



INFORMACION ACERCA DEL SINDROME DE ANGELMAN

7^{ma} Edición

Enero 1, 2009

La “Información acerca del síndrome de Angelman (SA)” fue en su comienzo un breve folleto elaborado en 1987 para ayudar al lanzamiento de la Fundación del Síndrome de Angelman y así facilitar información a los padres y profesionales acerca del síndrome. Este documento ha llegado a su séptima edición. A lo largo de los años, ha crecido en alcance y complejidad y este año, el folleto fue nuevamente editado para facilitar su lanzamiento en la Web. Los autores de este documento son:

Dr. Charles A. Williams
División de Investigación y Educación “Raymond C. Phillips”
División de Genética y Metabolismo, Departamento de Pediatría
Facultad de Medicina, Universidad de Florida, Gainesville, Florida

Dra. Sarika U. Peters
Departamento de Pediatría
Vanderbilt University, Kennedy Center for Research on Human Development

Dr. Stephen N. Calculator
Departamento de Ciencias y Alteraciones de la Comunicación
Universidad de New Hampshire, Durham, NH 03824-3563

La Fundación Angelman agradece al grupo de personas que brindaron su asistencia e hicieron posible la traducción de este documento en Español: al Dr. Carlos A. Bacino del Departamento de Genética de Baylor College of Medicine y a María Cristina Bacino, a Beatriz Clavell, al Dr. Enrique Mensano, y a Adela y Alberto Montepagano

ÍNDICE

- Harry Angelman y la Historia del SA
- ¿Cuál es la frecuencia del SA?
- Criterios de consenso para diagnosticar el SA
- Genética del SA
 - Mecanismos genéticos que causan el SA
 - UBE3A y la ubiquitina
 - UBE3A y la impronta genética
 - Mecanismos genéticos y seriedad de los síntomas
 - Estudios genéticos de diagnóstico
 - Asesoramiento genético y riesgos de recurrencia
- Temas de Conductas y Desarrollo
 - Hiperactividad
 - La risa y la disposición alegre
 - Deficiencia mental y evaluación del desarrollo psicomotor
 - Autismo y alteraciones asociadas
 - El habla y el lenguaje
 - Comunicación
 - Problemas con el sueño
 - Sexualidad
- Temas médicos
 - Convulsiones
 - Anomalías estructurales del sistema nervioso central
 - Problemas gastrointestinales y alteraciones oro-motoras
 - Procedimientos quirúrgicos y anestesia
 - Sensibilidad a la temperatura
 - Crecimiento y desarrollo físico
 - Hipopigmentación, estrabismo y albinismo ocular
- Educación
- Salud en los adultos y expectativas de vida
- Reconocimientos
- Bibliografía utilizada

El Dr. Angelman y la historia del SA

El Dr. Harry Angelman (1915-1996) y su esposa Audrey (1936-1999)



Harry y Audrey participaron en varios Congresos de la ASF. Audrey mantuvo correspondencia con muchas familias en USA.



En 1965 el Dr. Harry Angelman, un médico inglés, describió a tres niños con características ahora conocidas como el Síndrome de Angelman (SA) [1]. Él observó que todos ellos tenían un caminar rígido, inseguro, no hablaban, se reían excesivamente y tenían convulsiones. Luego se publicaron otros casos, pero la condición fue considerada rara en ese momento y muchos médicos hasta dudaron de su existencia. Los primeros informes de Norte América aparecieron a comienzos de los años 80. El Dr. Angelman relató lo siguiente con respecto a su descubrimiento de éste Síndrome [2]:

“La historia de la medicina está llena de relatos interesantes acerca del descubrimiento de las enfermedades. El caso del Síndrome de Angelman es una de esas historias. Fue por casualidad que hace casi 30 años (alrededor de 1964) tres niños discapacitados fueron internados, en distintas oportunidades, en mi clínica de Inglaterra. Tenían una variedad distinta de discapacidad y aunque a primera vista parecían estar sufriendo de condiciones diferentes, intuí que había una causa común en su enfermedad. El diagnóstico fue puramente clínico, porque a pesar de que las investigaciones técnicas de hoy son más exactas, en aquel momento no pude establecer mediante un estudio científico, que los tres niños tenían la misma discapacidad. Por esa razón dudé en escribir acerca de estos casos en la literatura médica. Sin embargo, estando de vacaciones en Italia, vi un cuadro en el Museo de Castelvecchio, en Verona, titulado “Niño con una Marioneta”. La cara risueña y el hecho de que mis pacientes exhibieran movimientos torpes me dieron la idea de escribir un artículo acerca de los tres niños con el nombre de “Niños Marionetas”. El título no fue del agrado de todos los padres, pero sirvió como medio para describir a los tres pacientes en un mismo grupo. Más adelante se cambió el nombre por el de Síndrome de Angelman. Este artículo fue

publicado en 1965 y después de un poco de interés inicial, quedó casi olvidado hasta el comienzo de los años 80.

En 1987, Ellen Magenis, médica del Centro de Ciencia de Salud de Oregón identificó niños con microdeleciones del cromosoma 15, que se suponía deberían sufrir del síndrome de Prader-Willi (SPW)¹. Sin embargo, estos pacientes tenían convulsiones y retraso severo en su evolución, características que no se esperaban encontrar en el síndrome de PW. Rápidamente se determinó que estos niños tenían microdeleciones del cromosoma 15 proveniente de la madre, mientras que en el síndrome Prader-Willi la deleción se observa siempre en el cromosoma 15 de origen paterno. Éste fue un descubrimiento muy importante que finalmente facilitó el camino para la delineación de varios mecanismos que causaban el SA, todos causados por una disrupción en un gen ubicado en el cromosoma 15.

También se supo que el síndrome puede ser causado por la presencia de dos copias del cromosoma 15 paterno (1991), y que una región reguladora conocida como centro de la impronta² también puede ser dañada en el SA (1993). En 1997, 10 años después de que se identificara la deleción del cromosoma, se identificó el gen del SA que fue llamado UBE3A. Este descubrimiento rápidamente llevó al desarrollo de modelos animales e impulsó las investigaciones en neurociencia que intentan determinar cómo las alteraciones del UBE3A causan daños en el desarrollo del sistema nervioso.

Durante los últimos 20 años hubo un incremento en el reconocimiento del SA en todo el mundo. El síndrome de Angelman está también bien representado por los grupos de apoyo de padres y familias en muchos países del mundo, por redes en Internet establecidas por las familias, así como también redes de información médica en distintos sitios de Internet. El síndrome de Angelman ha surgido como uno de varios síndromes importantes que causan daños neurológicos, y muchos pediatras y neurólogos en este momento están más concientizados de su existencia.

¿Qué tan común es el SA?

El SA ha sido reportado a través de todo el mundo entre distintos grupos raciales. En Norte América la gran mayoría parecen ser de origen caucásico. Se desconoce la incidencia exacta del SA pero la mejor información probablemente surge de estudios de niños escolares de edades entre 6 a 13 años que viven en Suecia y Dinamarca, donde el diagnóstico de niños SA en clínicas médicas se contabilizó durante 8 años en los que hubo 45.000 nacimientos. Los estudios de Suecia mostraron una prevalencia del SA de aproximadamente 1/12.000 [3], y los estudios de Dinamarca mostraron una prevalencia mínima del SA de 1/10.000 [4]. Se debe observar que es preferible utilizar el término "prevalencia" en lugar de "incidencia" dado que los diagnósticos SA han sido realizados en grupos relativamente reducidos de niños durante distintos periodos.

¹ SPW: Síndrome de Prader - Willi

² Imprinting Center – centro de la impronta

Otros estudios han tratado de establecer la prevalencia de SA entre grupos de individuos con retraso en el desarrollo. Los resultados mostraron cifras de 0% [5], 1.3% [6], 1.4% [7] y 4.8% [8]. El trabajo de Buckley [8] extrapola sus datos para compararlos con la población del estado de Washington (utilizando las cifras del censo de 1997) y obtuvo un estimado de 1/20.000, cifra similar a la que frecuentemente se menciona en un trabajo de revisión del 1992 [9], pero sin referencia en términos de metodología.

Parece no haber estudios de prevalencia que hayan incluido a niños recién nacidos para detectar la tasa del SA. Los estudios de prevalencia en la población necesitarían considerar la longevidad en SA que esta probablemente reducida (dado el severo retraso mental y la presencia de convulsiones como factores de riesgo), pero no hay informes de censos u otros datos concretos disponibles para determinar disminución del período de vida. Del mismo modo no se sabe qué porcentaje de personas con SA están sin diagnosticar, que se supone es significativo. Consecuentemente, para estimar la cantidad de personas con SA que viven en sociedad, sería inexacto dividir cualquier cifra de prevalencia estimada del SA por la cifra total de población.

Dada esta información, parece que la prevalencia de SA entre niños y adultos jóvenes es de 1/10.000 y 1/20.000. Se sugiere utilizar la cifra de 1/15.000 si se requiere una sola cifra. Como proyección de población se pueden utilizar promedios estimados de nacimientos. Por ejemplo, si un área tiene un promedio de nacimientos de aproximadamente 200.000/año se podría calcular que nacerán cerca de 13 bebés con SA cada año.

Criterio consensuado para diagnosticar SA

El síndrome de Angelman no es reconocible usualmente en los bebés porque los problemas de desarrollo no son específicos en esa etapa. La edad más común del diagnóstico está entre los 2 y los 5 años, cuando los comportamientos característicos y los rasgos son más evidentes. Los padres pueden sospechar primero el diagnóstico después de leer algo acerca de SA o si encuentran otro niño con la misma condición. Los niños con SA pueden tener una boca relativamente amplia y lengua prominente, a veces acompañado con mentón prominente (ver fotos).

Muchos niños con SA también parecen compartir rasgos faciales normales con sus familiares. Por eso es inusual que se los considere que tengan una apariencia facial dismórfica.

El Síndrome de Angelman es una condición clínica diferente, principalmente por sus conductas típicas y evolución que le son propias. Un resumen de los hallazgos en el neurodesarrollo y características físicas (fenotipo) ha sido publicado con el propósito de establecer criterios clínicos para su diagnóstico los cuales que se detallan más abajo [10]. Es importante remarcar que no es necesario que todos los rasgos físicos estén presentes para diagnosticar el SA. Es más, suele surgir la sospecha diagnóstica de SA cuando se reconocen primero las conductas típicas del mismo (fenotipo conductual).



Grupo fotográfico que muestra la apariencia facial de los pacientes con SA comprobados con estudios de laboratorio.

Alteraciones de desarrollo y físicos (obtenido del documento del 2005 referido a Criterios Diagnósticos Consensuados)

Consistente (100%)

- Desarrollo demorado, funcionalmente severo.
- Alteración de movimientos o de equilibrio, usualmente ataxia en el caminar y/o movimientos temblorosos de los miembros. El temblor en los movimientos puede ser leve. Puede no parecer realmente ataxia, pero suele ser un caminar vacilante, inestable, errático o con movimientos rápidos y torpes.
- Peculiaridad en el comportamiento: cualquier combinación de risa/sonrisa frecuente, personalidad afable y sonriente, personalidad fácilmente excitable, a menudo con sus manos en alto, revoloteando o haciendo suaves movimientos.
- Conducta hiperactiva.
- Problemas de habla: ausencia del habla, o un uso mínimo de palabras. Mayor habilidad en la comunicación receptiva (comprensión) mas que en la verbal.

Frecuente (más del 80%)

- Retraso en el crecimiento de la circunferencia de la cabeza, que resulta en microcefalia: 2 desvíos estándar (DS)³ del Perímetro Cefálico normal a los 2 años de edad. La microcefalia es más pronunciada en aquellos con deleciones del cromosoma 15q11.2-q13
- Convulsiones que comienzan habitualmente antes de los 3 años de edad. La gravedad de las convulsiones disminuye con la edad, pero persisten durante la edad adulta.
- Electroencefalogramas anormales, con un patrón característico, como se detalla en el texto. Las anomalías del EEG⁴ pueden observarse en los primeros 2 años de vida y pueden preceder las características clínicas, motivo por el cual a menudo no se correlacionan con los episodios clínicos de convulsiones.

Asociados (20-80%)

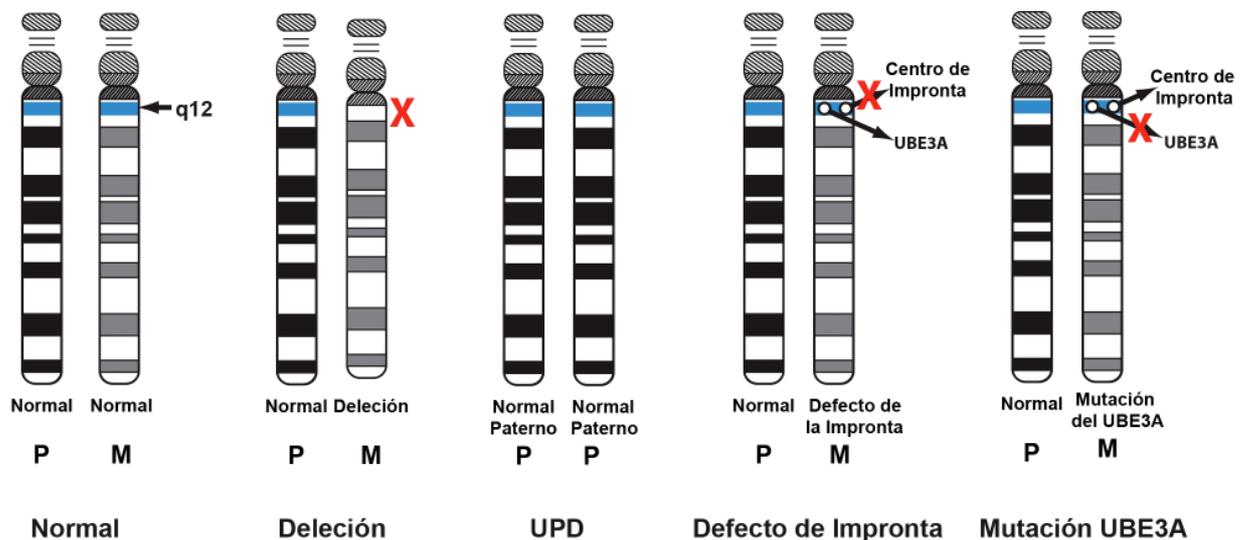
- Occipucio plano
- Hendidura occipital
- Lengua protuberante
- Sacar la lengua, problemas para chupar/tragar
- Problemas de alimentación y/o hipotonía troncal durante la infancia
- Prognatismo
- Boca ancha, dientes espaciados
- Babeo frecuente
- Masticación excesiva de objetos que muchas veces se llevan a la boca
- Estrabismo
- Piel hipopigmentada, cabello claro y el color claro de los ojos (en comparación con su familia) que se ve solamente en casos de deleción.
- Reflejos hiperactivos en los miembros inferiores
- Brazos levantados, flexionados, especialmente cuando deambula
- Marcha con pasos amplios y tobillos pronados o posicionados en valgo.
- Sensibilidad aumentada al calor
- Ciclos anormales de sueño/despertar, así como una disminución en la necesidad de dormir
- Atracción/fascinación por el agua, fascinación por objetos crujientes, tal como cierta clase de papeles o plásticos
- Conductas anormales en la alimentación
- Obesidad (en los niños mayores)
- Escoliosis
- Constipación

³ DS: desvíos estándar

⁴ EEG: electroencefalograma

Mecanismos genéticos que causan el SA

En 1997 las mutaciones del gen UBE3A, ubicado en el cromosoma 15, fueron identificadas como la causa de SA [11, 12]. Todos los mecanismos conocidos que causan el síndrome de Angelman interrumpen, inactivan o llevan a la ausencia de este gen en el cromosoma 15 materno. Hay varias “clases genéticas” o mecanismos que pueden alterar al UBE3A y de esa forma causar el SA [13, 14]. Dichos mecanismos se describen en la siguiente ilustración



Se ilustra un par del cromosoma 15 para cada mecanismo, así también como un par normal ilustrado a la izquierda con una región q12 normal. P = cromosoma derivado paterno, y M = derivado materno. El SA puede ser causado por una delección del cromosoma materno en la región 15q12 (donde reside el gen activo del UBE3A). El SA también puede ser causado por herencia de 2 cromosomas 15 del padre, un fenómeno denominado disomía uniparental (UPD)⁵. Otra causa, llamada defecto del centro de la impronta (ICD)⁶, ocurre cuando el cromosoma 15 heredado de la madre tiene la expresión paterna del gen o sea que la expresión UBE3A está silenciosa o anulada. El centro de la impronta (IC)⁷ está ubicado a cierta distancia del gen UBE3A pero puede aún así regularlo mediante un complejo mecanismo que es todavía motivo de intensas investigaciones. Finalmente, el SA puede ser causado por una mutación en el gen del UBE3A derivado del cromosoma 15 materno.

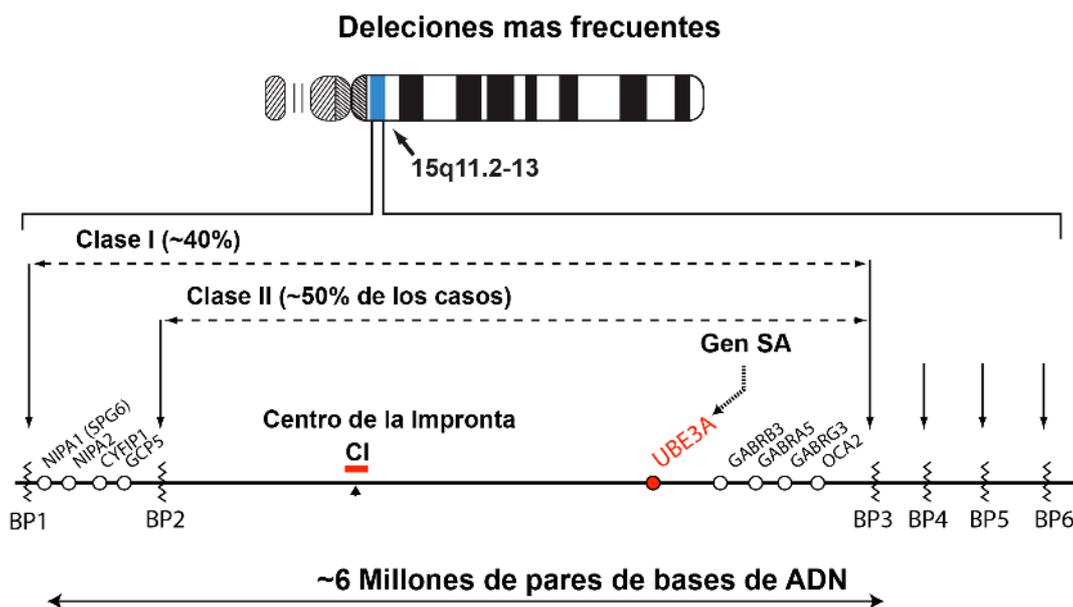
⁵ UPD: uniparental disomy - disomia uniparental

⁶ ICD: imprinting center defect - defecto del centro de la impronta

⁷ IC: imprinting center - centro de la impronta

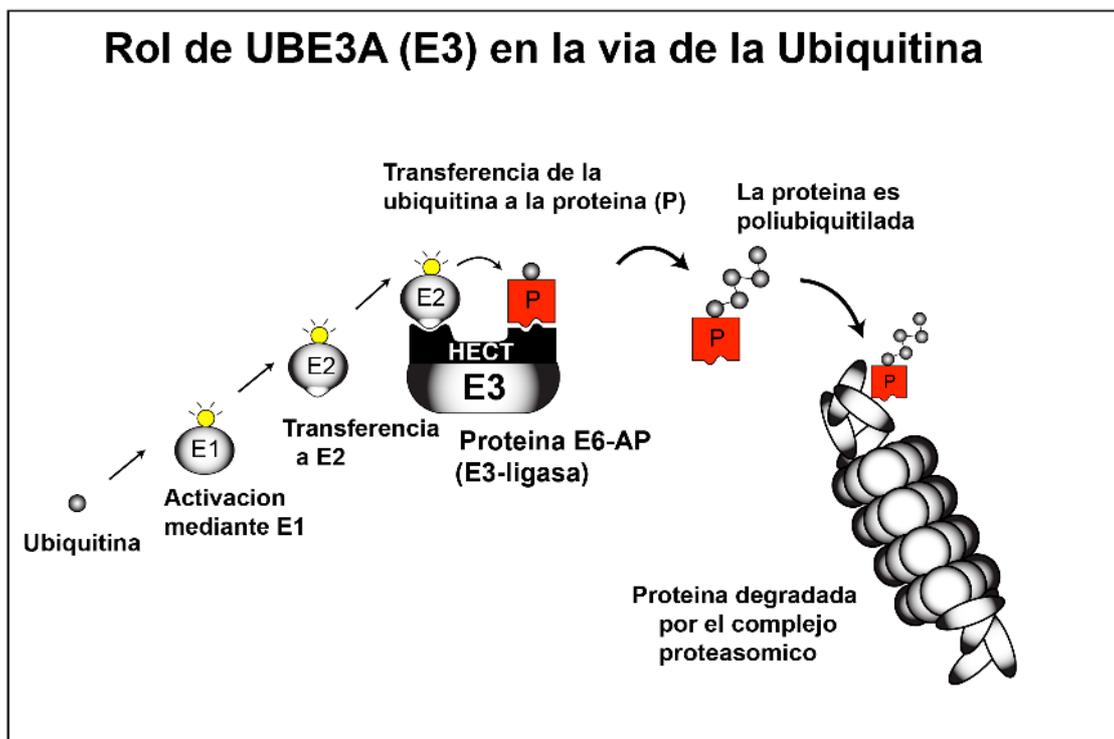
| Mecanismo | Frecuencia (%) |
|-------------------------------------|----------------|
| Delección | ~ 70 |
| UPD | 2 - 3 |
| Defectos del centro de impronta | 3 - 5 |
| Mutación o delección del UBE3A | 5 - 10 |
| Otros reacomodamientos cromosómicos | 1 - 2 |
| Desconocido | 10 -15 |

Esta tabla muestra la prevalencia de cada mecanismo genético y también indica que el 10-15% de personas con rasgos clínicos de SA tiene estudios clínicos normales. En este momento, no es claro si estos últimos tienen un diagnóstico correcto o si existen otros defectos genéticos que causen el SA y que todavía no hayan sido identificados. El mecanismo genético más frecuente que causa el SA es la delección del cromosoma 15q11.2-q13. El siguiente diagrama explica las deleciones en más detalle. La región típica de delección es realmente grande y se extiende hacia aproximadamente 6 millones de moléculas pares de bases de ADN. La mayoría de las deleciones se extiende desde el punto de ruptura 1 (BP1) hasta ya sea el punto de ruptura 2 (BP2) o el 3 (BP3), y estas se denominan deleciones de clase I ó II. Aproximadamente el 10% de las deleciones se extiende más allá de BP3, por ejemplo como sucede en el sitio punto de ruptura 4 (BP4). Los nuevos métodos de diagnóstico clínico, tales como la hibridación genómica comparada, pueden distinguir entre las deleciones I y II. En general los estudios diagnósticos FISH no pueden determinar estos aspectos.. Todas las deleciones eliminan el UBE3A del cromosoma materno. Las deleciones también eliminan otros genes adicionales, como se ilustra en el cuadro (por ejemplo genes receptores GABA) pero la delección de UBE3A causa, esencialmente, todos los problemas asociados con el SA.



UBE3A y la vía de la ubiquitina

El gen UBE3A produce la proteína UBE3A (también llamada E6-AP) y esta proteína es un componente importante de la ruta metabólica del proteasoma-ubiquitina (esquemática más abajo). Esta vía metabólica es extremadamente importante para todas las células, especialmente para las neuronas del cerebro. La vía permite a la ubiquitina, una proteína molecular, a adherirse a ciertas proteínas, causando así su degradación [15]. La ubiquitina es una pequeña proteína (76 aminoácidos de longitud) que se puede adherir a otras proteínas para iniciar la destrucción de las mismas). Como se muestra en el esquema, las proteínas E1 y E2 (en amarillo) activan y transfieren ubiquitina a la proteína E3. Hay muchos tipos diferentes de proteínas E3: la UBE3A es una de ellas. UBE3A puede adherir la ubiquitina a las proteínas pre-marcadas (en rojo). En la estructura del UBE3A el dominio HECT es muy importante, ya que se trata de un reservorio molecular que permite que la ubiquitina y la proteína pre-marcada se aproximen mucho, permitiendo el acoplamiento de la molécula activada de ubiquitina [16]. Se conocen algunas proteínas pre-marcadas o señaladas por el UBE3A pero no se sabe cuál es la que está ligada exactamente a la disfunción del cerebro en SA. El UBE3A también está estrechamente asociado a la función sináptica neuronal.



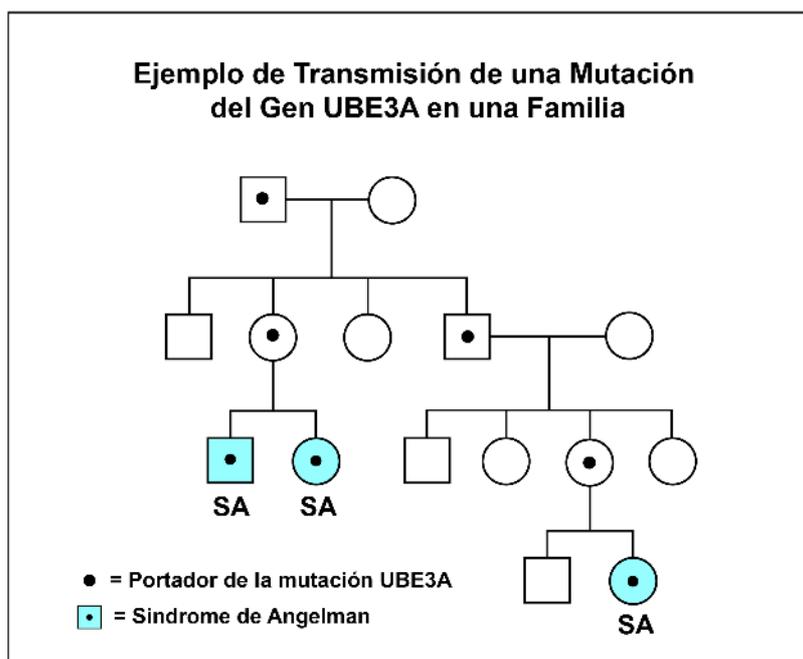
UBE3A e impronta genética

Se sabe que el UBE3A está improntado en las neuronas del cerebro [17]. Esto significa que el gen UBE3A derivado del cromosoma 15 paterno es casi inactivo en su totalidad, en muchas regiones del cerebro, mientras que el gen derivado del cromosoma 15

materno es normalmente activo. Las neuronas del cerebro son normales aún cuando ellas tengan solamente una copia activa del gen UBE3A. El hecho que las deleciones del cromosoma ocurren en los cromosomas 15 maternos, indica que el UBE3A está activo sólo en el cromosoma materno, de ahí que la deleción elimina la única copia activa del gen. Las alteraciones de los genes en los cromosomas 15 de origen paterno causan otras enfermedades del desarrollo como es el caso del Síndrome de Prader Willi (SPW). Este síndrome también involucra genes improntados que, aunque distintos, están ubicados cerca del UBE3A. El SA y SPW son prácticamente únicos porque casi todas las enfermedades genéticas no presentan estos tipos de efectos de impronta genética.

El término “herencia improntada” puede ser difícil de comprender. Para que un gen improntado sea normalmente heredado y activo, en el cromosoma parental correcto (es decir, como ocurre en personas normales), debe haber un mecanismo para poder revertir la expresión de los genes en ciertos momentos del desarrollo de los óvulos y el embrión. Por ejemplo, cuando un padre normal produce espermatozoides, sin importar si dicho espermatozoides termina teniendo el 15 materno o paterno, todo ese material genético debe ser “improntado” de modo que sus genes UBE3A serán silenciados. Lo opuesto ocurre en la madre normal, cuyos óvulos deben tener todos sus genes UBE3A activos. Los genes improntados son así capaces de hacer que las instrucciones de actividad sean borradas y re-improntadas.

El árbol genealógico ilustra cómo la herencia improntada puede causar repetición del SA aún en parientes con lazos relativamente lejanos. Cuando se hereda la mutación del UBE3A en una familia, las personas que heredan la mutación pueden tener el SA, pero otros pueden ser normales. Al heredar la mutación del UBE3A del padre (esquematizado como un cuadrado con círculo pequeño en la parte izquierda y superior del árbol genealógico) no tiene defectos detectables en sus hijos/as inmediatos, dado que él ha pasado un gen UBE3A silencioso e inactivo. No importa si este gen tiene una mutación por cuanto cada uno de sus niños heredaron también un cromosoma 15 normal (es decir, un gen UBE3A normal y activo) de su madre. Sin embargo, si su hija portadora de la mutación transmitiera esa misma mutación a algún niño/a, él o ella tendrán SA porque ese niño tendría también un UBE3A inactivo heredado de su padre, y ese es el motivo por el cual ahora no hay esencialmente ninguna actividad UBE3A presente. El mismo tipo de modelo de herencia puede verse en algunas familias con defectos en el Centro de la Impronta. Ver la página de Consejería Genética para mayor información.



Afortunadamente, muchas personas con SA habrán adquirido su condición a través de una mutación espontánea. Esta es la situación en casi todos los casos, los cuales resultan de una delección, y por eso no se observa la herencia improntada.

Mecanismos genéticos y severidad de los síntomas

En general, todos los mecanismos genéticos del SA conducen a un cuadro en cierta manera clínicamente uniforme con retraso mental de severo a profundo, comportamientos característicos, y serias limitaciones en el habla y el lenguaje. Sin embargo, hay algunas diferencias clínicas correlacionadas con el genotipo aunque hay una gran variabilidad dentro de cada grupo [18-24]. Estas correlaciones son resumidas a continuación.

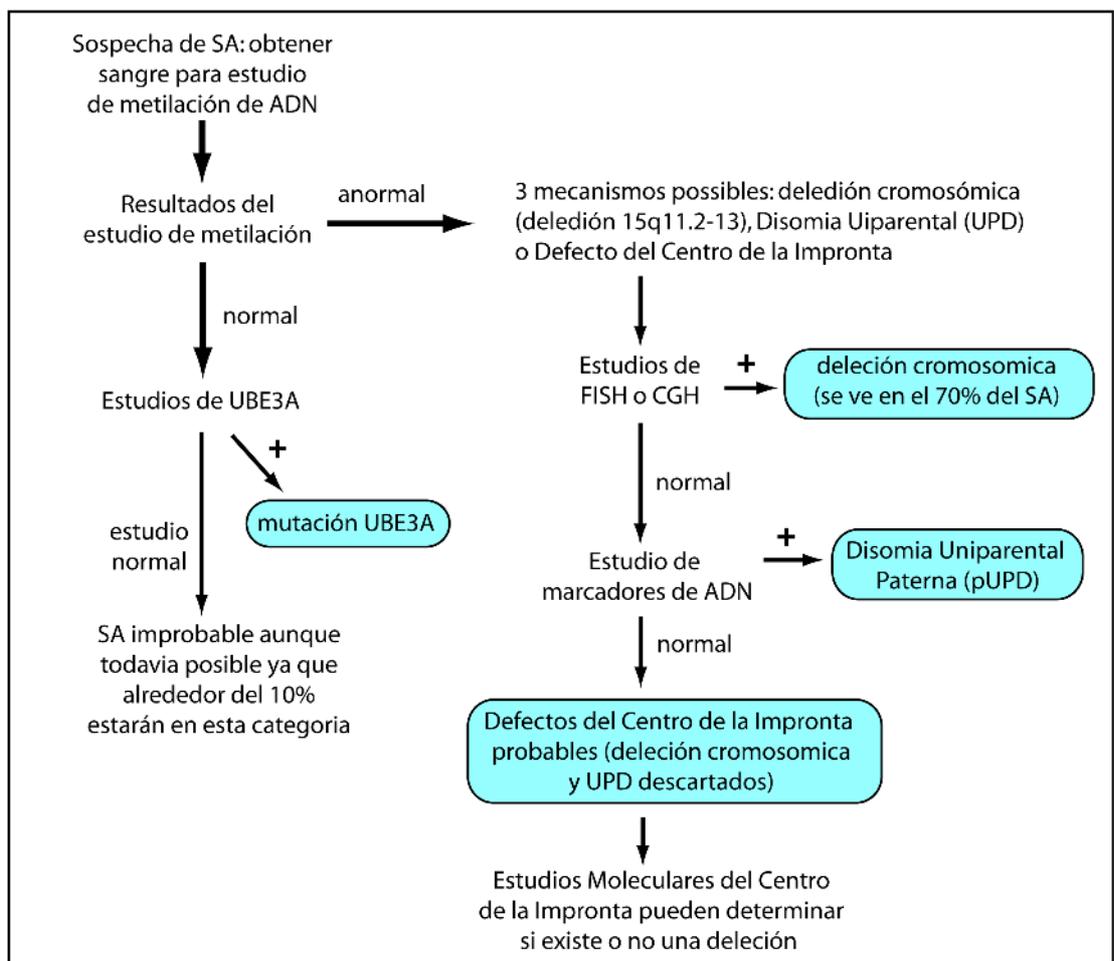
1. La delección es la más severamente afectada debido a la presencia de microcefalia, convulsiones, relativa hipo pigmentación, dificultades motoras: (p.ej.) ataxia, hipotonía muscular, dificultades de alimentación, retraso cognitivo y discapacidad en el habla.
2. Las personas con disomía uniparental (UPD) y defectos del centro de la impronta (IC) tienen mejor desarrollo físico (p.ej. la microcefalia es menos probable) y menos anomalías en los movimientos y en ataxia. También tienen menor prevalencia (pero no ausencia) de convulsiones.
3. El grupo IC tiende a tener los mayores conocimientos, lenguaje receptivo, y mayor habilidad en la motricidad fina y gruesa, comparados con los otros subtipos. Las habilidades más avanzadas del habla se producen en el grupo IC que es el mosaico para el defecto de la impronta que no tiene delección

(alrededor de 20% del grupo IC) [25]. Estos individuos pueden hablar hasta 50-60 palabras y hasta utilizar frases simples.

- 4 El grupo de mutación UBE3A es generalmente intermedio entre la delección y la clase del IC en términos de microcefalia, convulsiones, dificultades motrices y habilidad de lenguaje. Algunos con UBE3A pueden tener una relativa buena habilidad de conocimiento, buena motricidad fina y gruesa, debido, supuestamente, al efecto de su mutación (por ej., ubicación y tipo de cambio del ADN⁸ dentro del gen) lo cual ocasiona problemas clínicos no tan severos.

Pruebas para diagnóstico genético

Algoritmo Diagnóstico



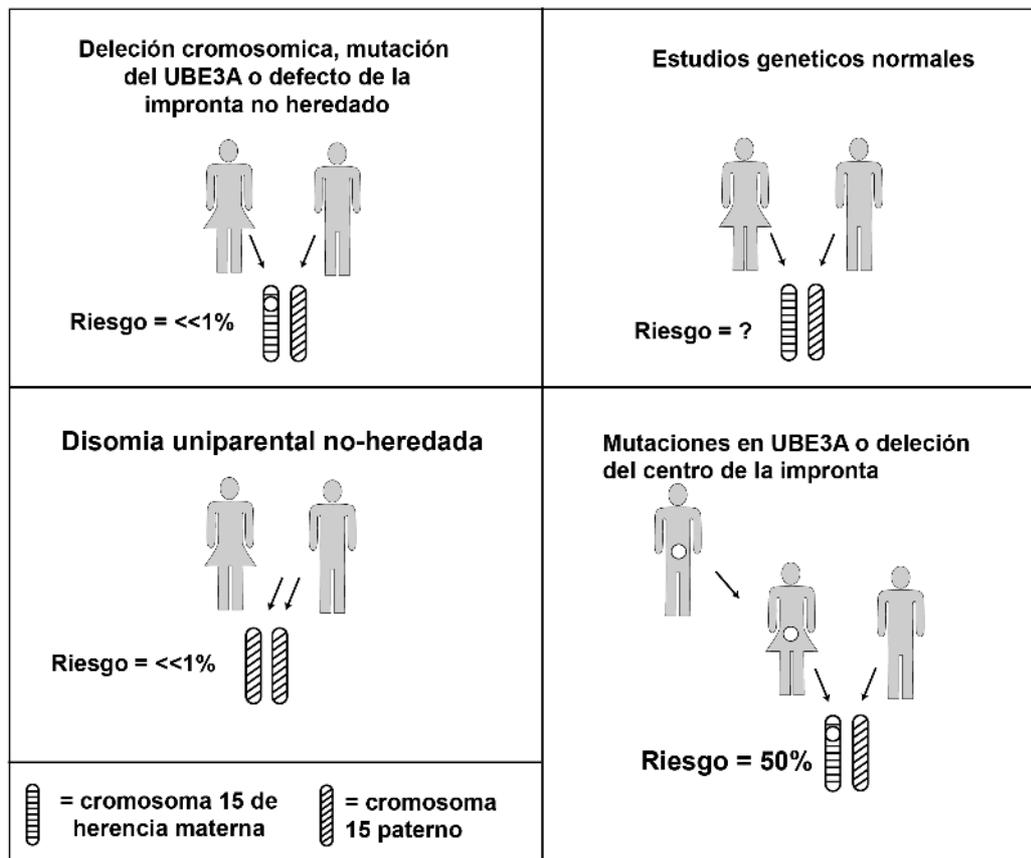
Las pruebas de laboratorio para el diagnóstico de SA pueden ser complejas. Un intento de evaluación en laboratorio en una persona cuyo diagnóstico de SA se sospecha (arriba)

⁸ ADN: ácido desoxiribonucleico

comienza con un análisis de metilación del ADN (ácido desoxiribonucleico) de la región del centro de la impronta del SA/SPW. El test de metilación es positivo en SA cuando uno de tres mecanismos está presente: la delección, disomía uniparental y defectos en el centro de la impronta. Si el test de metilación es positivo, se necesitan estudios adicionales para definir el mecanismo genético específico. En tal situación el siguiente paso es realizar un FISH⁹ (Hibridación Fluorescente In Situ), test de cromosomas para ver si la delección común 15q11.2-13 está presente; otros métodos pueden detectar esta delección, tales como la hibridación genómica comparada basada (CGH)¹⁰. Si el test de FISH es normal el siguiente paso es descartar la disomía uniparental (UPD) para el cual se necesita agregar el estudio molecular de la sangre de los padres. Aquellas personas con un SA positivo, un estudio de metilación de ADN que tienen un FISH normal, y estudios de disomía uniparental normales, se presume que tienen defectos de del centro de la impronta. Este puede ser luego estudiado para determinar si hay una delección de ADN que afecta el centro de la impronta. Si el test de metilación es negativo, los análisis de mutación del gen UBE3A pueden detectar una anomalía. Las pruebas moleculares para determinar la región de delecciones del IC están disponibles en un reducido número de laboratorios.

Consejos genéticos y riesgos de recurrencia

Riesgo de Recurrencia en el Síndrome de Angelman



⁹ **FISH:** Fluorescent in situ hybridization - hibridación fluorescente in situ

¹⁰ **CGH:** Comparative genomic hybridization - hibridación genómica comparada

Los siguientes aspectos deben ser considerados para comprender los riesgos genéticos del SA. Dadas las complejidades para evaluar los riesgos de recurrencia, se aconseja la consulta genética con un experto familiarizado en este síndrome [26-27].

1) Deleción del cromosoma 15

Más del 98% de los casos de deleción ocurren por un factor espontáneo y entonces no se heredan: para estas familias el riesgo de recurrencia es menor al 1%. Sin embargo, el 1-2% de las deleciones ocurren por una anomalía heredada del cromosoma materno 15, tal como una translocación cromosómica balanceada. Otro grupo reducido (p.ej. sólo unos pocos casos informados en los escritos) pueden tener SA debido a una muy pequeña deleción de herencia materna, que involucra un área muy chica alrededor del cromosoma incluyendo el gen UBE3A. Para estos casos, y dependiendo del tipo de anomalía presente, el riesgo de recurrencia materna aumenta. El estudio cromosómico de la madre, incluyendo FISH, puede ayudar a descartar las anomalías heredadas del cromosoma 15.

2) Disomía paterna uniparental (UPD)

Más del 99% de los casos (UPD) ocurre como un evento aparentemente espontáneo, no heredado. Si una persona tiene SA debido a UPD y tiene un cariotipo normal, se debe presentar un análisis cromosómico de la madre para descartar la rara posibilidad de que una translocación Robertsoniana o si un cromosoma marcador haya sido el factor causante (p.ej. vía generación de gameto materno que fue nulisómico para el cromosoma 15, con la subsecuente “corrección” poscigótica de la disomía paterna).

3) Defecto del Centro de Impronta

Existen dos tipos de defectos de IC: deleciones y no-deleciones. Los casos de no-deleción no aparentan ser heredados y tienen menos de <1% de riesgo de recurrencia. La mayoría de las deleciones del IC no son heredadas, pero una proporción importante de ellas lo es (p.ej. heredadas de la madre) y esto confiere un 50% de riesgo de recurrencia.

4) Mutaciones UBE3A

La mutación del gen UBE3A se puede producir ya sea espontáneamente (p.ej. no heredada y sin riesgos mayores de recurrencia) o puede ser heredada de la madre y tener un 50% de riesgo de recurrencia (ver punto 7 “Herencia improntada”).

5) Personas con SA con mecanismo desconocido (los 4 mecanismos previos han sido eliminados)

Para padres de hijos que tienen estudios genéticos aparentemente normales (sin

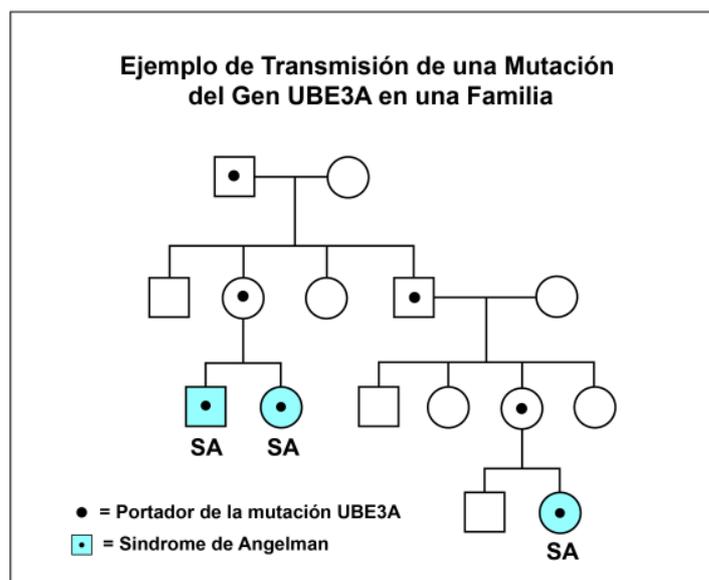
evidencia de delección, defecto de la impronta, UPD¹¹ o mutación de UBE3A) y cuyos hijos son diagnosticados sólo clínicamente, no se sabe cual es el riesgo de recurrencia. Existen probabilidades de un riesgo aumentado, pero quizás no exceda el 10%.

6) Mosaicismo en las células germinales

Este término se refiere a un fenómeno en el cual hay un defecto genético en las células gonadales (*ovario* en el caso de la madre) pero no en otras células del cuerpo. Este hecho puede conllevar erróneamente la determinación de riesgos porque un estudio genético de las células de la sangre de la madre, por ejemplo, será normal, cuando, de hecho haya un defecto genético en la línea germinal de las células de su ovario. Afortunadamente, el mosaicismo en las células gonadales es muy infrecuente. Sin embargo ha sido observado en el SA causado por el mecanismo de delecciones del cromosoma 15, delecciones del Centro de la Impronta y mutaciones del UBE3A.

7) Herencia improntada

Las mutaciones de UBE3A y delecciones del centro de la impronta pueden exhibir herencia improntada en el cual el padre portador puede pasar a sus niños este mismo defecto genético sin importar el sexo, sea niño o niña. Ese hijo/a podrá ser portador/a de SA. El diagrama a continuación ilustra la herencia improntada. Aquí el SA ha ocurrido después de que una madre portadora haya pasado el defecto al gen (p.ej. los dos familiares con SA destacados en la parte inferior izquierda de la progenie). Además, un primo distante en esta familia tenía también SA, debido a herencia improntada. En el diagrama las personas con círculos o cuadrados azules tienen SA, pero el resto de la familia es clínicamente normal. Los puntos negros representan portadores de la mutación SA que son asintomáticos y normales. Cuando se determina un mecanismo genético heredado en el SA, es necesario que todos los miembros de la familia se realicen estudios genéticos para así identificar a los portadores del defecto.



¹¹ UPD: uniparental disomy - Disomía paterna uniparental

HIPERACTIVIDAD

La hiperactividad es una conducta común en el SA y se la describe mejor como hipermotricidad. Esencialmente, todos los jóvenes y niños SA tienen algún componente de esta incrementada actividad motora, [28] y tanto niñas como niños parecen estar igualmente afectados. Los niños y los bebés parecen tener una actividad incesante, con sus manos constantemente en juguetes, en su boca, yendo de un objeto a otro. En casos extremos este movimiento constante puede ocasionar lastimaduras o raspaduras accidentales. Se ha notado también que aferrar fuertemente, pellizcar o morder, en niños más grandes, puede ser incentivado por la actividad hipermotórica. La modificación persistente y firme de la conducta ayuda a disminuir o eliminar estas conductas indeseables.

En los niños, el déficit de atención puede ser corto y la interacción social se altera porque el niño con SA puede no prestar atención a sugerencias faciales o sociales. En la niñez, sin embargo, la habilidad para prestar atención puede aumentar, a menudo debido a una evidente curiosidad. La atención puede entonces ser suficiente para comenzar a enseñarles lenguaje de los gestos y otras técnicas de comunicación. Las observaciones en jóvenes adultos sugieren que el estado de hipermotricidad disminuye con la edad. La mayoría de los niños con SA no reciben drogas para aplacar la hipermotricidad, aunque muchos podrían beneficiarse con el uso de las mismas. Generalmente no se aconseja el uso de la risperidona (Risperdal) pero puede ser muy útil en casos excepcionales. Hay tendencia al aumento de peso (con el uso de ciertos neurolépticos) y estas drogas se asocian también con mayor cantidad de efectos colaterales. Hasta ahora no hay pruebas clínicas formales que examinen la eficacia de los remedios estimulantes o neurolépticos para tratar la hiperactividad/impulsividad en el SA.

Risa y felicidad

No se sabe por qué la risa es tan común en el SA. Más recientemente, los avances en neuroimágenes han ayudado a los investigadores a develar que las regiones corticales y subcorticales del cerebro están asociadas con la risa en las personas normales. Específicamente, los resultados de estos estudios indican que las vías nerviosas para el proceso de la risa incluyen parte del lóbulo frontal del cerebro, relevante para los procesos cognitivos; el área motora suplementaria, importante para el movimiento y los núcleos accumbens, asociados con el placer. El área motora suplementaria está principalmente involucrada con los aspectos motrices del humor (la risa y la sonrisa).

Los recientes estudios hechos con neuroimágenes muestran que el incremento en la activación en esta área motora suplementaria está correlacionada con la risa [29-30] porque activa el área dorsal anterior del cíngulo. Ambas regiones reciben una inervación rica de dopamina del striatum ventral. Un estudio funcional reciente de neuroimágenes también mostró que las estructuras corticales involucradas con el humor y la risa incluyen: la unión temporo-occipital, la circunvolución frontal inferior/polo temporal y el área motora suplementaria del cíngulo dorsal, todas ellas en el hemisferio izquierdo [31]. El mismo estudio reveló que varias estructuras subcorticales, incluyendo las amígdalas, el cuerpo estriado ventral y núcleo accumbens, el área ventral tegmental, tálamo e hipotálamo están también relacionados con el humor y la risa. En resumen, los

resultados sugieren que el hemisferio izquierdo juega un rol preponderante en la vía nerviosa del humor, y que las estructuras subcorticales dopaminérgicas juegan un rol importante en el humor y la risa.

Los estudios del cerebro en el SA, usando resonancia magnética (MRI¹²) o tomografías axiales computadas (CAT scans¹³) no han mostrado defectos que sugieran la presencia de un sitio afectado para una anomalía que induzca la risa. Los recientes estudios de neuroimágenes en pacientes con delección positiva revelaron algunas anomalías en la vía nerviosa que propicia el proceso de la risa. Específicamente, en las personas con SA hay un volumen reducido en los núcleos accumbens, como así también en el globo pálido dentro del hemisferio izquierdo. Estas regiones están asociadas con mecanismos de reconocimiento del humor/risa, como así también con los aspectos motrices de la risa. Los resultados de los estudios de imágenes de tensor de difusión¹⁴ (DTI – diffusion tensor imaging) también revelan anomalías (densidad y cohesión reducida de las fibras nerviosas) dentro de la vía de la sustancia blanca en el sistema límbico en los pacientes con SA, como así también en las regiones prefrontales, y diferencias en las fibras que proyectan hacia y desde la cápsula interna que pueden estar involucradas en las dificultades para la regulación de la risa. Los resultados de los estudios de imágenes magnetizadas de transferencia revelan diferencias en el tálamo (fibras que se proyectan hacia/desde el tálamo) que también pueden ser responsables de algunas de estas dificultades [32]. Aunque hay un tipo de convulsión asociado con la risa, llamada epilepsia gelástica, esto no ocurre en SA. Generalmente, la risa en el SA parece ser un hecho motor expresivo, y son reacciones que responden a un estímulo, físico o mental, acompañadas de risas o gestos faciales risueños. Aunque los niños con SA experimentan una variedad de emociones, en ellos predomina una felicidad explícita.

La primera evidencia de este comportamiento puede ser el inicio de una sonrisa social temprana o persistente desde el 1 - 3 meses de vida. Sonreír parcial o permanentemente aparece pronto y parece representar una sonrisa refleja normal, pero el balbuceo y la comunicación verbal aparecen demoradas o reducidas. Más tarde, varios tipos de expresiones faciales o de comportamiento, caracterizan la personalidad del niño. Algunos ríen de forma paroxística o contagiosa y se producen “estallidos de risa” presentes en el 70% de los casos de acuerdo con un estudio realizado [28]. Frecuentemente el gesto de sonrisa y la disposición feliz son conductas predominantes en el SA. Excepcionalmente, la obvia disposición feliz es fugaz y predomina la irritabilidad y la hiperactividad en la conducta. El llanto, los gritos, las rabietas o breves sonidos guturales pueden entonces ser las conductas predominantes.

Deficiencia mental y pruebas de desarrollo

En SA la toma de un test de desarrollo es problemática debido a los déficits de atención, hiperactividad, falta del habla y del control motriz. En tales situaciones, los resultados de los tests entran invariablemente en el rango de retraso funcional de severo a profundo. Es posible, sin embargo, que las habilidades cognitivas en SA sean mayores de lo que indican los tests. No obstante, el retraso mental se halla consistentemente en

¹² MRI: magnetic resonance imaging – resonancia magnética

¹³ CAT scan – Tomografía Axial Computada

¹⁴ **DTI**: diffusion tensor imaging - imágenes de tensor de difusión

un rango funcionalmente severo y los tests formales psicométricos parecen indicar un techo límite para los logros del desarrollo y maduración en un rango de 24-30 meses [33-35]. En general, las personas con SA tienen ventajas relativas en los razonamientos no-verbales e interacciones sociales no-verbales.

A medida que aprendemos más acerca de las diferentes clases genéticas del SA, parece que los pacientes con el tipo común de delección del cromosoma 15 tienen un daño más severo en su desarrollo [21, 36]. Las personas mayores con SA han sido evaluadas en términos de su funcionamiento de adaptación y esta tabla, adaptada de Summers y Pittman, describe algunos aspectos de estos estudios [37].

| Estudios y detalles | Descubrimientos |
|--|--|
| Smith et al., 1996 [38] (Edad 3-34 todos casos de delección) | Adolescentes y adultos eran todos dependientes de asistencia para comer, ir al baño y vestirse |
| Moncla et al., 1999 [23] (Edad 15-36, comparación de casos con y sin delección) | La mayoría de los casos con delección eran dependientes de asistencia para vestirse. La mayoría de los casos sin delección no necesitaban asistencia para comer ni para vestirse. |
| Clayton-Smith, 2001 [39] (Adultos de 20 a 53 años que no estuvieron en instituciones, 82% de los casos con delección) Sandaram et al., 1997 [40] (Adultos de 24 a 36, todos en instituciones y con delección) | El 85% pudo cumplir con una consigna simple, como sería agarrar un utensilio El 50% ayudaban a desvestirse El 57% avisaba para ir al baño durante el día y el 11% también lo hacía de noche. Todos los casos eran dependientes para las actividades cotidianas. |

Muchos jóvenes adultos con SA aprenden a responder a ciertos comentarios personales e interacciones. Debido a su interés por la gente, ellos expresan un amplio repertorio de sentimientos, y establecen vínculos estrechos con los demás. Las personas con SA participan en actividades grupales, tareas del hogar, y en las ocupaciones y responsabilidades cotidianas. Al igual que las demás personas, ellos disfrutan mucho de las actividades recreativas tales como ver TV/películas, escuchar música, hacer actividades físicas, ir a la playa, y otros. Hay un amplio rango de posibilidades del desarrollo en el SA, es por eso que no todas las personas con SA adquieren las destrezas antes detalladas. Unos pocos tendrán más dificultades en términos de su retraso mental y la falta de atención: este parece ser el caso de aquellos con dificultades para controlar las convulsiones o una ataxia extrema y con problemas en los movimientos. Afortunadamente la mayoría de los niños con SA no tienen estos problemas severos, pero aún para los niños menos impedidos la falta de atención y la hiperactividad durante los primeros años a menudo pueden dar la impresión de que el único resultado posible es un impedimento funcional profundo. Sin embargo, con un hogar seguro, y un seguimiento consistente de su conducta, intervención y estimulación, el niño con SA comienza a superar estos problemas y progresa en su desarrollo.

Autismo y problemas relacionados

Algunas de las características asociadas con el SA, p.ej. aleteo de las manos, conductas estereotipadas, déficit de lenguaje expresivo, se superponen a ciertas características del autismo. En general, los clínicos debieran tener cuidado cuando examinan los síntomas del autismo dentro del SA ya algunos pacientes han sido diagnosticados erróneamente como que tenían autismo en lugar de SA [41] y aún cuando algunos pacientes que parecen autistas cuando son más jóvenes, puede que ya no exhiban estas características cuando posteriormente mejoran su cognición y la habilidad para hablar.

Existen, sin embargo, algunos estudios que examinan específicamente la frecuencia y la magnitud de las características del autismo en las personas con el SA. Mientras algunos investigadores demuestran la falta de características de autismo, o una muy baja incidencia del autismo en las personas con SA [42-43], otros estudios han demostrado que un porcentaje de ellos también reúnen elementos diagnósticos para el autismo [34, 35, 44]. Las personas con SA y autismo co-mórbido tienden a mostrar una mirada esquiva, menor actividad social, menos gestos no verbales, usan el cuerpo de otra persona como “medio” de comunicación “de” ellos, escasamente disfrutan de la interacción compartida, y tienen escasas vocalizaciones sociales dirigidas [34-44].

Considerando a través de estos estudios las diferencias en los hallazgos y las opiniones clínicas, es importante destacar que las diferencias en la selección de muestras, donde se incluye la diferencia entre la severidad de los síntomas autistas en el SA, los subtipos moleculares juegan un rol muy importante. Específicamente, los estudios recientes demostraron que son las personas con SA con delección positiva quienes exhiben mayores síntomas severos relacionadas con el autismo. A su vez, dentro del grupo con delección positiva, en su mayoría son los niños con las delecciones de mayor tamaño (delecciones de clase 1) [45-46]. Los hallazgos más recientes indican que estas diferencias en los síntomas del autismo entre los subgrupos de delección no tienen relación con las diferencias en cognición (es decir., aquellos niños con mayor severidad en sus síntomas de autismo no necesariamente tenían un menor funcionamiento cognitivo).

Resumiendo, los estudios tienden a indicar que la severidad de los síntomas del autismo en SA afecta solo a una pequeña proporción de pacientes SA, y se asocia con el tamaño de la delección y así como con un fenotipo de comportamiento retirado con una escasa conexión a nivel social. Hay cuatro genes ausentes en la delección de Clase 1 y presentes en la delección de Clase II, (NIPA1, NIPA 2, CYFIP1 y GCP5) (ver diagrama en la sección Mecanismos genéticos que causan SA), uno o más de los cuales puede tener un papel en el desarrollo de las habilidades de socialización y síntomas relacionados con el autismo. Para el pequeño porcentaje de pacientes con SA que muestran más características de co-morbilidad con autismo, las terapias específicas que se aplican tales como “el análisis de comportamiento aplicado”¹⁵ (applied behavioral analysis – ABA) son muy útiles.

Las conductas repetitivas (tales como usar objetos o juguetes en forma no apropiada), intereses sensoriales (lamer objetos, llevar objetos a la boca, oler objetos) y movimientos motores estereotipados (hamacarse, aleteo de manos) son comunes a todas las personas con SA y no se diferencian de aquellos que también tienen co-morbilidad con autismo [34, 44, 47]. De hecho, algunos individuos con SA exhiben

¹⁵ **ABA**: applied behavioral analysis - análisis de comportamiento aplicado

algunas compulsiones rituales, p.ej. guardar, esconder objetos, alimentos, gustos pasajeros por algunas comidas, intereses repetitivos/jugar con objetos no usuales [48]. Estos comportamientos se notan, principalmente en los mayores y/o personas con SA con un funcionamiento cognitivo más alto y parecen superponerse con conductas asociadas al síndrome Prader-Willi. El grado hasta donde estas conductas asociadas prevalecen a través de las diferentes subclases de personas con SA, no ha sido investigado aún. Hasta este momento, el grado en el cual estas conductas pueden responder al tratamiento farmacológico tampoco han sido investigadas en estudios clínicos.

Habla y lenguaje

Algunos niños con SA parecen tener suficiente comprensión como para poder hablar, pero aún en aquellos con un funcionamiento cognitivo más elevado, el habla no se materializa. Clayton Smith [49] informó que unas pocas personas con SA decían 1-3 palabras en una encuesta realizada en 47 individuos. Buntinx y colaboradores [28] informaron que el 39% hablaba hasta 4 palabras, pero no se explicó si las mismas eran utilizadas sabiendo el significado. Los niños con SA causado por UPD pueden tener mayores habilidades verbales y cognitivas, a menudo usan 10-20 palabras, aunque su pronunciación sea dificultosa [18]. Finalmente, ahora está claro que alguien con SA, con un defecto de la impronta en mosaico puede utilizar muchas palabras (hasta 50 a 60) y algunos también pueden formar frases simples [25].

El problema del habla en SA tiene una evolución característica. Los bebés y los niños pequeños gritan menos, tienen menor balbuceo. A veces una sola palabra, tal como “mamá” puede aparecer alrededor de los 10-18 meses, pero se usa con poca frecuencia e indiscriminadamente, sin ningún sentido simbólico. A los 2-3 años es claro que el habla está retrasada y quizás sea poco evidente la escasez de la comunicación verbal. Los gritos y otras expresiones vocales también se pueden reducir. A los 3 años, los niños SA con desarrollo más avanzado inician un tipo de lenguaje no verbal junto con gestos para compensar los déficits de lenguaje expresivo. Algunos niños señalan partes de su cuerpo y también pueden indicar algunas de sus necesidades mediante el uso de gestos simples, al mismo tiempo que obedecen mejor y comprenden órdenes. Otros, especialmente aquellos con severas convulsiones o extrema hiperactividad, no pueden estar lo suficientemente atentos como para lograr las primeras etapas de comunicación, tales como establecer un sostenido contacto visual. Las habilidades del lenguaje no-verbal de los niños con SA varían en forma marcada; los niños más avanzados son capaces de aprender algunos signos de lenguaje y a usar tableros de comunicación con dibujos. Se aconseja referirse a la sección de “Comunicación” para tener más detalles acerca de las habilidades en el lenguaje y la comunicación junto con las herramientas terapéuticas para los niños con SA.

Comunicación

Todos los niños SA se comunican, unos en forma más efectiva que otros [50-51]. Los intentos de comunicación ocurren frecuentemente, dependiendo, por sobre todo, del interés individual de interactuar socialmente con los demás. Cuando no pueden comunicarse efectivamente, los niños pueden recurrir a conductas problemáticas, como

tirarse del pelo, empujar, golpear y morder para expresar sus necesidades, deseos y sentimientos. Es importante reconocer la amplia variedad de estas conductas e intentos de comunicación que ocurren cuando las personas no pueden acceder a otras formas más convencionales y socialmente apropiadas para expresarse [52]. Podemos esperar que esos comportamientos desaparezcan o disminuyan una vez que las personas con SA aprendan medios alternativos para expresar sus intenciones tales como mediante el uso de gestos, y otras formas de Comunicación Aumentativa y Alternativa (AAC)¹⁶. Los niños ya no necesitarían gritar si mediante la activación de un mensaje en un dispositivo de comunicación logran el mismo resultado más eficientemente y con menos esfuerzo (p.ej., llamar la atención de su maestra). Los problemas de conducta reflejan a menudo otras incapacidades tales como brindarle a los niños métodos de comunicación efectivos y apropiados, más que las intrínsecas limitaciones de los niños.

Aún así, todas las personas con SA hasta cierto punto muestran dificultades de comunicación. Los problemas en esta área tienen alcance en la mayoría de los aspectos de la educación y de la vida diaria, y por eso deberían ser el foco de todos los programas de instrucción. Las habilidades comunicativas son críticas para que los niños accedan a la educación general y a una currícula de educación especial y poder participar activamente durante todo el día, ya sea en relación con la educación física, la lectura, la escritura (p.ej. con dibujos lineales), el arte, la música, la comida o la ciencia. Todos estos acontecimientos tienen sus correspondientes demandas de comunicación que deben ser cumplidas para que los alumnos puedan participar en su totalidad. Por ese motivo, es esencial que los especialistas del habla y el lenguaje estén disponibles para ayudar a los otros maestros a resolver problemas de estrategias de comunicación de los niños que puedan ser incorporados durante todo el día.

Los desafíos de la comunicación son especialmente evidentes en aquellos con deleciones en el cromosoma 15. Aquellos ligados a otros mecanismos genéticos, tales como UPD e IC, habitualmente exhiben mayores habilidades de comunicación tanto expresivas como receptoras, y por lo tanto tienen un pronóstico más favorable respecto del desarrollo de comunicación y lenguaje [53]. Independientemente del mecanismo genético subyacente, los niños con SA son a menudo incapaces de adquirir y usar el lenguaje como medio primario de comunicación. Sin embargo, las intervenciones, que incluyen esfuerzos para mejorar el lenguaje, pueden ser apropiadas en algunos casos, particularmente para personas con otros mecanismos genéticos que no sean las deleciones ya que algunos de estos niños pueden adquirir una básica cantidad de palabras y hasta frases [52-53]. Los programas orales motores con otras poblaciones han rendido resultados marginales en cuanto a las mejoras en el lenguaje. Actualmente, no hay estudios documentando la eficacia del entrenamiento oral motor en niños SA.

Considerando los pronósticos insuficientes respecto del habla, las personas con SA necesitan otros medios para expresarse. Los sistemas AAC pueden incluir métodos tanto sin ayuda (gestos y señas) y con ayuda (tableros de comunicaciones y varios dispositivos que generan palabras (Speech Generating Devices - SGDs)¹⁷, métodos que en conjunto constituyen un sistema multimodal de comunicación. No todos los sistemas son útiles para todas las personas con SA: los que son ideales para unos pueden ser de uso limitado para otros.

¹⁶ AAC: Alternative and augmentative communication - Comunicación Aumentativa y Alternativa

¹⁷ SGD: Speech generating devices – dispositivos para la generación del habla

Los niños con SA habitualmente eligen sus propios gestos como sus métodos de comunicación preferidos [50]. La mayoría de estos comportamientos, sobre todo al comienzo de su desarrollo, consisten en “gestos de contacto” que dependen del contacto físico con personas y objetos para poder ser transmitidos. Los ejemplos incluyen llevar a un familiar de la mano hacia un objeto deseado que no está a su alcance, o arrojar lejos objetos no deseados que se les ofrecen. Otros gestos van apareciendo más tarde, y representan medios más abstractos de comunicación. Incluyen extender sus manos y sus brazos para indicar que quieren que los levanten, señalando un objeto que desean y no está a su alcance. La gran mayoría de las personas con SA tienen una cantidad de gestos naturales que pueden usar funcionalmente, especialmente cuando están en la presencia de personas que le son familiares. Estos gestos naturales pueden ser modificados para enfatizar su significado y usar un efectivo sistema de Gestos Naturales Aumentados (ENGs: del Ingles, Enhanced Natural Gestures)¹⁸ [51].

Ante la tendencia natural a usar gestos, las intervenciones comunicativas a menudo dependen de enseñar a las personas a usar el lenguaje de señas, mientras pueden adquirir en cualquier parte desde unos pocos y hasta más de 100 señas, supeditado por supuesto al mecanismo genético subyacente; por ejemplo aquellas personas con dificultades en la motricidad pueden ser el motivo de que ellos modifiquen y/o trastoken los señas a utilizar. Esto plantea dificultades a los demás para poder entenderlos, particularmente si no son personas familiarizadas con ellos. Aquellos que tienen conocimientos del lenguaje de señas, pero no las versiones de algunos de los signos creados por las personas con SA, pueden encontrar dificultades cuando interactúan con ellos. Por esa razón, los ENGs que son por definición comprensibles para las personas cercanas así como para los no familiarizados con la persona, son a menudo métodos preferidos de comunicación [5].

La mayoría de las personas con SA complementan sus gestos/señas con uno o más tipos de ayuda comunicativa [50]. Pueden usar sistemas de variada complejidad que van desde tocar un objeto preferido para hacer un pedido; seleccionar una de ocho fotografías para pedir una actividad, o usando un sistema sofisticado de comunicación, con cincuenta o más figuras, fotografías, dibujos lineales, palabras y/o símbolos para lograr muchas de sus necesidades de comunicación cotidiana. Hay innumerables dispositivos de comunicación disponibles: la identificación del sistema “adecuado” para una persona requiere una evaluación comprensiva de Comunicación Aumentativa y Alternativa (AAC) y debe de ser realizada por profesionales capacitados. Por eso es esencial identificar las habilidades propias inmediatas y a largo plazo de cada individuo con SA de acuerdo con lo que esta disponible para su implementación efectiva, usando un procedimiento conocido como correspondencia de elementos.

Como se indicó anteriormente, la mayoría de los niños con SA, especialmente aquellos con delección, no adquieren el habla funcional. Muchos padres informan que sus niños dicen “mamá” y “más” en forma temprana, pero, posteriormente, dichas palabras no se pronuncian más. Ciertas dificultades en la adquisición de lenguaje surgen de una combinación de factores que incluyen problemas motrices tales como problemas motores, el tono muscular disminuido, anomalías estructurales tales como lengua sobresaliente; discapacidad intelectual y posible apraxia. Los esfuerzos para enseñar a hablar a niños con delecciones tienen en la mayoría

¹⁸ ENG: Enhanced natural gestures - gestos naturales aumentados

de los casos, escasos resultados. Otros pacientes que resultan de otros mecanismos genéticos, muestran mejores resultados pero también con un pronóstico reservado. Aunque todavía no se han realizado tales investigaciones en personas con el SA, aquellas realizadas en otros grupos de pacientes han determinado que el AAC no impide el desarrollo del habla. Por el contrario, la introducción del AAC ha fomentado el habla a partir de su implementación. Es sumamente importante introducir la instrucción AAC tan pronto como sea posible, en conjunto con otras intervenciones tempranas.

Hubo informes acerca de personas con SA que han demostrado una mayor habilidad en la comprensión del lenguaje pero no en emitirlo [50, 54]. Por ejemplo muchas personas pueden comprender órdenes y frases simples, aunque ellos no pueden expresarlo. Sin embargo, aparecen opiniones encontradas en la literatura, entre algunos investigadores que no notan diferencias consistentes en la producción vs. la comprensión del lenguaje en personas con SA [55]. Los análisis del lenguaje expresivo han demostrado que personas con SA usan a menudo el lenguaje para mandar p.ej., a pedir un objeto determinado, en actividades y/o en rechazo de las cosas que no desean. Aquellas situaciones en las que se requiere el uso del tacto, (p.ej. poner etiquetas, o describir), como hacer eco (imitación) son infrecuentes [33]. La dificultad en la imitación sugiere la necesidad de proceder con cautela cuando nos basamos en estos métodos para enseñar comunicación y otras habilidades relacionadas.

Mientras que todas las personas con SA tienen dificultades de comunicación, la severidad de este problema varía mucho entre aquellos con el mismo o con diferentes mecanismos genéticos. Por eso es esencial mantener grandes expectativas y dar a cada uno de los individuos afectados todas las oportunidades posibles para poder comunicarse. Las habilidades en la comunicación pueden maximizarse al ocuparse en forma temprana y continua, con la inclusión de aquellas implementadas por expertos en AAC. Las intervenciones deben estar dirigidas a permitir una comunicación más efectiva en sus lugares habituales con un rango de colaboradores diverso y amplio. La habilidad del niño para comunicarse con sus terapeutas de lenguaje (fonoaudiólogos) en el consultorio de terapia tiene poca importancia comparada con la habilidad del niño para demostrar esa misma habilidad con sus maestros y compañeros en el aula, patio de juegos y en otros sitios.

Las tareas de comunicación se implementan mejor por medio de una combinación de terapia directa y consulta. La terapia directa debería acompañarse siempre con sondeos sistemáticos diseñados para verificar si las habilidades observadas en terapia se están generalizando también hacia otros ambientes. Por ejemplo, un terapeuta del lenguaje (SLP)¹⁹ puede desear trabajar tomándose turnos. Además del tiempo directo usado con el niño, el fonoaudiólogo puede pedirle al docente auxiliar o ayudante que monitoree y recoja información con respecto a este tema de tomar turnos, cuando tenga oportunidades y motivos razones para usar los turnos en situaciones reales. Por ejemplo, ¿espera el niño su turno para ir al pizarrón? ¿aguarda su turno cuando se están pasando objetos de uno al siguiente durante el rato en círculo? ¿Espera su turno cuando están en fila para entrar al comedor? Similarmente el SLP podría enseñarle a rechazar objetos empujándolos suavemente. El SLP podría colaborar con el auxiliar y otros a identificar razones y oportunidades para que el alumno emplee estos aprendizajes de manera natural y controlar si el alumno está realmente haciéndolo. Por

¹⁹ **SLP:** speech-language pathologist - terapeuta del lenguaje

ejemplo, en clase de Arte un alumno podría tratar de alcanzar o mirar a varios lápices que están fuera de su alcance. Se le podría pedir a propósito a un compañero que le alcance otro color, dando oportunidad al primero a que lo rechace e insista en el pedido inicial (Es recomendable leer la sección “Educación” para ver ejemplos adicionales y referencias, de cómo la comunicación y otras habilidades conexas pueden ser integradas a la currícula y a lo largo del todo el tiempo que transcurre en el colegio).

Resumiendo, es fundamental que el SLP, los padres, maestras, compañeros, empleados y otros colabores maximicen las habilidades individuales para comunicarse funcionalmente y así participar activamente en sus entornos. Los niños necesitan múltiples medios de comunicación y conocimiento de cuándo usar un método vs. otro dependiendo de situaciones particulares. Los maestros deben comprender que enseñar comunicación no debe estar reservada a las salas de terapia, sino que deben ser puestos en marcha durante todo el día. Los temas como membresía, participación, inclusión, deben ser constantes en todos los intentos por promover habilidades comunicativas. Es a través de la comunicación que los niños establecerán y mantendrán amistades y redes de apoyo que estarán a su disposición todas sus vidas.

Alteraciones del sueño

Tanto los informes de los padres así como estudios recientes indican que la necesidad de dormir está disminuida y que los ciclos anormales de dormir/despertar son comunes en el SA [47, 56, 57]. Un niño SA con esos ciclos anormales se benefició con un programa de tratamiento de conducta [58]. La administración de una dosis baja de melatonina una hora antes del momento de ir a la cama ha ayudado a algunos niños, pero no debe ser administrado en mitad de la noche si el niño se despierta [59]. El uso de sedativos, como el hidrato de cloral o la difenidramina (Benadryl) puede ser útil si el despertar y la falta de sueño alteran el ámbito familiar. Algunas familias construyen dormitorios seguros, con espacios/camas cerrados para solucionar los desvelos nocturnos. También hay bebés y niños SA que aparentemente duermen bastante bien y no necesitan ninguna medicación.

Sexualidad

Durante la adolescencia, la pubertad puede demorarse de 1-3 años, pero la maduración sexual ocurre con desarrollo normal de características sexuales secundarias. Las niñas SA post-púberes son fértiles y se han informado casos de embarazos [60].

Los temas relacionados al desarrollo sexual en personas normales tienen un peso importante al igual que en aquellos con SA. El manejo de la sexualidad en el SA es reconocer el desarrollo sexual que se va a producir en una forma fisiológica normal, tanto para jóvenes varones y mujeres. Por esa razón los temas del abuso sexual, comportamientos normales de masturbación, cuestiones de anticoncepción, y acceso al cuidado ginecológicos son algunos de los temas de importancia.

La educación sexual es problemática, pero importante para los niños SA. Los temas educacionales deben enfatizar las partes del cuerpo, y las partes privadas y públicas. Las diferencias entre los niños y las niñas, temas acerca de cómo se hacen los bebés, que

comprendan las conductas sociales aceptables y tanto la continua insistencia como las indicaciones respecto de los límites de las relaciones. Las personas con problemas de desarrollo están en un alto riesgo de ataque y abuso sexual, y los padres deben estar siempre alertas y focalizar su atención en cuanto a la prevención. El tema de los límites son particularmente difíciles en algunas personas con SA por su personalidad expansiva y su costumbre de abrazar o de otra manera, querer estar cerca de los otros.

Dado que se sabe que las convulsiones pueden ser afectadas por los períodos menstruales, algunas personas pueden requerir un ajuste en la medicación de las convulsiones.

Proveer medicación anticonceptiva puede ser importante en algunas situaciones. Para las mujeres, los métodos anticonceptivos son los que se utilizan en la población normal y puede incluir anticonceptivos orales o inyección de progesterona solamente (Depo-Provera) aplicada una vez cada tres meses así como otros métodos. Realmente no se ha reportado de que un varón con SA haya concebido un hijo aunque eso es posible del punto de vista teórico.

El cuidado ginecológico es aconsejable alrededor de los 21 años, incluyendo un estudio de mamas y examen de pelvis. Si éste no fuera posible, puede ser indicado utilizar ultrasonido para el examen pélvico. La higiene menstrual es un problema y la educación debería enfatizar la identificación de las partes del cuerpo, hábitos de higiene, como el lavado de manos y por supuesto, debe ser hecho del modo más básico posible considerando las dificultades cognitivas de quienes tienen SA

Convulsiones

La información indica que más del 90% de las personas con SA tienen convulsiones, pero esto puede estar sobreestimado, ya que las comunicaciones médicas tienden a basarse en los casos más severos. Menos del 25% comienzan sus convulsiones antes de los 12 meses. La mayoría tiene una convulsión antes de los 3 años, pero no es infrecuente que ocurran en niños más grandes, o en adolescentes. Las convulsiones pueden ser de distintos tipos (p.ej., movimientos violentos incluyendo sacudidas de todos los miembros, episodios de ausencia que consiste en breves períodos con pérdida del conocimiento) y pueden requerir medicación anticonvulsiva. Las convulsiones pueden ser difíciles de reconocer o de distinguir de los movimientos hiperquinéticos y temblorosos usuales en estos niños, sumados a sus déficits de atención. El EEG tradicional es a menudo más anormal que lo esperado por el aspecto clínico y a veces puede sugerir convulsiones cuando en realidad no hay ninguna a nivel clínico [36, 61, 62].

No hay un acuerdo respecto de la medicación óptima para las convulsiones, aunque el ácido valproico (Depakote), topiramato (Topamax), lamotrigina (Lamictal), levetiracetam (Keppra), y clonazepan (Klonopin) son los más comúnmente utilizados en Norte América. Carbamazepina (Tegretol) etosuximida (Zarontin), Fenitoina (Dilantin), fenobarbital y ACTH son comúnmente menos utilizados. Vigabatrina (Sabril) es un inhibidor del metabolismo GABA que no debiera ser usado [63]. Se prefiere utilizar una sola medicación, aunque son comunes las recidivas de las convulsiones en forma súbita. Algunos niños con convulsiones incontrolables han sido

puestos a una dieta quetogénica y esta puede ser a veces muy útil. Los niños con SA tienen el riesgo de ser sobre tratados con medicaciones sin necesitarlas dados sus movimientos anormales o déficits de atención, que pueden ser tomados erróneamente como convulsiones y porque también las anomalías en los EEG pueden persistir aún cuando las convulsiones han sido controladas a nivel clínico.

La estructura del sistema nervioso central

En general, se estima que las personas con SA tienen estudios por imagen normales, aunque a veces se han registrado anomalías ocasionales, los cuales son considerados hallazgos coincidentales. El cambio más común del MRI o el CT, cuando alguno se detecta, es una leve atrofia cortical (p. ej, una pequeña disminución en el espesor de la corteza del cerebro) y/o una leve disminución en la mielinización (p.ej. las partes más centrales del cerebro parecen tener una disminución de la materia blanca) [64-65]. Se han dado a conocer varios estudios microscópicos y químicos acerca del cerebro en el SA, pero los hallazgos no han sido específicos ni la cantidad de casos ha sido la suficiente como para poder establecer conclusiones de importancia.

Un reciente estudio que utilizó técnicas avanzadas de neuroimágenes como los estudios de imágenes de tensor de difusión DTI²⁰, resonancia magnética cuantitativa (MRI)²¹ y tasa de transferencia de magnetización - MTR²², reveló anomalías en personas con SA con delección positiva [32-66]. Los estudios de DTI revelaron diferencias importantes entre pacientes con SA y los controles, en especial en los tractos de materia blanca que involucran las áreas frontal, temporal, parietal y de la región límbica. Aquellos con SA tienen reducida la densidad de las fibras de la materia blanca así como la coherencia en estas regiones respectivamente. Los resultados con el MTR que miden la integridad de la materia blanca, mostraron diferencias entre personas con SA y los controles en las regiones del globo pálido, el tálamo, la materia blanca frontal, y las regiones temporales izquierdas. Las diferencias en estas regiones parecen estar correlacionadas con el lenguaje, la cognición, el aspecto motor, y las dificultades de conducta asociadas con el SA. El estudio cuantitativo del MRI, después de ajustar las cifras el tamaño total del cerebro, demostró que las personas con SA presentan una reducción del volumen de materia blanca en el cerebelo, cerebro, hipocampo, núcleos accumbens, caudado y cuerpo calloso. Había también un adelgazamiento cortical casi imperceptible en la materia gris en las regiones temporales, frontales y occipitales, especialmente en el hemisferio izquierdo. Estas regiones están asociadas con una mayor circunvalación cerebral. Estos hallazgos pueden estar correlacionados con las anomalías clínicas y de conducta (p.ej. el reducido volumen del hipocampo se traduce en menores habilidades cognitivas y de memoria, el menor tamaño del cerebelo resulta en conductas estereotipadas, y la reducción en la densidad de las fibras nerviosas y coherencia en el sistema límbico se asocian a impedimentos en la comunicación social y el juego).

Estos hallazgos demuestran que los pacientes con SA y delección positiva exhiben cambios microestructurales en tramos de las fibras de la materia blanca que afectan el

²⁰ **DTI:** difusión tensor imaging - imágenes de tensor de difusión

²¹ **MRI:** magnetic resonance imaging - resonancia magnética cuantitativa

²² **MTR:** magnetization transfer ratio - tasa de transferencia de magnetización

desarrollo y las conexiones por así decir, así como las conexiones axónicas que unen las distintas regiones del cerebro afectadas. Ellos también exhiben un volumen reducido en regiones del cerebro que parecen contribuir al fenotipo clínico observado. No se ha determinado si estas anomalías están presentes en otros subtipos moleculares en el SA, pero parece razonable que así sea.

Problemas gastrointestinales y oro-motores

Los problemas de alimentación son frecuentes pero generalmente no son severos, y habitualmente se manifiestan como dificultad para succionar o tragar [67-69]. Los movimientos de la lengua pueden ser desordenados con una mezcla de lengua saliente y una falta de coordinación oromotora generalizada. Iniciar la succión puede ser un problema así como alimentarse con la leche materna. El uso de biberones puede facilitar la función. Escupir con frecuencia puede ser interpretado como intolerancia a los alimentos, o a reflujo gastroesofágico. Las dificultades en la alimentación a menudo se presentan al médico como problemas en el aumento de peso o como una falla en el crecimiento. Rara vez el reflujo gastroesofágico puede requerir cirugía.

Los niños con SA suelen llevarse todo a la boca. Cuando son bebés, se chupan las manos (y a veces los pies) en forma frecuente. Más tarde el método exploratorio más común en el juego es la manipulación oral y la masticación. La lengua parece de tamaño y forma normal, aunque en el 30%-50% la lengua es protuberante que es un rasgo característico en el SA. Algunos niños tienen su lengua sobresaliente y babea constantemente, mientras otros proyectan su lengua afuera cuando se ríen. Algunos niños con SA que sacan su lengua no tienen problemas eventualmente hacia el final de su infancia (ya que muchos parecen mejorar después de recibir terapias oromotoras). Para algunos niños con SA el hábito de sacar su lengua durante toda su infancia puede persistir en la adultez. El babeo es frecuentemente un problema persistente que a menudo requiere el uso de baberos. El uso de medicaciones, tales como la escopolamina para secar las secreciones no brindan un resultado efectivo a largo plazo. Son posibles algunos procedimientos quirúrgicos para mejorar el babeo [70], pero evidentemente poco utilizados en el SA.

La marcha y las alteraciones en los movimientos

Los movimientos hiperquinéticos del tronco y las extremidades han sido observados en la primera infancia [69] y el temblor o temblequeo se puede presentar en los primeros seis meses de vida. Los movimientos voluntarios son a menudo irregulares, los cuales oscilan entre movimientos levemente nerviosos a movimientos mal coordinados, torpes, que impiden el caminar, el alimentarse, así como el tratar de alcanzar objetos. Las pautas de motricidad gruesa están demoradas; el sentarse ocurre después de los 12 meses y el caminar a menudo se logra entre los 3-5 años [28, 67].

En la primera niñez, los niños con impedimentos leves pueden caminar casi en forma normal. En algunos casos el caminar se hace apoyado en la punta de los pies, o con un

andar equivoco. Esto puede venir acompañado por una tendencia a inclinarse o tirarse hacia adelante. Esta tendencia se acentúa generalmente cuando corren, y con los brazos en alto. Para estos niños, el equilibrio y la coordinación no parecen ser un problema mayor. Los niños que están más seriamente afectados pueden moverse en forma muy rígida, como un robot o estar extremadamente temblorosos o tener sacudidas al caminar. Aunque pueden gatear en forma bastante efectiva, pueden quedar como “congelados” o mostrar ansiedad cuando se los pone de pie. Mantienen las piernas muy separadas, los pies son planos y están torcidos hacia fuera. Esto, acompañado con los brazos en alto, los codos flexionados y las manos giradas hacia abajo, producen el característico andar del SA. Algunos niños son tan atáxicos y vacilantes que caminar les es imposible hasta que son mayores y capaces de compensar los temblores de forma motora. Alrededor de un 10% puede no llegar a caminar [9]. En situaciones en las cuales todavía no se ha diagnosticado el SA, se da un diagnóstico no específico de parálisis cerebral para poder explicar los problemas en el caminar. La terapia física es muy útil para mejorar la ambulación y a veces se puede recurrir al uso de medios ortopédicos de sostén, o a la cirugía para alinear las piernas en forma adecuada.

Procedimientos quirúrgicos y anestesia

Hay muchos relatos de personas con SA que han tolerado anestesia general sin ninguna dificultad. También las experiencias informadas por muchos padres en Internet y en congresos son favorables con respecto al éxito en la anestesia general y otros aspectos relacionados con las intervenciones quirúrgicas. Algunos trabajos científicos mencionan preocupación por aquellos pacientes que tienen deleciones (presente en el 70% de los individuos con SA) porque ellos también tienen una deleción de los genes receptores de GABA, que se sabe que son el blanco de ciertos agentes anestésicos, tales como benzodiazepinas y éteres halogenados. Sin embargo, el peso de la experiencia hasta ahora indica que las personas con SA toleran bien los anestésicos. La convalecencia después de una operación también transcurre de manera relativamente normal. Por ejemplo no es infrecuente que se presenten intervenciones quirúrgicas mayores que sean bien toleradas en el SA como en los casos de cirugías de escoliosis, con el reemplazo o la colocación de varillas, o injertos de huesos.

Hubo informes de bradicardia en personas con SA y la presunción ha sido que estos problemas del ritmo cardiaco se debieron a la actividad aumentada del nervio vago [71-73]. Estos informes han sido difíciles de interpretar dada la complejidad asociada con las hospitalizaciones, tales como el uso de múltiples medicamentos y las variables del procedimiento quirúrgico. En este momento no está claro si las personas con SA tienen un riesgo aumentado de problemas asociados con el ritmo cardíaco. El anesestesiólogo debe de todos modos estar al tanto de estas comunicaciones, y de la posibilidad de que drogas que aumenten el tono vagal puedan no ser tolerados en los pacientes con SA.

Una nota final debe hacerse acerca de las convulsiones, ya que siempre se aconseja tomar precauciones respecto de cualquier persona con problemas de convulsiones que recibe anestesia general o sea sometida a cirugía. Es por eso que las precauciones comunes que se deben tomar con personas que sufren convulsiones se deben aplicar también con aquellos con el SA. El procedimiento quirúrgico o la anestesia no necesariamente conduce a una exacerbación de las convulsiones en un paciente con SA.

Esto no significa decir que un procedimiento quirúrgico no se complicará si se produce una convulsión, dado que siempre hay posibilidad ya que es generalmente sabido que ciertos problemas importantes de salud predisponen a la exacerbación de convulsiones, sea en el caso de personas con SA o individuos con cuadros convulsivos.

¿Sensibilidad a la temperatura?

La sensibilidad aumentada a la temperatura, tanto ambiental como exterior, ha sido mencionada como tema de conversación en los sitios de la Web, así también como en los congresos de reuniones de padres. Estos problemas incluyen un aparente aumento de temperatura en la piel o irritabilidad e hiperactividad cuando un niño SA está en un cuarto caluroso o sin acondicionador de aire. En estas circunstancias, rara vez se observa el aumento real de temperatura corporal (fiebre). Las personas con SA parecen transpirar normalmente y por eso parece que pueden disipar el calor (enfriarse) adecuadamente. Es posible que la observable sensibilidad aumentada ante calor sea el resultado de un fenómeno neuro-vascular o neuro-sensitivo que afecta únicamente la microcirculación en la superficie de la piel. Sin embargo, esto es solamente una especulación. En este momento se puede concluir de que los individuos con SA pueden tener una sensibilidad aumentada al calor pero no es seguro que solo afecte a los que tienen el SA o que sea observado en otras enfermedades que presentan con retraso de desarrollo.

Ocasionalmente se han reportado casos de hipotermia, a menudo en un contexto de uso de múltiples medicamentos o asociados con enfermedades habituales. En estas observaciones la temperatura del cuerpo era anormalmente baja. En estos casos (que son muy raros) parece que la hipotermia no es un problema recurrente o crónico y que normalmente se resuelve en uno o dos días.

Crecimiento físico

Los bebés recién nacidos parecen físicamente normales, pero llegados a los 12 meses de edad algunos muestran una disminución en el crecimiento craneano, que puede llevar a una microcefalia relativa o absoluta (microcefalia absoluta significa tener una circunferencia de la cabeza por debajo del percentil 2.5) La prevalencia de microcefalia absoluta varía desde el 88% [67] al 34% [74] y puede ser tan baja como un 25% cuando se incluyen casos sin deleciones [9]. La mayoría de las personas con SA tiene una circunferencia craneana menor que el percentil 25 ya a los 3 años de edad, a menudo acompañado por una achatamiento de la nuca. La altura promedio es menor que la mínima de los niños normales, aunque la mayoría alcanzará estará en la curva normal. La altura final en la edad adulta oscila entre 4 pies 9 pulgadas (145 cm), a 5 pies 10 pulgadas (177.8 cm) en una serie de ocho adultos con SA. Los factores familiares influenciarán el crecimiento ya que padres altos tendrán niños más altos que el promedio de los niños con SA. Durante la infancia el aumento de peso puede ser lento debido a problemas de alimentación, pero ya más adelante la mayoría de los niños con SA parecen tener grasa subcutánea casi normal. Al final de la niñez se pueden observar casos de obesidad [49]. Problemas de conductas relacionados con la alimentación

(p.ej. comer objetos, aumento aparente de apetito, incremento en la búsqueda de alimentos) son comunes en el SA [48] y pueden contribuir a la aparición de la obesidad. Algunos aumentan de peso durante la adolescencia y la obesidad puede ser una preocupación para su manejo. Problemas severos de obesidad mórbida no sucede comúnmente en el SA.

Hipopigmentación, estrabismo y albinismo ocular

Cuando el SA se origina por una deleción, generalmente la piel y los ojos son hipopigmentados. Esto sucede porque hay un gen para la pigmentación (el gen P, también llamado OCA2) ubicado cerca del gen del SA, que también esta ausente [75]. Este gen de pigmentación produce una proteína que se cree sea crucial en la síntesis de la melanina. La melanina es la principal molécula de la pigmentación de nuestra piel. En algunos niños con el SA esta hipopigmentación puede ser tan severa que puede despertar sospechas para albinismo [76]. Cuando el SA es causado por otro mecanismo genético este gen no esta ausente y por eso se ve la piel y los ojos con color normal. Los niños con SA que están hipopigmentados son muy sensibles al sol y por eso es muy importante que usen cremas de protección solar. No todos los niños con SA con deleción del gen P son hipopigmentados, pero puede que tengan una piel relativamente más clara que la de sus padres.

Encuestas realizadas entre individuos con SA muestran una incidencia mayor de estrabismo. Este problema parece ser más común en niños hipopigmentados (como se menciona más arriba) ya que el pigmento en la retina es crucial para el desarrollo normal del nervio óptico. El tratamiento del estrabismo en el SA es similar que el de otros niños: una evaluación por un oftalmólogo, la corrección de cualquier déficit visual y cuando sea indicado el uso de parches y cirugía para ajustar a los músculos extraoculares. Las actividades hipermotóricas de algunos niños con el SA harán dificultoso el uso de parches o anteojos, aunque algunos son capaces de lograrlo.

Educación

Tal como ya se ha mencionado en este documento, los niños con Síndrome de Angelman (SA) presentan desafíos en distintas áreas a nivel físico, educacional, social, cognitivo y de la comunicación, y requieren intervenciones que sean globales en su naturaleza y alcance. Los maestros, incluyendo los prestadores de servicios (p.ej. terapistas ocupacionales y físicos, fonoaudiólogos) deben tener suficiente experiencia en discapacidades severas (en general) y en cuanto al Síndrome de Angelman (en particular) para poder cumplir con todas las intervenciones y proveer programas educacionales apropiados. Los programas individualizados para los alumnos deben estar nivelados con las currículas generales de educación en lo posible, y ser consistente con las regulaciones Federales: (IDEA: Acta de Educación de Individuos con Discapacidades).

La educación debería tener lugar en un LRE o Ambiente Sin Restricciones²³ en el cual se pueda brindar instrucción individualizada y apropiada. Para muchos alumnos esta es

²³ LRE: Least Restrictive Environment - Ambiente Sin Restricciones

un aula para educación general donde ellos van a aprender, junto con otros niños sin discapacidades. Otros alumnos pueden pasar parte de su día en un aula auxiliar moviéndose entre ella y la que se usa para enseñanza general. Otras opciones incluyen una sala especial donde se agrupan otros niños con necesidades especiales, y una escuela dedicada solamente a estos niños especiales.

Las decisiones acerca del lugar más apropiado para los alumnos con el SA deben ser tomadas a partir de deliberaciones entre el equipo, incluyendo a la familia. Ningún lugar en particular es óptimo para todos los niños con SA. El lugar apropiado debe ser lo menos restrictivo posible, en el cual las necesidades de los niños puedan cumplirse en forma efectiva, donde hayan expectativas razonables de que el niño hará progresos significativos. Es esencial que las necesidades educacionales del alumno y las metas se determinen con antelación. No debemos trabajar al revés, determinando donde ubicar al niño y después decidir las metas para ese lugar. Finalmente, sea donde sea que el niño pasará la mayor parte de su tiempo, sea una sala inclusiva o con otros niños discapacitados, es importante que el administrador y todo el personal compartan una misión común para todos los alumnos, los que son SA y los que no tienen discapacidades [77].

Para niños que reciben instrucción parcial o completa en aulas generales, es fundamental que dispongan de los tipos y niveles de apoyo, no sólo para los niños, sino también para los educadores. Esto incluye la sistemática y continua inclusión por parte de quienes brindan servicios, y por supuesto, de los padres. El equipo determina las modificaciones de la currícula y las adaptaciones especiales que sean necesarias para dar cumplimiento a las necesidades de instrucción de cada niño. Estas están basadas en evaluaciones exhaustivas obtenidas por un equipo de diagnóstico en la escuela y/o en un centro especializado. Las familias deben cumplir un papel central en la selección de elementos de asesoramiento, interpretación de resultados y tal vez lo más importante, la selección de metas de instrucción [78]. Luego de graduarse [79, los maestros deberían incluir a los padres en conversaciones con respecto a sus visiones y expectativas para con sus niños]. Las metas educacionales deben alinearse con estas aspiraciones, independientemente de su ubicación educacional y curricular.

El programa educacional resultante debiera ser concebido de manera que facilite a los estudiantes el poder beneficiarse y así demostrar logros educacionales comprendidos en la currícula general. Al mismo tiempo debe brindar oportunidades suficientes para encarar aquellas habilidades que están en el Plan de Educación Individual del niño (IEP)²⁴ o en el caso de programas de estimulación precoz, Servicio Individual y Familiar (IFSP)²⁵.

Los niños con SA requieren en su mayoría una variedad de servicios tales como terapia física, terapia ocupacional, y comunicativa (en particular Comunicación Alternativa Aumentada – AAC). Se debe tener en cuenta que se espera que los maestros brinden programas apropiados y no necesariamente ideales. Los servicios adicionales, tales como educación física adaptada, terapia recreativa, tratamiento para los problemas de conducta, musicoterapia, natación y equinoterapia, pueden ser muy apropiados, pero siempre teniendo en cuenta el caso de cada niño en particular. Los servicios mencionados estimulan a los niños para que accedan y participen activamente de los

²⁴ **IEP:** Individual Education Plan – Plan de Educación Individual

²⁵ **IFSP:** Individual and Family Education Plan – Plan de Educación Individual y familiar

programas generales de educación. Esto generalmente requiere modificaciones en la instrucción en el aula; y enfatiza tanto el aprendizaje como la adquisición de habilidades funcionales (p.ej., indicar preferencia de un alimento a un empleado del comedor).

Para su enseñanza, los niños con SA frecuentemente requieren apoyo por parte de un auxiliar o un profesional uno a uno. Los auxiliares deberían trabajar bajo la dirección de maestros de educación especial y otros prestadores de servicios en el área. Aunque las auxiliares pueden llevar a cabo estos programas, es la responsabilidad de otros profesionales (maestras/os, SLPs, etc.) el determinar en qué se debe trabajar, cuando y de qué manera monitorear la implementación de los programas de los auxiliares en forma rutinaria. Además, aunque las auxiliares puedan documentar los resultados del rendimiento, es responsabilidad de las maestras y otros colaboradores el poder interpretar esa información y luego hacer un programa de recomendaciones adicionales.

Las auxiliares deben utilizarse como tales y no como maestras o especialistas. Esto requiere suficiente apoyo por parte del personal. El aporte del equipo es importante para identificar adaptaciones y modificaciones que se deben hacer para controlar la risa frecuente, la conducta hiperquinética, los problemas de atención, y otras deficiencias comunes en los niños con SA. Las modificaciones deben tener en cuenta las ventajas que tienen estos niños, como el caso de su actitud positiva, y el interés en la gente, en la interacción social, y el movimiento.

Calulator y otros autores brindan estrategias racionales y prácticas para asignar metas a los estudiantes (IEP) en el contexto de la currícula general de educación, donde se utilizan modelos integrados de servicio en el aula y en otros lugares habituales [80-83]. Por ejemplo, en lugar de sacar a un niño fuera del aula para ir a “caminar” en la sala de terapia, el terapeuta físico consulta con la auxiliar y las maestras y las instruye acerca de cómo pueden lograr que en vez de cambiar de ambiente, el niño camine dando vueltas alrededor del patio de juegos. En forma similar, en vez de trabajar con el fonoaudiólogo, mediante un programa para seleccionar opciones, las auxiliares, maestras y otros pueden estar capacitados para hacer que los niños hagan sus propias elecciones, tales como con quién quieren jugar, al lado de quién quieren sentarse, dónde quieren jugar durante todo el día. El aprendizaje para sacarse y ponerse la ropa puede ser adquirido cuando llegan al colegio, y cuando se van si necesitan ponerse o sacarse el saco, usar el baño, cambiarse la ropa cuando tienen clase de gimnasia.

Para que un modelo integrado sea efectivo, deben estar disponibles ayudas tecnológicas, tales como auxilios para movilizarse y dispositivos AAC para uso de los niños y los maestros en todo momento. Las ayudas tecnológicas necesarias son determinadas por los miembros de los equipos que procuran maximizar la independencia y participación en un amplio rango de actividades durante todo el día. El personal de la escuela debe ser instruido acerca de cómo usar y mantener este equipo en buenas condiciones de trabajo.

Como se menciona en otro capítulo previo a este documento el “Análisis de Conducta Aplicada” (ABA)²⁶ ha sido considerado un método de instrucción efectivo para niños con SA. Los programas que utilizan otros métodos de enseñanza, tales como los que se encuentran en la instrucción general de educación, a menudo incluyen métodos que

²⁶ **ABA**: applied behavior analysis - análisis de conducta aplicada

intentan modificar conductas tales como el reforzar, modelar, dar forma, intentos múltiples, etc. dentro de los distintos patrones de conducta. Los objetivos de la enseñanza deben ser apropiados en cuanto a la cronología y desarrollo [84-86]. Por ejemplo, los rompecabezas adaptados para preescolar solo deben ser usados por los niños de ese nivel y no para los más grandes a pesar de que ellos muestren habilidades normalmente usadas con los más pequeñitos. Por ejemplo, un adolescente que está aprendiendo a hacer elecciones con sentido podría elegir uno de los libros que un compañero se está preparando para leer en la clase de lectura silenciosa, en lugar de jugar con burbujas o con un molinete en su área de juego.

Las habilidades académicas deben complementarse con la puesta de atención para promover independencia y autodeterminación (p.ej. para que los alumnos tengan máximo control de sus vidas haciendo elecciones y tomando decisiones). Cada vez que sea posible, las habilidades funcionales deben ser integradas en la currícula, como se discutido anteriormente.

Los alumnos con SA habitualmente requieren altos niveles de ayuda, tales como ser impulsados o estimulados cuando están aprendiendo nuevas habilidades. Las órdenes verbales deberían ser mínimas, porque son difíciles de olvidar y el alumno termina precisando de ellas para actuar. A esto se lo denomina “dependencia de órdenes” La meta debe ser siempre una conducta espontánea, con un mínimo apoyo en órdenes o sugerencias.

Muchos niños con SA muestran primero dificultades de orientación y luego dificultades para prestar atención en su tarea. Esto está directamente relacionado con los niveles del alumno para asumir una tarea con interés y motivación. A menos que el contenido de la instrucción y su entrega les agrade a los alumnos y ellos valoren las consecuencias de esta enseñanza, los alumnos pueden estar distraídos y/o buscando estimulación en cualquier otra parte. En cambio, cuando están dedicados y trabajan activamente en una tarea en forma activa y no pasiva, los estudiantes pueden mantenerse trabajando hasta una hora o más. El uso de dibujos que indican tareas u otros medios que informan a los alumnos el cambio de una actividad a otra es muy útil y los ayuda a orientarse y a trabajar en sus actividades.

Las cantidades y los promedios de aprendizaje varían mucho de un niño con SA a otro. Algunos alumnos pueden completar su escolaridad y seguir dependiendo siempre de otros en la mayoría de sus necesidades básicas de vida, mediante el uso de ayudas simples de comunicación que les permitan expresar deseos o necesidades básicas, con limitados intereses en situaciones de distracción y ocio, Puede ser también que requieran altos niveles de apoyo para poder participar dentro de la comunidad. Otros alumnos, particularmente aquellos sin deletaciones, pueden poseer habilidades que los hará más independientes en la escuela, en la casa y en la comunidad, sin depender tanto de órdenes y otras ayudas externas. Ellos también pueden utilizar dispositivos auxiliares complejos que hablan por ellos (p.ej. dispositivos que generan palabras) para expresar cientos de significados diferentes con una variedad de interlocutores. Independientemente de la severidad de sus problemas, un empleo y una vida feliz puede ser la meta para todos los individuos SA siempre y cuando el necesario tipo de ayuda estén fácilmente disponibles.

Finalmente, es importante que los educadores, las familias y otros establezcan y mantengan altas expectativas para todos los niños con SA. Es preferible brindar oportunidades a los alumnos para adquirir experiencia y ser exitosos, antes de suspender su instrucción y anticipar un fracaso.

La salud en los adultos y expectativas de vida

Los jóvenes adultos con SA continúan aprendiendo, y en general no se esperan deterioros en sus habilidades mentales. La salud física en el SA parece ser buena. Aunque la severidad o la frecuencia de las convulsiones pueden mejorar con la edad, es probable que necesiten medicación anticonvulsiva. Los problemas de movilidad se convierten en una preocupación importante cuando el niño con SA va madurando, a veces asociado con los problemas de obesidad. Las personas con SA que tienen una ataxia severa pueden perder su habilidad de caminar si no se los estimula a hacerlo. La escoliosis puede aparecer en la adolescencia y es especialmente un problema en aquellos que no caminan [36-49]. La escoliosis se trata con soportes para evitar que progrese, y con corrección quirúrgica o estabilización si fuera necesario, en casos más severos.

Los problemas más importantes en personas adultas con SA son esencialmente la continuación de los problemas que se presentan en la niñez. Estos incluyen el control de las convulsiones, problemas de conductas y movimientos físicos anormales. Los problemas de movimiento incluyen la ataxia, la disminución ambulatoria y la escoliosis. Es más probable que a los adultos con SA y debido a sus problemas de conducta sean medicados con algún neuroléptico, y los efectos colaterales y sedativos de estas medicaciones puedan ser un problema para la salud. La buena noticia con respecto a la salud de los adultos SA es que los muchos problemas de salud son los mismos que los de la población en general.

No parece haber problemas neurodegenerativos y el cerebro por sí mismo (como lo determina la MRI) puede tolerar problemas crónicos de convulsiones sin obvios cambios morfológicos. Parece que no hay un incrementado riesgo de tumores malignos y parece que la longevidad, si disminuye, es muy leve. La duración de vida no parece estar notablemente reducida SA, pero puede estar reducida entre unos 10 a 15 años. Hay informes de personas con SA de más de 70 años aunque no hay todavía datos estadísticos que estimen la sobrevivencia en SA [87-88]. Hay esperanzas de que los resultados de un estudio en historia natural, que está siendo subsidiado por el NIH²⁷ (Instituto Nacional de la Salud), proveerá información importante al respecto en el futuro.

Referencias

1. Angelman, H., *'Puppet' Children. A report of three cases.* Dev Med Child Neurol, 1965. 7: p. 681-688.

²⁷ NIH: National Institute of Health - Instituto Nacional de la Salud

2. Angelman, H., *Personal Communication (letter) to Dr. Charles Williams*. 1991.
3. Steffenburg, S., et al., *Autism in Angelman syndrome: a population-based study*. *Pediatr Neurol*, 1996. **14**(2): p. 131-6.
4. Petersen, M.B., et al., *Clinical, cytogenetic, and molecular diagnosis of Angelman syndrome: estimated prevalence rate in a Danish county*. *Am J Med Genet*, 1995. **60**(3): p. 261-2.
5. Vercesi, A.M., et al., *Prevalence of Prader-Willi and Angelman syndromes among mentally retarded boys in Brazil*. *J Med Genet*, 1999. **36**(6): p. 498.
6. Aquino, N.H., et al., *Angelman syndrome methylation screening of 15q11-q13 in institutionalized individuals with severe mental retardation*. *Genet Test*, 2002. **6**(2): p. 129-31.
7. Jacobsen, J., et al., *Molecular screening for proximal 15q abnormalities in a mentally retarded population*. *J Med Genet*, 1998. **35**(7): p. 534-8.
8. Buckley, R.H., N. Dinno, and P. Weber, *Angelman syndrome: are the estimates too low?* *Am J Med Genet*, 1998. **80**(4): p. 385-90.
9. Clayton-Smith, J. and M.E. Pembrey, *Angelman syndrome*. *J Med Genet*, 1992. **29**(6): p. 412-5.
10. Williams, C.A., et al., *Angelman syndrome 2005: updated consensus for diagnostic criteria*. *Am J Med Genet A*, 2006. **140**(5): p. 413-8.
11. Kishino, T., M. Lalonde, and J. Wagstaff, *UBE3A/E6-AP mutations cause Angelman syndrome [published erratum appears in Nat Genet 1997 Apr;15(4):411]*. *Nat Genet*, 1997. **15**(1): p. 70-3.
12. Matsuura, T., et al., *De novo truncating mutations in E6-AP ubiquitin-protein ligase gene (UBE3A) in Angelman syndrome*. *Nat Genet*, 1997. **15**(1): p. 74-7.
13. Jiang, Y., et al., *Genetics of Angelman syndrome*. *Am J Hum Genet*, 1999. **65**(1): p. 1-6.
14. Mann, M.R. and M.S. Bartolomei, *Towards a molecular understanding of Prader-Willi and Angelman Syndromes*. *Hum Mol Genet*, 1999. **8**(10): p. 1867-73.
15. Scheffner, M., U. Nuber, and J.M. Huibregtse, *Protein ubiquitination involving an E1-E2-E3 enzyme ubiquitin thioester cascade*. *Nature*, 1995. **373**(6509): p. 81-3.
16. Verdecia, M.A., et al., *Conformational flexibility underlies ubiquitin ligation mediated by the WWP1 HECT domain E3 ligase*. *Mol Cell*, 2003. **11**(1): p. 249-59.
17. Yamasaki, K., et al., *Neurons but not glial cells show reciprocal imprinting of sense and antisense transcripts of Ube3a*. *Hum Mol Genet*, 2003. **12**(8): p. 837-47.
18. Bottani, A., et al., *Angelman syndrome due to paternal uniparental disomy of chromosome 15: a milder phenotype?* *Am J Med Genet*, 1994. **51**(1): p. 35-40.
19. Fridman, C., et al., *Paternal UPD15: further genetic and clinical studies in four Angelman syndrome patients*. *Am J Med Genet*, 2000. **92**(5): p. 322-7.
20. Gillessen-Kaesbach, G., et al., *A previously unrecognised phenotype characterised by obesity, muscular hypotonia, and ability to speak in patients with Angelman syndrome caused by an imprinting defect*. *Eur J Hum Genet*, 1999. **7**(6): p. 638-44.
21. Lossie, A.C., et al., *Distinct phenotypes distinguish the molecular classes of Angelman syndrome*. *J Med Genet*, 2001. **38**(12): p. 834-45.
22. Varela, M.C., et al., *Phenotypic variability in Angelman syndrome: comparison among different deletion classes and between deletion and UPD subjects*. *Eur J Hum Genet*, 2004. **12**(12): p. 987-92.
23. Moncla, A., et al., *Phenotype-genotype correlation in 20 deletion and 20 non-deletion Angelman syndrome patients*. *Eur J Hum Genet*, 1999. **7**(2): p. 131-9.
24. Moncla, A., et al., *Angelman syndrome resulting from UBE3A mutations in 14 patients from eight families: clinical manifestations and genetic counselling*. *J Med Genet*, 1999. **36**(7): p. 554-60.
25. Nazlican, H., et al., *Somatic mosaicism in patients with Angelman syndrome and an imprinting defect*. *Hum Mol Genet*, 2004. **13**(21): p. 2547-55.
26. Williams, C., H.J. Dong, and D.J. Driscoll, *Angelman Syndrome*. *Genline Medical Genetics Knowledge Base*: <http://www.genetests.org>, 2004.
27. Stalker, H.J. and C.A. Williams, *Genetic counseling in Angelman syndrome: the challenges of multiple causes*. *Am J Med Genet*, 1998. **77**(1): p. 54-9.
28. Buntinx, I.M., et al., *Clinical profile of Angelman syndrome at different ages*. *Am J Med Genet*, 1995. **56**(2): p. 176-83.
29. Iwase, M., et al., *Neural substrates of human facial expression of pleasant emotion induced by comic films: a PET Study*. *Neuroimage*, 2002. **17**(2): p. 758-68.
30. Osaka, N., et al., *An emotion-based facial expression word activates laughter module in the human brain: a functional magnetic resonance imaging study*. *Neurosci Lett*, 2003. **340**(2): p. 127-30.

31. Mobbs, D., et al., *Humor modulates the mesolimbic reward centers*. *Neuron*, 2003. **40**(5): p. 1041-8.
32. Peters, S.U., et al., *Inside the brain in Angelman Syndrome: Phenotypic characterization using advanced neuroimaging techniques (452)*. The Am Soc Hum Genet Mtg (www.ashg.org/2008meeting/abstracts/fulltext), 2008.
33. Didden, R., et al., *Communicative functioning in individuals with Angelman syndrome: a comparative study*. *Disabil Rehabil*, 2004. **26**(21-22): p. 1263-7.
34. Peters, S.U., et al., *Cognitive and adaptive behavior profiles of children with Angelman syndrome*. *Am J Med Genet A*, 2004. **128**(2): p. 110-3.
35. Trillingsgaard, A. and J.R. Ostergaard, *Autism in Angelman syndrome: an exploration of comorbidity*. *Autism*, 2004. **8**(2): p. 163-74.
36. Clayton-Smith, J. and L. Laan, *Angelman syndrome: a review of the clinical and genetic aspects*. *J Med Genet*, 2003. **40**(2): p. 87-95.
37. Summers, J.A. and D. Pittman, *Angelman Syndrome*, in *Demystifying syndromes: Clinical and educational implications of common syndromes associated with persons with intellectual disabilities*, G. D. and K. R., Editors. 2004, NADD Press: New York. p. 161-188.
38. Smith, A., et al., *Clinical features in 27 patients with Angelman syndrome resulting from DNA deletion*. *J Med Genet*, 1996. **33**(2): p. 107-12.
39. Clayton-Smith, J., *Angelman syndrome: Evolution of the phenotype in adolescents and adults*. *Dev Med Child Neurol*, 2001. **43**: p. 467-480.
40. Sandanam, T., et al., *Manifestations in institutionalised adults with Angelman syndrome due to deletion*. *Am J Med Genet*, 1997. **70**(4): p. 415-20.
41. Williams, C.A., *Neurological aspects of the Angelman syndrome*. *Brain Dev*, 2005. **27**(2): p. 88-94.
42. Thompson, R.J. and P.F. Bolton, *Case report: Angelman syndrome in an individual with a small SMC(15) and paternal uniparental disomy: a case report with reference to the assessment of cognitive functioning and autistic symptomatology*. *J Autism Dev Disord*, 2003. **33**(2): p. 171-6.
43. Veltman, M.W., E.E. Craig, and P.F. Bolton, *Autism spectrum disorders in Prader-Willi and Angelman syndromes: a systematic review*. *Psychiatr Genet*, 2005. **15**(4): p. 243-54.
44. Bonati, M.T., et al., *Evaluation of autism traits in Angelman syndrome: a resource to unfold autism genes*. *Neurogenetics*, 2007. **8**(3): p. 169-78.
45. Sahoo, T., et al., *Identification of novel deletions of 15q11q13 in Angelman syndrome by array-CGH: molecular characterization and genotype-phenotype correlations*. *Eur J Hum Genet*, 2007. **15**(9): p. 943-9.
46. Peters, S.U., et al., *The relationship between molecular subtype and autism symptom severity in Angelman Syndrome*. Presented at the International Meeting for Autism Research, 2008.
47. Walz, N.C., D. Beebe, and K. Byars, *Sleep in individuals with Angelman syndrome: parent perceptions of patterns and problems*. *Am J Ment Retard*, 2005. **110**(4): p. 243-52.
48. Barry, R.J., et al., *Behavioral aspects of Angelman syndrome: a case control study*. *Am J Med Genet A*, 2005. **132**(1): p. 8-12.
49. Clayton-Smith, J., *Clinical research on Angelman syndrome in the United Kingdom: observations on 82 affected individuals*. *Am J Med Genet*, 1993. **46**(1): p. 12-5.
50. Alvares, R. and S. Downing, *A survey of expressive communication skills in children with Angelman syndrome*. *Am J Speech Lang Path*, 1998. **7**: p. 14-24.
51. Calculator, S., *Use of enhanced natural gestures to foster interactions between children with Angelman syndrome*. *Am J Speech Lang Path*, 2002. **11**: p. 340-355.
52. Wilkerson, R., D. Northington, and W. Fisher, *Angelman syndrome: an underdiagnosed disorder*. *Am J Nurse Pract*. **9**: p. 55-62.
53. Jolleff, N., et al., *Communication skills in Angelman syndrome: Matching phenotype to genotype*. *Adv in Speech-Lang Path*, 2006. **8**: p. 28-33.
54. Jolleff, N. and M.M. Ryan, *Communication development in Angelman's syndrome*. *Arch Dis Child*, 1993. **69**(1): p. 148-50.
55. Andersen, W.H., R.K. Rasmussen, and P. Stromme, *Levels of cognitive and linguistic development in Angelman syndrome: a study of 20 children*. *Logoped Phoniatr Vocol*, 2001. **26**(1): p. 2-9.
56. Miano, S., et al., *Sleep polygraphy in Angelman syndrome*. *Clin Neurophysiol*, 2004. **115**(4): p. 938-45.
57. Bruni, O., et al., *Sleep disturbances in Angelman syndrome: a questionnaire study*. *Brain Dev*, 2004. **26**(4): p. 233-40.

58. Summers, J.A., et al., *A combined behavioral/pharmacological treatment of sleep-wake schedule disorder in Angelman syndrome*. J Dev Behav Pediatr, 1992. **13**(4): p. 284-7.
59. Zhdanova, I.V., R.J. Wurtman, and J. Wagstaff, *Effects of a low dose of melatonin on sleep in children with Angelman syndrome*. J Pediatr Endocrinol Metab, 1999. **12**(1): p. 57-67.
60. Lossie, A.M. and D.J. Driscoll, *Transmission of Angelman syndrome by an affected mother*. Genetics in Medicine, 1999. **1**(6): p. 262-266.
61. Boyd, S.G., A. Harden, and M.A. Patton, *The EEG in early diagnosis of the Angelman (happy puppet) syndrome*. Eur J Pediatr, 1988. **147**(5): p. 508-13.
62. Laan, L.A. and A.A. Vein, *Angelman syndrome: is there a characteristic EEG?* Brain Dev, 2005. **27**(2): p. 80-7.
63. Kuenzle, C., et al., *Adverse effects of vigabatrin in Angelman syndrome*. Epilepsia, 1998. **39**(11): p. 1213-5.
64. Harting, I., et al., *Abnormal myelination in Angelman syndrome*. Eur J Paediatr Neurol, 2008.
65. Leonard, C.M., et al., *Angelman and Prader-Willi syndrome: a magnetic resonance imaging study of differences in cerebral structure*. Am J Med Genet, 1993. **46**(1): p. 26-33.
66. Peters, S.U., et al., *Neuroanatomical abnormalities and white matter alterations predict the overall phenotype in Angelman Syndrome*. Presented at the Angelman Syndrome Foundation's Scientific Symposium, Boston, 2008.
67. Zori, R.T., et al., *Angelman syndrome: clinical profile*. J Child Neurol, 1992. **7**(3): p. 270-80.
68. Williams, C.A., et al., *Angelman syndrome*. Curr Probl Pediatr, 1995. **25**(7): p. 216-31.
69. Fryburg, J.S., W.R. Breg, and V. Lindgren, *Diagnosis of Angelman syndrome in infants*. Am J Med Genet, 1991. **38**(1): p. 58-64.
70. Boyce, H.W. and M.R. Bakheet, *Sialorrhea: a review of a vexing, often unrecognized sign of oropharyngeal and esophageal disease*. J Clin Gastroenterol, 2005. **39**(2): p. 89-97.
71. Bujok, G. and P. Knapik, *Angelman syndrome as a rare anaesthetic problem*. Paediatr Anaesth, 2004. **14**(3): p. 281-3.
72. Gardner, J.C., C.S. Turner, and D.G. Ririe, *Vagal hypertonia and anesthesia in Angelman syndrome*. Paediatr Anaesth, 2008. **18**(4): p. 348-9.
73. Vanagt, W.Y., et al., *Asystole during outbursts of laughing in a child with Angelman syndrome*. Pediatr Cardiol, 2005. **26**(6): p. 866-8.
74. Saitoh, S., et al., *Molecular and clinical study of 61 Angelman syndrome patients*. Am J Med Genet, 1994. **52**(2): p. 158-63.
75. Lee, S.T., et al., *Mutations of the P gene in oculocutaneous albinism, ocular albinism, and Prader-Willi syndrome plus albinism*. N Engl J Med, 1994. **330**(8): p. 529-34.
76. King, R.A., et al., *Hypopigmentation in Angelman syndrome*. Am J Med Genet, 1993. **46**(1): p. 40-4.
77. Ainscow, M., T. Booth, and A. Dyson, *Understanding and developing inclusive practices in schools: A collaborative action research network*. Internat J Inclusive Ed, 2003. **8**(125-139).
78. Cress, C., *Augmentative and alternative communication and language: Understanding and responding to parents' perspectives*. Topics in Lang Disorders, 2004. **24**: p. 51-61.
79. Giangreco, M., C. Cloninger, and V. Iverson, *Choosing options and accommodations for children*. 2nd edition ed. 1998, Baltimore: Paul H. Brookes.
80. Calculator, S., *Augmentative and alternative communication (AAC) and inclusive education for students with the most severe disabilities*. Internat J Inclusive Edu, 2007: p. 1-21.
81. Cushing, L., et al., *Access to the general education curriculum for students with significant cognitive disabilities*. Teaching Exceptional Children, 2005. **36**(6-13).
82. Downing, J. and J. Eichinger, *Creating learning opportunities for students with severe disabilities in inclusive classrooms*. Teaching Exceptional Children, 2003. **38**: p. 6-13.
83. Horn, E., et al., *Supporting young children's IEP goals in inclusive settings through embedded learning opportunities*. Topics in Early Childhood Special Education., 2000. **20**: p. 208-223.
84. Calculator, S., *Development considerations in addressing the AAC need of children with severe disabilities*, in *Language disorders from a developmental perspective*, R. Paul, Editor. 2007, Lawrence Erlbaum Associates: N.J. p. 357-376.
85. Downing, J., *Including students with severe and multiple disabilities in typical classrooms*. 2nd edition ed. 2002, Baltimore: Paul H. Brookes.
86. Rowland, C. and P. Schweigert, *Cognitive skills and AAC*, in *Communicative competence for individuals who use AAC*, J. Light, D. Beukelman, and J. Reichle, Editors. 2003, Paul H. Brookes: Baltimore. p. 241-275.

87. Bjerre, I., et al., *The Angelman or "happy puppet" syndrome. Clinical and electroencephalographic features and cerebral blood flow.* Acta Paediatr Scand, 1984. **73**(3): p. 398-402.
88. Philippart, M. *Angelman syndrome from infancy to old age.* in *Ninth Biennial Angelman Syndrome Conference, USA.* 2005. Anaheim, CA.