérica de 15q11-q13 y codifica una proteína integral de membrana del melanosoma, transportadora de tirosina y precursora de melanina, implicada en el albinismo oculocutáneo^{2,18}. La edad media en que se adquiere la deambulación es de 5.2 años (varía de 2.5 a 10 años)²⁷. Existe mayor grado de espasticidad, ausencia casi total del habla y se puede presentar disminución en el crecimiento.
- B. **Mutaciones en el gen UB3A.** La epilepsia se presenta en aproximadamente el 70% de los pacientes afectados por este mecanismo y tienen un menor número de episodios comiciales que en los casos por deleciones; la edad media en que aparecen las crisis es de 5.4 años (6 meses a 20 años). Las crisis convulsivas se explican por alteraciones en las funciones sinápticas por ausencia del producto del **gen UB3A**. La microcefalia esta presente en alrededor del 35% de los casos. No existe hipopigmentación ya que el gen OCA2/P se encuentra en su dosis habitual. Se puede presentar falla para crecer. La edad media en que se adquiere la deambulación es de 2.5 años (varía de 1.6 a 5 años)²⁷ y los pacientes muestran mejores habilidades de comunicación no verbal. Tienen predisposición a desarrollar obesidad.
- C. **Disomía Uniparental y Defecto en la Impronta.** La incidencia de crisis epilépticas es mucho menor que en los dos casos anteriores (menor a 50%), y si están presentes desaparecen en algunos pacientes²⁷, la microcefalia se observa con menor frecuencia (20%) o no existe^{4,18,27}, la hipopigmentación cuando esta presente, es menor que en los casos de deleciones; la curva de crecimiento es normal, la deambulación no presenta complicaciones relacionadas con la edad²⁷ y tienen mejor comunicación gestual, algunos individuos afectados por este mecanismo llegan a articular algunas palabras y los rasgos faciales son menos evidentes. Sin embargo, el fenotipo conductual se mantiene prácticamente igual (**tabla 5**).

Existe un fenotipo llamado **PWS-Like**, que es debido a los casos con **DI**, y consiste en fenotipo **SA**, obesidad, hipotonía muscular y algunas habilidades para el habla. Existe el antecedente de una paciente con un vocabulario de hasta 50 palabras, e inclusive el de una paciente que articulaba oraciones y respondía con precisión a preguntas sencillas^{17,21,24}.

Correlación Genotipo-Fenotipo ^{2,3,4,17,18,24,27,31}			
Signos y Síntomas	Delección	Mutación UB3A	DUP o DI
Crisis Convulsivas	+++	++/+++ ²⁷ , Presente en el 70% de los casos	+, Presente en menos del 50% de los casos
Microcefalia	+++ ²⁷ , Presente en el 90%	++ ²⁷ , Presente en el 35%	+, Puede no existir, ~ 20%

Hipopigmentación	+++	Ausente	+ / ++ o Ausente
Deambulación	Edad media de adquisición 5.2 años	Edad media 2.5 años	Normal
Espasticidad	+++	+ / ++	+ o Ausente
Lenguaje y comunicación no Verbal (CnV)	Nulo, CnV muy pobre	Casi nulo, 2 o 3 palabras si existe, mejor CnV	Algunos individuos articulan oraciones, la mejor CnV
Falla para Crecer	Presente	Presente	Ausente

Tabla 7.

Síndromes y Condiciones que Simulan el Fenotipo Angelman^{3,26,32}	
Grupo 1.	
Alteraciones Cromosómicas:	Estudios recomendados:
1. Deleciones terminales de 22q13.3.	FISH 22qter.
2. Del 15q12.	Cariotipo, FISH.
3. Dup 15q12.	Cariotipo, FISH.
4. Del 2q22-q23.	Análisis de microsatélites, FISH.
5. Otras: Del 4q, 4q12 y 17q23.2.	Cariotipo de alta resolución.
Grupo 2.	
Síndromes Monogénicos:	
1. Síndrome de Rett.	Análisis de MECP2, EEG.
2. RM alfatalasemia ligado al X.	Inclusiones Hb, estudios de mutación/metilación.
3. Deficiencia de MTHFR.	EGO con Homocistina, Rx. de vértebras e iliaco.
4. Síndrome de Gurrieri.	Exámen oftalmológico.
Grupo 3.	
Otros:	
1. Parálisis cerebral.	Resonancia magnética de cráneo (RMC).
2. Síndrome de Lennox-Gastaut.	Electroencefalograma.
3. Encefalopatía estática.	
4. Autismo.	
5. Retraso progresivo en el desarrollo.	
6. Encefalopatías mitocondriales.	Lactato en sangre, RMC, DNA mitocondrial.

Tabla 8.

Existe un 10% de casos de **SA** en que se desconoce el mecanismo molecular, este porcentaje podría corresponder a diagnósticos clínicos erróneos. Existe una gran diversidad de condiciones que se asemejan al **SA**, y que pueden ser: Cromosómicas, monogénicas y asociaciones de síntomas complejos²⁶. (**Tabla 7**)

1. **Alteraciones Cromosómicas:** Las deleciones terminales de 22q13.3 son las que más se asemejan al fenotipo Angelman, se presenta con retraso mental grave y problemas de lenguaje similares al **SA** (pueden articular algunas palabras), hipotonía, ataxia con amplia base de sustentación, aspecto feliz y algunos casos presentan crisis convulsivas. Es difícil detectar la deleción en un cariotipo de bandas G, pero es posible hacerlo con la sonda que se utiliza en FISH para el diagnóstico de los Síndromes Velo-Cardio-Facial y de DiGeorge. En la literatura existen más de 20 casos reportados²⁶.
2. **Síndromes Monogénicos:** El Síndrome de Rett es el que en más ocasiones ha sido confundido con el **SA**; sin embargo, el que más se asemeja al fenotipo Angelman es la deficiencia de metil-tetrahidrofolato-reductasa (MTHFR), este es el error innato del metabolismo del ácido fólico más común, y puede presentar ataxia con base amplia de sustentación, aspecto feliz, crisis convulsivas, ausencia del lenguaje, microbraquicefalia, protrusión lingual, prognatismo, brazos elevados con flexión del codo y alteraciones psiquiátricas³².
3. **Otros:** Algunos pacientes con parálisis cerebral suelen presentar rasgos que simulan el fenotipo Angelman, como son: hipotonía, problemas de alimentación con o sin reflujo, aspecto feliz, temblores y ataxia²⁶.

El asesoramiento genético en el **SA** y el **SPW** es complicado, ya que se trata de padecimientos con múltiples causas. En este respecto es necesario destacar que existen más casos familiares del **SA** que del **SPW**¹⁶.

Por tal motivo es necesario abordar el asesoramiento de acuerdo al mecanismo de producción. De acuerdo a esto es posible definir 2 grupos en el **SA**, uno de **alto riesgo** y otro de **bajo riesgo**. En general podemos asumir que los casos debidos al mecanismo de deleción, las disomías uniparentales y los rearrreglos cromosómicos pertenecen al grupo de bajo riesgo (~1%). Por el contrario los casos debidos al mecanismo por defecto en la impronta, mutaciones en el gen **UB3A** y los de causa desconocida pertenecen al grupo de alto riesgo (~50%)^{16,33}.

Grupo de Bajo Riesgo:

1. Como ya fue comentado, el mecanismo por **deleción** se caracteriza por abarcar segmentos largos de ~4mb que coinciden en los **BP** en el 95% de las veces, es la causa del **SA** en el 70 al 75% de todos los pacientes reportados. Se considera que el riesgo de recurrencia es de 1%, sin embargo, existe el antecedente de casos de mosaico germinal como el de Kokkonen y Leisti en 1997²⁰. Existen pacientes con deleción que además presentan una inversión-duplicación (15), se cree que la presencia de este cromosoma marcador puede predisponer a la deleción³. Es recomendable por lo tanto, llevar a cabo estudios citogenéticos, antes de asegurar a las madres de los afectados que el riesgo de recurrencia que enfrentan es bajo.
2. El mecanismo por **DUP** se caracteriza por tener un efecto de edad materna avanzada, es fácilmente diagnosticable a través del análisis de microsatélites en el cromosoma 15, suele ser causado por errores en la meiosis I materna, por pérdidas postcigóticas o por el “rescate de una situación triploide”; para el **SA** ocurre entre el 2 y 5% de todos los casos. En general, se considera que el riesgo corresponde al 1%. Sin embargo también

es posible que sean consecuencia de una Translocación Robertsoniana, en cuyo caso la probabilidad de repetición en la genealogía cambia radicalmente¹⁶.

3. Los **rearreglos cromosómicos** se ven favorecidos por la inestabilidad meiótica de la región 15q11-q13, por los motivos que ya fueron explicados con anterioridad. En conjunto son responsables de ~1% de todos los casos de **SA**^{15,16,22}. Las alteraciones citogenéticas reportadas en el **SA** incluyen: Inversiones para y pericéntricas, isocromosomas, translocaciones crípticas que incluyen el centrómero y translocaciones teloméricas/15q11-q13. El resultado de estas alteraciones han sido **DUP** paternas combinadas con deleciones de 15q11-q13 y disrupciones del **gen UB3A**¹⁶. Al igual que en el mecanismo por deleción, es necesario llevar a cabo estudios citogenéticos en los padres de los afectados antes de comenzar el asesoramiento genético.

Grupo de alto riesgo:

1. Las mutaciones en el **gen UB3A** son responsables del 10% de los pacientes con **SA**. Las mutaciones que con más frecuencia se han encontrado son codones de paro que dan lugar a proteínas truncadas. Aproximadamente el 50% son familiares y el resto son *De Novo*^{2,16}.
En las mutaciones del **CI** y **UB3A** existe una elevada incidencia de mosaicismo germinal, por lo que en los casos que se requiera debe ofrecerse diagnóstico prenatal³.
2. El mecanismo por **defecto en la impronta** es la causa del **SA** en ~2 al 5%. Las deleciones en el **CI** suelen ser la causa en el 50% de los casos en este grupo y la gran mayoría son del tipo familiar, inclusive, las madres de los afectados suelen ser portadores de la mutación¹⁶. Como la mutación puede pasar inadvertida en la genealogía por los mecanismos de impronta, es importante buscarla de manera intencionada en los familiares. El riesgo de recurrencia es del 50%.
3. El 10% restante permanece sin diagnóstico molecular preciso. Debido a la gran diversidad de patologías que simulan el **SA** es difícil otorgar un adecuado riesgo de recurrencia. Es necesario tomar en cuenta que dentro de los diagnósticos diferenciales existen entidades con una probabilidad de repetición bien conocida, así como otras del tipo esporádico.

Para llevar a cabo el diagnóstico clínico y molecular de manera satisfactoria del **Síndrome de Angelman** es importante planear una estrategia que englobe el conocimiento pleno de las características clínicas, de los mecanismos genéticos que lo ocasionan, de las herramientas diagnósticas con las que se cuenta, y de los posibles diagnósticos diferenciales.

Existe un algoritmo diagnóstico que fue desarrollado en forma conjunta por la American Society of Human Genetics (ASHG) y el American College of Medical Genetics. Está complementado por el conocimiento actual de los dos síndromes^{2,3}. (**Figura 5**)

Una de las primeras pruebas diagnósticas que pueden realizarse es el “Test de Metilación”, que identifica los casos de **SA** y **SPW** analizando el patrón de metilación del gen SNRPN

(Small nuclear ribonucleoprotein-associated polypeptide N) localizado en la región 15q11-q13 en el cromosoma 15, y utiliza primers para PCR diseñados para amplificar secuencias genómicas del promotor del SNRPN previamente tratadas con “bisulfito de sodio” que convierte las citosinas en uracilo en las islas CpG no metiladas. De tal forma que en sujetos normales se obtienen dos amplificadores, uno de 174 bp proveniente del gen SNRPN 15 metilado (cromosoma materno), y otro de 100 bp del gen SNRPN 15 no metilado (cromosoma paterno). En los casos de **SA** que afecten la metilación del gen SNRPN se obtiene solo el producto de PCR de 100 bp^{34,35}.

Entre las ventajas de esta técnica diagnóstica están: **(1)** Detecta a la gran mayoría de los casos de **SA**, con excepción a los debidos por mutación en el gen **UB3A**, con una sensibilidad y una especificidad del 100%; **(2)** El procedimiento se puede completar en dos días; **(3)** Requiere una pequeña cantidad de DNA de ~50 ng, que se puede obtener de un raspado de mucosa bucal; **(4)** No requiere de radioactividad³⁵.

Sin embargo, en México no esta disponible en cualquier laboratorio ya que la técnica no esta implementada. Aunque esta sugerida por numerosos autores^{2,3,34,35} como la primera prueba diagnóstica en el **SA** y **SPW**, es posible obviarla y pasar directamente al estudio de “Hibridación in Situ Fluorescente” (**FISH**) siempre y cuando los datos clínicos sean suficientes para pensar en una delección.

El **FISH** es una técnica que permite la detección de secuencias genómicas en preparaciones citológicas. Identifica con precisión cada uno de los 46 cromosomas humanos así como subregiones de los mismos de manera simultánea en diferentes colores.

El principio básico del **FISH** se basa en la propiedad física de los ácidos nucleicos de aparearse de manera complementaria. Las sondas de ADN o ARN constan de secuencias únicas de nucleótidos modificados químicamente, que aparean secuencias genómicas complementarias a la portada por la sonda utilizada. El tipo de modificación química que recibe la sonda es la responsable de su identificación en la autoradiografía o al microscopio fluorescente.

Las sondas empleadas utilizan precursores de nucleótidos titulados con biotina (Rudkin y Stollar. 1977), N-2-aminoacetilfluorene (Landegent et al. 1984) o digoxigenina (Herrington et al. 1989), y se detectan en el sitio de la hibridación usando anticuerpos específicos para los nucleótidos modificados o bien con proteínas de alta afinidad.

Cuando los anticuerpos o proteínas utilizadas para la identificación del sitio de hibridación son tratados con fluorocromos, la emisión del espectro de luz que ofrecen se analiza con microscopios fluorescentes o con procedimientos automatizados para el análisis de imágenes digitales. Posteriormente se procede a observar los distintos colores obtenidos identificando así cromosomas enteros y/o segmentos cromosómicos específicos para una secuencia buscada.

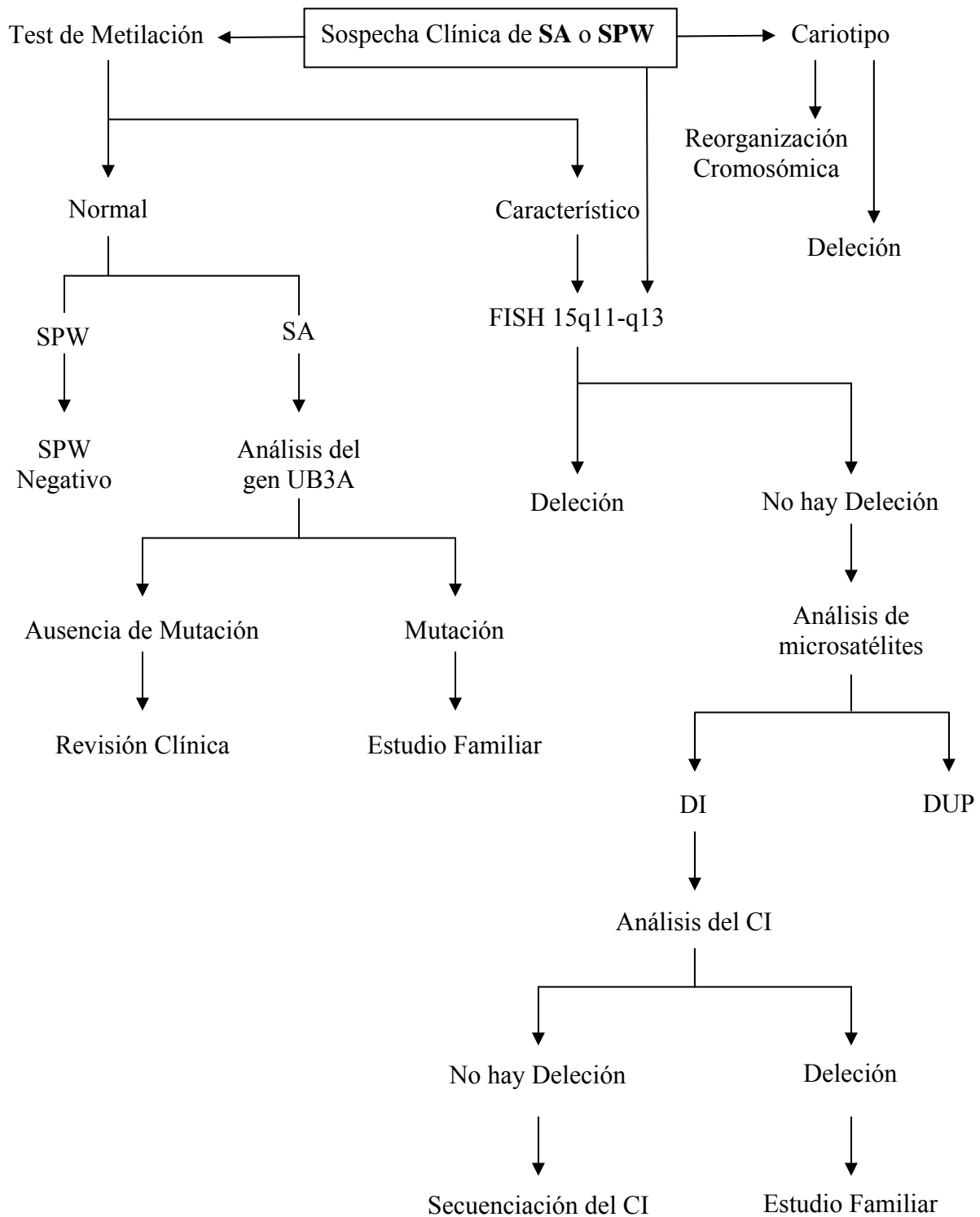


Figura 5. Algoritmo diagnóstico modificado para los **Síndromes de Angelman y Prader Willi.**

Las **Cráneosinostosis** son uno de los defectos al nacimiento más comunes y tiene una elevada incidencia por mutaciones de novo. Se clasifican en simples o complejas, y en primarias o secundarias. Las simples afectan una sola sutura y las complejas dos o más. Las primarias son de etiología genética y pueden estar presentes al nacimiento³⁷. Las secundarias se han observado en: talasemias, anemia de células falciformes, policitemia vera, hipertiroidismo, raquitismo y microcefalias. También pueden ser secundarias a teratógenos (fenitoína, valproato, retinoides, fluconazol, ciclofosfamida, tabaquismo, etc), descompresiones bruscas por colocación de válvulas y descensos prematuros de la cabeza fetal en la pelvis materna^{36,38}. En las Cráneosinostosis aisladas, la sutura coronal es la que se ve involucrada con mayor frecuencia^{36,37} y generalmente se afectan ambas suturas coronales.

Las microcefalias generalmente no presentan cráneosinostosis, sin embargo, pueden ser causa o consecuencia de ellas. Es importante mencionar que la microcefalia que se observa en el síndrome de Angelman comienza después de los dos años de edad y raramente se presenta al nacimiento^{2,4}.

Las **Cráneosinostosis** primarias se dividen a su vez en sindrómicas, y no sindrómicas o aisladas. Las aisladas son las más frecuentes y ocurren en el 80 al 90% de los casos, y las sindrómicas en el 10 a 20% restante^{36,37}. Los genes probablemente involucrados en las cráneosinostosis sindrómicas son los que codifican para receptores de factores de crecimiento FGFR2 en 10q26, FGFR3 en 4p16 y el gen TWIST en 7p21.1^{37,40}.

Cráneosinostosis más comunes y Síndromes asociados			
Sutura Fusionada	Tipo de Cráneo	Forma del Cráneo	Síndrome
1. Sagital.	Dolicocefalia.	Largo y Angosto.	Crouzon.
2. Coronal.	Braquicefalia, Turricefalia.	Ancho y corto, en torre.	Crouzon, Apert, Saethre-Chotzen, Pfeiffer, Muenke.
3. Una Coronal o una Lamboidea.	Plagiocefalia.	Asimétrico.	Saethre-Chotzen
4. Coronales, lamboideas y metópica.	Cráneo en Trébol (Kleeblattshadel).	Trilobular.	Crouzon, Apert.
5. Metópica.	Trigonocefalia.	Triangular, frente en quilla.	Trigonocefalia "C" de Opitz, Baller-Gerold.

Tabla 9.^{36,37,38,39}

La **Cráneosinostosis** sindrómica más frecuente es el **Síndrome de Crouzon**. Ocurre en 1 de 25,000 recién nacidos, tiene expresividad variable y hasta una tercera parte de los casos son por mutaciones *de novo* en la línea germinal paterna^{36,39}. Las suturas coronales son las afectadas con mayor frecuencia pero también puede ocurrir sinostosis de las suturas sagitales y lamboideas. Los datos clínicos más importantes son craneofaciales y consisten en: braquicefalia con orbitas hipoplásicas y proptosis ocular que puede llegar a subluxación del globo ocular; conjuntivitis, queratitis; nariz aguileña; hipoplasia maxilar. En algunas ocasiones puede haber disminución de la agudeza visual y auditiva, atrofia óptica,

nistagmus, hipertensión intracraneana e hidrocefalia^{36,37,39}. Existe una forma asociada a Acanthosis Nigricans causada por una mutación en el gen FGFR3 en 4p16.

El **Síndrome de Muenke** es una Cráneo sinostosis sindrómica que afecta exclusivamente a las suturas coronales de manera unilateral o bilateral, y que se confunde con frecuencia con el Síndrome de Crouzon. Es causado por mutaciones en el gen FGFR3 en 4p16.3. Tiene expresividad variable y se le reconoce también un efecto de edad paterna avanzada. Las características clínicas consisten en: Braquicefalia con o sin proptosis ocular; hipoacusia neurosensorial; retraso psicomotor; fusión carpo/tarsal y braquidactilia^{36,37,39}.

El resto de las Cráneo sinostosis sindrómicas se señalan en la tabla 8.

Cráneo sinostosis Sindrómicas y Genes Responsables		
Síndrome	Locus	Gen
Boston	5q34-q35	MSX2
Pfeifer	8p11.2, 10q26	FGFR1, FGFR2
Crouzon	10q26	FGFR2
Apert	10q26	FGFR2
Jackson-Weiss	10q26	FGFR2
Beare Stevenson	10q26	FGFR2
Muenke	4p16.3	FGFR3
Crouzon con Acanthosis Nigricans	4p16.3	FGFR3
Saethre-Chotzen	7p21.1	TWIST
Baller-Gerold	7p21.1	TWIST

Tabla 10.^{36,37}

III. Justificación y Problema.

A pesar de que la primera descripción del **Síndrome de Angelman** fue realizada en 1965, el primer esfuerzo por unificar los criterios clínicos que lo definen es reciente (1995). Aunque la prevalencia es baja (1 en 10,000 a 40,000 recién nacidos), existen en la literatura numerosos reportes de casos clínicos individuales, familiares y grandes grupos de pacientes del **SA**. Sin embargo y a pesar de la gran cantidad de casos reportados, no hay registros de este síndrome donde se le asocie con **cráneosinostosis**. Consideramos que el presente estudio contribuirá a aumentar los conocimientos clínicos que se tienen sobre esta patología.

IV. Objetivo.

Analizar clínicamente a una paciente con diagnóstico inicial de Síndrome de Crouzon, y demostrar que se trata de un **Síndrome de Angelman** asociado a **Cráneosinostosis**.

V. Diseño del estudio.

Reporte de un caso clínico.

VI. Pacientes y métodos.

Descripción clínica: Para una mejor recolección de los datos se utilizó la encuesta publicada en el 2005 en la referencia 4 (**anexo 1**).

Se analiza una paciente afectada por una asociación entre el **Síndrome de Angelman** y **Cráneosinostosis** (Árbol Genealógico).

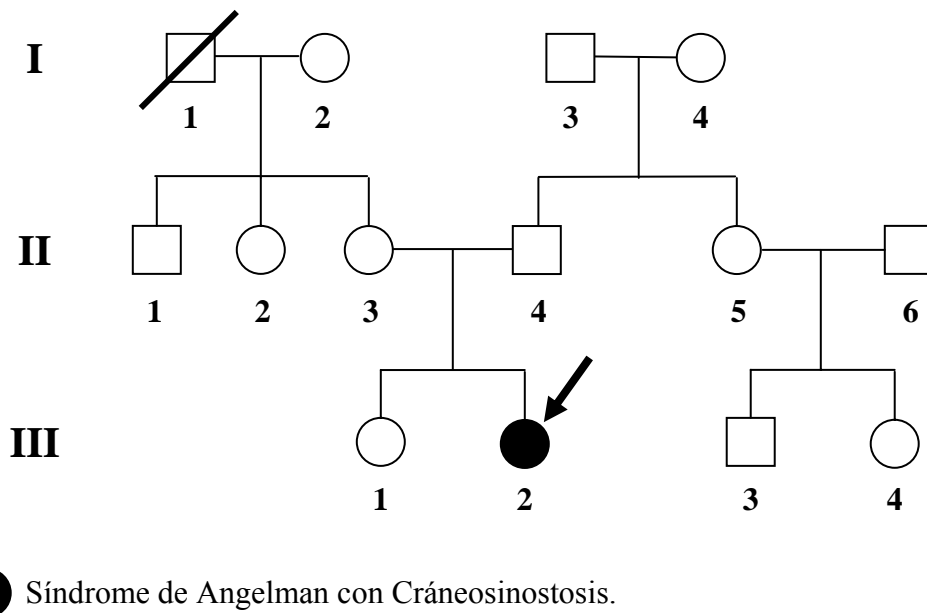


Figura 6. Árbol Genealógico.



Figura 7. (A) Nótese el aspecto feliz, ojos hundidos, macrostomía, dientes separados, prognatismo y asimetría facial. (B) Cráneo braquicefálico, nariz larga y prominente, implantación baja de los pabellones auriculares. (C) Nótese el tono de piel claro, ojos verdes, estrabismo divergente, tendencia a mantener la boca abierta y babeo. (D) Brote de risa sin causa desencadenante. (E) Es remarcable la clásica actitud de las extremidades superiores con los brazos levantados, semiflexionados y el aleteo de las manos. La marcha requiere del auxilio de los padres (la madre está sosteniéndola). Obsérvense los pies separados con base de sustentación amplia.

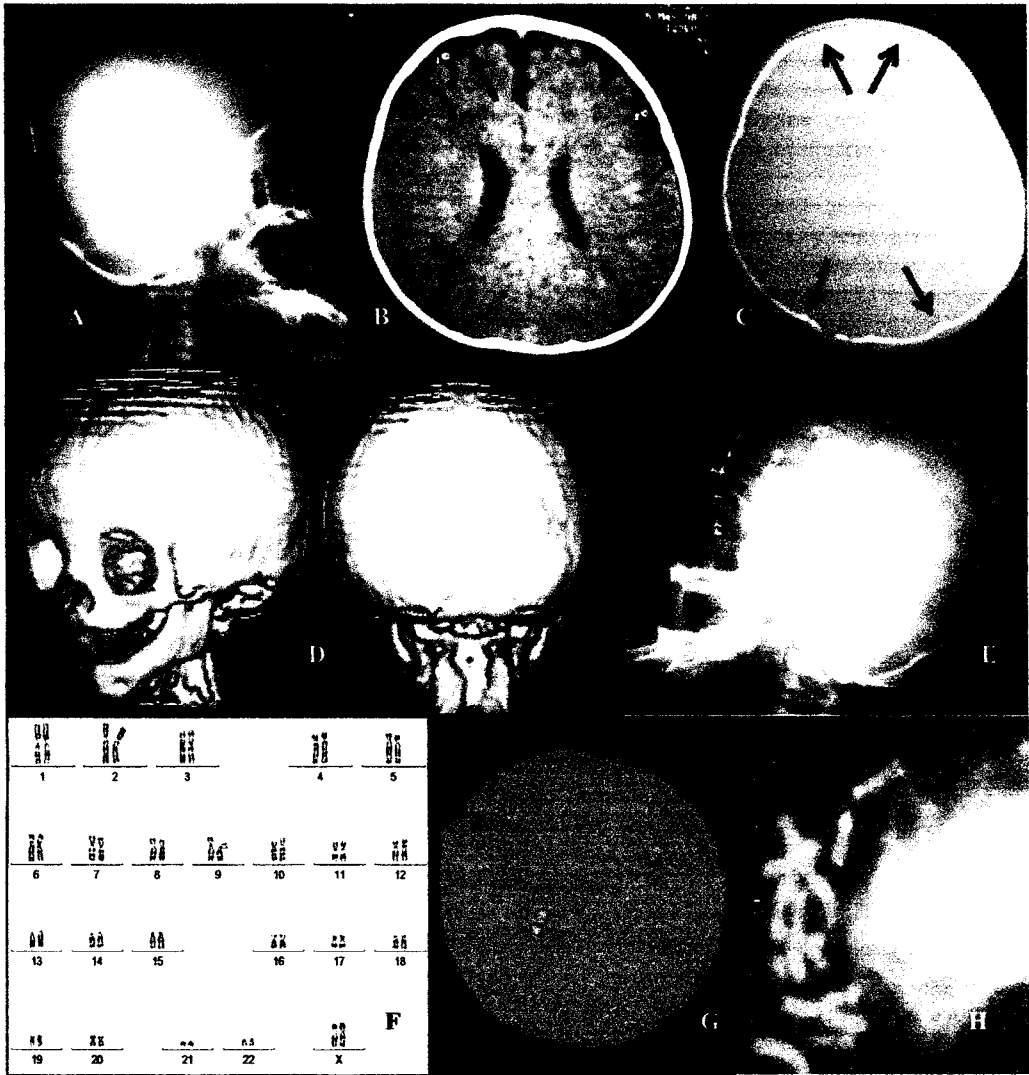


Figura 8. (A) Rx. de cráneo (a los 11 meses). Se observa la braquicefalia y una probable sinostosis de coronales. (B) TAC de cráneo simple (11 meses). Nótese la atrofia cortical (flecha). (C) Ventana ósea (11 meses). Es evidente el cierre asimétrico de las suturas coronales y lambdaoideas (flechas); el cráneo es plagiocefálico. (D) Reconstrucción ósea que hace muy evidente la Craneosinostosis (11 meses). (E) Rx. de cráneo al año 2 meses, posterior a la craneotomía. (F) Cariotipo de bandas G sin alteraciones numéricas o estructurales. (G) FISH en núcleo prometafásico. La sonda centromérica CEP15 (D15Z1) (en verde) identificó con éxito los dos cromosomas 15, y la sonda de copia única para el gen GABRB3 () solo se fijó a uno de los dos. (H) FISH en metafases. Además de las sondas anteriores se incluyó una telomérica PLM 15q24, obteniendo los mismos resultados en los 200 núcleos analizados (en verde), corroborando así la delección en 15q11-q13.

Femenino de 8 años 6 meses, producto de la gesta 2 de padre de 41 y madre de 43 años al momento de la concepción, sin consanguinidad o endogamia. Antecedente de un primo hermano paterno con labio y paladar hendido, árbol genealógico (**figura 6**).

La mamá es originaria de Ciudad Mendoza Veracruz, el papá es originario de Pachuca Hidalgo.

Antecedentes pre y perinatales: Embarazo sin exposición a mutágenos y teratógenos y sin ninguna patología. Movimientos fetales al quinto mes, de iguales características que en embarazo previo. Interrumpido por cesárea de término programada, indicada por periodo intergenésico corto y ser madre añosa.

Se obtuvo un producto del sexo femenino con peso de 2,200 grs. (<percentila 3), Apgar 8/9 y Silverman de 0.

En el segundo día de vida presentó enterocolitis necrosante que requirió de manejo médico intrahospitalario durante una semana, fue egresada sin otras eventualidades.

Desarrollo psicomotor: Sostén cefálico a los 8 meses, sedestación al año 2 meses, rodamientos al año 6 meses, bipedestación y deambulación asistida desde los 3 años, no puede caminar sin ayuda, no controla esfínteres, bisílabos mal estructurados en número de dos (papá y mamá) desde los 5 años 6 meses.

Padecimiento actual: A los 6 meses de edad los padres notaron retraso en el desarrollo psicomotor, por lo que comenzó con rehabilitación y terapia física, indicada por médico y con la que continúa hasta la fecha.

Presentó enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) a los 8/12. Crisis convulsivas desde los 9/12, tratadas con numerosos anticomiciales (Fenobarbital, Carbamacepina, Valproato de magnesio, Primidona, Lamotrigina, Topiramato, Clobazam, Fenitoina y Ácido Valproico). A los 11/12 se sospechó cráneosinostosis por medio de Rx. de cráneo, la cual se corroboró por TAC de cráneo con ventana ósea, reportándose sinostosis coronal y lambdoidea, plagiocefalia y atrofia cortical generalizada.

Fue valorada al año de edad por genetistas clínicos, quienes concluyeron el diagnóstico de Síndrome de Crouzon. A los 13 meses se le realizó craneotomía, cuyos resultados pueden observarse en la Rx. de cráneo de la **figura 8E**. El procedimiento consistió en un avance fronto-orbitario bilateral con técnica de Tessier, aplicación de microplacas y reconformación frontal; el hallazgo quirúrgico fue el de compresión de los hemisferios frontales por el cierre coronal prematuro, corroborando el diagnóstico de Cráneosinostosis coronal.

A pesar del tratamiento en la paciente las crisis convulsivas se hicieron de difícil control y se hizo más evidente el retraso psicomotor y la microcefalia.. Después del primer evento convulsivo, presentó más de 20 durante el año siguiente, en ocasiones se presentaban durante el sueño; posteriormente, las crisis fueron aumentado su periodicidad y disminuyendo en gravedad. Los estudios de electroencefalograma y mapeo cerebral, presentan las típicas ondas de gran amplitud y puntas lentas. Desde los 4 años de edad no ha vuelto a presentar crisis convulsivas y actualmente recibe un tratamiento combinado con 3 antiepilépticos.

La paciente continuó en estudio. Los potenciales evocados auditivos y visuales de tallo cerebral se reportan normales. A los 5 años fue intervenida quirúrgicamente para corregir el estrabismo divergente con resultados poco satisfactorios (**figura 7C**).

La paciente fue valorada por nuestro servicio de Genética a la edad de 8 años.

Exploración física:

Peso: 21 Kg. (< 2 DE); Talla: 117 cm. (< 2.3 DE); PC: 47 cm. (< 3.7 DE).

Cráneo asimétrico con microcefalia y braquicefalia, piel clara con ojos verdes, espasticidad. Facies peculiar con: frente amplia, ojos hundidos, telecanto, estrabismo divergente, nariz larga y prominente, macrostomía, tendencia a mantener la boca abierta, dientes separados, rigidez de mandíbula, prognatismo y pabellones auriculares de implantación baja. Marcha atáxica, extremidades superiores levantadas con articulaciones del codo semiflexionadas, aleteo de las manos y brotes de risa frecuentes sin causa desencadenante.

Cariotipo con Bandas G. (24 de Marzo de 2006) En sangre periférica se obtuvo un complemento cromosómico de 46, XX, sin alteraciones numéricas ni estructurales.

Estudio citogenético molecular por medio de técnica de FISH (Hibridación In Situ Fluorescente) en prometafases:

En una muestra de 10 cc de sangre periférica, se anticoaguló con EDTA y se analizaron 200 núcleos, empleando las siguientes sondas:

De copia única para el gen (GABRB3) locus (15q11-q13) PRADER-WILLI/ANGELMAN **espectro rojo**.

Sonda centromérica CEP15 (D15Z1) locus (15p11.2) **espectro verde**. Marca CANCER GENETICS-VYSIS.

Mostrando los siguientes resultados en todos los núcleos analizados:

nuc ish 15q11-q13 (GABRB3 x 1), (**espectro rojo**).

nuc ish 15p11.2 (D15Z1 x 2), (**espectro verde**), positivos en el 100%.

Para el estudio molecular de **FISH en metafases con** sonda telomérica se emplearon las siguientes sondas:

De copia única para el gen (GABRB3) locus (15q11-q13) Prader-Willi/Angelman **espectro rojo**.

Sonda centromérica CEP15 (D15Z1) locus (15p11.2) **espectro verde**.

Sonda telomérica PML 15q24 **espectro verde**. Marca CANCER GENETICS-VYSIS.

Mostrando los siguientes resultados en todas las metafases analizadas:

nuc ish 15q11-q13 (GABRB3 x1), **espectro rojo**.

nuc ish 15p11.2 (D15Z1 x 2), **espectro verde**.

nuc ish 15q24 (PML x 2), **espectro verde**.

El resultado confirmó la **deleción 15q11-q13** en la paciente.

VII. Análisis estadístico.

No necesario para este tipo de estudio.

VIII. Aspectos éticos y de bioseguridad.

Se realizó una carta de consentimiento para participar en este estudio, en donde se informó a los padres de la paciente de los riesgos existentes en la toma de muestras necesarias, de acuerdo al tratado de Helsinki (**anexo 2**).

El riesgo para la toma de sangre periférica por venopunción se considera menor al mínimo. El peligro de infección es prácticamente nulo, ya que se utilizaron jeringas de plástico estériles desechables en condiciones ideales de asepsia y antisepsia.

IX. Resultados.

En nuestra paciente la cráneosinostosis fue diagnosticada y tratada quirúrgicamente y se realizó el diagnóstico de certeza de **Síndrome de Angelman** en base primero a criterios clínicos y finalmente también moleculares; identificando satisfactoriamente el mecanismo implicado (**del 15q11-q13**); se reconocieron datos clínicos tempranos y se estableció de manera adecuada el diagnóstico diferencial.

El cuadro clínico se ha caracterizado por:

Los primeros dos años: Bajo peso al nacimiento, retraso en el desarrollo psicomotor, principalmente ausencia en la deambulación y severo retraso en el lenguaje, microcefalia progresiva, crisis convulsivas de difícil control y serios problemas de ERGE.

Dos años en adelante: Marcha atáxica asistida, desde los 4 años sin crisis convulsivas, temblores, babeo frecuente, ausencia de lenguaje, brotes de risa sin causa desencadenante, aspecto feliz, personalidad fácilmente excitable, conducta hiperactiva, obstinada, obsesiva y compulsiva, déficit de atención, conductas masticatorias, tendencia a llevarse objetos a la boca, fascinación por el agua, hipersensibilidad al calor, alta resistencia al dolor, cambios frecuentes de estado de ánimo y agobio por las multitudes.

La presencia de cráneosinostosis en el Síndrome de Angelman no sido reportada previamente en la literatura.

Síntomas iniciales reportados en la literatura

	III-2
1. Peso bajo al nacer, en límites bajos o ~ 200 grs. menor que el peso promedio de la descendencia sana.	Si
2. Hipotonía.	No
3. Convulsiones	Si
4. Movimientos estereotipados.	No
5. Problemas de alimentación.	Si
6. Retraso en el crecimiento.	Si
7. Reflujo (que puede ser muy severo).	Si
8. Trastornos de la marcha.	Si
9. Alteraciones del sueño.	Si
10. Retraso psicomotor. (La sedestación está retrasada y varía en su aparición entre los 12 y 18 meses) (La edad media de la deambulación es de 4 años) (La edad media de aparición de la primera palabra es de 53 meses)	Si

La paciente presentó 8 de los 10 síntomas iniciales.

Rasgos Consistentes (100% de los casos)

	III-2
1. Retraso mental y motor grave.	Si
2. Ausencia de lenguaje o lenguaje limitado a pocas palabras. Habilidades de comunicación receptivas y no verbales superiores a las verbales.	Si
3. Trastorno en el movimiento o equilibrio, con marcha atáxica y temblor en las extremidades.	Si
4. Conducta característica. Cualquier combinación de: brotes de risa frecuente sin razón aparente, apariencia feliz, personalidad fácilmente excitable, déficit de atención, frecuente aleteo de las manos e hiperactividad.	Si

La paciente es capaz de articular 2 bisílabos, y aunque no camina, es capaz de comer sola.

Rasgos Frecuentes (80% de los casos)

	III-2
1. Micro-braquicefalia presente alrededor de los 2 años de edad. La tomografía de cráneo suele ser normal, sin embargo algunos casos presentan atrofia cortical.	Si
2. Crisis convulsivas que tienen una edad media de inicio de 2.08 años, con un rango que va de los 7 meses a los 8 años. En un 55% de los casos la primera crisis convulsiva se asocia a un episodio de hipertermia. (Crisis febriles)	Si
3. Electroencefalograma característico con ondas de gran amplitud y puntas lentas.	Si

Rasgos Asociados (20 al 80% de los casos)

	III-2		III-2
1. Micro-braquicefalia. (No sinostósica)	Si	10. Hipopigmentación de la piel, cabello y ojos.	Si
2. Surco occipital.	No		
3. Lengua prominente.	No	11. Extremidades inferiores en hiperextensión	No
4. Problemas en la succión y deglución asociados a movimientos anormales de la lengua.	No	12. Marcha característica con los brazos levantados y flexionados a la altura del codo.	Si
5. Problemas de alimentación en la infancia.	Si	13. Espasticidad de las extremidades.	Si
6. Prognatismo.	Si	14. Hipersensibilidad al calor.	Si
7. Macrostomía con dientes separados.	Si	15. Trastornos del sueño.	Si
8. Babeo frecuente.	Si	16. Fascinación por el agua.	Si
9. Conducta masticatoria.	Si	17. Estrabismo.	Si

La propóstitus presenta 13 de los 17 rasgos asociados.

Fenotipo Conductual

	III-2
1. Aspecto feliz.	Si
2. Tendencia a llevarse objetos a la boca.	Si
3. Atracción / fascinación por el agua.	Si
4. Baja capacidad de atención.	Si
5. Personalidad fácilmente excitable.	Si
6. Conducta impulsiva.	Si
7. Conducta hiperactiva.	Si
8. Ataques de risa.	Si
9. Hipersensibilidad al calor.	Si
10. Llanto poco frecuente.	No
11. Mayor resistencia al dolor.	Si
12. Agobio por las multitudes.	Si
13. Dificultad para interpretar las expresiones faciales de los demás.	No
14. Tendencia a lamer todo a su alcance.	Si
15. Estilo Obstinado (necios).	Si
16. Conductas masticatorias.	Si
17. Agobio por los ruidos.	Si
18. Conductas autolesivas, por ejemplo, morderse.	No
19. Ansiedad ante el contacto con otras personas, sobre todo con desconocidos.	Si
20. Estado anímico fácilmente cambiante.	Si
21. Mala tolerancia al tacto de ciertas texturas.	No
22. "Berrinches" muy fuertes.	No
23. Contacto visual pobre.	No
24. Conducta obsesiva.	Si
25. Conducta agresiva (más en adultos).	No
26. Fascinación por los espejos y objetos brillantes.	Si

La paciente presenta 19 de los 27 posibles. Recordar que el fenotipo conductual es el más constante entre los diferentes mecanismos moleculares.

En cuanto al tratamiento antiepiléptico, el fármaco que mejor le dio resultado a la paciente fue el Ácido Valproico, a diferencia del Valproato de Magnesio reportado en la referencia 4.

X. **Discusión.**

El **Síndrome de Angelman** es un padecimiento representativo del mecanismo de impronta genómica, en el que independientemente del mecanismo molecular involucrado, se encuentra afectada la expresión del gen **UB3A**.

Desde las primeras descripciones clínicas del **Síndrome de Angelman**, se han definido de manera notable numerosos signos y síntomas asociados al padecimiento, esto lo hace fácilmente reconocible desde el punto de vista clínico. Durante los últimos años los estudios moleculares han contribuido a entender como el genotipo influye en la historia natural y en el fenotipo final en esta enfermedad. Esto ha dado lugar a la creación de algoritmos diagnósticos y descripciones clínicas que permiten reconocer este síndrome de manera temprana.

Por otra parte, las **cráneosinostosis** son un grupo de padecimientos etiológica y patogénicamente heterogéneos, y consisten en el cierre prematuro de las suturas del cráneo. En forma general se dividen en **sindrómicas y no sindrómicas**. Las primeras son enfermedades monogénicas ocasionadas por mutaciones principalmente en los receptores de los genes para los factores de crecimiento fibroblástico, suelen presentar manifestaciones extracraneales principalmente en extremidades, columna vertebral y corazón, y tienen un patrón de herencia autosómica dominante. En la actualidad existen más de 100 síndromes diferentes que presentan cráneosinostosis. En estos padecimientos se ha reportado un efecto de edad paterna avanzada.

Las cráneosinostosis no sindrómicas se presentan en forma aislada o esporádica, afectan únicamente el cráneo y son generalmente de origen multifactorial.

En este estudio describimos una paciente con un cuadro clínico típico de **Síndrome de Angelman**, en quien se realizó el diagnóstico a la edad de 8 años 6 meses al identificar por medio de **FISH** una delección en el cromosoma 15q11-q13. Además, la paciente fue diagnosticada clínicamente con cráneosinostosis y tratada quirúrgicamente a los 13 meses de edad.

El motivo de este estudio es la **asociación del SA con cráneosinostosis**, que no ha sido descrita previamente en la literatura. Es notable la gama de signos y síntomas que pueden presentarse en el **SA**. Existe la presencia de malformaciones menores como la braquidactilia, que pueden ser desconocidos para algunos clínicos. En algunos casos se han visto asociaciones a datos clínicos poco frecuentes como aneurismas y el síndrome de Lenox-Gastaut. Otros diagnósticos diferenciales son el síndrome de Rett y el autismo.

Es importante reconocer los datos tempranos del **Síndrome de Angelman**. En la actualidad el diagnóstico se establece a una edad promedio de 4.8 años. Como ya se comentó en los resultados, nuestra paciente presentó 8 de los 10 signos y síntomas precoces reportados en la literatura. Si bien, puede ser justificable la confusión que la cráneosinostosis ocasionó en este caso, el conocer estos datos clínicos pueden ayudar a una mejor orientación nosológica en situaciones similares en el futuro e ir acortando la edad media del diagnóstico.

En este caso debemos tomar en cuenta la ausencia de otros datos clínicos asociados a la mayoría de las Cráneosinostosis Sindrómicas, así como la probabilidad de que el **Síndrome**

de Angelman en nuestra paciente pudo enmascarar los datos clínicos asociados a estos padecimientos, lo que limitó las posibilidades diagnósticas en cuanto al tipo exacto de cráneosinostosis que presenta.

En el **Síndrome de Angelman** también ha sido reconocido un efecto de edad parental avanzada para el mecanismo de disomía uniparental, principalmente en la línea germinal materna³. A la fecha, esto no ha sido demostrado para la delección 15q11-q13.

Es importante realizar el diagnóstico molecular de las cráneosinostosis sindromáticas. Aunque es más probable que en nuestra paciente la cráneosinostosis pertenezca al grupo de las formas aisladas, sólo el análisis molecular del gen FGFR2 pueda descartar una forma sindrómica, como por ejemplo la cráneosinostosis tipo Crouzon.

XI. Conclusiones.

1. Este el primer reporte de un caso en donde se encuentra **cráneosinostosis** asociada al **Síndrome de Angelman**.
2. El uso de algoritmos diagnósticos es una herramienta útil para llevar a cabo el diagnóstico clínico y molecular en los casos de **Síndrome de Angelman**.
3. El desconocimiento de los signos tempranos del **Síndrome de Angelman** puede llevar a errores en el diagnóstico.
4. La aplicación de la encuesta publicada por Artigas-Pallarés et al, en el 2005 (referencia 4), tiene un gran valor diagnóstico y permite identificar datos tempranos y poco reconocidos en el **Síndrome de Angelman**.
5. En nuestra paciente es probable que la cráneosinostosis pertenezca al grupo de las formas aisladas, sin embargo sólo el análisis molecular del gen FGFR2 pueda descartar una forma sindrómica, como el síndrome de Crouzon.

XII. Anexos.

Anexo 1. Encuesta de Artigas-Pallarés et al, del 2005 (referencia 4).

1. Fecha de nacimiento.
2. Sexo.
3. ¿A qué edad se le diagnosticó SA?
4. El diagnóstico de SA se basa en:
Tiene estudio genético molecular que confirma el diagnóstico molecular de:
 - a) Deleción.
 - b) Disomía uniparental.
 - c) Mutación de la impronta.
 - d) No lo sé.
 - e) Tiene un estudio genético molecular con resultado normal.
 - f) Únicamente criterios clínicos. No se ha realizado ningún estudio genético molecular.
5. Peso al nacer:
6. Durante los primeros días o semanas de vida notaron alguno de los síntomas siguientes:
 - a) Hipotonía (poco tono muscular, “muy blando/a”).
 - b) Convulsiones.
 - c) Movimientos extraños.
 - d) Problemas de alimentación.
 - e) Retraso del crecimiento.
 - f) Reflujo (vómitos).
7. Desarrollo.
 - Empezó a mantenerse sentado/a sin apoyo a los ____ años y ____ meses.
 - Empezó a andar sin apoyo a los ____ años y ____ meses.
 - Si dice alguna palabra con significado, ¿a qué edad empezó? ____ años ____ meses.
8. Manifestaciones neurológicas (en la actualidad o en el pasado).
 - a) Rigidez o contracturas en las extremidades.
 - b) Movimientos mal coordinados.
 - c) Falta de equilibrio.
 - d) Dificultad para la deglución.
 - e) Babeo.

Marcha:

 - a) Normal.
 - b) Funcional con dificultades.
 - c) Mínimamente funcional.
 - d) No camina solo/a.
 - e) Brazos levantados y flexionados durante la marcha.
 - f) Falta de equilibrio.

9. Extremidades superiores:
- Ningún problema.
 - Dificultad para utilizar las dos manos.
 - No puede ponerse una camiseta, pero puede comer solo/a.
 - No puede ponerse una camiseta y tampoco puede comer solo/a.
10. Trastorno visual.
- Visión normal.
 - Alteración leve.
 - Alteración grave.
 - No tiene visión útil.
- Estrabismo.
- Seguimiento ocular.**
- Sí.
 - No.
 - Dudoso.
- Nistagmus (movimientos oculares anormales).
11. Trastorno auditivo.
- Oye bien.
 - No oye bien.
 - Dudoso.
- Ha tenido otitis recurrentes (más de dos episodios al año durante los primeros años).
12. Alteraciones del movimiento.
- Estereotipias (movimientos repetitivos).
 - Movimientos rítmicos (balanceo).
 - Aleteo de manos.
 - Temblor.
13. Trastorno del sueño.
- Le cuesta trabajo dormir a las horas “normales”.
 - Se despierta con mucha facilidad durante la noche.
 - Sueño muy irregular.
 - Duerme durante el día.
14. Convulsiones.
- ¿Ha padecido algún ataque epiléptico?
 - ¿A qué edad tuvo la primera crisis? _____.
 - ¿La primera crisis fue con fiebre?
 - ¿A qué edad tuvo la última crisis? _____.
 - ¿Ha tenido crisis generalizadas? (de todo el cuerpo, con pérdida de conciencia).
 - ¿Ha tenido crisis parciales? (predominio en un lado del cuerpo, con o sin pérdida de conciencia).
 - ¿Alteración parcial de conciencia con posibles automatismos?
 - Mirada perdida y desconexión total o parcial con el entorno.
 - Ausencias (se queda con la mirada fija durante unos instantes).
 - Mioclonías (Contracciones aisladas de alguna extremidad o grupo muscular).
 - Caída brusca de las extremidades o de la cabeza, de duración muy breve.
 - ¿Convulsiones febriles?

- m) ¿Algunas de las crisis han durado más de 30 minutos?
 - n) Estado de sueño prolongado, anormal, con depresión del estado de conciencia.
 - o) ¿Algunas de las crisis han ocurrido durante el sueño?
- Anote si ha recibido para la epilepsia alguno de los fármacos que se citan a continuación:
- a) Fenobarbital.
 - b) Carbamacepina.
 - c) Valproato.
 - d) Primidona.
 - e) Clonacepam.
 - f) Vigabatrina.
 - g) Lamotrigina.
 - h) Topiramato.
 - i) Tiagabina.
 - j) Clobazam.
 - k) Fenitoína.
 - l) Valium rectal.
 - m) Otros _____.
- ¿Cuál o cuáles considera que han sido más eficaces?
15. Número de crisis durante el primer año después de la primera crisis:
- a) Más de 20.
 - b) 10 a 20.
 - c) 5 a 10.
 - d) Menos de 5. Indicar número ____.
16. ¿Cómo valora la respuesta al tratamiento?
- a) Dejó de tener crisis después de la primera opción.
 - b) Dejó de tener crisis después de algún cambio de medicación.
 - c) Persisten crisis frecuentes (más de 1 al mes) a pesar de la medicación.
 - d) Persisten crisis ocasionales (menos de 1 al mes) a pesar de la medicación.
 - e) Actualmente toma más de dos fármacos antiepilépticos.
 - f) Actualmente toma dos fármacos antiepilépticos.
 - g) Actualmente toma un fármaco antiepiléptico.
 - h) Actualmente no toma fármacos antiepilépticos.
 - i) Nunca ha tomado fármacos antiepilépticos, a pesar de haber tenido crisis.
17. ¿Le han practicado un electroencefalograma (EEG)?
18. ¿Se le ha practicado una tomografía axial computarizada (TAC) o una resonancia magnética (RM)?
19. El resultado es:
- a) Normal.
 - b) No sé el resultado.
 - c) Tiene la siguiente alteración: _____.
20. Aparte de la medicación antiepiléptica, ¿recibe o ha recibido de forma continuada alguno de los siguientes medicamentos?:
- a) Meleril.
 - b) Risperdal.
 - c) Haloperidol.
 - d) Orap.

- e) Zyprexa.
f) Otras _____.
21. Si ha observado evidentes efectos positivos con alguno de ellos, indique cuál o cuáles:
22. Rasgos físicos.
- Ojos claros.
 - Piel muy blanca.
 - Boca grande.
 - Protusión de la lengua.
 - Pelo rubio.
 - Dientes separados.
 - Desviación de la columna.
 - Manos y pies pequeños.
23. Características conductuales.
- Ataques de risa.
 - Aspecto feliz.
 - Personalidad fácilmente excitable.
 - Conducta hiperactiva.
 - Falta de atención.
 - Conductas masticatorias.
 - Tendencia a llevarse objetos a la boca.
 - Atracción/fascinación por el agua.
 - Hipersensibilidad al calor.
 - Llora poco.
 - Resiste muy bien el dolor.
- ¿Ha existido alguna problemática en la alimentación?**
- Por exceso.
 - Por defecto.
 - No ha tenido problemas de alimentación.
- ¿Ha presentado vómitos (por contrariedades, disgustos, etc.)?
 - ¿Tiene conductas autolesivas (como, por ejemplo, morderse)?
 - ¿Ha presentado conductas de hiperactividad?
 - ¿Cambia fácilmente de estado anímico?
 - ¿Le provoca ansiedad el contacto con otras personas, sobre todo con desconocidos?
 - ¿Su contacto visual es pobre?
 - ¿Diría que es obsesivo/a?
 - ¿Obstinado/a?
 - ¿Le agobian los ruidos?
 - ¿Le agobian las multitudes?
 - ¿Le molesta el contacto físico, sobre todo con personas desconocidas?
 - ¿Le molesta el tacto de ciertas texturas?
 - ¿Hace “berrinches” muy fuertes, durante las cuales es difícil su control, o contactar con él/ella?
 - n) Controla el ‘pipí’ durante el día.
 - o) Controla el ‘pipí’ durante la noche.
 - p) Controla las evacuaciones durante el día.

- q) Controla las evacuaciones durante la noche.
- r) Pide para ir al baño.

Repertorio de palabras correctas a las que se les puede atribuir significado:

- a) Ninguna.
 - b) 1 a 5.
 - c) 6 a 10.
 - d) Más de 10.
 - e) Puede construir frases de dos palabras.
 - ¿Asiste o ha asistido a una guardería?
 - ¿La familia próxima es conocedora del síndrome y de los efectos que produce?
 - ¿Recibe logoterapia?
 - ¿Recibe fisioterapia?
24. Le visita regularmente:
- a) Neuropediatra/neurólogo.
 - b) Psicólogo.
 - c) Psiquiatra.
 - d) Otros especialistas _____.
25. ¿Recibe ayuda económica por parte de alguna institución? _____. Si la respuesta es si, considera la ayuda:
- a) Suficiente.
 - b) Insuficiente.
 - c) Insignificante.

Anexo 2. Carta de consentimiento.

México DF, a _____ de _____ de 2006.

Yo, _____ estoy enterado de las pruebas que se realizarán a mi hija _____ con la finalidad de determinar el diagnóstico de la enfermedad que padece, y estoy plenamente enterado de los riesgos y beneficios que el estudio conlleva.

La toma de muestras consistirá en venopunciones en el antebrazo, para obtener sangre periférica en una cantidad igual o menor a 10 ml (riesgo menor al mínimo), lo cual podría originar molestias mínimas a mi hija.

Acepto que participe en el estudio en el entendido que me será informado el resultado del mismo por escrito, y que se me brindará asesoramiento genético. La información será estrictamente confidencial y las muestras no serán utilizadas para otros fines.

Reitero además, que en el momento en que yo lo decida podré retirar a mi hija del protocolo de estudio, no afectando mi decisión a la calidad de atención médica hacia ella.

Padre:

Madre:

Testigo

Médico responsable

XIII. Referencias.

1. OMIM, "Online Mendelian Inheritance in Man: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>. Angelman Syndrome. OMIM entry #105830.
2. Camprubi-Sanchez C, Gabau-Vila E, Artigas-Pallares J, Coll-Sandiumenge MD, Guitart-Feliubadaló M. **From the clinical to the genetic diagnosis of Prader-Willi and Angelman syndromes.** Rev Neurol. 2006 Jan 7;42 Suppl 1:S61-7.
3. Clayton-Smith J, Laan L. **Angelman syndrome: a review of the clinical and genetic aspects.** J Med Genet 2003; 40: 87-95.
4. J. Artigas-Pallarés, C. Brun-Gasca, E. Gabau-Vila, M. Guitart-Feliubadaló, C. Camprubí-Sánchez. **Medical and behavioral aspects of Angelman Syndrome.** Rev Neurol. 2005;41 (11): 649-656.
5. Cassidy SB, Schwartz S. **Prader-Willi and Angelman syndromes. Disorders of genomic imprinting.** Medicine 1998; 77: 140-51.
6. J. Campos-Castelló, G. Bueno-Lozano, M. T. de Santos-Moreno. **The phenomenon of genomic 'imprinting' and its implications in clinical neuropediatrics.** Rev Neurol 1999; 28 (161): 69-73.
7. Kishino T, Lalonde M, Wagstaff J. **UBE3A/E6AP mutations cause Angelman syndrome.** Nat Genet 1997; 15: 70-3.
8. Kishino, T.; Wagstaff, J. **Genomic organization of the UBE3A/E6-AP gene and related pseudogenes.** Genomics 1998; 47: 101-107.
9. Runte M, Kroisel PM, Gillessen-Kaesbach G, Varon R, Horn D, Cohen MY, et al. **SNURF-SNRPN and UBE3A transcript levels in patients with Angelman syndrome.** Hum Genet 2004; 114: 553-61.
10. Vu TH, Hoffman AR. **Imprinting of the Angelman syndrome gene, UBE3A, is restricted to brain.** Nat Genet 1997; 17: 12-3.
11. Claire Rougelle, Heather Glatt, Marc Lalonde. **The Angelman syndrome candidate gene, UB3A/E6-AP, is imprinted in brain.** Nature Genetics 1997; 17: 14-5.
12. Matsuura T, Sutcliffe JS, Fang P, Galjaard RJ, Jiang YH, Benton CS, et al. **De novo truncating mutations in E6-AP ubiquitin-protein ligase gene (UBE3A) in Angelman syndrome.** Nat Genet 1997; 15: 74-7.
13. Malzac P, Webber H, Moncla A, Graham JM, Kukolich M, Williams C, et al. **Mutation analysis of UBE3A in Angelman syndrome patients.** Am J Hum Genet 1998; 62: 1353-60.
14. Buiting K, Saitoh S, Gross S, Dittrich B, Schwartz S, Nicholls RD, et al. **Inherited microdeletions in the Angelman and Prader-Willi syndromes define an imprinting centre on human chromosome 15.** Nat Genet 1995; 9: 395-400.
15. Amos-Landgraf JM, Ji Y, Gottlieb W, Depinet T, Wandstrat AE, Cassidy SB, et al. **Chromosome breakage in the Prader-Willi and Angelman syndromes involves recombination between large, transcribed repeats at proximal and distal breakpoints.** Am J Hum Genet 1999; 65: 370-86.
16. Stalker HJ, Williams CA. **Genetic counseling in Angelman syndrome: the challenges of multiple causes.** Am J Med Genet 1998; 77: 54-9.
17. Buiting K, Lich C, Cottrell S, Barnicoat A, Horsthemke B. **A 5-kb imprinting center deletion in a family with Angelman syndrome reduces the shortest region of deletion overlap to 880 bp.** Hum Genet 1999; 105: 665-6.

18. Saitoh S, Buiting K, Cassidy SB, Conroy JM, Driscoll DJ, Gabriel JM, et al. **Clinical spectrum and molecular diagnosis of Angelman and Prader-Willi syndrome patients with an imprinting mutation.** *Am J Med Genet* 1997; 68: 195-206.
19. Buiting K, Gross S, Lich C, Gillissen-Kaesbach G, el-Maarri O, Horsthemke B. **Epimutations in Prader-Willi and Angelman syndromes: a molecular study of 136 patients with an imprinting defect.** *Am J Hum Genet* 2003; 72: 571-7.
20. Kokkonen H, Leisti J. **An unexpected recurrence of Angelman syndrome suggestive of maternal germ-line mosaicism of del(15)(q11q13) in a Finnish family.** *Hum Genet* 2000; 107: 83-5.
21. Dupont JM, Le Tessier D, Rabineau D, Cuisset L, Vasseur C, Jeanpierre M, et al. **Unexpected Angelman syndrome molecular defect in a girl displaying clinical features of Prader-Willi syndrome.** *J Med Genet* 1999; 36: 652-4.
22. Robinson WP, Kuchinka BD, Bernasconi F, Petersen MB, Schulze A, Brondum-Nielsen K, et al. **Maternal meiosis I non-disjunction of chromosome 15: dependence of the maternal age effect on level of recombination.** *Hum Mol Genet* 1998;7:1011-9.
23. Cassidy SB, Forsythe M, Heeger S, Nicholls RD, Schork N, Benn P, et al. **Comparison of phenotype between patients with Prader-Willi syndrome due to deletion 15q and uniparental disomy 15.** *Am J Med Genet.* 1997; 68: 433-40.
24. Gillissen-Kaesbach G, Demuth S, Thiele H, Theile U, Lich C, Horsthemke B. **A previously unrecognized phenotype characterized by obesity, muscular hypotonia, and ability to speak in patients with Angelman syndrome caused by an imprinting defect.** *Eur J Hum Genet* 1999; 7: 638-44.
25. Williams CA, Angelman H, Clayton-Smith J, Driscoll DJ, Hendrickson JE, Knoll JH, et al. **Angelman syndrome: consensus for diagnostic criteria.** *Am J Med Genet* 1995; 56: 237-8.
26. Williams CA, Lossie A, Driscoll D. **Angelman syndrome: mimicking conditions and phenotypes.** *Am J Med Genet* 2001; 101: 59-64.
27. Moncla A, Malzac P, Voelckel MA, Auquier P, Girardot L, Mattei MG, et al. **Phenotype-genotype correlation in 20 deletion and 20 non-deletion Angelman syndrome patients.** *Eur J Hum Genet* 1999; 7: 131-9.
28. Galvan-Manso M, Campistol J, Conill J, Sanmarti FX. **Analysis of the Characteristics of Epilepsy in 37 Patients with the Molecular Diagnosis of Angelman Syndrome.** *Epileptic Disord* 2005;7:19-25.
29. R. Cersósimo, R. Caraballo, A. Espeche, L. Cassar, M.V. Torrado, L. Chertkoff, E. Baialardo b, H. Arroyo a, N. Fejerman. **Angelman syndrome: the electroclinical characteristics in 35 patients.** *Rev Neurol* 2003; 37 (1): 14-18.
30. J. Artigas-Pallarés. **Behaviour phenotypes.** *Rev Neurol* 2002; 34 (Supl 1): S38-48.
31. M. GalvánManso, J. Campistol, E. Monros, et al. **Angelman syndrome: physical characteristics and behavioral phenotype in 37 patients with confirmed genetic diagnosis.** *Rev Neurol.* 2002; 35 (5): 425-429.
32. Arn PH, Williams CA, Zori RT, Driscoll DJ, Rosenblatt DS. **Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency in a patient with phenotypic finding of Angelman syndrome.** *Am J Med Genet* 1998; 77: 198-200.
33. Gilbert HL, Buxton JL, Chan CT, McKay T, Cottrell S, Ramsden S, et al. **Counseling dilemmas associated with the molecular characterization of two Angelman syndrome families.** *J Med Genet* 1997; 34: 651-5.

34. Takeo Kubota, Soma Das, Susan L, et al. **Methylation-specific PCR simplifies imprinting analysis.** Nature Genetics 1997; 16: 16-7.
35. Kenjiro Kosaki, Matthew J. McGinniss, Alexey N. Veraksa, et al. **Prader-Willi and Angelman Syndromes: Diagnosis With a Bisulfite-Treated Methylation-Specific PCR Method.** Am J Med Genet 1997; 73: 308-13.
36. Laura Flores de Sarnat. **Avances en Cráneosinostosis.** Rev Mex Neuroci 2003; 4 (2): 63-74.
37. Wolfram Kress, Christian Schropp, Gabriele Lieb, et al. **Saethre–Chotzen syndrome caused by TWIST 1 gene mutations: functional differentiation from Muenke coronal synostosis syndrome.** Eur J Hum Genet 2006; 14: 39–48.
38. David W. Smith, M.D. **Recognizable Patterns of Human Deformation.** Major Problems in Clinical Pediatrics 1981; XXI: 48-53.
39. Elisabeth Lajeunie, Solange Heuertz, Vincent El Ghouzzi, et al. **Mutation screening in patients with syndromic craniosynostoses indicates that a limited number of recurrent FGFR2 mutations accounts for severe forms of Pfeiffer syndrome.** Eur J Hum Genet 2006; 14: 289–98.
40. V.P. Eswarakumar, I. Lax, J. Schlessinger. **Cellular signaling by fibroblast growth factor receptors.** Cytokine & Growth Factor Reviews 2005; 16: 139-49.