

**ESTUDI DE LA CONDUCTA ADAPTATIVA I
LA SEVA RELACIÓ AMB EL FENOTIP FÍSIC
I CONDUCTUAL EN LA SÍNDROME
D'ANGELMAN.**

Carme Brun i Gasca

Tesi doctoral dirigida per: Dr. Jordi E. Obiols Llandrich



Universitat Autònoma de Barcelona- Febrer 2000

Dedico aquest treball al meu pare,
Perquè ha lluitat més que jo perquè arribés aquest dia,
i a la meva mare,
per la seva infinita capacitat de fer costat.
Me'ls estimo

AGRAIMENTS

Aquest treball no hagués estat possible sense l'ajut i el suport de moltes persones.

Els nens de la mostra sempre somriuen i això, a part de ser una característica de la síndrome, fa que estar amb ells sigui especialment agradable.

Les seves famílies i l'Associació síndrome d'Angelman, han col·laborat molt més enllà del jo podia esperar, aportant informació, vivències i entusiasme per la realització del treball.

Hem tingut el suport de l'ajut FISS (96/0940) "Diagnóstico clínico y molecular de los síndromes de Prader-Willi y Angelman"

Carmen de Travy (Ines) en va fer una lectura a fons, molt crítica i carinyosa que em va servir per a millorar molts aspectes.

Els meus companys de la Unitat de Trastorns Cognitius-Conductuals de Base Genètica de l'Hospital Taulí: Elisabeth Gabau, Josep Artigas, Isabel Lorente i Mirem Guitart han respost a milers de preguntes i han aportat suggerències molt interessants.

Montse Rué ha tingut una paciència més que infinita per a ajudar-me amb l'estadística

L'Anna Ruiz i la Núria Altimira s'han posta de part meva en la batalla contra els ordinadors (i gràcies a això hem guanyat)

Jordi Obiols, com sempre, va aconseguir que finalment això de la tesi fos veritat. Té la ma esquerra necessària per dirigir el treball d'una ment tant dispersa com la meva.

He realitzat consultes que m'han resultat especialment valuoses al Dr. Charles Williams i a la Dra. Jill Clayton-Smith. Van respondre amb la humilitat pròpia dels grans savis.

La meva família m'ha donat suport i carinyo constant: els meus pares, el Josep Ma., la Sílvia la Lúdia i el Pau.

Els meus millors amics, sempre al meu costat, no sé què faria sense ells, són el gran regal que m'ha fet la vida: Carmen, Ma. Teresa, Fermí, Laura, Nico, Olga, Teresa, Miguel Angel, Ana, l'altra Laura, Roser, l'altra Roser, Sofia, Salut, Beni, Miguel. Espero que haver acabat la tesi em permeti tornar a passar més estones amb ells.

INDEX

I PART: INTRODUCCIÓ TEÒRICA

PRESENTACIÓ	1
1 BASES TEÒRIQUES	
1.1. L'ESTAD DEL RETARD MENTAL	2
1.2. L'ESTUDI DELS FENOTIPS CONDUCTUALS	4
1.3. LA SÍNDROME D'ANGELMAN	7
2. EPIDEMIOLOGIA DE LA SÍNDROME D'ANGELMAN	8
3. EL CROMOSOMA 15 I LA CONDUCTA	8
4. GENÈTICA DE LA SÍNDROME D'ANGELMAN	
4.1. ALTERACIONS GENÈTIQUES	9
4.2. TÈCNiques DIAGNÒSTIQUES DE LABORATORI	11
4.3. RISC DE RECURRENCIA I DIAGNÒSTIC PRENATAL	12
4.4. MODELS ANIMALS	14
5. EL FENOTIP ASSOCIAT A LA SÍNDROME D'ANGELMAN	
5.1. FENOTIP FÍSIC	15
5.1.1. Aparència física	15
5.1.2. Aspectes neurològics	19
5.1.3. Altres problemes mèdics associats	21
5.2. FENOTIP CONDUCTUAL	21
5.3. CRITERIS CLÍNICS CONSENSUATS	23
5.4. EVOLUCIÓ NATURAL DE LA SÍNDROME	25
6. ESTUDIS DE CORRELACIONS GENOTIP/FENOTIP	27

II PART: ESTUDI EXPERIMENTAL

7. JUSTIFICACIÓ DE L'ESTUDI	
7.1 JUSTIFICACIÓ DEL PRESENT ESTUDI	30
7.2. L'AVALUACIÓ DE LA CONDUCTA ADAPTATIVA	32
8. OBJECTIUS DE L'ESTUDI	36
9. HIPOTESIS	36
10. MATERIAL I MÈTODES	
10.1. DESCRIPCIÓ DE LA MOSTRA	38
10.2. INSTRUMENTS I PROCEDIMENT	40
10.3. DESCRIPCIÓ DELS CASOS DE LA MOSTRA	49
11. RESULTATS	105
12. DISCUSSIÓ	149
13. CONCLUSIONS	160
14. BIBLIOGRAFIA	162

ANNEXES

ANNEX I: CRITERIS D'INCLUSIÓ DELS PACIENTS AMB ESTUDI MOLECULAR NORMAL	168
ANNEX II: PROTOCOL DE RECOLLIDA DE DADES	174
ANNEX III: PROTOCOL DE DIAGNÒSTIC MOLECULAR	178
ANNEX IV: TAULES DE VALORACIÓ DE MICROCEFÀLIA	180

FE D'ERRADES

TESI DOCTORAL: ESTUDI DE LA CONDUCTA ADAPTATIVA I LA SEVA RELACIÓ AMB EL FENOTIP FÍSIC I CONDUCTUAL EN LA SÍNDROME D'ANGELMAN

Carme Brun i Gasca

Dirigida per: Dr. Jordi E. Obiols Llandrich.

- Pàgina 29, línia 12 del punt 7.2.

. on diu:

“...el nombre d'afectes de disomia és molt baix (dos) i no comptem...”

. ha de dir:

“...el nombre d'afectes de disomia és molt baix (tres) i no comptem...”

- Pàgina 108, llegenda de la taula.

. on diu:

“Gràfica de distribució de percentatges dels trets físics en aquesta mostra”

. ha de dir:

“Gràfica de distribució de percentatges dels trets conductuals en aquesta mostra”

- Pàgina 115, darrera línia:

. on diu:

“...és molt reduït: 2 nens amb disomia uniparental i 5 amb estudi molecular normal”

. ha de dir:

“...és molt reduït: 3 nens amb disomia uniparental i 4 amb estudi molecular normal”

- Pàgina 118, setena línia del punt “Epilèpsia”:

. on diu:

“composen dos casos i, que la....”

. ha de dir

“composen tres casos i, que la....”

- Pàgina 125, darrer punt.

. on diu:

“No es troba relació entre l’expressió del fenotip conductual i el nivell de conducta adaptativa”

. ha de dir:

“No es troba relació entre l’expressió del fenotip físic i el nivell de conducta adaptativa”

I PART. INTRODUCCIÓ TEÒRICA

PRESENTACIÓ

L'objectiu de la present tesi és estudiar les manifestacions clíniques de la síndrome d'Angelman en un grup de 30 nens. Aquesta síndrome, de baixa incidència (1/20.000-30.000) no ha generat encara prou estudis fenotípics com per que podem donar per esgotat el tema. En concret, no hi ha cap estudi com aquest amb una mostra del nostre país.

Revisant els estudis sobre síndrome d'Angelman he trobat a faltar èmfasi en el fenotip conductual i sobre tot en els estudis sobre nivells de desenvolupament. És aquest el punt que voldria que aportés aquesta recerca. També, aprofundir més en la relació entre els diferents aspectes clínics i arribar a conclusions que ens permetin ja plantejar-nos elements pronòstics més enllà de les característiques comunes a totes les persones afectades per aquesta síndrome. Ja no n'hi ha prou amb parlar de retard mental sever i absència de parla. Hem de poder anar esbrinant on rauen les diferències que observem a la clínica.

El treball el presento dividit en dues parts. A la primera, hi trobem una introducció històrica sobre el concepte de retard mental, el desenvolupament dels estudis de fenotips conductuals i de la síndrome d'Angelman en concret. En aquesta part es descriu també tant les bases genètiques de la malaltia com, a partir d'una revisió dels estudis publicats, les manifestacions fenotípiques, l'evolució natural de la malaltia i els estudis de correlacions fenotip-genotip.

A la segona part hi ha l'estudi experimental que inclou objectius, hipòtesis, material i mètodes, resultats, discussió i conclusions. Cal senyalar com a particularitat, que, a l'apartat de material i mètodes, he inclòs una descripció detallada de cadascun dels individus de la mostra; en aquest capítol he tingut l'oportunitat de recollir comentaris de les famílies, no sempre quantificables, però altament valuosos per a augmentar la nostra comprensió sobre el que representa, a la vida real, un membre afecte a la família i les repercussions que això pot tenir en el funcionament diari.

1. BASES TEÒRIQUES

1.1. L'ESTUDI DEL RETARD MENTAL

En la definició del retard mental d'abans del segle XX trobem tres grans tendències històriques (Scheerenberg, 1985):

- 1) El retard mental entès com a una “incompetència per satisfer les demandes de la vida”. L'any 1324 es promulga al Regne Unit la llei anomenada “King's Act” per la qual, els anomenats “idiotes” no es consideraven aptes per a portar els seus negocis i perdien els drets sobre les seves propietats, que passaven a mans de la corona. Aquesta llei diferenciava entre les categories de “idiota” considerat com a un estat congènit i sense possibilitat de remissió i “llunàtic” que es definia com a un estat transitori.
- 2) La segona gran tendència és la que centra el retard mental en la manca d'habilitat cognitiva. L'any 1534, sir Fritzhertbert defineix: “idiota és aquella persona que no sap comptar o nomenar vint penics, que no diu qui va ser el seu pare o la seva mare ni quants anys té” (Scheerenberg, 1985).
Aquesta etapa pren forma i definició científica amb els treballs psicomètrics de Binet a començaments del segle XX.
- 3) La tercera tendència prové del camp de la medicina que inicia un estudi etiològic orgànic del retard mental.

L'any 1918, Esquirol planteja per primera vegada la definició d'idiota com a “un dèficit intel·lectual constatable, d'origen orgànic i incurable”, diferenciant-lo així de la demència i de la confusió mental.

És també en aquest segle que s'inicien els plantejaments terapèutics i educatius. Un exemple és del de Jean Itard, que, partint de la idea que les capacitats humanes són gairebé infinites i estan determinades per l'ambient, intenta l'educació i socialització del “nen salvatge d'Aveyron”. Aquesta experiència, tot i que no va convertir el nen en “normal” va demostrar que una persona diagnosticada de “idiota” podia arribar a adquirir certes habilitats amb una educació adequada. Seguin, deixeble d'Itard, va

publicar posteriorment el primer tractat sobre deficiència “La instrucció fisiològica i moral dels idiotes”

Entrat el segle XX l'estudi científic del retard mental comença a aportar important informació per a la seva comprensió. Es distingeix clarament el retard mental de la malaltia mental i l'avenç científic permet ampliar el coneixement etiològic. Al mateix temps el desenvolupament de mesures d'avaluació contribueix a la unificació de criteris diagnòstics i a la diferenciació de graus de retard mental.

Neixen els tests de mesura de la intel·ligència. De la mà d'Alfred Binet, a començaments del s.XX, els instruments per avaluar el nivell intel·lectual prenen cos científic: han de ser independents de l'examinador i els seus resultats han de poder estar contrastats per altres avaluadors.

L'any 1916 ja apareix la primera adaptació americana del test de Binet, que pren el nom de “Escala Stanford-Binet per la mesura de la intel·ligència”, i només un any més tard, amb els “Army Tests” s'avaluen grups nombrosos de soldats americans.

Per l'avaluació infantil, Gesell, l'any 1919, publica la seva primera escala d'avaluació de desenvolupament a les primeres edats. A partir d'aquestes fites el desenvolupament d'instruments de mesura per psicodiagnòstic és imparable.

Després de 1959 la pauta més àmpliament acceptada per les definicions de retard mental és la que marca l'Associació Americana per persones amb Deficiència Mental (AAMD), que als anys vuitanta es converteix en la AAMR: Associació Americana per persones amb Retard Mental.

Al començament dels anys setanta la AAMR publica el “Manual sobre terminologia i classificació en el Retard Mental” (Heber, 1959,1961), que proposa la següent definició de retard mental: “El retard mental està relacionat amb un funcionament intel·lectual general per sota de la mitjana, que s'origina en el període de desenvolupament, i que s'associa amb deficiències en el comportament adaptatiu”. Entenent en aquesta definició com a “funcionament intel·lectual general per sota de la mitjana” un resultat en un test d'intel·ligència d'una o més desviacions per sota de la mitjana de la població, i entenent com a “període de desenvolupament” des del naixement fins els 16 anys.

L'any 1992, amb la nova definició de retard mental adoptada per la AAMD, hi ha un gir absolut en la concepció d'aquest terme. Els diferents estudiosos del tema l'han arribat a anomenar un canvi de paradigma.

La nova definició, de Luckasson et al (1992) diu "El retard mental fa referència a limitacions substancials en el funcionament actual. Es caracteritza per un funcionament intel·lectual significativament inferior a la mitjana, que generalment coexisteix amb limitacions en dues o més de les següents àrees d'habilitats d'adaptació: comunicació, cura d'un mateix, vida a la llar, habilitats socials, utilització de la comunitat, autodirecció, salut i seguretat, habilitats acadèmiques funcionals, temps lliure i treball. El retard mental s'ha de manifestar abans del 18 anys".

A partir d'aquí, la tasca essencial no és diagnosticar el nivell intel·lectual sinó avaluar l'individu multidimensionalment i, amb aquesta informació, determinar els ajuts necessaris pel seu òptim desenvolupament. Per tant, la informació més valuosa ens la poden donar les persones que comparteixen la vida amb l'individu a qui estem avaluant, i la nostra resposta professional ha de ser cap a l'entorn, ja que és aquest també el que ha sol·licitat la nostra ajuda.

1.2 L'ESTUDI DELS FENOTIPS CONDUCTUALS

Una gran part de la recerca en retard mental està, actualment, lligada als avenços de la genètica. Moser (1992), parla d'unes 1000 causes genètiques de retard mental. És fàcil imaginar que amb els recents descobriments en el camp de la genètica molecular aquesta xifra pot haver augmentat considerablement. L'estudi dels fenotips conductuals, tot i estar en un important procés de desenvolupament, abasta encara un nombre molt reduït de síndromes.

El nombre de persones que pateixen retard mental a l'estat espanyol es calculava l'any 1995 en unes 300.000; d'aquestes, entre un tercera i una quarta part presenten, a més, un diagnòstic psiquiàtric addicional (Salvador,1995). Les dificultats en la investigació de la psicopatologia associada al retard mental han portat a un estudi exhaustiu de les manifestacions conductuals en les persones que ho pateixen.

Malgrat els avenços de les tècniques diagnòstiques en genètica, aquestes s'apliquen només davant la sospita clínica que l'individu pateixi aquesta alteració especialment en síndromes com la d'Angelman, de tant baixa incidència.

El terme **“fenotip conductual”** (behavioural phenotype) va ser introduït per Nyhan l'any 1972 a la britànica Society for Pediatric Research; en la seva exposició descrivia la conducta automutilant característica de les persones que pateixen la síndrome de Lesch-Nyhan.

Flint i Yule (1994) defineixen així el terme “fenotip conductual”

El fenotip conductual és un patró característic a nivell motriu, cognitiu, lingüístic i trastorns en l'àrea social que s'associa de manera consistent amb un trastorn biològic. En alguns casos, el fenotip conductual pot constituir un trastorn psiquiàtric; en altres, es poden trobar conductes que normalment no són considerades trastorns psiquiàtrics.

Els fenotips conductuals i el seu estudi, són segons Dyckens (1995) una de les “provocacions de la nova genètica”. La seva importància ve avalada per l'existència d'un grup d'estudi internacional, anomenat SSBP (Society for the Study of Behavioural Phenotypes) que es dedica a la recerca en aquest camp. També associacions d'arreu del món, agrupen professionals i famílies en l'estudi de les diferents síndromes.

En algunes síndromes, certes característiques de conducta són considerades necessàries per a establir el diagnòstic, i la seva absència el posa en dubte, aquest és el cas de la síndrome de Rett, on l'estereotipa de rentat de mans ha estat fins ara considerada necessària per al diagnòstic; darrerament (Amir, R.E. et al., 1999) s'ha avançat en la recerca genètica d'aquesta entitat i un grup de nenes estudiades presenten una alteració genètica que podria ser considerada causant de la malaltia. Altres síndromes (com per exemple la de Lesch-Nyhan i la de Prader-Willi) van ser reconegudes com a entitats clíniques en base a una acurada descripció conductual i la identificació d'aquests subjectes, per la seva conducta, va permetre l'estudi posterior dels marcadors biològics del trastorn.

Tot i que a nivell científic l'interès pels fenotips conductuals és relativament recent, les descripcions sindròmiques han tingut sovint en compte aquest aspecte; així, per exemple,

la síndrome d'Angelman es va descriure inicialment com “happy puppet syndrome” (síndrome de la titella feliç) fent referència al riure paroxíctic i a la marxa atàxica que presenten els individus que la pateixen, o quan es parla del llenguatge de les persones amb la síndrome de Williams es descriu com a “cocktail party- like” (llenguatge tipus festa de còctel; fent referència a que pot ser un llenguatge formalment molt correcte però buit de contingut).

Altres síndromes àmpliament estudiades quant a fenotip conductual són:

- La síndrome del cromosoma X-fràgil: que presenta un fenotip diferent en homes i dones, més greus en homes, consistent en retard mental lleu i moderat en el 80% dels casos, perfil cognitiu típic amb especial dificultat pels conceptes matemàtics, hiperactivitat, trastorn d'atenció, timidesa extrema, estereotípies, conducta perseverativa, llenguatge repetitiu. I es dones: trastorns d'aprenentatge o retard mental lleu en el 50% dels casos, perfil cognitiu típic (igual que el dels homes però més lleu i amb problemes espacials) dificultat per les relacions socials, i tendència a patir trastorns depressius i de personalitat esquizotípica.
- La síndrome de Prader-Willi, també conseqüència d'una alteració en el cromosoma 15 però d'origen patern, amb retard mental lleu o capacitat intel·lectual límit, perfil cognitiu característic amb facilitat per les tasques viso-espacials, trastorn greu de la conducta alimentària (ingesta compulsiva), problemes de conducta importants i tendència a trastorns psiquiàtrics a la joventut.

A nivell pronòstic els estudis de seguiment aporten molta informació i permeten tant preveure possibles accions terapèutiques com orientar i respondre de manera més adequada a les angoixes de les famílies i professionals que atenen aquestes persones.

Es important, però, no oblidar que les persones que pateixen una síndrome com la d'Angelman només comparteixen una alteració en un dels milers de gens que cadascun d'ells tenen; això els porta a una “tendència” a certs trastorns i conductes. No es pot pensar que el 100% dels individus mostraran un idèntic patró de conducta. A part del gen defectuós cadascun d'ells té una situació molt diferent, a nivell familiar, escolar, ambiental, física i genètica (tenint en compte la resta de la seva dotació genètica). Com

més amplis siguin els estudis al respecte més es podrà destriar quin és l'efecte que les diferents alteracions genètiques tenen sobre la conducta humana i quins no.

1.3. LA SÍNDROME D'ANGELMAN

La síndrome d'Angelman està causada per una manca de funcionament de certs gens del cromosoma 15 matern. Afecta a 1 de cada 20.000 o 30.000 nadons vius i provoca alteracions neurològiques importants: deficiència mental severa, retard greu del desenvolupament motriu, epilèpsia, atàxia, trastorns del son i absència de parla. Els individus afectats solen tenir unes trets físics comuns (braquicefàlia amb occipuci pla, hipopigmentació, llengua prominent, boca gran, dents separades, microcefàlia, mans i peus petits) i un fenotip conductual bastant consistent (aparença feliç, riure excessiu, fascinació per l'aigua, personalitat fàcilment excitable, hiperactivitat).

Aquest quadre clínic va ser descrit per primera vegada l'any 1965 pel pediatre anglès Harry Angelman en tres nens amb retard mental. El Dr. Angelman va observar que aquests tres pacients tenien una marxa atàxica, reien excessivament, tenien convulsions i microcefàlia amb occipuci pla. De primer no va publicar la seva troballa; en un viatge posterior a Verona (Itàlia) va veure un quadre anomenat "nen amb titella", la rialla del nen i el fet que els pacients que havia vist tinguessin moviments atàxics li va donar la idea de descriure l'entitat clínic com a "Happy Puppet syndrome". Aquest primer article va restar força a l'oblit fins els anys 80 quan es van començar a descriure altres casos i es van consolidar els criteris diagnòstics. Posteriorment aquest nom de "happy puppet", que mai ha agradat als familiars dels afectats, va ser canviat pel de Síndrome d'Angelman. (I actualment moltes famílies, especialment a Nord Amèrica, anomenen els nens "àngels").

2. EPIDEMIOLOGIA DE LA SÍNDROME D'ANGELMAN

La incidència de la síndrome d'Angelman a la població general encara no és del tot clara però sembla oscil·lar entre 1/20.000 i 1/30.000 nadons vius. La síndrome apareix a totes les ètnies i afecta per igual a homes i dones.

Alguns autors (Buckley, 1998; Kyllerman, 1995) suggereixen que hi ha una infraestimació dels casos, especialment perquè s'estudien bàsicament poblacions infantils i podrien ser força els casos d'adults no diagnosticats que actualment es troben en residències.

Són pocs, de moment, els estudis poblacionals. Kyllerman (1995) en va realitzar un a Suècia amb la població de Götteborg. Va estudiar tots els nens amb retard mental i epilèpsia nascuts entre 1975 i 1986. La població de risc era de 48.873 subjectes; d'aquests, 63 tenien un QI (quocient d'intel·ligència) inferior a 50. Es van trobar 4 casos de SA, dos d'ells amb deleció i dos amb estudi molecular normal; això portaria a una incidència superior a l'esperada, un 1/12.000, corresponent a un 6% dels casos de retard mental amb epilèpsia. Aquest estudi va ser posteriorment comentat per Jill Clayton-Smith (1995) que senyalava l'especial importància d'un diagnòstic clínic acurat pels casos on no es troba cap alteració molecular. La inclusió d'aquests pacients, si no es fa correctament, pot incloure falsos diagnòstics i fer augmentar sensiblement les xifres de incidència de la síndrome.

3. EL CROMOSOMA 15 i LA CONDUCTA

La síndrome d'Angelman no és la única alteració del cromosoma 15 que es relaciona amb problemes conductuals. Una altra alteració idèntica, però en el cromosoma 15 d'origen patern, provoca la síndrome de Prader-Willi que cursa, entre d'altres, amb retard mental, conductes compulsives, raonament obsessiu i, en alguns casos, psicosis.

També ha estat molt estudiada la relació del cromosoma 15 amb l'autisme, Schroer et al (1988) cita que, els resultats preliminars del *South Carolina Autism Project* indiquen que les alteracions en el cromosoma 15 poden ser la causa única més freqüent identificada d'autisme.

Aquest mateix estudi fa una revisió d'altres entitats clíniques relacionades amb el cromosoma 15: la inversió duplicació d'un cromosoma 15 extra, que cursa en un nombre elevat de casos amb retard mental o retard del desenvolupament, conducta autista, hiperactivitat i convulsions, trets que també es troben en molts casos de SA. Una deleció terminal del braç llarg d'un cromosoma 15 extra, que en algun cas s'ha associat a hiperactivitat i retard mental moderat però no a autisme. La duplicació intersticial del 15q s'ha estudiat també com a possible factor relacionat amb l'autisme. Alguns dels casos estudiats complien els criteris diagnòstics d'aquesta entitat.

4. GENÈTICA DE LA SÍNDROME D'ANGELMAN

4.1. ALTERACIONS GENÈTIQUES RESPONSABLES

L'alteració genètica responsable de la SA va ser descrita per primera vegada l'any 1987 per dos grups d'investigadors, Greenberg i Ledbetter (1987) i Magenis i Brown (1987).

La primera alteració descrita va ser una deleció en el cromosoma 15, a la regió q11-q13 del braç llarg. Aquesta troballa es va evidenciar després de realitzar un estudi cromosòmic d'alta resolució en pacients afectes de SA.

Quan es va descobrir aquesta deleció causant de la síndrome es va veure que era idèntica a la que causava una altra entitat de característiques clíniques ben diferents: la síndrome de Prader-Willi (SPW). Posteriorment, mitjançant tècniques moleculars per l'estudi de l'ADN, es va demostrar que la deleció a la SPW sempre era al cromosoma 15 d'origen patern, mentre que la deleció a la SA sempre era al cromosoma 15 d'origen matern. A partir d'aquestes observacions es va arribar a la conclusió que els gens responsables de la SPW només són actius al cromosoma 15 d'origen patern i els gens responsables de la SA només al cromosoma 15 d'origen matern.

TIPUS D'ALTERACIONS POSSIBLES DESCRITES FINS A L'ACTUALITAT

La SA és el resultat de la manca de funcionament de certs gens que normalment estan activats en el cromosoma 15q11-q13 d'herència materna. Aquesta manca de funcionament pot tenir diverses causes:

DELECIÓ DE NOVO

Es dona en un 70-75 % dels casos de SA.

Consisteix en la pèrdua d'un fragment de 1-4 Mb del cromosoma 15 matern. Aquest fragment de la regió 15q11-q13 conté gens de la SA, alguns dels quals encara no han estat identificats. Donat que hi ha dues còpies de cada gen, una a cada cromosoma (matern i patern), aquesta pèrdua suposa que només queda una còpia del gen al cromosoma patern, aquesta no és funcional degut al mecanisme de l'*imprinting* que inactiva el gen patern en aquesta regió.

DISOMIA UNIPARENTAL

Correspon a una freqüència de un 1-3% casos de la síndrome.

Es dona quan s'hereten els dos cromosomes d'origen patern i no hi ha per tant cromosoma matern. Com a resultat de l'*imprinting* els gens del cromosoma patern d'aquesta regió estan inactivats i no s'expressen.

ALTERACIÓ DE L'IMPRINTING

Ho trobem en aproximadament 3-6% dels casos.

Es tracta d'un error pel qual a la línia germinal dels progenitors no s'esborra la marca de l'*imprinting* que determina de quin pare procedeix el cromosoma 15. Aquest error implica que no s'expressin els gens d'aquesta regió responsable de la SA.

ALTERACIÓ DEL GEN *UBE3A*

Actualment s'estan iniciant estudis de mutació del gen *UBE3A* (que codifica la proteïna Ubiquitina Ligasa 3A), sembla que aquesta podria ser la causa d'aproximadament el 5% de casos que es troben fins ara en el grup d'estudi molecular normal.

Les alteracions del gen poden ser esporàdiques o familiars (pot ser una mutació de novo en la mare o pot ser que aquesta ho hagi heretat del seu pare). Una revisió dels estudis fets fins ara xifra en una mitjana d'un 20% els casos esporàdics i un 80% els familiars. El risc de recurrència és del 50% en els casos familiars i pràcticament nul en els casos on la mutació és de novo.

ESTUDI MOLECULAR NORMAL

Entre un 15 -20% de pacients amb característiques clíniques compatibles amb la SA donen resultats negatius a totes les proves genètiques, conegudes fins ara, per a confirmar el diagnòstic de la síndrome. Aquest és el grup que presenta un risc més elevat de recurrència familiar i per tant, un diagnòstic clínic acurat és la única eina disponible de moment per aquest grup.

4.2. TÈCNiques DIAGNÒSTIQUES DE LABORATORI

En el diagnòstic de laboratori de la síndrome d'Angelman s'utilitzen diferents tècniques:

ANÀLISI CROMOSÒMICA:

S'analitza només la sang del pacient. S'utilitza bàsicament per identificar translocacions i altres reordenacions cromosòmiques que es puguin donar a la regió de la SA. Consisteix en observar si els cromosomes són normals. És convenient realitzar un cariotip d'alta resolució però, per al diagnòstic de la SA, resulta insuficient ja que pot donar lloc tant a falsos negatius com a falsos positius.

FISH (hibridació in situ)

S'analitza només la sang del pacient. Permet detectar amb força fiabilitat la presència de deleción. A partir d'un cultiu es fan extensions de cromosomes metafàsics i amb unes sondes especials d'hibridació i una sonda de control s'estudien unes 50 metafases en microscopi de fluorescència observant si la deleción és o no present.

ESTUDI DE MICROSATÈLITS (PCR)

Per a realitzar aquesta tècnica és necessari ADN del pacient i dels pares. Determina la procedència dels cromosomes 15 indicant si el fill ha rebut un cromosoma 15 de cada progenitor o bé tots dos del mateix (disomia uniparental). També pot detectar si existeix una deleción al no trobar marcadors materns. De vegades, amb aquesta tècnica, pot ser difícil diferenciar entre una deleción i una disomia i llavors s'utilitza en combinació amb la tècnica d'hibridació in situ.

ANÀLISI DE METILACIÓ

Per realitzar aquest estudi cal ADN del pacient. És la tècnica més informativa ja que identifica els casos de deleción, disomia i alteració de l'imprinting, tot i que no diferencia de quin cas es tracta.

Es basa en el patró de metilació que és diferent en els cromosomes matern i patern.

S'utilitza la combinació d'una sèrie d'enzims de restricció sensibles a la metilació, que actuen com si fossin tisores tallant l'ADN per llocs específics si no estan metilats. Això dona lloc a fragments de diferent tamany en el cas de procedir del pare o de la mare; així, un patró de metilació normal consistirà en dos fragments de diferent tamany.

Si l'anàlisi de metilació mostra només el model patern es confirma la síndrome. Per a diferenciar si es tracta d'una deleción o d'una disomia s'han de fer els estudis de hibridació in situ i/o microsatèl.lits.

4.3. RISC DE RECURRENCIA i DIAGNÒSTIC PRENATAL

El risc de recurrència per les famílies que tenen un fill amb la SA depèn del mecanisme molecular que origini la malaltia.

La majoria de casos són esporàdics i, per tant, amb un risc baix de recurrència. Altres, però, són de risc elevat.

- En els casos de **deleció** el risc de recurrència és baix, al voltant del 1%. Es pot realitzar diagnòstic prenatal amb l'estudi de FISH en biòpsia corial o líquid amniòtic
- Pels casos de **disomia uniparental** també és baix el risc de recurrència. La prova prenatal es fa amb líquid amniòtic amb l'estudi de microsatèl·lits que determinaran l'origen parental dels cromosomes 15 o bé amb l'anàlisi de metilació.
- Quan la causa és la **mutació de l'imprinting** el risc de recurrència és elevat, un 50%. També es pot realitzar estudi prenatal amb líquid amniòtic basat en l'anàlisi de metilació.
- En els casos de **mutació en el gen UBE3A** el risc de recurrència depèn de si aquesta mutació és de novo o heretada. Si la mutació és de novo, el risc de recurrència és baix (1%) però si és heretada el risc augmenta fins el 50%.
- Els casos on hi ha un fenotip clarament compatible amb la síndrome d'Angelman però **no s'ha identificat cap causa molecular** tenen un alt risc de recurrència (fins el 50%) i el diagnòstic prenatal només és possible si ja hi ha més d'un membre afectat a la família, ja que llavors es determina la presència del cromosoma alterat utilitzant marcadors de ADN en estudi de líquid amniòtic o biòpsia corial.

TAULA I: LES DIFERENTS ALTERACIONS CAUSANTS DE LA SÍNDROME D'ANGELMAN: PERCENTATGE I RISC DE RECURRENCIA.

ALTERACIÓ GENÈTICA	PERCENTATGE DINS ELS CASOS DE S. ANGELMAN	RISC DE RECURRENCIA
Deleció 15q11-q13	70-75%	< 1%
Disomia uniparental	1-3%	<1%
Alteració de l'imprinting	3-6%	50%
Mutacions al gen UBE3A	2-3%	- Mutacions <i>de novo</i> 1% -Mutacions heretades 50%
Estudi molecular normal	15-20 %	Fins el 50%

4.4. MODELS ANIMALS

Els estudis amb ratolins als que se'ls ha provocat l'alteració al gen UBE3A són encara escassos i recents (Jiang et al, 1998), però mostren semblances fenotípiques a les troballes en humans: aquests ratolins presenten convulsions, creixement deficitari del cervell, electroencefalograma anormal, problemes de la marxa i dificultats pels aprenentatges.

Quant a la capacitat per aprendre, els estudis en ratolins mostren més dificultat en reconèixer el context visual que en guiar-se per senyals auditives. Aquest aspecte també sembla donar-se en els nens afectes per la síndrome: una mare explicava que el seu fill no sembla reconèixer les fotografies dels iogurts però que si sent (encara que sigui de lluny) com la seva mare en separa un del "pack" té molt clar el què és.

5. EL FENOTIP ASSOCIAT A LA SÍNDROME D'ANGELMAN

5.1. FENOTIP FISIC

5.1.1. APARENÇA FÍSICA

Els trets físics més freqüentment associats a la síndrome d'Angelman són: una **hipopigmentació** de pell i cabells; els nens són més rossos i amb pell i ulls més clars que la resta de la família; aquest tret és força fàcil d'identificar en la nostra població ja que la majoria de famílies són de cabells i pell morena.

Hi ha estudis de correlació (Bürger et al., 1996) que mostren que la hipopigmentació és menys freqüent en els casos de mutació de l'imprinting que en els casos de deleció. Més recentment Moncla et al. (1999) troben hipopigmentació en el 70% dels casos de deleció enfront a cap cas dels de no deleció (que en aquest estudi incloïa les disomies, les mutacions de l'imprinting i la mutació del gen *UBE3A*).

La hipopigmentació en aquests pacients està relacionada amb la deleció del gen P, important per a la producció de melanina (Lee et al., 1994). Aquest gen no està delectat en els pacients amb disomia uniparental, mutació de l'*imprinting* o mutació del gen *UBE3A*.

La **facies** és allargada, amb prognatisme mandibular, la boca gran i un ampli espai interdental. Són freqüents les malposicions dentaries associades en molts dels casos a la protussió lingual. Sovint els individus amb la SA van amb la boca oberta i la llengua protuïda, aquesta dóna la impressió de ser més gran del normal però els estudis demostren que tant el tamany com la forma són els adequats (Williams, 1995). Els trets facials es van evidenciant amb l'edat, especialment a partir del segon any de vida. (Clayton-Smith, 1992).

El perímetre cefàlic al naixement sol ser normal però té un creixement deficient i tendeix a evolucionar cap a la microcefàlia. La majoria dels pacients estudiats tenen també l'occipuci pla.

Altres troballes són: hipoplasia de mitja cara i ulls ensorrats: sembla ser que aquesta darrera es va accentuant amb l'edat.

A les següents fotografies (reproduïdes, òbviament, amb autorització dels familiars) es pot apreciar alguna de les característiques físiques típiques de la síndrome.



Aparença facial de dos nens amb síndrome d'Angelman per disomia uniparental.
Observi's que no hi ha hipopigmentació.



Facies típica en tres nens amb síndrome d'Angelman per deleció. Observi's la boca gran amb protussió lingual, dents separades i hipopigmentació de la pell.

5.1.2. ASPECTES NEUROLÒGICS

La gran majoria dels nens amb la SA i la pràctica totalitat dels casos on la causa és la delecio presenten **epilèpsia**. Acostuma a ser una epilèpsia polimorfa i d'inici, habitualment, abans dels tres anys. La primera crisi sovint està relacionada amb un episodi febril. En alguns casos, les crisis poden ser difícils d'identificar al confondre's amb els tremolors típics d'aquests nens o en aparèixer en contextos de moviments desorganitzats, atàxics i amb greu dèficit d'atenció. També s'ha estudiat com a molt associat a aquesta síndrome l'estat de mal no convulsiu (Campistol, et al. 1993), i dintre d'aquest, el status de son, on el fenomen crític és una alteració del estat de consciència en forma de somnolència i sense convulsions.

De vegades el control de l'epilèpsia es fa difícil i alguns nens requereixen varies medicacions. En alguns casos també es poden arribar a produir status epilèptics. L'epilèpsia acostuma a millorar o inclús desaparèixer durant o després de l'adolescència (Campistol, 1998), (Clayton-Smith, 1993). També s'han descrit casos on ha reaparegut després d'un llarg període sense crisis (Buntix et al., 1995). No hi ha estudis publicats que relacionin la gravetat de l'epilèpsia amb un menor desenvolupament de la conducta adaptativa, però tant l'observació clínica com els comentaris dels pares a les entrevistes fan pensar que en els nens on l'epilèpsia és més greu hi ha més dificultats en les diferents àrees estudiades de conducta adaptativa.

Pateixin o no d'epilèpsia un gran nombre de nens amb la SA presenten un traçat d'**EEG** característic consistent en descàrregues paroxístiques d'ones lentes hipervoltades que es provoquen amb el tancament ocular. De vegades és aquest factor el que orienta el diagnòstic, especialment en les primeres etapes quan no estan present tots els trets fenotípics (Boyd et al., 1988); aquest traçat és més difícil de trobar en el cas de nens més grans.

Un altre tret associat a la totalitat dels casos de SA és **l'ataxia/apraxia de la marxa**; en els estadis inicials hi ha una tendència marcada a caminar amb els braços en canelobre (aixecats i flexionats a l'alçada del colze). No tots els nens adquireixen la marxa lliure i els que ho aconsegueixen ho fan més tard del que es considera evolutivament normal.

Existeix un moviment incoordinat de les extremitats amb petites sacsejades i **tremolors** que augmenten tant amb l'excitació (freqüent en aquests nens) com amb els problemes de salut.

Els estudis neuroanatòmics realitzats amb pacients amb la SA no ofereixen resultats que es puguin relacionar directament amb les alteracions neurològiques observades. En l'estudi de Clayton-Smith (1993), a 57 dels individus se'ls va practicar una TAC. Més del 60% presentava neuroimatge normal, un terç atrofia cortical lleu, un dels pacients tenia un quist aracnoidal temporal esquerra, un altre una àrea de senyals de baixa densitat periventricular. Cal recordar però, que els pacients inclosos en aquest estudi ho eren per criteris clínics i, no sabem en quants d'ells va ser confirmada l'alteració. La mateixa autora ressenya un altre cas estudiat on es van detectar alteracions en la migració neuronal. Altres estudis més recents senyalen que no és freqüent trobar alteracions en les ressonàncies magnètiques ni en les TAC, en algun cas s'hi ha trobat atrofia cortical i hipomielinitització lleus i també s'han descrit casos aïllats de hipoplasia del cerebel, hipoplasia unilateral del lòbul temporal, i quist del vermis. (Williams, 1995).



Marxa típica amb els braços aixecats i flexionats.

5.1.3. ALTRES PROBLEMES MÈDICS ASSOCIATS

Una part important dels pacients amb SA desenvolupen **escoliosi** amb el creixement físic. En alguns casos pot ser un greu problema i requerir tractament quirúrgic. En la mostra estudiada a Anglaterra (Clayton-Smith, 1993) un 11% dels 82 casos estudiats presentava aquest problema. En un altre estudi que incloïa pacients joves i grans un 8% dels nens tenien escoliosi enfront a un 38% dels adults (Buntix et al., 1995).

Els problemes **visuals** més freqüentment associats amb la síndrome són: estrabisme (42%), nistagme en casos ocasionals i errors de refracció en aproximadament un 10% (Clayton-Smith, 1993).

Les otitis recurrents d'oïda mitjana són un problema freqüent a la infància. Alguns autors (Clayton-Smith, 1993) la relacionen amb la hipoplasia de mitja cara. En molts casos s'ha de recórrer a la implantació de drenatges transtimpànics per a solucionar el problema.

5.2. FENOTIP CONDUCTUAL

Durant els primers mesos de vida, si no hi hagut problemes perinatals associats, molts nens no presenten característiques que facin pensar en que hi ha problemes; hi ha però dos fets que moltes famílies relaten com a preocupaments des de l'inici: **la debilitat del plor i els problemes en la succió.**

La síndrome d'Angelman provoca en totes les persones que la pateixen un **retard mental entre sever i profund.**

La **parla** és absent o està limitada a poques paraules. Cap als 18 mesos de vida algun d'ells inicia la parla amb una paraula (habitualment "mama" o "papa"), que utilitzen sense sentit propositiu. En un estudi amb 82 pacients anglesos (Clayton-Smith, 1993) el 30% no deien cap paraula i cap d'ells en deia més de sis. Els nens amb disomia uniparental semblen tenir millors habilitats verbals (poden utilitzar entre 10 i 20 paraules) però la parla conversacional no s'arriba a assolir (Williams et al, 1995).

La majoria de les persones amb SA tenen un nivell comprensiu superior a l'expressiu i en els alguns casos pot resultar molt útil un sistema augmentatiu de comunicació (plafons visuals, fotografies, tec) que els permetin expressar-se més enllà del que poden amb paraules.

L'aparença feliç, amb un somriure o riure molt fàcilment provocable és potser una de les característiques més distintives d'aquesta síndrome. No oblidem que el primer nom que se li va atorgar va ser el de "happy puppet". Sovint tenen també atacs de riure que no sempre són apropiats a la situació però que gairebé sempre són desencadenats per algun fet.

Una altra de les característiques més pròpies d'aquesta entitat és la **fascinació per l'aigua**. No es dona en tots els nens però en els que la tenen pot arribar a constituir un autèntic problema ja que, unida a la manca de sensació de perill i a la impulsivitat, els posa en situacions compromeses: es poden tirar a les piscines o posar-se vestits a la banyera, etc. Una de les nenes estudiades en aquesta mostra va patir un greu ofegament en una piscina.

Els nens amb síndrome d'Angelman són habitualment **hiperexcitables** i tenen **greus problemes d'atenció**. Són també **hipermotòrics**. Aquestes tres característiques són especialment marcades a la infància i tendeixen a desaparèixer a l'edat adulta però fa que siguin uns nens força difícils i esgotadors per les famílies.

Un altre factor que fa especialment dura pels pares la infància d'aquests nens és el **problema de son**. Necessiten menys hores de son que els altres nens i poden tenir conductes molt distorsionadores associades a l'insomni (aixecar-se, destruir coses,...). Hi ha estudis que parlen d'un 85-90% de nens afectes amb aquest problema (J.Clayton-Smith, 1993). Les edats pitjors semblen ser entre els 2 i 6 anys amb tendència a millorar a mesura que el nen es fa més gran. En alguns casos l'administració de melatonina també ha ajudat molt a disminuir aquest problema. No he trobat estudis que relacionin aquest factor amb altres aspectes clínics com la conducta adaptativa, però l'observació clínica fa pensar que hi podria haver relació en el sentit que, els nens que dormen menys hores tinguin més dificultats en altres àrees de desenvolupament.

Els nens amb la SA poden presentar **estereotipes** com conductes masticatòries, aleteigs amb els braços, etc. Tenen també una tendència excessiva a **xopar objectes** i portar-s'ho tot a la boca.

El **control d'esfínters** s'assoleix en aproximadament un 60% dels casos durant la infància, l'edat mitjana d'aquesta adquisició és sis anys i mig (Buntix et al., 1995).

A la majoria d'ells no els agraden els canvis en la rutina i donen senyals de discomfort quan això passa: cridar, agitar-se motriument... D'altra banda però, la conducta amb els desconeguts pot arribar a ser excessivament confiada si els hi cau bé, abraçant-se en excés, etc.

El perfil de problemes de conducta associats a la síndrome va ser estudiat per Summers i Feldman (1999); aquests autors conclouen que el grup de nens amb Síndrome d'Angelman presenta menys irritabilitat, problemes en l'àrea social i rebequeries que els grups controls utilitzats. Totes aquestes característiques podien reflectir, segons els autors, un menor risc psicopatològic en aquest grup.

Un altre estudi (Steffenburg, 1996) relaciona la SA amb l'autisme. Els autors estudien la presència de criteris clínics d'autisme en quatre nens amb síndrome d'Angelman. Suggereixen, a partir dels resultats, que s'hauria de considerar el diagnòstic de síndrome d'Angelman en els nens amb retard mental sever, conductes autistes i epilèpsia.

5.3. CRITERIS CLÍNICS CONSENSUATS

La síndrome d'Angelman no es pot diagnosticar en tots els casos en base a una prova genètica. Com s'ha esmentat abans, hi ha encara gairebé un 20% de casos on no es troba cap de les alteracions genètiques que es coneixen actualment com a responsables de la malaltia. És precisament en aquests on el risc de recurrència familiar és més elevat. Per això és bàsica la definició clara d'uns criteris diagnòstics a nivell clínic. Aquests van ser definits l'any 1995 per un grup de clínics dedicats a l'estudi d'aquesta síndrome, entre els que es trobava el propi Dr. Angelman (Williams et al., 1995a)

1. Consistents (100% casos)

- Retard sever del desenvolupament
- Absència de parla o parla limitada a poques paraules. Habilitats de comunicació receptives i no-verbals superiors a les verbals.
- Atàxia de la marxa i tremolors dels membres.
- Conducta característica, qualsevol combinació de: riure/somriure freqüent, aparença de felicitat, excitabilitat fàcilment provocable, sovint moviments d'aleteigs de les mans, hipermotricitat i dèficit d'atenció.

2. Freqüents (més del 80%)

- Retard o creixement inferior al normal del perímetre cefàlic, normalment arriba a produir macrocefàlia, absoluta o relativa, cap als 2 anys.
- Crisis convulsives que s'inicien normalment abans dels 3 anys d'edat.
- EEG característic amb ones de gran amplitud i pics lents.

3. Associats (entre el 20 - 80%)

- Occipuci pla
- Solc occipital
- Llengua prominent
- Problemes en la succió
- Problemes d'alimentació a la infància
- Prognatia
- Boca gran amb les dents separades
- Bavegi freqüent, prominència lingual
- Conductes excessives de mastegar.
- Estrabisme
- Hipopigmentació de la pell, cabell i ulls més clars que la resta de la família (es troba només en els casos de deleció).
- Extremitats inferiors en hiperextensió.
- Marxa característica en braços aixecats i flexionats a l'alçada del colze
- Hipersensibilitat a la calor
- Trastorns del son
- Fascinació per l'aigua.

5.4. EVOLUCIÓ NATURAL DE LA SÍNDROME

Són encara pocs els estudis de seguiment amb sèries llargues de pacients que permetin conèixer l'evolució natural de la síndrome. Així mateix, s'ha de tenir en compte que els recursos (a nivell mèdic, educatiu, social...) que van tenir els pacients que ara són adults són molt diferents dels que gaudeixen avui dia els nens que tenen síndrome d'Angelman; això fa que els estudis amb adults no siguin totalment equiparables al que serà l'evolució en els nens d'avui. Hi ha, per exemple, una gran diferència en l'evolució dels pacients institucionalitzats durant molts anys (pràctica habitual anys enrera) i els que no ho estan. El pacient més vell descrit fins ara (Bjerre, et al.,1984) és un home de 75 anys.

Un estudi de Roig et al. (1993) descriu les característiques clíniques dels primers estadis de la síndrome:

- Estadi 0: de 0 a 6-8 mesos: assintomàtic.
- Estadi 1: de 6-8 mesos a 2 anys: desacceleració del creixement del perímetre cefàlic, síndrome autística infantil, conducta compulsiva, trastorn del moviment (mioclonic/coreic, implicant extremitats superiors i tronc), reaccions de pànic davant canvis posturals inesperats i alteracions de l'EEG.
- Estadi 2: de 2 a 4 anys: absència de marxa autònoma, trastorn autista, manca de parla, convulsions i alteracions de l'EEG.
- Estadi 3: de 4 anys en endavant: marxa característica (amb els braços aixecats en canelobre), atacs de riure, manca de parla i aparença craniofacial suggestiva.

Una de les persones que ha fet més estudis de seguiment i ha estudiat pacients adults és la genetista britànica Jill Clayton-Smith (1993, 1999).

Els resultats d'aquests estudis es poden resumir en les següents constatacions:

- **Desenvolupament físic:** El creixement sembla ser adequat tot i que queda per sota de les expectatives tenint en compte les talles dels progenitors. Quant al pes, hi ha diferents grups: un d'ells amb pes insuficient, un altre amb pes adequat i un tercer amb una tendència a l'obesitat; aquest darrer factor s'ha trobat més en dones. Estudis recents senyalen el grup de no-deleció com al que més desenvolupa obesitat en l'edat adulta (Moncla et al., 1999).

Tant homes com dones fan un desenvolupament puberal dins del temps normal i desenvolupen els caràcters sexuals secundaris. La menstruació és habitualment regular i en algunes dones s'observen signes de tensió pre-menstrual. Tant homes com dones es masturben i amb paciència i perseveració se'ls pot educar a que ho facin privadament. El desig sexual sembla ser molt baix en l'edat adulta.

L'aparença facial experimenta algun canvi amb l'edat; alguns trets com els ulls ensorrats i la barbeta prominent s'accentuen a la majoria d'individus adults.

- **Salut física:** En general la salut física és bona, El problema principal solen ser les convulsions, l'escoliosi i el reflux gastroesofàgic.

Quant a les convulsions, acostumen a ser un problema més greu a la infància que a l'edat adulta; tot i que darrerament hi ha estudis que suggereixen que tornen a aparèixer en adults, no sembla ser, però, el cas de la majoria. En dones, les convulsions són més freqüents durant el període premenstrual.

L'escoliosi es troba en, aproximadament el 40% d'adults amb la síndrome. En alguns d'ells és present des de la infància i s'agreuja amb el creixement físic que experimenten a l'adolescència.

En alguns adults s'ha trobat un problema relacionat amb la visió que s'anomena keratoconus.

- **Fenotip conductual:** Algunes de les característiques de conducta semblen canviar amb l'edat; la hiperactivitat, que pot ser un important problema a la infància, disminueix i en molts casos dona pas a una hipomobilitat que també pot arribar a ser problemàtica. En el grup estudiat per Clayton-Smith una de les tàctiques que utilitzaven per provocar el moviment era posar música ballable, que sembla ser que agradava a tots ells. L'aparença feliç i comportament sociable es manté. Els adults continuen, també, manifestant ansietat davant els canvis en les rutines.

6. ESTUDIS DE CORRELACIONS GENOTIP/FENOTIP

L'estudi de les correlacions genotip-fenotip és una de les bases de la recerca en el retard mental d'origen genètic. En el cas de les síndromes d'Angelman i de Prader-Willi (SPW) té una especial rellevància per la varietat de les causes genètiques que les provoquen.

Alguns estudis realitzats amb pacients afectes de SPW demostren que el grup més afectat, tant a nivell d'obesitat com cognitivament i conductual, són els casos de deleció paterna mentre que el grup de disomia uniparental podria tenir una afectació més lleu (Dyckens, 1999). Altres autors, (Clarke,1998), però, no troben correlació entre l'alteració genètica i la presència o no de símptomes psicòtics.

Aquests resultats contradictoris que, de moment no permeten associar cap causa a un millor pronòstic, sembla reproduir-se en els estudis amb pacients de SA. La majoria d'estudis citen la deleció com la causa que provoca l'afectació fenotípica més important. Així, els pacients amb la disomia uniparental (Gillissen-Kaesbach, 1995 i Smith, 1998) sembla que presenten un millor desenvolupament motriu, amb menys atàxia, paràmetres de creixement (pes i talla) normal i millors habilitats comunicatives amb llenguatge de signes; també hi ha sèries estudiades com la de Minassian (1998) que relacionen la menor gravetat de l'epilèpsia amb els grups de disomia uniparental i mutació de l'*imprinting*. Així mateix la mutació de l'*imprinting* ha estat relacionada en altres casos (Bürger, 1996) amb menys presència d'hipopigmentació i macrocefàlia.

Altres autors però presenten casos on aquesta menor gravetat del grup de disomia no es dóna de manera significativa (Prasad, 1997).

Moncla et al (1999) estudien una mostra de 40 pacients amb SA: 20 d'ells amb deleció i els altres 20 no-deleció però amb altres defectes moleculars identificats (alteració de l'*imprinting*, disomia uniparental i mutacions en el gen *UBE3A*). El grup de no-deleció presentava un fenotip més lleu. La gravetat clínica (de més a menys) s'ordenava de la següent manera: deleció-mutacions en el gen *UBE3A*- mutacions de l'*imprinting*-disomia.

Els resultats d'aquest estudi, potser el més actualitzat i complet quant a correlacions genotip-fenotip, es resumeix en les següents taules:

TAULA II: CORRELACIONS GENOTIP-FENOTIP SEGONS L'ESTUDI DE MONCLA (1999) SOBRE 40 PACIENTS AMB SA.

TRET FENOTÍPIC	DELECIÓ	NO- DELECIÓ
MICROCEFALIA	90%	35%
CAMINEN	75%	100%
EDAT INICI MARXA	5.2	2.6
CONVULSIONS	100%	70%
EDAT INICI CONVULS.	1.8	5.4
RETARD CREIXEMENT	50%	10%
OBESITAT	15%	50%
HIPOPIGMENTACIÓ	70%	0%

- El grup de no-deleció inclou pacients amb disomia uniparental, mutació de l'*imprinting* i mutacions en el gen *UBE3A*.

TAULA III: PERCENTATGE DE MICROCEFÀLIA I CONVULSIONS SEGONS LES DIFERENTS ALTERACIONS GENÈTIQUES CAUSANTS DE LA SA SEGONS MONCLA (1999) SOBRE UNA MOSTRA DE 40 PACIENTS.

ALT. GENÈTICA	MICROCEFÀLIA	CONVULSIONS
Disomia Uniparental	32%	47%
Mutació Imprinting	18%	65%
UBE3A	64%	74%
Deleció	90%	100%

Tenint en compte els resultats d'aquest estudi sembla que el pitjor pronòstic en gairebé tots els aspectes es relacionaria amb la deleció. L'únic tret que sembla estar més afectat en els casos de no-deleció és la tendència a l'obesitat.

II PART. ESTUDI EXPERIMENTAL

7. JUSTIFICACIÓ DE L'ESTUDI

7.1. JUSTIFICACIÓ DEL PRESENT ESTUDI

L'antecedent d'aquest estudi va ser una línia de recerca iniciada pel laboratori de genètica de l'hospital Taulí de Sabadell (Dra. Miriam Guitart). Allà es van començar a aplicar les tècniques que permetien confirmar els diagnòstics de les síndromes de Prader-Willi i Angelman. Van ser concedits ajuts del Ministerio de Sanidad (beques FISS) que van permetre continuar i ampliar aquests estudis en l'àrea clínica. Així es van posar en contacte l'Associació per la síndrome d'Angelman i l'hospital Taulí. La primera relació va ser amb el laboratori de genètica, per a realitzar les proves moleculars i posteriorment es va afegir l'equip "d'atenció a persones amb trastorns cognitiu-conductuals de base genètica" de l'hospital. Aquest equip està actualment format per una genetista-pediatra (Dra. Elisabeth Gabau), dos neuropediatres (Dr. Josep Artigas i Dra. Isabel Lorente), un endocrinòleg (Dr. Ramon Nosas) que col·labora especialment en l'estudi de la síndrome de Prader-Willi i en les entitats que cursen amb retard de creixement o problemes endocrins i una psicòloga-logopeda (jo mateixa).

Cal remarcar que la possibilitat de veure un nombre tan elevat de pacients (tenint en compte la baixa prevalença de la malaltia: 1/20.000-30-000) i sobre tot en un context on tant les famílies com els professionals estan motivats per la recerca, ofereix unes característiques molt especials. Les famílies ens han aportat una font immensa de coneixements: han vingut a les visites amb vídeos, fotografies, amb tot el recull d'informes mèdics, escolars, psicològics, etc dels nens i amb la voluntat d'oferir-ho tot.

Han col·laborat de manera excepcional en visites que moltes vegades s'han allargat més enllà del temps previst per a tothom; ens han donat una visió molt més propera i personal de la malaltia, que de cap manera haguéssim pogut tenir si ells no s'haguessin acostat a nosaltres amb aquest interès i sinceritat. Això fa que, el valor més important d'aquest treball sigui el recull d'aquesta informació més que la quantificació dels altres aspectes que, potser només tenen el valor en tant que no ha estat estudiada i descrita una mostra així en el nostre país.

Malgrat aquesta síndrome va ser descrita ja fa més de tres dècades, hi ha factors que fan que encara sigui justificable un estudi descriptiu fenotípic; hi ha poques recerques dedicades a aquesta síndrome, algunes de les que trobem són sobre mostres poc nombroses i sobretot, cap d'elles fa referència expressa a la conducta adaptativa d'aquestes persones.

La següent taula ens permet comparar alguns estudis dels 10 darrers anys sobre aquesta síndrome quant a criteris de selecció de la mostra, tamany d'aquesta i característiques estudiades.

TAULA IV: ESTUDIS DELS DARRERS DEU ANYS SOBRE GRUPS DE PACIENTS AMB SA.

Autor / any	Tamany mostra	Criteris selecció mostra	Característiques de l'estudi
Robb et al., 1989	36	Clínic únicament.	Estudi fenotip físic i conductual.
Clayton-Smith, 1993	82	Clínic (no especifica alteració molecular).	Estudi fenotip físic i conductual.
Penner et al., 1993	7	Criteris clínics.	Estudi característiques de llenguatge
Saitoh et al., 1994	61	40 pacients delecio 21 pacients estudi molecular normal (criteris clínics)	Comparació del fenotip en els casos familiars i esporàdics amb i sense delecio.
Viani et al., 1995	18	15 pacients amb delecio i 3 pacients amb estudi molecular normal.	Estudi del tipus de crisis epilèptiques i patró EEG.
Smith et al. 1996	27	27 pacients amb delecio	Estudi fenotip físic i conductual.
Bürger et al. 1996	18	9 amb delecio i 9 amb mutació de l' <i>imprinting</i>	Correlacions genotip/fenotip
Minassian et al., 1998	20	9 amb delecio, 4 amb disomia, 5 amb mutació de l' <i>imprinting</i> i 2 amb mutació <i>UBE3A</i>	Correlació genotip/epilèpsia
Moncla et al., 1999	40	20 amb delecio i 20 amb no delecio (3 disomia, 3 mutació <i>imprinting</i> , 14 mut. <i>UBE3A</i>).	Correlacions fenotip/genotip

Summers,J. A. i Feldman,M (1999)	27	18 amb deleció, 1 amb disomia, 5 amb estudi molecular normal,3 confirmats però sense saber-ne la causa.	Estudi trastorns de conducta.
Brun et al., 2000 (estudi actual)	30	23 amb deleció, 3 amb disomia uniparental i 4 amb estudi molecular normal.	Estudi fenotípic. Avaluació de la conducta adaptativa i correlacions clíniques

7.2. L'AVALUACIÓ DE LA CONDUCTA ADAPTATIVA VERSUS LA MESURA DEL Q.I.

En una mostra com la que s'ha estudiat en aquest treball, una avaluació de Q.I. resultaria molt poc informativa: només podríem dir que es tracta d'un grup amb un retard mental sever. Tant les famílies com els professionals, que hem tingut la immensa sort de veure un nombre important de nens amb la síndrome d'Angelman, coincidim en que entre ells existeixen grans diferències. La pregunta clau és, per a molts de nosaltres, "a què són degudes aquestes variacions?" Saber-ne la resposta permetria probablement incorporar millores terapèutiques i poder oferir una informació pronòstica més acurada.

Aquesta variabilitat ha de poder quedar recollida en l'instrument utilitzat. És doncs molt més útil l'avaluació de la conducta adaptativa, que s'ajusta més tant a la mostra que disposem com al nou concepte de retard mental amb totes les implicacions abans esmentades. La mostra aquí descrita tampoc permet l'estudi en termes de correlació genotip-fenotip ja que el nombre d'afectes de disomia és molt baix (dos), i no comptem amb cap pacient amb mutació de l'*imprinting* ni amb mutacions diagnosticades del gen *UBE3A*. Aquest és doncs més un estudi descriptiu que un estudi correlacional, tot i que s'intentarà cercar la influència que puguin tenir sobre la conducta adaptativa altres aspectes clínics com el trastorn de son i la gravetat de l'epilepsia.

L'origen de l'interès en avaluar el que avui dia coneixem com a conducta adaptativa no és recent. L'any 1843 Voisin ja desenvolupava el que podríem considerar la primera escala de valoració de conducta adaptativa. De tota manera, l'avaluació de la conducta adaptativa tal i com l'entenem actualment té la seva consolidació en la "Vineland Social Maturity Scale" de Doll (1953). Doll va introduir la mesura objectiva del que es va anomenar "Maduresa social".

La conducta adaptativa es comença a utilitzar en el nou concepte de retard mental perquè el QI per sí sol no reflecteix les capacitats reals de l'individu quant a la competència social. De fet, els estudis realitzats de correlacions entre escales adaptatives com la "Vineland" i el QI mostren clarament que el QI no és prou informatiu (Roszkowski i Bean, 1980; Leland, et al.,1967).

Com s'ha esmentat a la introducció d'aquest treball, la AAMR proposa un model multidimensional d'avaluació del retard mental, que com a punt més revolucionari intenta evitar la classificació a partir del QI. Les dimensions ara considerades són:

1. Funcionament intel·lectual i habilitats adaptatives.
2. Aspectes psicològics i emocionals.
3. Aspectes de salut i consideracions etiològiques.
4. Qüestions de l'entorn de la persona.

Les deu àrees d'habilitats adaptatives que es consideren són les següents (Montero, 1996):

1. **Comunicació:** Inclou habilitats lligades a la capacitat de comprendre i expressar informació a través de conductes simbòliques (paraula parlada, llenguatge de signes,etc.) o no simbòliques (expressió facial, moviments corporals o gestos). També implica habilitats relacionades amb la comprensió i expressió de peticions, emocions, rebuig, protesta, etc.
2. **Cura de sí mateix:** Són habilitats relacionades amb la utilització de la cambra de bany, el menjar, el vestit, la higiene i la pròpia presència.
3. **Vida a la llar:** Són les habilitats relacionades amb la cura de la roba, el jardí, preparar menjar, cuinar, planificar compres, mesures de seguretat a la llar. Orientació al barri, etc.

4. **Habilitats socials:** Iniciació de contactes amb altres individus, interacció, percebre i respondre a claus situacionals de tipus social, reconèixer sentiments dels altres, regular la quantitat i tipus de relació amb els altres, ser capaç de fer i mantenir amistats i parelles sentimentals, controlar els impulsos, ajustar la conducta a les normes i lleis i mostrar una conducta socio-sexual apropiada.
5. **Utilització de recursos comunitaris:** Fa referència a habilitats com desplaçar-se per l'entorn (autobús, metro, etc.), anar a comprar, obtenir diferents tipus de serveis de la comunitat (metge, dentistes...), utilitzar serveis públics (biblioteques, parcs), anar al teatre o al cinema, etc.
6. **Autodirecció:** Habilitats relacionades amb la realització d'eleccions; com fer i seguir plans, iniciar activitats pròpies de l'entorn, condicions, plans i interessos personals, completar les activitats necessàries o obligatòries, buscar ajuda quan sigui necessari, resoldre problemes en situacions conegudes o noves, mostrar adequades habilitats de defensa dels propis drets i assertivitat.
7. **Salut i seguretat:** Habilitats associades a la cura de la pròpia salut a l'hora de menjar, identificar, tractar i prevenir malalties, primers auxilis, sexualitat, forma física, seguir les normes elementals de seguretat (al travessar carrers, cinturó de seguretat al cotxe, precaució en el contacte amb persones que no es coneix, buscar ajuda, etc).
8. **Habilitats acadèmiques funcionals:** Són les competències cognitives i les habilitats relacionades amb aprenentatges escolars que tenen una aplicació directa a la vida diària (llegir, escriure, conceptes matemàtics...) És important destacar que el focus d'aquesta àrea no és l'adquisició en sí d'aquests conceptes sinó el fet que aquests siguin funcionals en termes de vida independent.
9. **Oci:** Suposa el desenvolupament d'interessos sobre activitats recreatives i d'oci (tant en el pla estrictament personal com en interacció amb altres) que reflexen preferències i eleccions personals. Les habilitats d'aquesta àrea inclouen elecció i posada en pràctica dels propis interessos, esperar el torn, comportar-se adequadament en situacions d'oci, utilitzar habilitats acadèmiques funcionals i mostrar habilitats de mobilitat.
10. **Treball:** Habilitats relacionades amb la capacitat de tenir un treball a temps complet o parcial en termes d'habilitats pròpies de cada professió, conducta social adequada i

capacitats associades a l'àmbit laboral (acabar tasques, compliment d'horaris, assumir crítiques, tasques relacionades amb anar i tornar de la feina, interacció amb els companys, etc.)

Amb aquesta nova definició es fa també èmfasi en les necessitats de recolzament i ajuda per la persona, que es divideixen en:

- **Intermitent:** La persona només necessita l'ajut de manera esporàdica (per exemple per un problema mèdic agut, etc.)
- **Limitat:** Dura un període de temps concret, per exemple la transició a la vida adulta.
- **Estès:** La persona necessita ajut constantment (gairebé a diari) en algun dels entorns bàsics en els que viu: escola, àmbit laboral, llar, etc. No es preveu que a curt termini deixi de requerir aquest ajut.
- **Generalitzat:** Ajut constant i d'alta intensitat en entorns clau per l'individu. Implica un major nombre de professionals.

8. OBJECTIUS DE L'ESTUDI

1. Observar en una mostra de subjectes amb síndrome d'Angelman la freqüència d'aparició dels trets fenotípics característics d'aquesta entitat quant a : característiques físiques, dades neurològiques i fenotip conductual.
2. Estudiar la conducta adaptativa d'aquests subjectes en les àrees de: habilitats motrius, habilitats socials i comunicatives, habilitats de la vida personal i habilitats de la vida en comunitat.
3. Estudiar la relació, en aquesta mostra, entre la conducta adaptativa i les següents manifestacions clíniques
 - Gravetat de l'epilèpsia
 - Trastorn del son
 - Fenotip físic
 - Fenotip conductual

9. HIPÒTESIS

1. Els resultats obtinguts quant a freqüència d'aparició del trets fenotípics associats a la síndrome d'Angelman seran similars als d'altres sèries estudiades.
2. Els resultats en l'avaluació de conducta adaptativa mostraran un perfil similar en la majoria dels nens de la mostra on els aspectes més afectats seran el social-comunicatiu i les habilitats de la vida en comunitat.
3. Els resultats en l'avaluació de conducta adaptativa mostraran puntuacions directes inferiors a 36 mesos a la majoria de nens.

4. La gravetat de l'epilèpsia correlacionarà negativament amb el nivell de conducta adaptativa.
5. La gravetat del trastorn del son correlacionarà negativament amb el nivell de conducta adaptativa.
6. Els nens on l'expressió del fenotip físic sigui més important mostraran també una afectació més gran en la conducta adaptativa.
7. Els nens on l'expressió del fenotip conductual sigui més important mostraran també una afectació més gran en la conducta adaptativa.

10. MATERIAL I MÈTODES

10.1 DESCRIPCIÓ DE LA MOSTRA

Tots els individus avaluats es van visitar a la Unitat d'atenció a persones amb Trastorns Cognitiu-Conductuals de Base Genètica de l'àrea de Pediatria de l'Hospital Taulí de Sabadell.

La **procedència** dels pacients era variada:

- Pacients de l'hospital, procedents de neuropediatria o genètica.
- Pacients enviats per l'Associació per a realitzar o descartar el diagnòstic de SA.
- Pacients ja diagnosticats de SA procedents de l'Associació, que realitzen el seguiment mèdic en un altre centre i vénen al nostre per a col·laborar en la recerca. Aquest era el grup més nombrós i la procedència geogràfica abasta tot el territori espanyol.

Quant a l'**alteració genètica** causant de la síndrome, la mostra es divideix en:

23 pacients amb deleció

3 pacients amb disomia uniparental

4 amb estudi molecular normal.

Els criteris d'inclusió dels pacients amb estudi molecular van ser clínics i queden recollits a l'annex I. També vaig consultar al Dr Charles Williams (autor dels criteris clínics consensuats) enviant-li un resum de cada cas; el Dr. Williams va respondre que li semblava adequat incloure aquests quatre nens en l'estudi.

El **tamany** de la mostra és de 30 pacients amb síndrome d'Angelman distribuïts en:

20 pacients de sexe masculí

10 pacients de sexe femení

Les **edats** oscil·len entre 1 any 3 mesos el nen més petit fins a 17 anys 10 mesos el més gran.

TAULA V: QUADRE DE DESCRIPTORS DE LA MOSTRA.

SEXE	Homes: 66.7% Dones: 33.3%
EDAT	Mitjana: 8 anys 6 mesos Desviació: 4 anys 6 mesos Rang d'edats: 15 mesos-17 anys 10 mesos
ALTERACIÓ RESPONSABLE DE LA SÍNDROME GENÈTICA DE LA	Deleció: 76.7 % Disomia uniparental: 10% Estudi molecular normal: 13.3%

10.2. INSTRUMENTS I PROCEDIMENT.

Els instruments utilitzats per a valorar els diferents aspectes aquí estudiats han estat: un protocol de recollida de dades per a Síndrome d'Angelman elaborat a la Unitat de Trastorns cognitiu-conductuals de base genètica de l'Hospital Taulí de Sabadell (Annex II) i l'escala ICAP, traduïda i adaptada a l'espanyol per la Universitat de Deusto.

ESCALA ICAP

L'ICAP (Inventory for Client and Agency Planning; Bruinikins, et al.,1986) és l'instrument d'avaluació de conducta adaptativa que més recentment s'ha traduït i adaptat a Espanya (Montero, 1993). Tot i ser previ a la nova concepció de retard mental (que com hem esmentat data de 1992) el contingut de l'avaluació permet ajustar-se al nou model proposat. Aquest instrument és recomanat per la American Association on Mental Retardation (AAMR) per a l'avaluació clínica i psicosocial de la població amb retard mental. (Rodriguez de Molina et al., 1995).

Aquesta escala parteix de dos instruments previs: el SIB (Scales of Independent Behavior: Bruinikins, Woodcook, Weatherman i Hill, 1986) i la Woodcock-Johnson Psycho-educational Battery (Woodcock i Johnson , 1977).

A diferència de l'avaluació a través del QI, un registre d'aquests tipus no és concebible sense una entrevista a fons amb els pares o persones de l'entorn més immediat del pacient. Són ells qui poden oferir la màxima informació respecte a la conducta adaptativa de l'individu, ja que aquesta no pot ser mesurada en "situació de laboratori" i una avaluació "in situ" requeriria un temps i un desplegament inabastables.

Els ítems de l'ICAP es distribueixen en quatre escales: 1. habilitats motrius, 2. habilitats socials i comunicatives, 3. habilitats de la vida personal i 4. habilitats de la vida en comunitat.

- Habilitats motrius:

Mesura habilitats de motricitat fina i gruixuda, relatives a mobilitat, forma física, coordinació motora general, coordinació visomotora i precisió de moviments.

- Habilitats socials i comunicatives:

Avalua habilitats implicades en la interacció social de diferents entorns i, també, comprensió i expressió del llenguatge, transmès a través de signes, de manera escrita o oral.

- Habilitats de la vida personal:

Avalua la capacitat del subjecte per satisfer les necessitats d'autonomia personal, generalment en l'àmbit de la pròpia llar i, en menor mesura, en altres àmbits. Valora destreses relacionades amb el menjar, la seva preparació, vestit, cura de sí mateix i habilitats domèstiques.

- Habilitats de la vida en comunitat:

Avalua les habilitats necessàries per una adequada utilització dels serveis i recursos de la societat, a més de la capacitat per respondre adequadament als requeriments econòmics i socials del món laboral i d'altres situacions socials. Per exemple: utilització del rellotge i monedes, sentit d'orientació a la llar i la comunitat, etc.

A part de l'avaluació d'habilitats, l'ICAP recull també els problemes de conducta i altres aspectes com: limitacions funcionals i assistència sanitària, ubicació residencial, serveis de dia, serveis d'ajut, activitats socials i d'oci, recomanacions, etc. Això permet no només una avaluació puntual sinó la capacitat de realitzar un seguiment complet del cas.

Cada nen afecte va ser avaluat a la Unitat d'atenció a persones amb trastorns cognitiu-conductuals de base genètica (de l'àrea de Pediatria de l'Hospital Taulí de Sabadell) pels diferents especialistes: neuròleg, psicòloga (l'autora d'aquesta tesi) i pediatre-genetista, en la mateixa citació en una visita integrada (amb un temps de mitjana d'una hora per especialista).

Les dades físiques, neurològiques i psicològiques de cada pacient van ser recollides en el protocol clínic (veure annex II). Cada professional s'encarrega de recollir una sèrie de dades relacionades amb la seva especialitat.

A cadascun dels casos se'ls va aplicar el qüestionari ICAP en entrevista amb els pares i amb el nen present per a poder confirmar els ítems dubtosos.

Per l'estudi genètic es va aplicar un protocol de diagnòstic molecular (veure annex III).

- Les dades recollides i codificades en aquest treball, i que corresponen al protocol de l'annex, són les següents

Dades de filiació:

- Sexe
- Edat.

Dades perinatal:

- Pes néixer

Els nens amb la SA normalment neixen després d'un embaràs sense especials problemes. El pes de naixement acostuma a ser lleugerament més baix que el dels germans normals, uns 200 gr. menys (Clayton-Smith, 1992). S'ha recollit el pes de naixement de tots els nens però és una dada que no he inclòs a l'estudi estadístic perquè no disposava de l'edat gestacional de tots ells.

DADES REFERENTS AL DIAGNÒSTIC:

Aquestes dades les va recollir la genetista clínica.

- Alteració genètica

S'han codificat aquí les principals alteracions responsables de la SA: deleció, disomia uniparental, mutació de l'imprinting, alteració al gen *UBE3A*, així com estudi molecular normal. En la mostra estudiada no apareix cap pacient amb l'alteració al gen *UBE3A*; això és degut a que aquesta prova encara no es realitzava al nostre laboratori quan es va fer l'estudi. Hi ha la possibilitat que, amb el temps, descobrim que algun dels pacients inclosos en el grup de anàlisi molecular normal tenen aquesta alteració. Tampoc tenim cap pacient amb l'alteració de l'imprinting, però aquest és un fet casual.

- Edat al diagnòstic

Normalment la SA no es reconeix al moment del naixement ni durant els primers mesos de vida, perquè els problemes de desenvolupament que mostren en aquesta etapa poden ser inespecífics. L'edat més habitual del diagnòstic és, segons Williams (1995), entre els 3 i els 7 anys d'edat, que és quan ja són present la majoria de característiques físiques i conductuals associades a la síndrome. Aquest fet però, més que amb l'aparició del fenotip pot estar relacionat amb el coneixement que els clínics que tracten a la criatura tenen sobre aquesta entitat. Actualment, els diagnòstics es fan en edats menors que fa uns anys i, a mesura que augmenta el coneixement sobre l'entitat, es generen més sospites diagnòstiques que porten a fer la prova específica en aquests individus.

En els casos en que disposàvem de la informació concreta hem codificat: edat a la sospita clínica i edat en que es va fer la confirmació de laboratori.

L'interès de recollir aquesta dada és la informació que ens pot aportar sobre com ha evolucionat l'estat del coneixement de la síndrome pels professionals que atenen aquests nens.

DADES NEUROLÒGIQUES

Van ser recollides pels neuropediatres.

-Electroencefalograma (EEG)

Tant si presenten crisis epilèptiques com si no ho fan, hi ha estudis que senyalen que un nombre important dels nens amb la SA tenen un electroencefalograma típic consistent en descàrregues paroxístiques d'ones lentes hipervoltades que es provoquen amb el tancament ocular i que poden, en les primeres etapes, suggerir el diagnòstic (Boyd et al., 1988) , aquests autors també senyalen que pot ser necessari més d'un EEG per a trobar-ho i que és dependent de l'edat ja que pot ser menys evident a mida que el nen es fa gran i anar desapareixent quan les convulsions ho fan.

En el present estudi aquesta dada s'ha codificat en:

- 1- No es disposa de dades de l'EEG
- 2- EEG característic
- 3- EEG no- característic

-Presència d'epilèpsia

L'epilèpsia es dona aproximadament en un 80% dels casos de SA. Sembla ser que en el 100% dels casos amb deleció (Moncla et al., 1999) Acostuma a ser una epilèpsia polimorfa (els pacients mostren més d'un tipus de crisis); i en alguns casos es mostra rebel a la medicació. La primera crisi acostuma a ser precipitada per un episodi febril.

S'ha codificat en:

1- Sí

2- No

- Edat inici epilèpsia

En general l'epilèpsia s'inicia abans dels tres anys, estudis recents (Moncla et al., 99) suggereixen que hi ha diferències depenent del tipus d'alteració genètica: els nens que tenen deleció iniciarien les convulsions abans (cap als dos anys) que els nens que presenten disomia, alteració de *l'imprinting* o mutació del gen que ho farien, de mitjana, cap als cinc anys de vida.

S'ha codificat com:

Edat d'inici :(dígitos corresponents a l'edat en mesos)

- Gravetat de l'epilèpsia

L'epilèpsia és potser el problema mèdic més greu associat a aquesta entitat. Condiciona molt la vida de la família i és un font important d'angoixa, especialment en els casos on no es poden controlar les crisis. A partir de les entrevistes amb els pares, s'arribava a la conclusió que, en les èpoques on les crisis eren més freqüents, els nens feien com una "aturada" en el seu desenvolupament: no adquirien noves habilitats i semblaven tenir més grans dificultats per relacionar-se amb l'entorn. És per això que vam decidir estudiar quina importància podia tenir aquest aspecte en relació a les adquisicions quant a conducta adaptativa. Cal tenir en compte que, en algun dels casos aquestes èpoques són força llargues.

Donat que aquest era un dels aspectes que volíem estudiar en correlació hem hagut d'assignar un valor numèric diferencial i desglossar la gravetat de l'epilèpsia en quatre graus, de menys a més greu:

1. Cap crisi.
2. Crisis monomorfes amb bona resposta a la medicació amb monoteràpia.
3. Crisis polimorfes controlades mèdicament.
4. Crisis rebels a la medicació.

- Entenem per crisis controlades, en aquest cas, un any sense crisis.

- Status epilèptics

S'entén per status epilèptics una crisi que duri entre 20 i 30 minuts o bé crisis consecutives entre les que no hi ha hagut recuperació total del nivell de consciència. Hem codificat a part els status de son, entesos com a estat d'alteració de consciència on el fenomen crític és un estat de somnolència sense fenòmens convulsius.

Ho hem valorat com:

- 0- No ha tingut status epilèptics.
- 1- Ha tingut status epilèptics.
- 2- Ha tingut status de son.

- Trastorns del son

Com s'ha esmentat al capítol primer, molts dels nens amb la síndrome d'Angelman presenten dificultats per adormir-se, dormen molt poques hores (alguns d'ells tres o quatre cada dia) i tenen conductes distorsionadores a la nit.

Ho hem codificat com a:

- 0- No presenta trastorn de son.
- 1- Ha disminuït la gravetat del trastorn o aquest no es percep com a greu
- 2- El trastorn del son és important i interfereix en la vida quotidiana de la família.

A la descripció de la mostra es descriu en alguns casos de manera més qualitativa aquesta alteració.

CARACTERÍSTIQUES FÍSIIQUES

- Microcefàlia

La medició del perímetre cranial l'han realitzada els neuropediatres. En aquest cas consideràvem microcefàlia un perímetre cranial per sota de dues desviacions estàndard. (veure taules utilitzades per aquesta apreciació a l'annex IV)

-Trets dismòrfics

Els trets dismòrfics van ser valorats per la genetista clínica

S'han codificat en:

0- No present

1- Moderat

2- Present

- Prognatisme

- Braquicefàlia/Occipuci pla

- Solc occipital

- Ulls blaus

- **Albinisme ocular:** aquesta dada no sempre es pot valorar a partir d'una simple observació i, per tant, la tenim recollida només dels nens als que s'havia realitzat la prova del fons d'ull.

- Estrabisme

- Macrostomia (boca gran)

- Protussió de la llengua

- Dents separades

- Cabell ros

- **Hipopigmentació de la pell,** pell més clara en relació al color de pell dels progenitors.

- Mans i peus petits

FENOTIP CONDUCTUAL

Ha estat valorat per la psicòloga (autora d'aquesta tesi).

No s'han trobat estudis que aportin instruments per a fer una valoració estàndard rigorosa del fenotip conductual. La valoració s'ha fet seguint els criteris que s'exposen a continuació i buscant el consens entre els tres especialistes que valoràvem el nen. Seria molt convenient que, a partir dels estudis de fenotip conductual, es pogués arribar a establir uns criteris de valoració més objectius.

Les dades de fenotip conductual es registraven tant per observació directa (les visites tenen una durada mitjana d'una hora per especialista) com per entrevista amb la família.

Per les dades que es podien observar directament també es preguntava als pares si aquella era l'actitud habitual del nen.

La valoració dels següents trets ha estat codificada en:

0- No present

1- Moderat

2- Present

- Atacs de riure

Es codifica com a atacs de riure tant els que són sense motiu com els que, sent amb motiu, constitueixen una resposta exagerada a l'estímul i són molt fàcilment provocables.

- Aparença feliç

Es una dada que es podia constatar de manera directa. En els casos en que els nens manifestaven discomfort perquè ja portaven estona a l'hospital i els havien explorat, es preguntava als pares. El document gràfic que incloc en aquest treball mostra clarament aquesta característica i cal assenyalar que molts pares han portat gravacions on també s'ha pogut observar.

- Personalitat fàcilment excitable

També és una de les dades que es pot constatar de manera directa, tot i que de vegades està influenciada pel nerviosisme d'estar a l'hospital. Sempre es preguntava directament als pares .

- Conducta hiperactiva

Aquesta és una dada observable fàcilment quan una visita dura una hora, excepte en els casos de nens s'estan adormint o despertant i els que tenen un dia amb moltes crisis o febre.

- Dèficit d'atenció

Es preguntava aquí si el nen era capaç d'aguantar una activitat durant una estona superior a 10-15 minuts. Es prenia com a exemple activitats que li resultessin molt motivants: en molts casos mirar la televisió. Per tant s'ha codificat com a capacitat d'atenció en condicions òptimes, no tenint en compte activitats que puguin no ser motivants pel nen. Aquest punt és especialment important perquè, segons hem observat i ens han explicat la majoria de pares, el rendiment dels nens amb síndrome d'Angelman és molt diferent depenent de la motivació; pot anar d'un extrem a l'altre.

Comportaments masticatoris

Moviments estereotipats de masticació sense motiu.

Atracció/fascinació per l'aigua

Aquesta dada s'ha pogut valorar també força directament perquè els consultoris disposen de pica de lavabo amb aixeta i era una conducta freqüent en aquests nens (molt més que en altres patologies) la de estar constantment al costat del lavabo intentant obrir l'aixeta i mullar-se.

Hipersensibilitat a la calor

Aquesta és la dada que menys directament s'ha pogut observar; només en algunes visites de l'estiu però, tot i així, com que l'hospital disposa de refrigeració no era tan evident. S'ha valorat per tant preguntant als pares si el nen era molt calorós i els hi semblava que patia molt la calor de l'estiu.