

Trastorno del espectro autista de causa genética

Autor: Irene González González, Dr. Arturo Rodríguez López

Lorena Gil Navarro.

Tutor: Dr. Carlos Maragoto Rizo.

Estudiante de 5to año de medicina en la Facultad "Victoria de Girón". Alumno ayudante en Medicina Interna

Residente Primer Año de Neurología en la Facultad "Victoria de Girón".

Estudiante de 3er año de medicina en la Facultad "Victoria de Girón". Alumno ayudante de Neurología

Neurólogo. Especialista en 2do grado de Neurología y Master en Genética Médica. Investigador Agregado y Profesor Auxiliar en el CIREN

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Medicina "Victoria de Girón". Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, CIMEQ.

Resumen

El Trastorno del Espectro Autista (TEA) es una alteración del neurodesarrollo que afecta las áreas de comunicación social y conducta, las cuales se manifiestan de manera heterogénea en cada niño y con una amplia gama de niveles de funcionalidad. Se presenta un caso de una niña de 4.8 años de edad, hija primera de dos hermanas, padres no consanguíneos, el embarazo fue controlado, sin alteraciones aparentes. Parto pretérmino por interrupción a las 33.5 semanas por alteraciones en el CTG, cesárea, bajo peso, permaneció 23 días en cuidados intensivos neonatales, los primeros 18 días con ventilación asistida intermitente, le diagnosticaron distress respiratorio del recién nacido. Evolutivamente presentó retardo en el neurodesarrollo, trastornos del sueño, y eventos recurrentes a partir de los 2 años, relacionados estos últimos con procesos febriles. Al examen físico presenta dismorfias, trastornos en el lenguaje, de la conducta. Se diagnostica clínicamente lesión estática del SNC de causa prenatal (genética) y el diagnóstico genético de Síndrome de Angelman.

Palabras Clave: TEA, genética, Angelman

Introducción

El intentar definir una importante, compleja y poderosa función del ser humano, como es la capacidad social, es aun materia de estudio. El reconocimiento de personas con compromiso de diverso grado de esta capacidad social permite definir un espectro patológico de compromiso social denominado espectro autista.

La palabra autismo, del griego auto-, de autós, 'propio, uno mismo', fue utilizada por primera vez por el psiquiatra suizo Eugene Bleuler en un tomo del American Journal of Insanity, en 1912.¹

La clasificación médica del autismo no ocurrió hasta 1943, cuando el Dr. Leo Kanner, del Hospital John Hopkins, estudió a un grupo de 11 niños e introdujo la caracterización autismo infantil temprano. Al mismo tiempo un científico austríaco, el Dr. Hans Asperger, utilizó coincidentemente el término psicopatía autista en niños que exhibían características similares. El trabajo del Dr. Asperger, sin embargo, no fue reconocido hasta 1981 (por medio de Lorna Wing), debido principalmente a que fue escrito en alemán. Las interpretaciones del comportamiento de los grupos observados por Kanner y Asperger fueron distintas. Kanner reportó que 3 de los 11 niños no hablaban y los demás no utilizaban las capacidades lingüísticas que poseían. También notó un comportamiento auto-estimulador y "extraños" movimientos en aquellos niños. Por su lado, Asperger notó, más bien, sus intereses intensos e inusuales, su repetitividad de rutinas y su apego a ciertos objetos, lo cual era muy diferente al autismo de alto rendimiento, ya que en el experimento de Asperger todos hablaban. Indicó que algunos de estos niños hablaban como "pequeños profesores" acerca de su área de interés, y propuso la teoría de que para tener éxito en las ciencias y el arte uno debía tener cierto nivel de autismo.²

El concepto de autismo ha ido evolucionando a lo largo de las últimas décadas, pero quizás el hito más relevante haya sido su inclusión entre los trastornos del desarrollo. En 1980, el DSM III introdujo la categoría de 'trastorno profundo del desarrollo' y más tarde como 'trastorno generalizado del desarrollo' (TGD)³. Desde 1994 ⁴en el Manual de Diagnóstico y Estadística de Trastornos Mentales IV (DSM, por sus siglas en inglés), el TEA era considerado un diagnóstico "abarcador" que cubría varias condiciones diferentes. Esto incluía al síndrome de Asperger, el trastorno generalizado del

desarrollo, no especificado (PDD-NOS), el síndrome de Rett, el trastorno disociativo de la infancia y el trastorno del autismo. Aunque estos trastornos tenían signos y síntomas en común, todos ellos eran considerados diagnósticos diferentes.⁵

El diagnóstico cambió en la nueva versión del DSM V que fue publicado en mayo del año 2013 donde todos los subgrupos ahora son considerados Trastorno del Espectro Autista.⁶

Su origen obedece a anomalías en las conexiones neuronales con una etiología multifactorial; dado que se ha descrito la implicación de varios genes junto a la identificación de factores de riesgo ambiental que interactúan entre sí y con el resto del genoma en cada individuo. Los genes que afectan la maduración sináptica están implicados en el desarrollo de estos trastornos, dando lugar a teorías neurobiológicas que determinan que el origen del autismo se centra en la conectividad y en los efectos neuronales fruto de la expresión génica.

El número exacto de niños con autismo se desconoce. Este trastorno infantil suele darse preferentemente en niños más que en niñas con una relación 4:1, y se presenta en todo el mundo sin importar etnia o raza. Con el tiempo, su frecuencia ha sufrido una tendencia al aumento (las actuales tasas de incidencia son de alrededor 60 casos por cada 10.000 niños).⁷

Con el fin de poder clasificar de forma comprensible todos los casos de TEA, se definen dos grupos: el idiopático y el secundario. En general, cuando se habla de autismo sin otra especificación, se sobreentiende que se hace referencia al autismo idiopático.

Puesto que no existe ningún marcador biológico para el autismo, las pruebas complementarias que se solicitan en el estudio de cada caso, vienen determinadas por la búsqueda de una etiología específica. El autismo secundario ha sido denominado autismo sindrómico. Cuando una enfermedad o síndrome se presenta asociado al autismo, no significa necesariamente que exista una relación etiológica entre ambos problemas. Por lo tanto, solo se puede considerar un caso como autismo secundario si se puede determinar un nexo causal entre ambos trastornos y además la prevalencia estimada de autismo entre el colectivo de pacientes con el síndrome, exceda ampliamente la prevalencia de autismo para la población general.⁷

Las manifestaciones clínicas de los pacientes con TEA se dividen en tres dominios: a) deterioro en la interacción social, b) comunicación verbal y no verbal y c) patrones de comportamiento e intereses restringidos y repetitivos.⁸

No existe por ahora un tratamiento que cure el autismo. En la actualidad el tratamiento preferido está basado en el análisis conductual aplicado (Applied Behavior Analysis o ABA), puesto que estudios científicos e independientes han demostrado su utilidad para elevar el nivel de funcionamiento de los niños con comportamientos autistas. Se cree que un inicio temprano de la terapia y la intensidad del mismo mejora las probabilidades de aumentar el nivel de funcionamiento. Los niños pueden llegar, con cursos intensivos tempranos e individualizados de este tratamiento, a hablar, leer, escribir etc. El sistema CABAS (comprehensive application of behavior analysis to schooling, -en español aplicación comprensiva del análisis del comportamiento a la enseñanza-) es un sistema cibernético de enseñanza, propuesto por el doctor Douglas Greer del Columbia University Teachers' College, que se individualiza en cada alumno.⁷

Presentación del caso

Datos generales:

Nombre: GB

Sexo: Femenina.

Edad: 4.8 años.

Nacionalidad: Italiana.

Fecha de Nacimiento: 19 de enero de 2015.

Motivo de consulta: retardo en el lenguaje

Historia de la enfermedad actual (de la primera consulta en la clínica de neuropediatría del Centro Internacional de Restauración Neurológica)

Pre-escolar femenina de 4.8 años de edad, hija primera de una prole de dos hermanas, padres no consanguíneos, edad materna de 35 años y paterna de 36 años durante la gestación. A las 33.5 semanas en un monitoreo de con CTG se detectaron alteraciones de la frecuencia cardíaca y se decide interrumpir el embarazo, nace pretérmito, por cesárea, permaneció 23 días en cuidados intensivos neonatales, los primeras 18 días con ventilación asistida intermitente, le diagnosticaron distres

respiratorio del recién nacido. Evolutivamente manifestó retardo global del neurodesarrollo, con rehabilitación logró el sostén cefálico a los 6 meses, prehensión torpe a los 8 meses, pinza digital a los 12 meses, sedestación a los 12 meses, se lleva objetos a la boca a los 14 meses, bipedestación y primeros pasos a los 24 meses, más estable a los 3 años, primeras palabras a los 3 años, no dice oraciones simples y no controla esfínteres. Presenta además problemas de socialización con sus padre y otros niños que fue mejorando con estimulación temprana. Desde el primer año de vida presenta trastorno del sueño referido como dificultades para iniciar el sueño y despertares frecuentes con irritabilidad. A los 2 años de edad comenzó con eventos recurrentes referidos como movimientos de una hemicara y la mano del mismo lado, 12 veces al día aproximadamente, con una frecuencia semanal, siempre asociado a procesos febriles, desde entonces comenzó tratamiento con Levetiracetan, posteriormente eventos súbitos y breves de caída de la cabeza y el tronco hacia atrás, que ocurren con menor frecuencia, aproximadamente 5 diarias, después de esos eventos se asoció Lamotrigina con mejoría al presentarse con menos frecuencia. En este momento nos refiere la madre que está presentando crisis en una frecuencia de a 7 de las primeras y 2 de las segundas.

Antecedentes

Prenatales:

Hija primera de dos hermanas, padres jóvenes no consanguíneos, edad materna de 35 años y paterna de 36 años durante la gestación, antecedente materno de microadenoma hipofisario y tratamiento con inductores de la ovulación, el embarazo fue controlado, sin alteraciones aparentes. A las 33.5 semanas en un monitoreo de con CTG se detectaron alteraciones de la frecuencia cardiaca y se decide interrumpir el embarazo.

Perinatales

Nace pretérmito, por cesárea, peso 2430g, talla 45cm, CC 32cm, deprimida, Apgar 8-9, permaneció 23 días en cuidados intensivos neonatales, los primeras 18 días con ventilación asistida intermitente, le diagnosticaron distres respiratorio del recién nacido.

Posnatales

Cuadros febriles recurrentes, desde hace aproximadamente 2 años, se presentan cada 7-10 días, generalmente con manifestaciones respiratorias.

Resultados de estudios complementarios previos de interés:

Estudios genéticos (FISH): Se plantea Síndrome de Angelman.

RMN de cráneo (2017): Atrofia cortical que predomina en regiones frontal, parietal y temporal bilateral, atrofia cerebelosa, afinamiento del cuerpo caloso.

Antecedentes patológicos familiares:

Madre: Microadenoma hipofisario referido anteriormente

Desarrollo psicomotor: descrito en la HEA

Valoración nutricional: 25-50 percentil

Interrogatorio por aparatos:

Respiratorio

Episodios recurrentes cada 7-10 días de tos húmeda con expectoraciones primero blanquecinas y luego verdosas asociados a fiebre que mejora con tratamiento antibiótico que duran 3-5 días. No Disnea, no hemoptisis, no vómica, no cianosis, no dolor al inspirar.

Cardiovascular

No dolor, no disnea, no vértigo, no palpitaciones, no edema, no cefalea, no tos, no astenia, no acroparestesias, no lipotimias, no epistaxis.

Digestivo

No dolor abdominal, no cólicos, no pirosis, no acidez, no aerogastria, no aerocolia, no vómitos sin náuseas no hematemesis, no melena, no enterorragia, no intolerancia alimenticia, no diarreas, no tenesmo rectal, no constipación, no ictericia, no hemorroides.

Hemolinfopoyético

Adenopatías cervicales bilaterales, izquierda mayor que derecha, ambas móviles de consistencia blanda, no adheridas a planos profundos. No púrpura, no fragilidad capilar, no equimosis, no petequias.

Nervioso

Lo referido en la HEA. Marcha con aumento de la base de sustentación. Le gusta tomar agua.

No cefalea, no traumas craneales, no alteraciones sensoriales, no alteraciones de los sentidos (gusto, olfato, audición y tacto)

Examen físico:

General:

-Biotipo: Normolíneo

-Facies: alegre y siempre sonriente

-Actitud de pie o sentada: aumento de la base de sustentación.

-Actitud en el lecho: Decúbito activo indiferente

-Deambulaci3n o marcha: Con aumento de la base de sustentaci3n y suele flexionar o levantar los brazos.

-Piel: De color, pigmentaci3n, humedad, turgencia, temperatura, elasticidad, grosor, movilidad e higiene conservada de acuerdo a su edad sexo y raza. Sin lesiones de inter3s

-Mucosas: Húmedas y normocoloreadas. hipopigmentada, no lesiones.

-Pelo: hipopigmentada. Color, distribuci3n, cantidad, textura, grosor e implantaci3n conservado de acuerdo a su edad sexo y raza. Higiene conservada.

-Uñas: Forma, configuraci3n y color conservados. Tiempo de llenado capilar menor de 3 segundos. No lesiones.

-Tejido celular subcutáneo: No infiltrado. (Prominencias óseas visibles, no huella o Godet a la presi3n).

-Panículo adiposo: Conservado.

Peso: 18 kg.

Talla: 109 cm.

CC: 52 cm. (normal).

Temperatura: 36.2 grados.

Regional:

-Cabeza: Acorde a biotipo, raza, edad y sexo. Movimientos de flexi3n, extensi3n, rotaci3n, flexi3n lateral y lateralizaci3n conservados.

-Cráneo: implantaci3n baja del cabello, de color y textura normal

-Cara: Frente pequeña,. Lengua prominente. Boca ancha, dientes espaciados. Mandíbula prominente

-Ojos: de color, pupilas redondas, de igual tamaño en los dos ojos (lo normal de 2 a 4 mm), no lesiones de iris, conjuntivas y córneas, pestañas con implantación adecuada en los bordes de los párpados y cejas completas.

-Nariz: sin desviaciones del tabique u otras deformidades.

-Orejas: de buena implantación, pabellones auriculares sin deformidades, conductos auditivos externos sin lesiones, ni obstrucciones.

-Cuello: no doloroso a los movimientos de flexión, extensión, flexión lateral, rotación y lateralización. No ingurgitación yugular. Pulsos carotídeos presentes y sincrónicos. Tiroides no visible ni palpable.

-Tórax: Tórax armónico con relación al resto del cuerpo.

-Mamas: Sin alteración

Por aparatos y sistemas

Sistema respiratorio: Murmullo vesicular conservado, no se auscultan estertores, FR: 22 x minutos.

Sistema Cardiovascular: Ruidos cardiacos rítmicos, de buen tono, no soplo, FC: 80 x minutos.

Abdomen: suave, depresible, no doloroso a la palpación, ruidos hidroaéreos presentes sin alteraciones.

SOMA: Arcos articulares conservados, pie plano bilateral.

Neurológico:

Funciones psíquicas superiores: Consciente, interactúa con el examinador, tiene seguimiento visual y sonoro, sonríe espontáneamente durante toda la exploración, lanza besos, se muestra intranquila, cumple órdenes sencillas, se relaciona con los niños. No controla esfínteres.

Lenguaje Impresivo: Cumple ordenes, comprende el sí, el no, el dame y toma, señala lo que desea.

Lenguaje expresivo: Se comunica con vocalizaciones, emite escasas palabras (mamá, papá).

Decúbito supino: Moviliza los 4 miembros.

Decúbito Prono: Logra el sostén cefálico, extiende el tronco llevando las manos al frente. Rola por ambos lados.

Sedestación: La logra por sí sola, con reacciones laterales de apoyo.

Bipedestación: La logra por si sola con aumento de la base de sustentación.

Marcha: Independiente con aumento de la base de sustentación y oscilaciones. Sube y baja escaleras con apoyo, sin alternar los pies. No salta ni se para en un solo pies.

Habilidades manipulativas: Manipula objetos con torpeza, tiene pinza digital, garabatea espontáneamente.

Trofismo: Conservado.

Tono: conservado.

Reflejos Osteotendinosos: conservados.

Fuerza Muscular: conservada.

Taxia: disimetría al realizar acciones con ambos miembros superiores

Sensibilidad: sin alteraciones.

Pares Craneales: Normales.

Exámenes complementarios realizados en el centro

Laboratorio Clínico (Ver anexos)

Estudios Imagenológicos:

Radiografía de tórax: Normal.

Estudios Neurofisiológicos:

Electroencefalograma: En estado funcional de un período inicial de vigilia y posterior inducción de sueño. Durante la vigilia se obtiene un registro con ojos abiertos todo el tiempo, en estas condiciones no se identifica adecuada organización de la actividad de base de acuerdo a la edad. Se constata anomalía lenta global más notable en regiones fronto temporales del hemisferio izquierdo, de igual modo se observa un trastorno paroxístico interictal activo focalizado en territorio temporal anterior del hemisferio izquierdo. Durante el periodo de sueño se constata tránsito por las etapas N1, N2 y N3 de sueño NREM, con la presencia de los grafoelementos típicos para cada fase bilateralmente de acuerdo a su edad. Se observa incremento de la actividad paroxística en este estado, la cual mantiene la focalización en territorio temporal anterior del hemisferio izquierdo. Aunque se manifiesta de forma independiente en menor magnitud de esta misma localización del hemisferio derecho.

Potenciales Evocados Auditivos de Tallo Cerebral (PEATC): Estudio realizado mediante la técnica de estimulación a clicks alternos monoauralmente. Caída en amplitud de onda III que se obtiene al estimular el oído derecho con respecto a su homólogo contralateral. Resto dentro de límites normales. Resultado congruente con moderado compromiso funcional de la vía auditiva de probable naturaleza axonal a nivel protuberancial bajo del lado derecho.

Potenciales Evocados Somatosensoriales de Miembros Inferiores (PESSt): Estudio realizado mediante la técnica de estimulación del nervio tibial posterior por detrás del maléolo medial. Potencial lumbar normal, ausencia de respuesta evocada a nivel cortical bilateralmente. Resultado congruente con marcada afectación funcional de la vía somestésica dorsolemniscal en tractos correspondientes a miembros inferiores con topografía superior al nivel lumbar de ambos lados.

Video-EEG: Se realiza monitoreo prolongado Video EEG evolutivo utilizando Equipo Micromed Software System plus Evolution. Se colocan 32 electrodos de registro extracraneales con electrodos adicionales. Se incluye registro poligráfico de ECG, Electrooculograma, EMG de miembros inferiores y mentón.

En 24 horas de monitoreo continuo Video-EEG sin reducción de la medicación antiepiléptica, se identifican 5 crisis electroclínicas no identificadas por la mamá ni la enfermera. No se presiona el push botton en ninguna de las ocasiones. Todas se iniciaron en vigilia.

En este estudio se constata una disminución significativa en la frecuencia de descarga de los patrones epileptiformes interictales EEGráficos registrados en estudio anterior, característicos del Síndrome de Angelman a saber: patrón delta rítmica en regiones anteriores, patrón theta posterior y descargas epileptiformes en regiones posteriores que se exacerban de forma significativa con el cierre ocular llegando a constituir un patrón de crisis eléctrica.

Se precisa igualmente disminución en la ocurrencia de crisis electroclínicas, que no resultaron identificadas por la mamá, ni por la enfermera. Predominaron en estas 24 horas las crisis generalizadas, no motoras (ausencia atípica), y en menor cuantía las crisis generalizadas motoras mioclonías de miembros superiores, tronco, atónicas.

Evaluación Neuropsicológica:

Resultados Generales:

Manifiesta durante la sesión un rendimiento en correspondencia a una Edad de Desarrollo (ED) de 18 meses aproximadamente y un Coeficiente de Desarrollo (CD) de 35, 04, lo cual se corresponde con un nivel Grave en el desarrollo psicomotor, influenciado por las limitaciones motoras, del lenguaje y conductuales.

Con mayor afectación de área del lenguaje y la conducta. Agravado por la escasa estimulación recibida de todas las áreas del neurodesarrollo.

Discusión del caso:

Planteamiento Síndrómico

Síndrome de disfunción de las funciones psíquicas superiores: se plantea por la presencia de retardo global de neurodesarrollo caracterizado por trastorno en el lenguaje, no control de esfínteres y el retardo en la incorporación de habilidades

Síndrome dismórfico: por la presencia de frente pequeña, lengua prominente, boca ancha, dientes espaciados y mandíbula prominente

Síndrome convulsivo: se plantea por presentar eventos recurrentes referidos como movimientos de una hemicara y la mano del mismo lado, 12 veces al día aproximadamente, con una frecuencia semanal, siempre asociado a procesos febriles y eventos súbitos y breves de caída de la cabeza y el tronco hacia atrás, que ocurren con menor frecuencia, aproximadamente 5 diarias.

Síndrome atáxico: se plantea por presentar disimetría al realizar acciones con ambos miembros superiores

Impresión diagnóstica

Lesión Estática del Sistema Nervioso Central de causa prenatal (Genética) y perinatal.

Diagnóstico nosológico

El diagnóstico de este caso se realizó por los elementos clínicos basándose en la Semiología Clínica y se tuvieron en cuenta antecedentes, cuadro clínico y exámenes complementarios.

Síndrome de Angelman que se ha expresado con **Retardo global del Desarrollo Psicomotor** a nivel grave con limitaciones motoras, del lenguaje y de la conducta. Asociado presenta una **Epilepsia Generalizada** no controlada.

-Antecedentes

Prenatales: Alteraciones en el CTG las 33.5 semanas de la frecuencia cardíaca y se decide interrumpir el embarazo.

Perinatales: Pretérmino, cesárea, peso 2430g, talla 45cm, CC 32cm, deprimida, le permaneció 23 días en cuidados intensivos neonatales, los primeros 18 días con ventilación asistida intermitente, le diagnosticaron distres respiratorio del recién nacido.

Posnatales: Retardo global del neurodesarrollo. Trastorno del sueño

Problemas de socialización con sus padre y otros niños

-Cuadro Clínico: eventos recurrentes referidos como movimientos de una hemicara y la mano del mismo lado, 12 veces al día aproximadamente, con una frecuencia semanal, siempre asociado a procesos febriles, desde entonces comenzó tratamiento con Levetiracetan, posteriormente eventos súbitos y breves de caída de la cabeza y el tronco hacia atrás, que ocurren con menor frecuencia, aproximadamente 5 diarias, después de esos eventos se asoció Lamotrigina con mejoría al presentarse con menos frecuencia.

-Examen físico

Facies alegre y siempre sonriente, implantación baja del cabello, frente pequeña, lengua prominente, boca ancha, dientes espaciados, mandíbula prominente. No controla esfínteres.

Se comunica con vocalizaciones, emite escasas palabras (mamá, papá).

La sedestación la logra por sí sola, con reacciones laterales de apoyo.

La bipedestación la logra por sí sola con aumento de la base de sustentación.

No salta ni se para en un solo pie.

Manipula objetos con torpeza, tiene pinza digital, garabatea espontáneamente.

-Complementarios

Estudios genéticos (FISH): Se plantea Síndrome de Angelman.

RMN de cráneo (2017): Atrofia cortical que predomina en regiones frontal, parietal y temporal bilateral, atrofia cerebelosa, afinamiento del cuerpo caloso.

Neurofisiológicos

Potenciales Evocados Auditivos de Tallo Cerebral (PEATC): moderado compromiso funcional de la vía auditiva de probable naturaleza axonal a nivel protuberancial bajo del lado derecho.

Potenciales Evocados Somatosensoriales de Miembros Inferiores (PESSt): marcada afectación funcional de la vía somestésica dorsolemniscal en tractos correspondientes a miembros inferiores con topografía superior al nivel lumbar de ambos lados.

Video-EEG: Predominaron en estas 24 horas las crisis generalizadas, no motoras (ausencia atípica), y en menor cuantía las crisis generalizadas motoras mioclonías de miembros superiores, tronco, atónicas.

Neuropsicológicos

Manifiesta durante la sesión un rendimiento en correspondencia a una Edad de Desarrollo (ED) de 18 meses aproximadamente y un Coeficiente de Desarrollo (CD) de 35, 04, lo cual se corresponde con un nivel Grave en el desarrollo psicomotor, influenciado por las limitaciones motoras, del lenguaje y conductuales.

Diagnóstico diferencial

-Trastorno del Espectro autista de causa primaria:

Se plantea por alteraciones en la socialización en el lenguaje y en la conducta.

Se descarta por la presencia de dismorfias y crisis epilépticas.

-Trastorno del Espectro autista de causa metabólica:

se plantea por alteraciones en el lenguaje, socialización y conducta.

Se descarta porque el paciente no refiere trastornos metabólicos ni se constatan manifestaciones clínicas que nos haga pensar en esta causa.

-Síndrome de Down:

Se plantea por presentar trastorno global de desarrollo psicomotor.

Se descarta por presentar dismorfias características del Síndrome de Angelman, presencia de crisis convulsivas.

Tratamiento

Por la presencia de cuadros febriles recurrentes asociados a infección respiratoria alta cada 7-10 días de aproximadamente 2 años de evolución, el 19.9.2019 se realizó interconsulta con Inmunología. Por la historia de los eventos referidos y los resultados

de los estudios hemáticos practicados, se consideró tributaria de recibir tratamiento inmunoestimulador, que incluyó Vitamina C 500mg/día, Acido Fólico 5mg/día, Loratadina 10mg/día, Sulfato de Zinc 10mg/día (dos ciclos de 2 semanas), Factor de Transferencia 1 bulbo diluido en 1ml de agua para inyección por vía SC 2 veces por semanas (5 bulbos), continuar 1 vez por semana (5bulbos).

Se incorporó a un Programa de Tratamiento Neurorestaurativo intensivo, personalizado, integral, multidisciplinario e interdisciplinario, que incluyó:

- Programa de rehabilitación Física, Educación Especial y Logopédica.
- Procederes de Medicina Holística (estimulación de puntos acupunturales de manera mecánica y con laser rojo 3 veces por semana, y 20 sesiones de ozonoterapia).
- Estimulación Cerebral No Invasiva (ECNI), 20 sesiones de la modalidad eléctrica (tDCS), protocolo de estimulación del lenguaje.
- Reajuste farmacológico:

Cambio de la medicación antiepiléptica, dado por la retirada paulatina de Lamotrigina y la incorporación de Ácido Valproico, que fue bien tolerado sin reportarse efectos adversos.

Comentario final del caso

En 1965, el Dr. Harry Angelman, médico inglés, describió por primera vez a tres niños con características similares, ahora conocidas, como el síndrome de Angelman (AS). Él notó que todos tenían rigidez, andar espástico, ausencia de habla, risa excesiva y crisis convulsivas. La enfermedad fue considerada sumamente rara, y muchos médicos dudaron de su existencia. El diagnóstico fue puramente clínico.

Casos de AS se han reportado en casi todos los países del mundo, entre grupos raciales distintos. En América del Norte, la gran mayoría de casos conocidos parecen ser de origen caucásico. La incidencia exacta de AS es desconocida, y estimaciones de 1 caso por cada 12 000-20 000 nacimientos, parecen razonables.⁹

Las personas con SA presentan una discapacidad intelectual severa, con: grave afectación del lenguaje oral, dificultades motoras, trastorno del sueño, epilepsia y un fenotipo conductual específico¹⁰, manifestándose así en nuestra paciente.

Al nacer, no presentan dismorfias, pero al final del primer año, puede verse un estancamiento del perímetro craneal con: braquicefalia, boca grande con tendencia a la protrusión lingual, dientes pequeños y separados. Hipopigmentación en relación a su familia, en aquellos con delección¹¹. En la paciente en el momento del examen físico se constataron este tipo de dismorfias.

En todos los pacientes, se observa retraso del desarrollo psicomotor en el primer año de la vida, entre los 2-5 años es evidente que es grave, con baja capacidad de atención e hiperactividad, necesitando cuidado y supervisión directa toda la vida^{11,12}. La paciente presentó retraso grave en el desarrollo psicomotor.

Los niños empiezan a andar entre los 3-4 años, la marcha es muy característica, tendencia a caminar de puntillas, persiguiendo su centro de gravedad, especialmente evidente al correr. Los que tienen mayor espasticidad amplían la base de sustentación y se ayudan con los brazos levantados con flexión de los codos que recuerda un candelabro. En nuestra paciente presenciamos aumento de la base de sustentación.

Son muy frecuentes los trastornos del sueño, afectan a un 40-80% de los individuos, en la conciliación y en el mantenimiento del mismo¹¹. Los familiares refieren trastornos del sueño.

Más del 80% de los pacientes van a presentar epilepsia, con un patrón de EEG característico. La mayoría de los pacientes debutan antes de los 3 años, todo tipo de crisis han estado descritas, pero las más típicas son: las ausencias atípicas, la epilepsia mioclónica y el estatus epiléptico no convulsivo¹³.

El fenotipo conductual es muy característico por: aspecto feliz, episodios de risa, atracción por el agua, llevarse objetos a la boca, conducta hiperactiva con falta de atención y conducta fácilmente excitable¹².

Es frecuente: el estreñimiento, la escoliosis y la obesidad en niños mayores y adultos. Atención con los problemas digestivos, como el reflujo gastroesofágico a cualquier edad¹¹.

El diagnóstico se basa en los criterios clínicos, aunque es superponible a otras muchas entidades que afectan al neurodesarrollo con importante afectación del lenguaje. Debe confirmarse con el test genético¹³.(Ver anexo 2)

En un 10% de los pacientes con clínica de SA, el diagnóstico no se confirma molecularmente; en los últimos años, el diagnóstico diferencial (DD) se ha ido ampliando, incluyendo síndromes como: síndrome de Mowat-Wilson, síndrome de Pitt-Hopkins, síndrome de Phelan-McDermid y síndrome de Rett, entre otros.⁴

Este 10%, corresponde a otras entidades que se van identificando con las nuevas tecnologías de secuenciación masiva que amplían el diagnóstico diferencial, pero que no corresponden a SA.¹⁵

El tratamiento es sintomático, incluye: manejo de la afectación motora, estrategias para mejorar la comunicación y manejo de la epilepsia y de las comorbilidades que puedan aparecer¹⁶.

La esperanza de vida no se ve afectada y los síntomas son menos graves en el adulto¹⁰.

La región cromosómica 15q11.2-q13 ocupa aproximadamente una longitud de 6 Mb y contiene un clúster de genes que se encuentran regulados por el mecanismo de la impronta genómica. La impronta genómica es una marca epigenética que inactiva determinados genes en función de su origen parental. La inactivación o silenciamiento de los genes se produce por la metilación del ADN y el empaquetamiento de la cromatina, establecido por modificaciones de las histonas.

La ausencia de expresión de genes en el alelo paterno causa el SPW, mientras que la ausencia de un único gen, *UBE3A*, en el alelo materno causa el SA. La región 15q11.2-q13 está flanqueada por repeticiones de bajo número de copias que pueden originar deleciones mediante puntos de rotura (*Break Points*, BP) y recombinación homóloga desigual. Se conocen 3 puntos de rotura principales BP1 y BP2, que se encuentran más próximos al centrómero y BP3 que es más distal.

La correlación genotipo-fenotipo entre los distintos mecanismos moleculares ha demostrado que los pacientes portadores de delección muestran un fenotipo más grave en todos los aspectos del desarrollo neurológico¹⁷. Manifiestan: una mayor tasa de epilepsia (90%, comparado con 75% en pacientes sin delección), un inicio más temprano de convulsiones (media de edad 1,9 años, comparado con 6,3 años entre los individuos sin delección) y pueden presentar un fenotipo de electroencefalograma más grave en comparación a las otras etiologías¹⁸. Este grupo puede presentar hipopigmentación y una mayor frecuencia de microcefalia y dificultades motoras.

En cambio, los niños con SA debido a una mutación en *UBE3A* o a una disomía uniparental paterna, presentan habilidades lingüísticas significativamente mejores que los pacientes con delección, en particular en el área expresiva, donde 6 de cada 9 niños con mutación en *UBE3A* o con disomía uniparental paterna pueden usar de 2 a 7 palabras, mientras que en el caso de los pacientes con delección solo 3 de 30 niños¹⁹. Se ha sugerido que los pacientes con SA portadores de mutaciones en *UBE3A* muestran un fenotipo intermedio entre los portadores de delección y los portadores de disomía uniparental paterna. Presentan mayor incidencia de convulsiones y microcefalia, similar a los pacientes con delección, mientras que su retraso del neurodesarrollo es similar a la disomía uniparental y al defecto de impronta²⁰.

Finalmente, los pacientes con disomía uniparental paterna y defecto de impronta tienen mejor crecimiento físico, tienen menos anomalías en el movimiento, y tienen una menor prevalencia (aunque no ausencia) de convulsiones, respecto a los pacientes con delección²⁰.

Este caso es de gran interés académico, científico asistencial y docente pues se tiene poco conocimiento de la entidad en cuestión y muchas veces es erróneamente diagnosticada. Es una entidad que aunque no pone en peligro la vida del paciente deteriora de manera significativa la calidad de vida del mismo.

Referencias Bibliográficas

1-A. Díez-Cuervo a, J.A. Muñoz-Yunta b, J. Fuentes-Biggi c, R. Canal-Bedia d, M.A. Idiazábal-Aletxa e, M.J. Ferrari-Arroyo f.et.al. (Grupo de Estudio de los Trastornos del Espectro Autista del Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo, España) Guía de buena práctica para el diagnóstico de los trastornos del espectro autista

2- Sotgiu I, Galati D, Manzano M, Gandione M, Gómez K, Romero Y, et al. Parental Attitudes, Attachment Styles, Social Networks, and Psychological Processes in Autism Spectrum Disorders: A Cross-Cultural Perspective. *The Journal of Genetic Psychology*, 2011, 172(4), 353-375. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00221325.2010.544342#.VHMzy6Sm6IE>

3- Whilby Santiesteban, Mabel; Ravelo Pérez, Vivian, Ramos Hernández, Leyani; Barreto Ramírez Guillermo. El lenguaje como alteración cognitiva en niños autistas de la escuela especial "Dora Alonso". Disponible en: <http://www.revistahph.sld.cu/rev1-2012/hph05112.html>

4-¿Qué es el autismo? Disponible en: <http://www.autisme.com/autisme/documentacio/documents/Que%20es%20el%20autismo.pdf>

5-Diferencia entre autismo y aprendizaje. Disponible en: <https://www.understood.org/es-mx/learning-attention-issues/getting-started/what-you-need-to-know/the-difference-between-autism-and-learning-and-attention-issues>

6-10- Dr. A. Miguel Pérez. Trastorno del Espectro Autista (TEA).Disponible en: <https://rua.ua.es/dspace/bitstream/10045/30496/1/TEA.%20Trastorno%20del%20Espectro%20Autista.pdf>

7- Autismo: un acercamiento hacia el diagnóstico y la genética. *Rev Ciencias Médicas* vol.19 no.1 Pinar del Río ene.-feb. 2015

8- Lucía Lisseth Vázquez- Villagrán, Carlos Daniel Moo-Rivas, Elisael Melén. Revisión del trastorno del espectro autista: actualización del diagnóstico y tratamiento. *Revista Mexicana de Neurociencia*. Septiembre-Octubre, 2017; 18(5):31-45

9- MSc. Lázara Caridad Faife Abril,MSc. Ivón Victoria Mayo Chirino. *Rev Cubana Med Gen Integr* vol.28 no.3 Ciudad de La Habana jul.-set. 2012.Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s0864-21252012000300013

- 10- Wheeler A, Sacco P, Cabo R. Unmet clinical needs and burden in Angelman síndrome: a review of literatura. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2017; 12: 164.
- 11- Guitart M, Camprubí C, Fernández C, Gener B, Gabau E. Síndrome de Angelman. En: Pérez de Nanclares G, Lapunzina P. *Enfermedades de Impronta. Guías de buena práctica clínica*; 2015. p. 113-46. ISBN978-84-608-2142-12-Gabau Vila E, Brun Gasca C, Fernández Zurita C, Joga Elvira, L, Ramírez Mallafré A. Análisis de los Síndromes de Angelman y afines, como los de Pitt Hopkins, de Mowat-Wilson, de Kleesfstra y de Phelan-McDermid. En McGrawHill education. *Disability and Communication. Scientific Analysis, Total Comunicación, ICT tolos and Case Studies*; 2018. p. 1-22. ISBN: 978-84-486-1444-7.
- 13- Bonello D, Camilleri F, Calleja-Agius. Angelman Syndrome: Identification and Management. *Neonatal Network*. 2017; 36(3): 142-50.
- 14- Aguilera C, Gabau E, Laurie S, Baena N, Derdak S, Capdevila N, et al. Identification of a de novo splicing variant in the Coffin-Siris gene, SMARCE1, in a patient with Angelman-like síndrome. *Mol Genet Genomic Med*. 2019; 7: e00511.
- 15- E. Gabau, C. Aguilera, N. Baena, A Ruiz, M. Guitart. *Enfermedades por alteración de la impronta genética. Síndrome de Prader Willi y de Angelman*. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2019-07/enfermedades-por-alteracion-de-la-impronta-genetica-sindrome-de-prader-willi-y-de-angelman/>
- 16- Margolis SS, Gabrielle LS, Zbinden MA, Bird LM. Angelman Syndrome. *Neurotherapeutics*. 2015; 12: 641-50.
- 17- Gentile JK, Tan W-H, Horowitz LT, Bacino CA, Skinner SA, Barbieri-Welge R, et al. A neurodevelopmental survey of Angelman syndrome with genotype-phenotype correlations. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*. 2010; 31: 592-601.
- 18- Thibert RL, Larson AM, Hsieh DT, Raby AR, Thiele EA. Neurologic manifestations of Angelman syndrome. *Pediatr Neurol*. 2013; 48: 271-9.
- 19- Mertz LGB, Thaulov P, Trillingsgaard A, Christensen R, Vogel I, Hertz JM, et al. Neurodevelopmental outcome in Angelman syndrome: genotype-phenotype correlations. *Res Dev Disabil*. 2014; 35: 1742-7.

20- Lossie A, Whitney M, Ammidon D, Dong H, Chen P. Distinct phenotypes distinguish the molecular classes of Angelman syndrome. J Med Genet. 2001; 38: 834-45.

Anexos

Anexo 1

Laboratorio Clínico

Hemoquímica 21.8.2019			
Paciente	Control		
Colesterol	5.75		3.6-6.5 mmol/l.
Creatinina	53		44.2-124.8

		umol/l.
Glucosa	4.16	3.6-6.1 nmol/l.
Transaminasa Oxalacética (TGO)	52.3	12-46 U/L.
Transaminasa Pirúvica (TGP)	19.45	3-50 U/L.
Triglicéridos	0.64	0.40-1.86 mmol/l.
Urea	4.09	1.7-8.3 nmol/l
Ácido Úrico	157.0	148.7-357.0 nmol/l
Proteínas Total	72.3	60-80 g/L
Hemograma		
Leucocitos	5.83	5.00-10.00x10 ³ uL
Hemoglobina(Hb)	12.7	110-165 g/l
Hematocrito(Hto)	36.6	0.350-0.50 l/L
Plaquetas	335	150-350 x10 ³ uL
Linfocitos	23.5	17-48 %
Monocitos	17.5	4-10 %
Granulocitos	64.5	43-76 %
Eosinofilos	4.3	0-6 %
Eritrosedimentación	5	Hasta 22mm
Leucograma 7.9.2019		
Leucocitos	5.6	5.00-10.00x10 ³ uL
Plaquetas	205	150-350 x10 ³ uL
Linfocitos	25.2	17-48 %
Monocitos	4.8	4-10 %
Granulocitos	70	43-76 %
Leucograma 10.9.2019		
Leucocitos	5.0	5.00-10.00x10 ³ uL
Plaquetas	200	150-350 x10 ³ uL
Linfocitos	33	17-48 %
Monocitos	6.2	4-10 %
Granulocitos	65	43-76 %
Hemograma 4.10.2019		
Leucocitos	5.95	5.00-10.00x10 ³ uL
Hemoglobina(Hb)	12.9	110-165 g/l
Hematocrito(Hto)	0.38	0.350-0.50 l/L
Plaquetas	268	150-350 x10 ³ uL
Linfocitos	21.7	17-48 %
Monocitos	11.9	4-10 %

Granulocitos	51.7	43-76 %
Eosinofilos	13.9	0-6 %
Eritrosedimentación	13	Hasta 22mm
Exudado Nasal y Faríngeo	Negativo	

Anexo 2

Tabla II. Principales criterios clínicos para el síndrome de Angelman

100%	>80%	20-80%
<ul style="list-style-type: none"> - Retraso grave del desarrollo - No lenguaje oral, o muy pocas palabras - Mejor comprensión que expresión - Trastorno movimiento, ataxia y/o temblores de las extremidades - Fenotipo conductual característico: risas frecuentes, personalidad excitable, aleteo manos y déficit de atención 	<ul style="list-style-type: none"> - Microcefalia relativa - Epilepsia, antes de los 3 años - EEG característico 	<ul style="list-style-type: none"> - Occipucio plano - Protrusión lingual - Trastornos de succión-deglución por movimientos anómalos de la lengua - Problemas de alimentación durante la lactancia - Hipotonía troncular - Prognatismo - Boca amplia, dientes separados - Babeo - Excesivos movimientos masticatorios - Estrabismo - Hipopigmentación - Hiperreflexia - Aumento de la base de sustentación, pies en pronación - Brazos levantados con flexión de los codos en la marcha - Incremento de sensibilidad al calor - Trastornos del sueño - Atracción al agua - Conductas anómalas con la comida - Obesidad - Escoliosis - Estreñimiento

Adaptado de: Bonello D, Camilleri F, Calleja-Agius J⁶¹ Angelman síndrome: Consensus for diagnostic criteria. AM J Med Genet. 1995; 56: 237-38.