

13. CONCLUSIONS

Els resultats obtinguts en aquesta tesi no difereixen de manera important amb cap dels estudis revisats sobre la síndrome d'Angelman. Penso que aporten novetats en l'aprofundiment del fenotip conductual, especialment l'estudi sistematitzat de les diferents àrees de conducta adaptativa i les correlacions d'aquesta amb altres aspectes clínics com poden ser les manifestacions conductuals i la gravetat de l'epilèpsia. Aquesta informació pot ser important perquè aporta nous elements pronòstics quant a desenvolupament de les capacitats adaptatives de l'individu.

Resumint, les conclusions d'aquest estudi han estat:

- Es troba similitud de resultats amb els estudis ja publicats sobre la síndrome.
- El nivell de desenvolupament de la majoria dels nens es situa per sota dels tres anys.
- La majoria de nens presenten un perfil similar de conducta adaptativa: millors puntuacions a l'escala "visa personal" seguit de "habilitats motrius", "vida a la comunitat" i en darrer lloc "Social i comunicativa".
- Es troba una relació entre la gravetat de l'epilèpsia i el nivell de desenvolupament (com més greu és l'epilèpsia menor és el nivell de conducta adaptativa assolit).
- Hi ha una relació entre l'expressió del fenotip conductual i el grau de conducta adaptativa (com més important és aquesta expressió més baix és el nivell de conducta adaptativa).
- No es troba relació entre la gravetat del trastorn del son amb el nivell de conducta adaptativa.
- No es troba relació entre l'expressió del fenotip conductual i el nivell de conducta adaptativa.

Són necessaris nous estudis per a aprofundir en aquests resultats. L'estudi sistematitzat dels fenotips conductuals aporta important informació que permet, d'una banda, augmentar els elements necessaris per una sospita diagnòstica i per altra millorar la informació pronòstica i introduir millores terapèutiques. És important doncs trobar instruments de mesura objectius i estandaritzats per a l'estudi dels fenotips conductuals

L'objectiu principal de tot el treball ha estat poder aportar elements que, a la llarga, millorin l'atenció que donem a les persones amb síndrome d'Angelman. Només si coneixem a fons les manifestacions clíniques d'aquesta entitat i com es relacionen entre elles podrem incorporar millores en la qualitat de vida dels nostres pacients. Aquest és, crec, l'objectiu final per a qualsevol estudi d'aquestes característiques.

14. BILIOGRAFIA

AMIR,RE, DEN VEYVER,IB, WAN,M et al (1999) Rett syndrome is caused by mutation in X-linked MECP2 encoding methyl-CpC-binding protein 2. *Nature Genetics* 23(2) 185-188.

BJERRE,I., FAGHER,B., RYDING,E i ROSEN,I. (1984) El síndrome de Angelman o “happy puppet” (Títere feliz) *Acta Paediatrica Scandinava* 3:389-394.

BOYD,SG, HARDEN,A, PATTON, MA (1988) The EEG in early diagnosis of the Angelman (Happy Puppet) syndrome. *European Journal of Pediatrics* 147, 508-513.

BRUINIKINS,R.H., HILL,B.K., WEATHERMAN,R.F., i WOODCOCK,R.W. (1986) *Inventory for client and agency planning*. Allen,TX: DLM Teaching resources.

BUCKLEY,R.H., DINNO,N i WEBER,P. (1998) Angelman syndrome: are the estimates too low? *American Journal of Medical genetics* 80: 385-390

BUNTIX, I.M., HENNEKAM,R., BROUWER,O.F., et al (1995) Clinical profile of Angelman syndrome at different ages. *American Journal of Medical Genetics* 56: 176-183.

BÜRGER,J., KUNZE,J., SPERLING,K., i REIS,A. (1996) Phenotypic differences in Angelman syndrome patients: imprinting mutations show less frequently microcephaly and hipopigmentation than deletions *American Journal of Medical genetics* 66: 221-226

CAMPISTOL,J, SANMARTÍ,F.X., POO,P. i FERNÁNDEZ-ALVAREZ,E. (1993) Etat de mal non convulsif dans le syndrome d’Angelman. Comunicació presentada al Vème Congrès de la Societé Européenne de Neurologie Pédiatrique. Strasbourg.

CAMPISTOL,J. (1998) Seguimiento de una población de 45 pacientes con Sñndrome de Angelman. XII curso de Avances en Neuropediatria. Barcelona.

CLARKE,D., BOER,H., WEBB,T., SCOTT,P et al (1998) Prader-Willi syndrome and psychotic symptoms: I. Case descriptions and genetic studies *Journal of Intellectual Disability Research* 42 (6) 440-450.

CLAYTON-SMITH,J. (1992) Annotations: Angelman syndrome *Archives of Disease in Childhood* 67:889-890.

CLAYTON-SMITH,J. (1993) Clinical research on Angelman syndrome in the United Kingdom: observations on 82 affected individuals. *American Journal of Medical genetics* 46: 12-15.

CLAYTON-SMITH,J. (1995) On the prevalence of Angelman syndrome *American Journal of Medical genetics* 59: 403-404.

DOLL,E.A. (1953) *The measurement of social competence*. Washington:Educational publishers,inc.

DYCKENS,E.M. (1995) Measuring behavioral phenotypes: provocations from the "New Genetics" *American Journal on Mental Retardation* 99 (5) 522-532.

DYCKENS,E.M., CASSIDY,S.B. i KING,B.H. (1999) Maldaptive behavior differences in Prader-Willi syndrome due to paternal deletion versus maternal uniparental disomy. *American Journal on Mental Retardation* 104 (1) 67-77.

FLINT,J.,YULE, W (1994) Behavioral phenotypes a, RUTTER,M., TAYLOR,E., HERSON, L (eds.) *Child and adolescent psychiatry*, 3rd edn. Oxford: Blackwell Scientific pp. 666-687.

FRYNS,J.P. (1986) The female and the fragile-X: A study of 144 obligate female carriers. *American Journal of Medical Genetics* 23: 157-169.

GILLESSEN-KAESBACH,G., ALBRETCH,B., PASSARGE,E i HORSTHEMKE,B. (1995) Further patient with Angelman syndrome due to paternal disomy of chromosome 15 and a milder phenotype. *American Journal of Medical Genetics* 56: 328-329.

GREENBERG F, LEDBETTER DH, et al. (1987) Deletions of proximal 15q without Prader-Willi syndrome. *American Journal of Medical Genetics* 28: 813-820.

HAGERMAN,R.J. (1996) Physical and behavioural phenotype a HAGERMAN AND CRONISTER (1996) *Fragile-X syndrome. Diagnosis, treatment and research.* (2nd ed.) The John's Hopkins University Press.Baltimore and London.

HEBER (1961) A manual on terminology and classification in mental retardation (2nd ed) *American Journal of Mental Deficiency, (Monograph supplement)*

HEBER,R (1959) A manual on terminology and classification in mental retardation. *American Journal of Mental Deficiency, 64. (Monograph supplement)*

JIANG,Y., ARMSTRONG,D., ALBRECHT,U. (1998) Mutation of the Angelman Ubiquitin Ligase in Mice causes increased cytoplasmatic p53 deficits of contextual learning and long-term potentiation *Neuron* 21: 799-811.

KYLLERMAN,M. (1995) On the prevalence of Angelman syndrome *American Journal of Medical Genetics* 59: 405.

LEE,S.T., NICHOLLS,R.D., BUNDEY,S. et al. (1994) Mutations of the P gene in oculocutaneous albinism, ocular albinism, and Prader-Willi syndrome plus albinism. *New England Journal of Medicine, 330,8: 529-534.*

LELAND, H., SHELLHAAS,M., NIHIRA,K i FOSTER ,R (1967) Adaptive behavior: a new dimension in the classification of the mentally retarded. *Mental Retardation Abstracts,4,3, 359-387*

LUCKASSON,R.,COULTER,D.L.,POLLOWAY,E.A., REISS,S., et al (1992) Mental retardation : Definition, classification, and systems of supports. Washington: American Association on Mental Retardation.

MAGENIS RE, BROWN MG., et al. (1987) Is Angelman syndrome an alternate result of del(15)(q11-q13)?. *American Journal of Medical Genetics.* 28: 45-53.

MINASSIAN,B.A., De LOREY,T.M., OLSEN,R.W., PHILIPPART,M. et al (1998) Angelman syndrome: correlations between epilepsy phenotypes and genotypes. *Annals of Neurology* 43(4): 485-493.

MONCLA,A., MALZAC,P., VOECKEL,M.A.et al (1999) Phenotype-genotype correlation in 20 deletion and 20 non-deletion Angelman syndrome *European Journal of Human Genetics* 7, 131-139

MONTERO,D (1993) *Evaluación de la conducta adaptativa en personas con discapacidad. Adaptación y validación del ICAP*. Bilbao: ICE de la Universidad de Deusto.

MONTERO (1996) *Evaluación de la conducta adaptativa en personas con discapacidad. Adaptación y validación del ICAP*. (2ª ed.) Bilbao: ICE de la Universidad de Deusto.

MOSER,H.W. (1992) Prevention of mental retardation (genetics) a L. Rowitz (Edi.) *Mental retardation in the year 2000* Nova York. Springer-Verlag.

PENNER,K.A., JOHNSTON,J., FAIRCLOTH,B., IRISH,P. i WILLIAMS, C.A. (1993) Communication, cognition and social interaction in the Angelman syndrome. *American Journal of Medical Genetics* 46: 34-39.

PRASAD,C., i WAGSTAFF,J. (1997) Genotype and phenotype in Angelman syndrome caused by paternal UPD 15 *American Journal of Medical Genetics* 70: 328-329.

ROBB,S.A., POHL,K.R.E., BARAITSER,M., WILSON,J., BRETT,E.M. (1989) The happy-puppet syndrome of Angelman: review of the clinical features. *Archives of Disease in Childhood* 64:83-86.

RODRIGUEZ de MOLINA,M., SLAVADOR,L. i GARCÍA,M.J. (1985) Evaluación clínica y psicosocial, a SALVADOR,L. *Retraso mental y enfermedad psiquiátrica. Evaluación, Tratamiento y servicios*. CITRAN i FISP. Monografías en Neurociencias nº4. Barcelona.

ROIG,M., TALLADA,M., SARRET,E. Et al (1993) The early studies of Angelman's disease *Annals of Neurology* 34, 485-486.

ROSZKOWSKI,MJ i BEAN, A.G. (1980) The Adaptative Behavior Scale (ABS) and IQ: How much unshared variance is there? *Psychology in the schools* ,17, 452-459.

SAITOH,S., HARADA,N., i JINNO,Y et al (1994) Molecular and clinical study of 61 Angelman syndrome patients *American Journal of Medical Genetics* 52: 158-163

SALVADOR,L. (1995) : *Retraso mental y enfermedad psiquiátrica. Evaluación Tratamiento y servicios* Monografías de Neurociencias. Citran i FISP. Barcelona

SCHEERENBERG, R.C. (1985) *Historia del retraso mental*. San Sebastián SIIS/Real Patronato.

SCHROER, R.J., PHELAN,M.C., MICHAELIS,R.C. et al (1998) Autism and maternally derived aberrations of chromosome 15q . *American Journal of Medical Genetics* 76: 327-336.

SMITH,A., WILES,C., HAAN,E.,McGILL,J., WALLACE,G. et al (1996) Clinical features in 27 patients with Angelman syndrome resulting from DNA deletion. *Journal of Medical Genetics* 33(2): 107-112.

SMITH,A. ROBSON,L., i BOCHHOLZ,B. (1998) Normal growth in Angelman syndrome dues to paternal UPD *Clinical Genetics* 53.223-225.

TANNER,JM, WHITEHOUSE, RH (1976) Clinical longitudinal standards for heighth, weight, height velocity, and stages of puberty. *Archives of diseases in childhood* 51(3): 170-179.

VIANI, F., ROMEO,A., MAURIZIO,V., et al (1995) Seizure and EEG patterns in Angelman's syndrome *Journal of Child Neurology*, 10, 6: 467-471.

WILLIAMS, C. A., H. ANGELMAN, J. CLAYTON-SMITH et al. (1995a) Angelman syndrome: Consensus for diagnostic criteria." *American Journal of Medical Genetics* 56 237-238.

WILLIAMS,C.A., ZORI,R.T., HENDRIKSON,J., STALKER,H., MARUM,T., WHIDDEN,E. i DRISCOLL,D.J. (1995b) Angelman syndrome *Current Problems in Pediatrics* 25:216-231.

WOODCOOK, R.W., JOHNSON,M.B. (1977) Woodcock-Johnson Psychoeducational Battery. Allen TX:DLM Teaching Resources.

**CRITERIS D'INCLUSIÓ DELS PACIENTS
AMB ESTUDI MOLECULAR NORMAL**

CRITERIS D'INCLUSIÓ DEL GRUP D'ESTUDI MOLECULAR NORMAL.

A continuació s'exposen els criteris d'inclusió dels quatre casos amb estudi molecular normal. Tal i com he comentat abans, aquests casos es van seleccionar en base a criteris exclusivament clínics, prenent com a referència els criteris publicats per Williams et al. (1995). Tots els casos havien de complir tots els criteris consistents, almenys un dels freqüents i alguns dels associats.

També es van comentar aquests quatre casos amb el propi Dr. Williams qui va opinar que tenien prou criteris clínics com per a incloure'ls en l'estudi. Aquest autor opina que la marxa atàxica és un dels criteris més importants entre els consistents (tots la tenen) i, els més importants entre els criteris associats són el solc occipital i l'occipuci pla (tots ells ténen l'occipuci pla i només un d'ells no presenta el solc occipital).

De cadascún dels casos senyalo quins són els criteris que compleixen (en negreta), quins no (sense negreta) i quins en són desconeguts. Per a una explicació més àmplia de cada cas es pot consultar el capítol de “descripció dels casos de la mostra”

CAS N° 27 DE LA MOSTRA

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 microcefàlia, 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. **Moderat**
- **Babeig freqüent , prominència lingual**
- **Conductes excessives de mastegar**
- Estrabisme
- Hipopigmentació de la pell, cabell i ulls més clars que la resta de la família
- **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.**

CAS N° 28 DE LA MOSTRA

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 microcefàlia, 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- **Moderat.**
- **Problemes en la succió**
- **Problemes d'alimentació a la infància**
- Prognatia **Moderat.**
- Boca gran amb les dents separades **Moderat.**
- Babeig freqüent, prominència lingual **Moderat.**
- Conductes excessives de mastegar.
- Estrabisme
- Hipopigmentació de la pell, cabell i ulls més clars que la resta de la família
- **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.**

CAS N° 29 DE LA MOSTRA

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 microcefàlia, 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. (Dada desconeguda en aquest cas)

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**
- **Babeig freqüent , prominència lingual**
- **Conductes excessives de mastegar.**
- **Estrabisme**
- **Hipopigmentació de la pell, cabell i ulls més clars que la resta de la família**
- **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.**

CAS N° 30 DE LA MOSTRA

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 microcefàlia, 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**
- **Babeig freqüent, prominència lingual**
- Conductes excessives de mastegar.
- Estrabisme
- Hipopigmentació de la pell, cabell i ulls més clars que la resta de la família
- 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.**

ANNEX II

PROTOCOL DE RECOLLIDA DE DADES

HISTORIA CLINICA PARA EL SINDROME DE ANGELMAN

Nombre:	Historia:
Fecha Nacimiento:	Fecha actual:
Procedencia:	
Edad diagnóstico Clínico:	
Edad diagnóstico de Laboratorio:	

DATOS CLINICOS:

A. PERIODO NEONATAL/LACTANTE

- | | | |
|---|----|----|
| 1. <i>Peso al nacer:</i> | | |
| 2. <i>Problemas perinatales:</i> | | |
| 3. <i>Hipotonia</i> | SI | NO |
| 4. Problemas de alimentación/
retraso de crecimiento | SI | NO |
| 5. <i>Inicio sedestación (meses):</i> | | |
| 6. <i>Inicio marcha (meses):</i> | | |
| 7. <i>inicio primeras palabras:</i> | | |

B. CARACTERISTICAS FISICAS

- | | | |
|--------------------------------------|----|----|
| 1. <i>Microcefalia</i>
PC: | SI | NO |
| 2. Prognatismo | SI | NO |
| 3. Braquicefalia/occipucio plano | SI | NO |
| 4. Surco occipital | SI | NO |
| 5. Ojos azules | SI | NO |
| 6. Albinismo ocular | SI | NO |
| 7. Estrabismo | SI | NO |
| 8. Macrostomia (boca grande) | SI | NO |
| 9. Protrusión de la lengua | SI | NO |
| 10. Dientes separados | SI | NO |
| 11. Cabello rubio | SI | NO |
| 12. Hipopigmentación piel | SI | NO |
| 13. Manos y pies pequeños | SI | NO |
| 14. <i>Tacto manos especial</i> | SI | NO |
| 15. <i>Escoliosis</i> | SI | NO |

C. MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS

1. Retraso mental severo	SI	NO
2. Ataxia+/-marcha rígida	SI	NO
3. Brazos levantados y flexionados durante la deambulaci3n	SI	NO
4. Ausencia de lenguaje	SI	NO
5. Algunas palabras?:		
6. Capacidades receptivas y comunicaci3n no verbal superior a la verbal	SI	NO
7. Hipotonía de tronco	SI	NO
8. Hipertonía de extremidades+/- contracturas en flexi3n	SI	NO
9. Hiperreflexia	SI	NO
10.Movimientos an3malos	SI	NO
11.Estereotipias	SI	NO
12.Movimientos rítmicos	SI	NO
13.Temblores	SI	NO
14.Babeo	SI	NO
15.Trastornos de succi3n/degluci3n	SI	NO
16. <i>Espasmos del llanto</i>	SI	NO
Hasta que edad:		
17.Trastorno del sueño	SI	NO
18.Describir trastorno del sueño:		
19. Convulsiones	SI	NO
20.Edad inicio convulsiones:		
21.Tipo crisis:		
22. EEG característico	SI	NO
23.Tratamientos utilizados:		
24.Tratamiento actual:		

D. FENOTIPO CONDUCTUAL

1. Ataques de risa	SI	NO
2. Apariencia feliz	SI	NO
3. Personalidad fácilmente excitable	SI	NO
4. Conducta hiperactiva	SI	NO
5. Déficit de atención	SI	NO
6. Movimientos de mano aleteo	SI	NO
7. Comportamientos masticatorios	SI	NO
8. Atracción /fascinación por el agua	SI	NO
9. Hipersensibilidad al calor	SI	NO

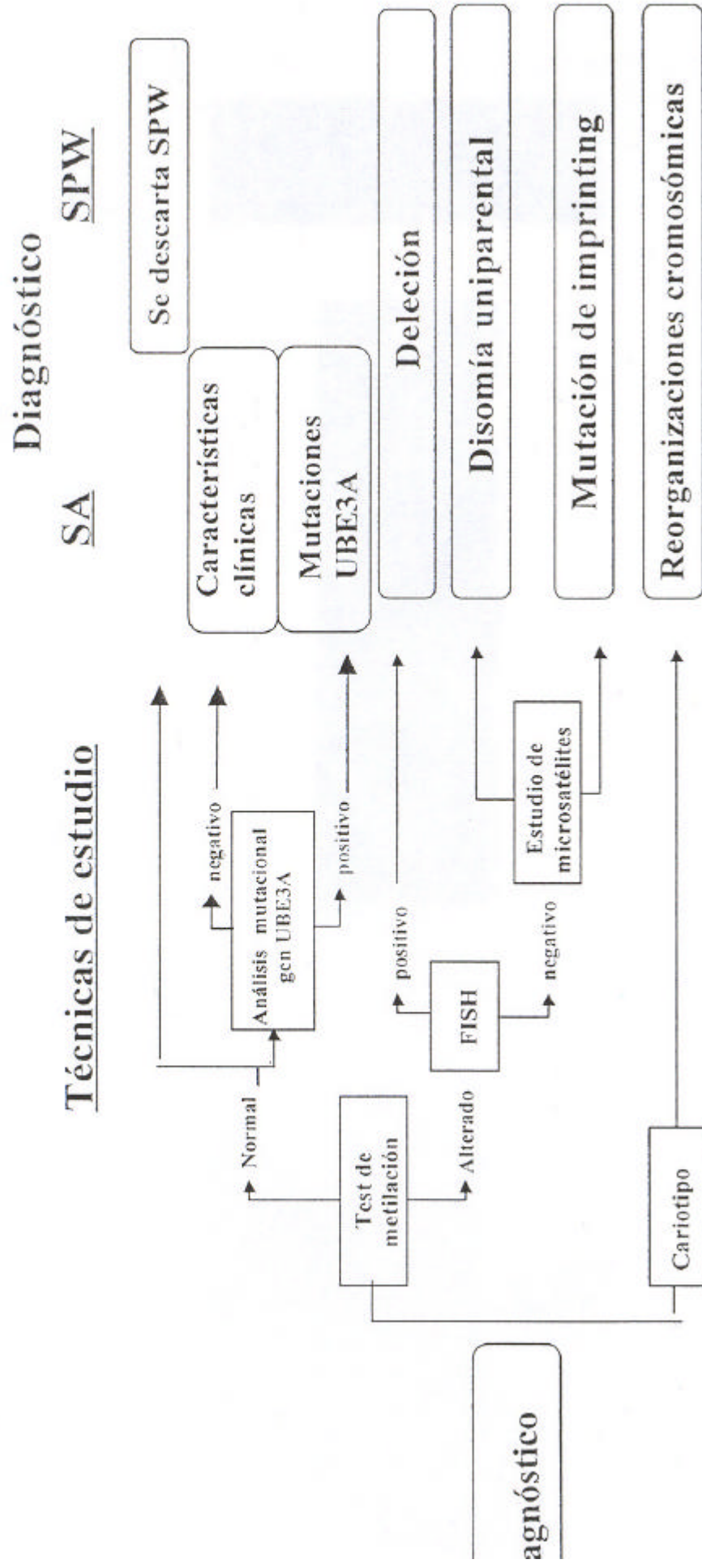
E. DIAGNOSTICO DE LABORATORIO

1. Delección 15q11-13
2. Disomia paterna
3. Mutación imprinting
4. Normal

NOTA: En negrita criterios presentes en el 100% de los casos
 En cursiva y negrita criterios presentes en más del 80% de los casos
 Letra normal, datos observados entre el 20-80% de los casos
 En cursiva, datos observados por nosotros

PROTOCOL DE DIAGNÒSTIC MOLECULAR

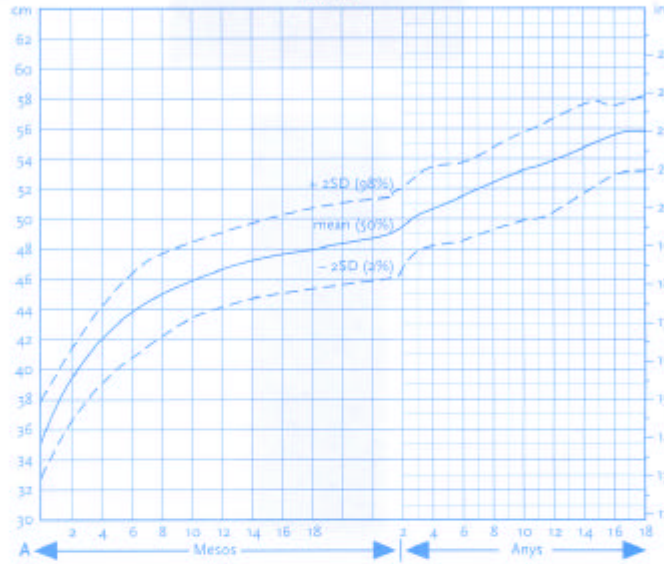
Algoritmo diagnóstico molecular SPW/SA.



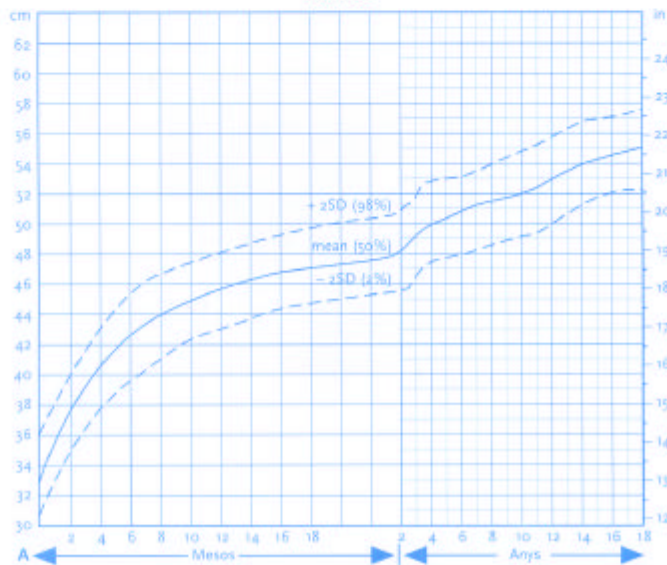
**TAULES DE VALORACIÓ DE
MICROCEFÀLIA**



Nens



Nenes



0.79002