

## PRESENTACIÓN DE CASO

### Inusual patogénesis del síndrome de Angelman Unusual pathogenesis of Angelman syndrome

Dra. Elibett Carcasés Carcasés\*, Lic. Madelín Rodríguez Cruz\*\*, Lic. Maidelina Cardosa Paredes\*\*

\*Especialista de Primer Grado en Genética Médica. Profesora Asistente. \*\*Licenciada en Enfermería. Centro Provincial de Genética Médica de Las Tunas, Cuba. **Correspondencia a:** Dra. Elibett Carcasés Carcasés, correo electrónico: elibeth@ltu.sld.cu, maderc@ltu.sld.cu, maidelinacp@ltu.sld.cu.

#### RESUMEN

La región cromosómica 15q proximal es mitóticamente inestable, está involucrada en una gran variedad de anomalías estructurales, dentro de las cuales se encuentran raras translocaciones no balanceadas, que pueden resultar en un cariotipo con 45 cromosomas y una monosomía de esta región y su asociación con un fenotipo depende del origen parental del rearrreglo cromosómico. El síndrome de Angelman es un trastorno neurológico, que en la mayoría de los casos obedece a una delección de novo ubicada en 15q11-q13, originada durante la gametogénesis femenina. Se aplicó el método clínico para realizar el diagnóstico de síndrome de Angelman en una paciente femenina de cinco años, que fue recibida en la consulta de genética clínica procedente de la consulta de neurología, donde era atendida por epilepsia y retardo del desarrollo psicomotor. Su cariotipo en sangre periférica mostró una translocación 45 XX,-15,-22 t (15; 22), heredada por vía materna. Resulta interesante la presentación de este caso con inusual patogénesis y con un riesgo de recurrencia significativo, cuyo conocimiento es imprescindible para el adecuado asesoramiento genético de toda la familia.

**Palabras clave:** SÍNDROME DE ANGELMAN; TRANSLOCACIÓN NO BALANCEADA; TRANSLOCACIÓN HEREDADA.

**Descriptores:** SÍNDROME DE ANGELMAN; ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO/genética; ENFERMEDADES GENÉTICAS CONGÉNITAS.

#### SUMMARY

The proximal 15q chromosomal region is mitotically unstable; it is involved in a wide variety of structural anomalies, such as unbalanced and rare translocations that can turn out into a karyotype with 45 chromosomes and a monosomy of the region, its association with a phenotype depends on the parental origin of the rearranged chromosome. Angelman syndrome (AS) is a neurological disorder that in most of the cases comes from a deletion of novo, located in 15q11-q13 and originated during women's gametogenesis. The clinical method was used to diagnose the Angelman syndrome in a female 5-year-old patient who was referred to the clinic genetic consultation from the Neurology Service where she was assisted for epilepsy psychomotor retardation. Her karyotype in peripheral blood showed a translocation 45XX, -15 and -22 t (15; 22) inherited from her mother. It is interesting to report this case with rare pathogenesis and with a significant recurrence risk, which is essential to know for the appropriate genetic advice of the whole family.

**Key words:** ANGELMAN SYNDROME; TRANSLOCATION, UNBALANCE TRANSLOCATION; INHERITED TRANSLOCATION.

**Descriptors:** ANGELMAN SYNDROME; NERVOUS SYSTEM DISEASES/genetics; GENETIC DISEASES, INBORN.

#### INTRODUCCIÓN

El síndrome de Angelman (SA) es una condición genética caracterizada por un severo retardo del desarrollo, microcefalia, marcha atáxica, ausencia de

lenguaje, epilepsia y comportamiento inusual, que incluye felicidad extrema, risa frecuente, excitabilidad y trastornos del sueño. (1-6) Su incidencia se ha estimado entre 1 en 12 000 y 1 en



Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas  
Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas  
Ave. de la Juventud s/n. CP 75100, Las Tunas, Cuba

20 000. (2, 3) Resulta de la pérdida de la expresión de genes con impronta materna, mapeados en la región 15q11.2-q13, dentro de los que se encuentra el gen UBE3A, que codifica la proteína ubequitin ligasa E6AP-3A, el cual muestra una preferencial expresión en ciertas regiones críticas del cerebro, lo que sugiere un papel relevante de esta proteína en determinada etapa del desarrollo de este órgano en el feto. (4, 7, 8)

En los mecanismos genéticos relacionados con su patogénesis están la disomía uniparental paterna, las mutaciones del centro de impronta (IC) y del gen UBE3A; pero el 75% de los casos obedecen a deleciones 15q11.2-q13 de novo en el cromosoma heredado por vía materna. Se han descrito, además, raros casos de familias con translocación que involucran el cromosoma 15 o deleciones en dicha región cromosómica. (3, 4, 9, 10)

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Los padres ofrecieron por escrito su consentimiento informado para la toma de fotografía y publicación.

### Caso clínico

Escolar de 5 años de edad, femenina, blanca, primer hijo de matrimonio formado por madre de 21 años y padre de 26 años a la concepción, con antecedentes de salud. Nace a las 40,4 semanas mediante parto distócico, por cesárea por presentación pelviana. Apgar 8/9, peso 3025 gramos, talla 51 cm, circunferencia cefálica: 33,5cm. Presentó retardo del desarrollo psicomotor, sostuvo la cabeza a los 5 meses, se sentó a los 14 meses, se paró a los 15 meses y caminó a los 4 años, primeras palabras fueron después de los 2 años. A los 10 meses comenzó a asistir a consulta de Neurodesarrollo por retardo del desarrollo psicomotor. Luego fue remitida al servicio de Genética, donde se le diagnosticó microcefalia y se le realizó seguimiento en consulta.

**TABLA 1. Signos clínicos descritos encontrados en la paciente**

Signos clínicos	Presentes en la paciente
Descritos en el 100% de los casos	
Retardo del desarrollo psicomotor/ Discapacidad intelectual severa	+
Escaso desarrollo del lenguaje	+
Marcha inestable, atáxica	+
Alegría, excitabilidad, hiperactividad	+
Descritos 80% de los casos	
Microcefalia	+
Convulsiones/EEG patológico	+
Descritos 20-80% de los casos	
Trastorno de la succión y deglución, babeo	+
Dismorfias faciales: prognatia, boca grande y dientes separados	+
Atracción por el agua	+
Hipopigmentación	+
Hiperactividad de miembros inferiores	+
Antebrazos flexionados durante la marcha	+
Aumento de la base de sustentación para la marcha	+
Aumento de la sensibilidad al calor	-
Trastornos del sueño	+

Al recibir resultado de cariotipo con translocación, que involucra el cromosoma 15, se sospecha el SA, se aplicó el método clínico y la técnica comparativa, o de patrón, para realizar el diagnóstico. Los signos

clínicos que permitieron el diagnóstico fueron principalmente el retardo severo del desarrollo psicomotor, escaso desarrollo del lenguaje, marcha inestable, hiperactividad, alegría inusual (**tabla 1**) y

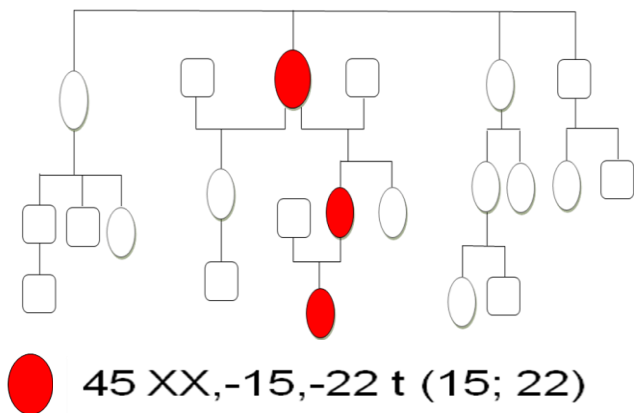
los signos dismórficos observados, como boca grande, prognatismo de la mandíbula e incisivos centrales separados (**figura 1**).

**FIGURA 1. Signos dismórficos faciales observados en la paciente**



Los estudios bioquímicos e imagenológicos del sistema nervioso central resultaron negativos, el cariotipo en sangre periférica (Bandas G) arrojó translocación 45 XX,-15,-22 t (15; 22), mientras el estudio de citogenética molecular (sonda D15S10) resultó negativo. El estudio citogenético, realizado a los padres y a otros miembros de la familia materna, mostró la presencia de igual anomalía estructural en la madre, una tía y abuela (**figura 2**).

**FIGURA 2. Árbol genealógico. Se nota la transmisión de la translocación por vía materna**



## DISCUSIÓN

En los pacientes con SA los antecedentes prenatales y perinatales no son significativos, la circunferencia cefálica al nacimiento es normal y no existe pérdida de habilidades, sino un retardo para adquirirlas, el cual es más evidente entre 6-12 meses. La sonrisa y

la dificultad para la alimentación, que son los síntomas iniciales, son subestimadas; el diagnóstico se realiza generalmente entre 3-7 años, cuando los signos clínicos y las características de la marcha se hacen más evidentes. (4) En este caso se sospecha a partir del estudio citogenético.

Independientemente del mecanismo genético involucrado en la patogénesis del SA, existen manifestaciones clínicas que siempre están presentes, como son: la severa discapacidad intelectual y afectación del lenguaje, los trastornos del movimiento y la conducta. El fenotipo más severo resulta de las deleciones con microcefalia, convulsiones, ataxia, hipotonía, hipopigmentación y trastorno de la deglución y similar a este fenotipo se encuentra en los casos con mutaciones del gen UBE3A en relación con la microcefalia, las convulsiones y la ausencia del lenguaje. Es menos frecuente en los casos con disomía uniparental paterna la microcefalia, las convulsiones y la ataxia, en estos, al igual que en los casos con trastorno de la metilación, es posible un mayor desarrollo del lenguaje. (4, 11, 12)

El diagnóstico molecular se realiza a través de diferentes técnicas, como la hibridación in situ fluorescente (FISH), hibridación genómica comparativa (CGH), estudio de patrones de metilación, polimorfismos del ADN, estudio de mutaciones del centro de impronta y secuenciación del gen UBE3A. Solo en menos del 1% existe una anomalía cromosómica estructural visible en el estudio citogenético, como en este caso. (13, 14)

La relación entre síndromes por microdeleción y translocaciones con BP en regiones críticas han sido descritas en varias enfermedades (Velocardiofacial, Williams, Prader-Willi y Angelman). La región cromosómica proximal en 15q es mitóticamente inestable, está involucrada en una gran variedad de anomalías estructurales que incluyen deleciones intersticiales, duplicaciones invertidas, translocaciones balanceadas y no balanceadas. (15, 16) En el caso de raras translocaciones no balanceadas, que tienen un punto de ruptura en la región 15q11-q13 y otro en la región telomérica pueden resultar en un cariotipo con 45 cromosomas y una monosomía de la región proximal del brazo largo del 15. Como se conoce, esta región está improntada y su asociación con un fenotipo depende del origen parental del rearrreglo cromosómico (17, 18) en esta paciente con el SA, al ser heredada la translocación por vía materna.

La inestabilidad genética de esta región ha sido atribuida a duplicaciones genómicas relativamente largas, llamadas *duplicons* cercanas a los puntos de ruptura (BP). Se cree que tales *duplicons* favorecen el entrecruzamiento desigual en la meiosis. (19)

Se han reportado en la literatura seis regiones diferentes, donde son más frecuentes los puntos de

ruptura para las anomalías que afectan la región 15q11-q114. Mignon-Ravix, et al., demostraron un cluster para los BP llamado BP6, considerado específico para las translocaciones. (20) Estos se encuentran agrupados en un intervalo de 460 Kb, localizado en la banda 15q14, próxima a un duplicón LCR15 (low-copy repeat), que favorece los eventos de recombinación en la meiosis, resultando en grandes deleciones con gran repercusión en el fenotipo. Estas deleciones son aproximadamente dos veces más grandes que las intersticiales, típicamente asociadas con el tipo I (BP1-BP3) y tipo II (BP2-BP3) del SA y, como consecuencia, la severidad fenotípica

es mayor. En este caso se observa una discapacidad intelectual severa, lenguaje no verbal con uso nulo de palabras, pobre atención, marcada hiperactividad y un severo trastorno del sueño.

El riesgo de recurrencia (RR) para deleciones de novo en esta región es bajo (menor de un 1 %), mientras que para las anomalías estructurales balanceadas de origen materno el RR puede ser hasta un 50 %; por esto fue importante el estudio a los miembros de esta familia y el asesoramiento genético que incluyó la estimación del riesgo y las opciones reproductivas. (3, 4, 9)

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Williams C, Lossie M, Driscoll D, Philips R. Angelman Syndrome: Mimicking Conditions and Phenotypes. *American Journal of Medical Genetics* [revista en internet]. 2001 [citado 13 de marzo 2015]; 101(1): 59-64. Disponible en: MEDLINE Complete.
2. Williams C, Beaudet A, Clayton Smith J, Knoll J, Kyllerman M, Laan LA et al. Conference Report Angelman Syndrome 2005: Updated Consensus for Diagnostic Criteria. *American Journal of Medical Genetics* [revista en internet]. 2006 [citado 13 de marzo 2015]; 140(5): 413-418. Disponible en: MEDLINE Complete.
3. Williams C, Driscoll D, Dagli A. Clinical and genetic aspects of Angelman syndrome. *Genet Med* [revista en internet]. 2010 [citado 13 de marzo 2015]; 12(7): 385-395. Disponible en: MEDLINE Complete.
4. Van Buggenhout G, Fryns J. Angelman syndrome (AS, MIM 105830). *European Journal of Human Genetics* [revista en internet]. 2009 [citado 13 de marzo 2015]; 17(11): 1367-1373. Disponible en: MEDLINE Complete.
5. Sarkar P, Shigli A, Patidar C. Happy Puppet syndrome. *BMJ Case Reports* [revista en internet]. 2011 [citado 13 de marzo 2015]; 2011: 1-3. Disponible en: MEDLINE Complete.
6. Fiumara A, Pittal A, Cocuzza M, Sorge G. Epilepsy in patients with Angelman syndrome. *Italian Journal of Pediatrics* [revista en internet]. 2010 [citado 13 de marzo 2015]; 36: 31. Disponible en: MEDLINE Complete.
7. De Molfetta G, Ferreira C, Vidal D, Liane de Rosso Giuliani, Maldonado M, Araujo W. 1031-1034delTAAC (Leu125Stop): a novel familial *UBE3A* mutation causing Angelman syndrome in two siblings showing distinct phenotypes. *BMC Med Genet* [revista en internet]. 2012 [citado 13 de marzo 2015]; 13: 124. Disponible en: MEDLINE Complete.
8. Singhmar P, Kumar A. Angelman Syndrome Protein UBE3A Interacts with Primary Microcephaly Protein ASPM, Localizes to Centrosomes and Regulates Chromosome Segregation. *PLoS ONE* [revista en internet]. 2011 [citado 13 de marzo 2015]; 6(5): e20397. Disponible en: MEDLINE Complete.
9. Yesodharan D, Thampi M, Koshy T, Nampoothiri S. Recurrence of Angelman Syndrome in Siblings: Challenges in Genetic Counseling. *Indian J Pediatr* [revista en internet]. 2014 [citado 13 de marzo 2015]; 81(3): 292-295. Disponible en: MEDLINE Complete.
10. Gos M. Epigenetic mechanisms of gene expression regulation in neurological diseases. *Acta Neurobiol Exp* [revista en internet]. 2013 [citado 13 de marzo 2015]; 73(1): 19-37. Disponible en: MEDLINE Complete.
11. Castro M, Kok F, Otto P, Priszkulnik C. Phenotypic variability in Angelman syndrome: comparison among different deletion classes and between deletion and UPD subjects. *European Journal of Human Genetics* [revista en internet]. 2004 [citado 13 de marzo 2015]; 12(12): 987-992. Disponible en: Academic Search Premier.
12. Maris A, Trott A. A patogênese genética e molecular da síndrome de Angelman. *J Bras Psiquiatr* [revista en internet]. 2011 [citado 13 de marzo 2015]; 60(4): 321-30. Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0047-20852011000400014&lng=es&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0047-20852011000400014&lng=es&nrm=iso&tlng=pt).
13. Hall B. Adjunct Diagnostic Test for Angelman Syndrome: The Tuning Fork Response. *American Journal of Medical Genetics*. [revista en internet]. 2002 [citado 13 de marzo 2015]; 109(3): 238-240. Disponible en: MEDLINE Complete.

14. Su P, Chen J, Chen S. Siblings With Deletion 22q13.3 and Trisomy 15q26 Inherited From a Maternally Balanced Translocation. *Pediatrics and Neonatology* [revista en internet]. 2011 [citado 13 de marzo 2015]; 52(5): 287-289. Disponible en: MEDLINE Complete.
15. Miyako K, Kawano A, Mushimoto Y. Molecular and cytogenetic analyses of a patient with Prader-Willi syndrome who also had the phenotype of Angelman syndrome. *International Journal of Pediatric Endocrinology* [revista en internet]. 2013 [citado 13 de marzo 2015]; (Suppl 1): 56. Disponible en: Academic Search Premier.
16. Scott E, Hickey A, Thrush D, Walters Sen L, Reshmi S, Astbury C, Gastier Foster J, Atkin J. A case of an atypically large proximal 15q deletion as cause for Prader Willi syndrome arising from a de novo unbalanced Translocation. *European Journal of Medical Genetics* [revista en internet]. 2013 [citado 13 de marzo 2015]; 56(9): 510e514. Disponible en: MEDLINE Complete.
17. Chamberlain S. RNAs of the human chromosome15q11-q13 imprinted region. *WIREs RNA* [revista en internet]. 2013 [citado 13 de marzo 2015]; 4(2): 155-166. Disponible en: MEDLINE Complete.
18. Hiroyuki Torisu, Toshiyuki Yamamoto, Takehisa Fujiwaki, Mitsutaka Kadota, Mitsuo Oshimura, Kenji Kurosawa. Clinical Report Girl With Monosomy 1p36 and Angelman Syndrome due to Unbalanced der(1) Transmission of a Maternal Translocation t(1;15) (p36.3;q13.1). *American Journal of Medical Genetics* [revista en internet]. 2004 [citado 13 de marzo 2015]; 131A:94-98. Disponible en: MEDLINE Complete.
19. Pujana M, Nadal M, Guitart M, Armengol L, Grataco M, Estivill X. Human chromosome 15q11-q14 regions of rearrangements contain clusters of LCR15 duplicons. *European Journal of Human Genetics* [revista en internet]. 2002 [citado 13 de marzo 2015]; 10(1): 26-35. Disponible en: MEDLINE Complete.
20. Mignon Ravix C, Depetris D, Luciani J, Cuoco C, Krajewska Walasek M, Missirian C, Collignon P, Delobel B. Recurrent rearrangements in the proximal. 15q11-q14 region: a new breakpoint cluster specific to unbalanced translocations. *European Journal of Human Genetics* [revista en internet]. 2007 [citado 13 de marzo 2015]; 15(4): 432-440. Disponible en: Academic Search Premier.

Copyright Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. Este artículo está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento – No Comercial – Sin Obra Derivada 4.0 Internacional](#), los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos por cualquier medio, siempre que se mantenga el reconocimiento de sus autores, no se haga uso comercial de las obras, ni se realice modificación de sus contenidos.