

## Síndrome de Angelman en el adulto

María Lorenzo-Ruiz, Sabela Novo-Ponte, Gema Iglesias-Escalera, Rosario Cazorla-Calleja, Julián Lara-Herguedas, Luis F. López-Pájaro, Belén Ruiz-Antorán

**Introducción.** El síndrome de Angelman (SA) está ampliamente descrito en la infancia, pero existen escasos estudios en edad adulta y la mayoría recoge un pequeño número de pacientes o condiciones específicas, como epilepsia o sueño.

**Objetivo.** El objetivo de este estudio es describir el SA en la edad adulta en nuestro centro, sus necesidades especiales, y el soporte médico y social para mejorar la atención y ofrecer una mejor transición del servicio de pediatría a las unidades de adultos.

**Pacientes y métodos.** Se recogen pacientes con SA genéticamente confirmado, y describimos datos demográficos, médicos y sociales mediante la revisión de historias clínicas, entrevistas telefónicas con el cuidador principal y tres escalas estandarizadas de sueño, dependencia y calidad de vida.

**Resultados.** Se incluye a 30 pacientes con una mediana de edad de 22,7 años: 22 son deleciones, 27 presentan antecedente de epilepsia y 13 están en tratamiento con, al menos, dos fármacos antiepilépticos. Las comorbilidades más frecuentes después de la epilepsia fueron los síntomas psiquiátricos, la escoliosis, el sobrepeso, el estreñimiento y problemas oftalmológicos. El 40% precisó ingresos hospitalarios en la edad adulta, cinco están institucionalizados y 24 reciben terapias no médicas. El médico a cargo es el neurólogo en la mayoría, seguido del neuropediatra.

**Conclusiones.** Es necesario realizar estudios de historia natural más allá de la infancia. Ésta es la primera revisión española de adultos con SA que recoge un amplio espectro de condiciones sociales y médicas de estos pacientes.

**Palabras clave.** Adultos. Comorbilidad. Convulsiones. Historia natural. Síndrome de Angelman. *UBE3A*.

### Introducción

El síndrome de Angelman (SA) (Online Mendelian Inheritance in Man 105830) es un trastorno grave del neurodesarrollo con una prevalencia que oscila entre 1 de cada 20.000 y 1 de cada 12.000 personas [1,2].

Está causado por la pérdida de la expresión del gen *UBE3A*, que, en las neuronas, se expresa únicamente en el cromosoma 15 materno. La causa más común, aproximadamente, en el 70% de los casos es una deleción intersticial de la región 15q11.3 del cromosoma materno. Otras causas son la disomía uniparental, los defectos del centro de impronta y las mutaciones o deleciones intragénicas del gen *UBE3A* [3].

La enfermedad fue descrita por primera vez por Harry Angelman en los años setenta y posteriormente, en 1995, por Williams et al. Se caracteriza por una discapacidad cognitiva grave con predominio de retraso del lenguaje, epilepsia, trastorno del sueño y problemas motores, que incluyen hipotonía y ataxia, así como un fenotipo físico y conductual característico. Algunos de estos problemas clínicos, como la epilepsia, pueden persistir en la edad

adulta, aunque tienden a reducir su intensidad y frecuencia. Otros se pueden incluso agravar, por ejemplo, los trastornos del sueño, la movilidad física o los trastornos del movimiento como temblores y mioclonías no epilépticas. La expectativa de vida parece ser razonablemente larga, hasta los 60 o 70 años, con una mortalidad que tiene una distribución bimodal debido a accidentes y complicaciones de las crisis epilépticas [1,2].

Desde la descripción de este síndrome, muchos estudios han caracterizado el SA en la infancia, pero escasos en la edad adulta. Hay tres estudios con mayor número de pacientes que recogen todo un amplio espectro de condiciones [2-4]; los otros resumen únicamente condiciones específicas como la epilepsia o el sueño, y en su mayoría informan de series de casos con un pequeño número de pacientes [5-10]. Des Besten et al [3] es el que incluye más número de pacientes y de mayor edad hasta la fecha.

El objetivo de este estudio es describir la historia natural del SA en la edad adulta en nuestra área sanitaria, sus necesidades especiales por su condición neurológica y comorbilidades adicionales, así como conocer el soporte médico y social de los adultos

Servicio de Pediatría. Neurología Infantil (M. Lorenzo-Ruiz, G. Iglesias-Escalera, R. Cazorla-Calleja, J. Lara-Herguedas). Servicio de Neurología (S. Novo-Ponte). Servicio de Neurofisiología (L.F. López-Pájaro). Servicio de Farmacología. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid, España (B. Ruiz-Antorán).

#### Correspondencia:

Dra. María Lorenzo Ruiz. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Calle Joaquín Rodrigo, 1. E-28222 Majadahonda, Madrid.

#### E-mail:

maria.lorenzo@salud.madrid.org

#### Aceptado tras revisión externa:

06.03.23.

#### Conflicto de intereses:

No declarado.

#### Cómo citar este artículo:

Lorenzo-Ruiz M, Novo-Ponte S, Iglesias-Escalera G, Cazorla-Calleja R, Lara-Herguedas J, López-Pájaro LF, et al. Síndrome de Angelman en el adulto. *Rev Neurol* 2023; 76: 217-26. doi: 10.33588/rn.7607.2022235.

© 2023 Revista de Neurología

con SA para mejorar la atención a adultos y familias con SA y ofrecer una mejor transición de la unidad de SA pediátrica a los servicios de adultos.

## Pacientes y métodos

Se incluyó a adultos con diagnóstico genéticamente confirmado de SA que habían visitado las consultas externas de pediatría en su infancia, mediante una revisión retrospectiva de las historias clínicas y entrevistas telefónicas con el cuidador principal. El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Puerta de Hierro Majadahonda.

Los datos demográficos, incluidos la edad, el sexo y el genotipo, se recopilaron mediante la revisión de historias clínicas.

Se recogieron los resultados de las pruebas genéticas de todos los pacientes. El diagnóstico de SA ha sido confirmado por la prueba estándar en el momento del diagnóstico (prueba de metilación, amplificación de sondas tras ligación múltiple, hibridación fluorescente in situ, análisis de amplificación de sondas tras ligación múltiple del número de copias, hibridación genómica comparativa o polimorfismos de nucleótido único, o secuenciación del gen *UBE3A*).

Los datos clínicos de epilepsia incluyeron historia de crisis previas, crisis actuales, frecuencia de éstas, factores desencadenantes, semiología, fármacos antiepilépticos (FAE) actuales y dieta cetógena. La frecuencia de las crisis se agrupó en tres categorías: convulsiones diarias, mensuales o anuales/episódicas. La ausencia de crisis se definió como ausencia de eventos durante dos o más años en el momento de la recopilación de los datos.

Se recogieron, asimismo, otros parámetros neurológicos (lenguaje, marcha y trastorno del movimiento), condiciones médicas, que incluyen las psiquiátricas, ortopédicas, endocrinológicas, digestivas, oftalmológicas y otros fármacos no FAE, terapias no médicas (logopedia, terapia ocupacional y fisioterapia), médico de referencia, necesidad de hospitalización en mayores de 16 años e institucionalización.

En segundo lugar, se realizaron tres cuestionarios estandarizados: escala de alteraciones del sueño infantil [11], índice de actividades de la vida diaria de Barthel [12] y escala española de calidad de vida familiar >18 [13].

Para el análisis descriptivo se han utilizado frecuencias absolutas y relativas para variables categóricas y media (desviación estándar) o mediana (percentiles 25 y 75), y valores mínimos y máximos para

variables numéricas. Se realizó un análisis de la *t* de Student de la muestra.

El nivel de significación se estableció en 0,05. El *software* utilizado ha sido Stata/IC v.16 (StataCorp. 2019. Stata Statistical Software: Release 16. College Station, TX: StataCorp LLC).

## Resultados

### Demográficos

Se incluyó a 30 pacientes. Los datos de los 30 pacientes se recogen en la tabla I. La edad promedio fue de 22,7 años, con un rango de 16 a 43 años, con una distribución casi equitativa de hombres (47%) y mujeres (53%). El subtipo genético más frecuente fue la delección, seguido de la mutación. Dos de ellos fueron ‘indefinidos’ (el diagnóstico de confirmación se basó en una prueba de metilación, pero sin otra prueba adicional). Había dos hermanas con variante patogénica en *UBE3A* y ninguno de los otros adultos estaba emparentado.

### Epilepsia y otros parámetros neurológicos

Veintisiete adultos presentaban antecedentes de crisis y en cuatro de ellos persisten en la actualidad. La media de libertad de crisis fue de 13 años, con un rango de 4 a 25 años. De los 23 pacientes libres de crisis, la mayoría, 22 pacientes, mantuvo el uso de FAE. De los cuatro pacientes del ‘grupo de crisis actuales’, uno presenta crisis diarias (crisis reflejas), y tres, mensuales (dos de ausencia y uno de caída cefálica); uno de ellos describe como desencadenante la privación del sueño, y no se detectaron otros desencadenantes. Trece adultos reciben tratamiento con dos o más FAE para el control de la epilepsia; el ácido valproico fue el más utilizado (18 pacientes), seguido del clobazam (8), el clonacepam (4), la lamotrigina (3) y el levetiracetam (2). Otros FAE fueron diacepam (1), acetato de esclcarbacepina (1), perampam (1) y primidona (1). La edad de desaparición de las crisis fue antes de los 10 años en la mayoría de los pacientes.

Dieciocho familias describieron temblor, pero, curiosamente, ninguna de ellas mioclonías no epilépticas. Diecisiete adultos presentaban desarrollo del lenguaje utilizando menos de cinco palabras, sólo tres de ellos más de cinco palabras, y el resto presentaba únicamente balbuceo. Cuatro de ellos utilizan dispositivos de comunicación aumentativa. Veinticuatro de ellos caminan de forma independiente y el resto necesita ayuda para caminar.

Tabla I. Descripción de los pacientes.

	Edad (años)	Sexo	Subtipo genético	Historia de crisis previas	Crisis actuales	Años libre de crisis	Frecuencia de crisis (semiología)	Tratamiento de la epilepsia	Trastorno del movimiento	Desarrollo del lenguaje	Comunicador
Paciente 1	16	Mujer	Del	Sí	No	9		VPA	Temblores	>5 palabras	No
Paciente 2	16	Hombre	Del	Sí	No	7		LMG, DZP, VPA	Ninguno	Balbucesos	No
Paciente 3	16	Hombre	Indefinido	Sí	No	8		LMG, CLB, CNZ	Ninguno	<5 palabras	No
Paciente 4	16	Hombre	Del	Sí	No	13		VPA, CLB	Temblores	<5 palabras	No
Paciente 5	17	Hombre	Del	Sí	No	16			Temblores	Balbucesos	Sí
Paciente 6	18	Mujer	Del	Sí	No	13		VPA	Temblores	Balbucesos	No
Paciente 7	18	Mujer	Del	Sí	No	13			Ninguno	Balbucesos	Sí
Paciente 8	18	Mujer	Del	Sí	No	14		VPA	Ninguno	Balbucesos	No
Paciente 9	18	Mujer	DU	Sí	No	4		VPA	Temblores	<5 palabras	No
Paciente 10	19	Hombre	Del	Sí	No	15		VPA, CLB	Temblores	<5 palabras	No
Paciente 11	19	Hombre	Del	Sí	No	10		VPA, LEV, CNZ	Ninguno	Balbucesos	No
Paciente 12	20	Mujer	Del	Sí	No	15		VPA	Temblores	Balbucesos	No
Paciente 13	20	Hombre	Del	Sí	Sí		Mensuales (ausencias)	CLB	Temblores	Balbucesos	No
Paciente 14	20	Hombre	DI	Sí	No	4		VPA	Temblores	>5 palabras	Sí
Paciente 15	20	Hombre	Mut	Sí	Sí		Diarias (reflejas)	VPA, CLB, ESL	Ninguno	<5 palabras	No
Paciente 16	22	Mujer	Del	Sí	No	18		VPA, CLB	Ninguno	<5 palabras	No
Paciente 17	22	Mujer	Del	Sí	No	14		VPA	Ninguno	<5 palabras	Sí
Paciente 18	22	Mujer	Mut	Sí	No	17			Temblores	<5 palabras	No
Paciente 19	23	Hombre	Del	Sí	No	15		VPA	Ninguno	Balbucesos	No
Paciente 20	24	Mujer	Mut	Sí	Sí		Mensuales (ausencias)	LEV, CNZ	Temblores	<5 palabras	No
Paciente 21	25	Mujer	Del	Sí	No	5		VPA, CNZ	Temblores	<5 palabras	No
Paciente 22	25	Hombre	Del	Sí	No	8		VPA, CLB	Ninguno	Balbucesos	No
Paciente 23	25	Mujer	Mut	No	No				Ninguno	Balbucesos	No
Paciente 24	26	Hombre	Del	No	No	16		CLB, LMG	Temblores	Balbucesos	No
Paciente 25	26	Mujer	Del	Sí	No	19			Temblores	Balbucesos	No
Paciente 26	26	Mujer	Del	No	No				Temblores	<5 palabras	No
Paciente 27	30	Mujer	Del	Sí	No	22		VPA, primidona	Temblores	<5 palabras	No
Paciente 28	34	Hombre	Del	Sí	Sí		Mensuales (caída cefálica)	VPA, PRP	Temblores	<5 palabras	No
Paciente 29	37	Mujer	Del	Sí	No	25			Temblores	>5 palabras	No
Paciente 30	43	Hombre	Indefinido	Sí	No	25			Ninguno	<5 palabras	No

CLB: clobazam; CNZ: clonazepam; ESL: eslicarbazepina; LEV: levetiracetam; LMG: lamotrigina; PRP: perampanel; VPA: ácido valproico.

**Tabla 1.** Descripción de los pacientes (*cont.*)

	Ansiedad	Autolesiones	Hetero-agresividad	Inquietud motriz	Marcha	Ayuda para la marcha	Escoliosis	Cirugía ortopédica	Uso de ortesis	Obesidad	Osteoporosis
Paciente 1	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No	Sí	No	No
Paciente 2	No	No	No	No	Sí	No	No	Sí	Sí	No	Sí
Paciente 3	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí
Paciente 4	Sí	No	Sí	No	No	No	Sí	Sí	No	Sí	No
Paciente 5	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No	No	No	No	Sí	No
Paciente 6	No	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí
Paciente 7	No	No	Sí	Sí	Sí	No	No	No	No	No	No
Paciente 8	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	No	Sí	No
Paciente 9	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No	No	No	No	No	No
Paciente 10	Sí	No	No	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No	No
Paciente 11	No	No	No	No	No	No	Sí	No	No	No	No
Paciente 12	Sí	No	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No	No	No
Paciente 13	No	No	No	No	Sí	No	Sí	No	No	No	No
Paciente 14	No	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	No
Paciente 15	No	No	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No
Paciente 16	Sí	No	No	No	No	No	No	Sí	No	Sí	No
Paciente 17	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	No
Paciente 18	No	No	No	No	Sí	Sí	No	No	No	Sí	No
Paciente 19	No	No	Sí	No	Sí	No	Sí	Sí	No	No	No
Paciente 20	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No	No	Sí	No
Paciente 21	Sí	No	Sí	No	Sí	No	No	No	No	No	No
Paciente 22	Sí	No	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí
Paciente 23	No	Sí	No	No	No	Sí	No	No	No	Sí	No
Paciente 24	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No	No	No
Paciente 25	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	No	No	Sí	No
Paciente 26	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No	No	No	No	No	No
Paciente 27	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí	No	No	No	No	No
Paciente 28	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No	No
Paciente 29	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No	Sí	No	No	No	Sí
Paciente 30	Sí	No	No	No	Sí	Sí	No	Sí	No	No	No

Tabla I. Descripción de los pacientes (cont.)

	Patología digestiva	Patología oftalmológica	Fármacos no FAE	Terapias no médicas	Médico de referencia	Necesidad de hospitalización	Institucionalizado	Índice de Barthel
Paciente 1	Estreñimiento	Sí	PEG, loracepam	Sí	Neurólogo	No	Sí	Leve
Paciente 2	RGE	Sí	Levotiroxina, oxibutinina	Sí	Neuropediatra	No	No	Grave
Paciente 3	Estreñimiento	Sí	Quetiapina, melatonina	Sí	Neurólogo	No	No	Grave
Paciente 4	Estreñimiento	Sí	Guanfacina, clorpromacina, melatonina	No	Neurólogo	No	No	Grave
Paciente 5	Ninguno	Sí	Loracepam, melatonina	Sí	Unidad de Angelman	Sí	No	Moderado
Paciente 6	Estreñimiento	Sí	Aripiprazol, melatonina	Sí	Unidad Angelman	Sí	No	Grave
Paciente 7	Estreñimiento	No	Clorpromacina	Sí	Neurólogo	No	No	Moderado
Paciente 8	Estreñimiento	Sí	ACO, melatonina	Sí	Psiquiatra	No	No	Moderado
Paciente 9	Estreñimiento	Sí	Aripiprazol, melatonina	Sí	Neurólogo	No	No	Leve
Paciente 10	Estreñimiento	No		Sí	Neurólogo	Sí	No	Moderado
Paciente 11	Ninguno	Sí		Sí	Neurólogo	No	Sí	Total
Paciente 12	Estreñimiento	No	Clonacepam, biperideno, clonidina, aripiprazol, melatonina, PEG	Sí	Unidad de Angelman	Sí	No	Total
Paciente 13	Estreñimiento	No	Haloperidol, melatonina	Sí	Neurólogo	No	No	Moderado
Paciente 14	Estreñimiento	No	Quetiapina, levomepromacina	Sí	Neurólogo	Sí	No	Moderado
Paciente 15	Estreñimiento	No	Levotiroxina, melatonina	Sí	Neurólogo	Sí	No	Grave
Paciente 16	Ninguno	Sí		No	MAP	No	No	Total
Paciente 17	Estreñimiento	No		Sí	Psiquiatra	No	No	Moderado
Paciente 18	Estreñimiento	No		Sí	Unidad de Angelman	No	No	Moderado
Paciente 19	Estreñimiento	No	Melatonina, clonidina	Sí	Neurólogo	Sí	Sí	Moderado
Paciente 20	Estreñimiento	No	PEG	Sí	Neurólogo	No	No	Moderado
Paciente 21	Estreñimiento	Sí		Sí	Neurólogo	No	Sí	Grave
Paciente 22	Estreñimiento	No	PEG	Sí	Neurólogo	Sí	No	Total
Paciente 23	Ninguno	No		Sí	Unidad de Angelman	No	No	Leve
Paciente 24	Estreñimiento	Sí		Sí	MAP	No	No	Moderado
Paciente 25	Estreñimiento	Sí		No	MAP	Sí	No	Moderado
Paciente 26	Ninguno	No	Trazodona, escitalopram	No	MAP	Sí	No	Leve
Paciente 27	RGE	No	Levotiroxina, melatonina, omeprazol, cinitaprida	Sí	Unidad de Angelman	No	No	Grave
Paciente 28	Estreñimiento	Sí	Lansoprazol, calcifediol, melatonina, PEG	No	Neurólogo	Sí	No	Grave
Paciente 29	Estreñimiento	Sí	Osteína-hidroxiapatita, PEG, calcifediol	No	MAP	No	Sí	Leve
Paciente 30	Ninguno	No		Sí	Neurólogo	Sí	No	Leve

ACO: anticonceptivos orales; MAP: médico de atención primaria; PEG: polietilenglicol; RGE: reflujo gastroesofágico.

**Tabla II.** Escala de alteraciones del sueño infantil.

	Inicio y mantenimiento	Respiratorios	Arousal	Transición V-S	Somnolencia excesiva	Hiperhidrosis
Media (DE)	10,37 (5,99)	1,8 (2,38)	0,67 (1,7)	4,83 (4,25)	3,1 (3,84)	0,76 (2,16)
Punto de corte	9,9	3,77	3,29	8,11	7,11	2,87
Valor de <i>p</i>	0,673	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

DE: desviación estándar.

### Otros problemas médicos

Veinticinco cuidadores mencionaron uno o más tipos de síntomas psiquiátricos: ansiedad (19), autolesiones (8), heteroagresividad (19) o hiperactividad (14). Dieciocho de ellos tenían escoliosis y 12 de ellos se sometieron a algún tipo de cirugía ortopédica. Cuatro de ellos utilizaban ortesis. El 40% de la cohorte tenía sobrepeso y en cinco pacientes el diagnóstico era osteoporosis. Se recogió estreñimiento en el 73%, reflujo gastroesofágico en dos y problemas oftalmológicos en el 50%, la mayoría de ellos estrabismo. Otros fármacos no FAE se recogen en la tabla I, los más frecuentes dirigidos al trastorno del sueño o de conducta, como melatonina, antipsicóticos y alfa-adrenérgicos. La mayoría de los pacientes recibía terapias no médicas. Se estimó el índice de Barthel en todos los participantes (el 20% presentaba dependencia leve; el 40%, moderada; el 27%, grave; y el 13%, dependencia total).

### Trastorno del sueño

Los resultados de la escala de alteraciones del sueño infantil se presentan en la tabla II. Sólo dos pacientes superaron el punto de corte (39 puntos), por lo tanto, se realizaron análisis de la prueba *t* de Student para cada subdominio. Sólo el subdominio 'Inicio y mantenimiento del sueño' estuvo por encima del valor de corte; sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Los otros subdominios están por debajo del valor de corte.

### Calidad de vida, soporte médico y social

La calidad de vida familiar se estimó con la escala española de calidad de vida familiar >18. El resultado de esta escala se representa con percentil, como vemos en la tabla III. La mediana de la puntuación total es un percentil 30. Las áreas por debajo de p25

fueron autonomía y apoyo familiar de la persona con discapacidad intelectual, y por debajo de p50, clima familiar, y organización familiar y funcionamiento.

El 40% de los pacientes precisó hospitalización en servicios de adultos y cinco de ellos están institucionalizados. La mayoría de los pacientes (24) recibe algún tipo de terapia no médica, como logopedia, fisioterapia y terapia ocupacional en un centro día o en residencias.

El médico responsable fue el neurólogo en la mayoría de ellos, seguido del neuropediatra en nuestra unidad específica de SA. Cinco de ellos eran controlados únicamente por el médico de familia, tres de éstos tomaban FAE y todos mencionaron uno o más síntomas psiquiátricos.

### Discusión

Este estudio es la primera revisión de pacientes adultos españoles con SA que recoge un amplio espectro de condiciones médicas y sociales. Las limitaciones de este estudio son que se trata de una revisión retrospectiva, mediante entrevista telefónica a los cuidadores, y que es un estudio unicéntrico de una consulta específica de SA.

La frecuencia de subtipos genéticos en nuestra cohorte es similar a la de estudios previos, en la que es más frecuente la delección seguida de mutación de *UBE3A* [2,3].

La epilepsia es uno de los principales problemas de salud de los adultos con SA y la principal causa de hospitalización en todos los grupos de edad [4]. A medida que las personas con SA crecen, la epilepsia tiende a disminuir en frecuencia y gravedad, y las crisis más graves ocurren antes de los 11 años, con un período de mejoría o remisión en la pubertad y una posible recurrencia en la edad adulta [2-4]. Nuestros resultados concuerdan con resultados publicados previamente. En nuestra muestra, la media

**Tabla III.** Escala española de calidad de vida familiar (CdVF-E>18).

CdVF-E>18	Total	Clima familiar	Autonomía de la persona con DI	Bienestar económico	Organización y funcionamiento familiar	Apoyo familiar a la persona con DI
Mediana percentil	30	30	22,5	65	40	17,5
p25;p75	15;40	25;45	20;50	35;85	15;70	5;30

DI: discapacidad intelectual.

de desaparición de las crisis fue de 13 años y el paciente de mayor edad presentó crisis a los 20 años. Esto apoya, al igual que estudios previos, que los niños con control de crisis deben ser seguidos de cerca hasta la edad adulta [3].

A pesar de que la utilización de los FAE ha evolucionado a lo largo de los años, los FAE más comunes siguen siendo los clásicos, como el ácido valproico, seguido del clonacepam/clobazam, la lamotrigina y otros FAE más nuevos, como el levetiracetam. Se necesitan más estudios para concluir el mejor tratamiento de primera línea, pero, según la evidencia actual [6], parece racional usar de primera elección levetiracetam debido a la alta respuesta, los bajos efectos adversos al inicio del tratamiento, el no deterioro/utilidad para el trastorno del movimiento y la ausencia de efectos secundarios del uso a largo plazo como con el ácido valproico. Son necesarios más estudios prospectivos para descubrir la eficacia y la tolerancia de los FAE más nuevos, como el perampanel, utilizado en un paciente de nuestro estudio y con utilidad descrita también para las mioclonías no epilépticas [14], o el brivaraacetam, con un mecanismo similar al del levetiracetam, pero mejor perfil de efectos secundarios.

Ante la evidencia la evolución de la epilepsia en el SA y los efectos adversos de los FAE, nos planteamos si deberíamos retirar los FAE a partir de la tercera década de la vida si no hay recurrencia de la epilepsia o utilizar nuevos FAE con menos efectos adversos.

Los adultos con SA presentan otros síntomas neurológicos, y el más frecuente y característico es un trastorno de movimiento, como el temblor y las mioclonías no epilépticas. El temblor de intención comienza en la infancia y persiste hasta la edad adulta en el 55% de los casos [2], y en nuestra muestra se refirió en el 60%. Estudios previos muestran que los fármacos más antiguos, como el ácido valproico, pueden tener un perfil de efectos secundarios más grave en personas con SA que los FAE más nuevos y podrían contribuir a empeorar el temblor [2].

Las mioclonías no epilépticas están presentes en el 42% de los pacientes adultos con SA [2] y curiosamente ninguna de nuestras familias a las que se les preguntó por mioclonías no epilépticas respondió que sí. Esto puede explicarse por el hecho de que se les preguntó por entrevista telefónica y las mioclonías pueden confundirse con temblor o crisis [2], que son más frecuentes en la infancia, y los padres están más acostumbrados a esta terminología. Al final de este estudio, ofrecimos a todos los pacientes ser atendidos en las consultas externas en una visita de transición con un pediatra y un neurólogo de adultos y algunos de ellos describían mioclonías no epilépticas en la visita. Por tanto, existe una baja detección de mioclonías no epilépticas, sabemos poco sobre su fisiopatología y es necesario hacer estudios prospectivos de respuesta con levetiracetam, benzodiazepinas o perampanel, incluidos estudios neurofisiológicos.

Casi todos los adultos con SA son no verbales, como también vemos en nuestros pacientes, y, a pesar de ello, sólo cuatro de ellos utilizaban dispositivos de comunicación aumentativa, a diferencia de lo que solemos observar en la población pediátrica con SA.

Los problemas de conducta pueden tener un impacto significativo en la calidad de vida de los adultos con SA [15]. Estos síntomas disminuyen con la edad, mientras que la ansiedad se vuelve más frecuente [2,4,5]. En nuestro estudio, la ansiedad también es el síntoma psiquiátrico más frecuente, presente en el 63% de los pacientes, seguido de la heteroagresividad. Estos comportamientos impactan directamente en la inclusión social y comunitaria, y algunos considerados benignos en la niñez pueden volverse más problemáticos cuando se expresan en la edad adulta, debido al tamaño y la fortaleza de los adultos [4].

No están bien estudiados los desencadenantes biomédicos y psicosociales de estos problemas conductuales en pacientes con SA. Es de gran importancia detectar y tratar posibles desencadenantes

tratables, como trastornos del sueño para su manejo farmacológico, problemas digestivos o problemas de comunicación, por ejemplo, promoviendo el uso de dispositivos de comunicación aumentativa que se utilizan menos en nuestros pacientes adultos con SA.

Otras condiciones médicas también son frecuentes en nuestra cohorte, según publicaciones previas, como describimos a continuación en el texto.

El 16% de las personas fue diagnosticado de osteoporosis, similar a estudios anteriores [2]. Esta prevalencia se debe a la disminución de la movilidad y al tratamiento con FAE, por lo que este problema debe monitorizarse en el seguimiento en adultos con SA, y los médicos a cargo de estos pacientes en la infancia deben pensar en la salud ósea futura para elegir el mejor FAE o complementar con vitamina D cuando sea necesario.

El sobrepeso se ha descrito previamente en el SA y se considera ligeramente superior en esta población, pero el índice de masa corporal superior a 30 se describe sólo en el 9% de los pacientes [3]. En nuestra muestra, se describe sobrepeso en el 40% de los pacientes, similar a la población general en España (según datos del Instituto Nacional de Estadística, 2020). Según artículos anteriores, los cuidadores mencionan dificultades para controlar la alimentación, por lo que se sospecha que la preocupación por la alimentación saludable conduce a la reducción del sobrepeso y la obesidad [3]. Aunque la verdadera hiperfagia está ampliamente descrita en el síndrome de Prader-Willi, pero no asociada con el síndrome SA, sí está descrito que estos pacientes no autorregulan la ingesta de alimentos y se sospecha una limitación en la sensación de saciedad [4].

La escoliosis está presente en el 60% de nuestros pacientes, tasa superior a la descrita en estudios previos (10-36% de los pacientes) [2,9]. Se desarrolla predominantemente durante el crecimiento (10%), pero la progresión ocurre en adultos y ésta es más rápida en pacientes no ambulantes [4]. Está asimismo descrito un deterioro de la movilidad a los 40 años, que se ve afectado por el aumento de peso y el desarrollo de la escoliosis. Además, es probable que la capacidad para caminar esté influenciada por la ataxia, el desarrollo motor grueso, el tono muscular y las alteraciones ortopédicas de las caderas, las rodillas, los tobillos y los pies [3]. En nuestra muestra, la mayoría (80%) camina de forma independiente y la edad media era relativamente joven (en otros estudios se describe en un 68% [4]). Por todo esto, es necesario un seguimiento por parte de los servicios de rehabilitación para evitar estas complicaciones ortopédicas además de la escoliosis.

Los problemas digestivos también son frecuentes y el estreñimiento es casi universal en esta población; en nuestra muestra, en un 73%, similar a lo descrito en la bibliografía [3,4], además de reflujo gastroesofágico (uno de nuestros pacientes fue sometido a una funduplicatura de Nissen). Es importante preguntar por esta clínica que puede empeorar el sueño y la conducta. Un estudio [4] describe también cierto grado de disfunción orofaríngea, pero en muy pocos casos se habían realizado pruebas complementarias para el estudio de la disfagia.

En la mitad de nuestra cohorte se describen problemas oftalmológicos. De acuerdo con la bibliografía previa, este problema puede estar subestimado, porque a menudo no se realizan revisiones oftalmológicas en pacientes adultos. La mayoría de nuestros pacientes tenía estrabismo, y estudios previos comunicaron un 97% de ametropía, un 32% de estrabismo, queratoconos (típicamente secundarios a comportamientos recurrentes de frotamiento de los ojos), atrofia retinocoroidea (secundaria a alteración de la ubiquitinación y posterior daño fotooxidativo de la retina con la edad) y cataratas en mayores de 55 años, por lo que es importante vigilar los problemas oftalmológicos en adultos con SA [3,4].

Los trastornos del sueño son un problema común referido en personas con SA. El mecanismo propuesto es la disminución de la expresión de los genes del receptor del ácido gamma-aminobutírico en 15q11-13, así como la secreción anormal de melatonina y la disfunción del ritmo circadiano [2]. Estudios previos han demostrado una latencia de sueño aumentada. En nuestro estudio, observamos una puntuación más alta en el subdominio 'Iniciar y mantener el sueño', pero no se observó significación estadística. Puede ser necesaria una cohorte más grande para demostrarlo en pacientes españoles y también puede deberse a que algunos de los pacientes están tomando fármacos para el trastorno del sueño, por lo que la prevalencia y las puntuaciones podrían ser mayores. Por otro lado, el trastorno del sueño puede mejorar con la edad, por lo que la mayoría de los cuidadores describió que los patrones de sueño actuales mejoraron en comparación con el grado de trastorno del sueño experimentado durante la infancia [4]. Por todo esto, puede ser un problema subestimado y son necesarios estudios de polisomnografía para conocer la prevalencia real del trastorno del sueño. En un estudio reciente [16], se describe que el 72% de los participantes había tomado fármacos para dormir, en su mayoría melatonina, clonidina y trazodona. Muchos pacientes demostraron una mejoría significativa sin diferencia entre uno u otro fármaco. La mirtazapina, la que-

tiapina, las benzodiacepinas y los fármacos anticolinérgicos pueden ser efectivos, pero pueden causar efectos adversos con mayor frecuencia.

El 40% de nuestra población necesitó hospitalización en servicios de adultos. En nuestro estudio no comunicamos la causa de ingreso. En la bibliografía se describe un 80% de hospitalizaciones y la causa de ingreso se ordena por frecuencia: atención bucodental, convulsiones, problema ortopédico y trastorno respiratorio agudo [8].

En nuestra muestra, observamos el deterioro de la calidad de vida de estas familias principalmente en la autonomía y el apoyo familiar, así como en el clima y la organización familiar. Son necesarios más estudios para correlacionar las preocupaciones médicas, conductuales o sociales, para mejorar la calidad de vida de los adultos con síndrome SA y sus familias. Es alentador que la mayoría de los pacientes recibía algún tipo de terapias no médicas, lo que quizás se podría explicar por el hecho de que nuestra muestra es de una unidad específica de SA, en la que la mayoría de los padres son muy proactivos. Sería interesante conocer el acceso real a estos servicios de pacientes adultos con SA. La mayoría de nuestros pacientes fueron seguidos por un neurólogo o un neuropediatra, pero hubo algunos pacientes con diversos problemas médicos y de conducta que no fueron seguidos por un especialista en servicios hospitalarios, por lo que hay mucho más trabajo por hacer.

## Conclusiones

Es necesario realizar estudios prospectivos de historia natural en el SA más allá de la infancia para conocer la evolución de los problemas médicos y conductuales que pueden comenzar en la infancia, y detectar nuevos problemas que pueden desarrollarse en la edad adulta. Las comorbilidades más frecuentes en adultos son crisis epilépticas, trastornos del sueño, trastorno del movimiento, ansiedad y agresividad, reflujo gastroesofágico, estreñimiento, escoliosis y otros problemas ortopédicos, osteoporosis, sobrepeso, estrabismo, ametropía y problemas de salud bucodental. Sería de gran ayuda una guía clínica para los médicos de atención primaria a cargo de pacientes con SA para detectar estos problemas, así como un equipo hospitalario multidisciplinar para detectar y manejar todas estas condiciones.

Basándonos en nuestros resultados y en la revisión de las publicaciones anteriores, hemos implantado en nuestro centro una visita de transición del

SA con neuropediatras y neurólogos de adultos para mejorar el seguimiento en pacientes adultos con SA. Son necesarios más estudios para descubrir si esta acción se traduce en una mejor atención de estos pacientes y una mejor calidad de vida de las familias.

## Bibliografía

1. Buiting K, Williams C, Horsthemke B. Angelman syndrome — insights into a rare neurogenetic disorder. *Nat Rev Neurol* 2016; 12: 584-93.
2. Prasad A, Grocott O, Parkin K, Larson A, Thibert RL. Angelman syndrome in adolescence and adulthood: a retrospective chart review of 53 cases. *Am J Med Genet A* 2018; 176: 1327-34.
3. den Besten I, de Jong RF, Geerts-Haages A, Bruggenwirth HT, Koopmans M, ENCORE Expertise Center for AS 18+, et al. Clinical aspects of a large group of adults with Angelman syndrome. *Am J Med Genet A* 2021; 185: 168-81.
4. Larson AM, Shinnick JE, Shaaya EA, Thiele EA, Thibert RL. Angelman syndrome in adulthood. *Am J Med Genet A* 2015; 167A: 331-44.
5. Giroud M, Daubail B, Khayat N, Chouchane M, Berger E, Muzard E, et al. Angelman syndrome: a case series assessing neurological issues in adulthood. *Eur Neurol* 2015; 73: 119-25.
6. Shaaya EA, Grocott OR, Laing O, Thibert RL. Seizure treatment in Angelman syndrome: a case series from the Angelman Syndrome Clinic at Massachusetts General Hospital. *Epilepsy Behav* 2016; 60: 138-41.
7. Sueri C, Ferlazzo E, Elia M, Bonanni P, Randazzo G, Gasparini S, et al. Epilepsy and sleep disorders improve in adolescents and adults with Angelman syndrome: a multicenter study on 46 patients. *Epilepsy Behav* 2017; 75: 225-9.
8. Domínguez-Berjón MF, Zoni AC, Esteban-Vasallo MD, Sendra-Gutiérrez JM, Astray-Mochales J. Main causes of hospitalization in people with Angelman syndrome. *J Appl Res Intellect Disabil* 2018; 31: 466-9.
9. Smith JC. Angelman syndrome: evolution of the phenotype in adolescents and adults. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 476-80.
10. Goto M, Saito Y, Honda R, Saito T, Sugai K, Matsuda Y, et al. Episodic tremors representing cortical myoclonus are characteristic in Angelman syndrome due to *UBE3A* mutations. *Brain Dev* 2015; 37: 216-22.
11. Bruni O, Ottaviano S, Guidetti V, Romoli M, Innocenzi M, Cortesi F, et al. The Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC). Construction and validation of an instrument to evaluate sleep disturbances in childhood and adolescence. *J Sleep Res* 1996; 5: 251-61.
12. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J* 1965; 14: 61-5.
13. Balcells-Balcells A, Mas JM, Baqués N, Simón C, García-Ventura S. The Spanish Family Quality of Life Scales under and over 18 years old: psychometric properties and families' perceptions. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17: 7808.
14. Kawano O, Egawa K, Shiraishi H. Perampanel for nonepileptic myoclonus in Angelman syndrome. *Brain Dev* 2020; 42: 389-92.
15. Sathwani A, Willen JM, LaVallee N, Stepanians M, Miller H, Peters SU, et al. Maladaptive behaviors in individuals with Angelman syndrome. *Am J Med Genet A* 2019; 179: 983-92.
16. Pereira JA, Ravichandran CT, Mullett J, McDougale CJ, Keary CJ. Characterization of sleep habits and medication outcomes for sleep disturbance in children and adults with Angelman syndrome. *Am J Med Genet A* 2020; 182: 1913-22.

### Angelman syndrome in adulthood

**Introduction.** Angelman syndrome (AS) is widely described in childhood, but few studies have been conducted in adulthood and most of them report a small number of patients or specific conditions, such as epilepsy or sleep.

**Aim.** The aim of this study is to describe AS in adulthood in our centre, the special needs it requires, and the medical and social support to improve care and to provide a better transition from the paediatric service to units for adults.

**Patients and methods.** We collected patients with genetically confirmed AS, and described demographic, medical and social data by reviewing medical records, telephone interviews with the primary caregiver and three standardised sleep, dependency and quality of life scales.

**Results.** Thirty patients with a median age of 22.7 years were included: 22 were deletions, 27 had a history of epilepsy and 13 were on treatment involving at least two antiepileptic drugs. The most frequent comorbidities after epilepsy were psychiatric symptoms, scoliosis, overweight, constipation and ophthalmological problems. Forty per cent required hospital admissions in adulthood, five were institutionalised and 24 received non-medical therapies. The doctor in charge was the neurologist in most cases, followed by the neuropaediatrician.

**Conclusions.** Studies that examine the natural history beyond childhood are warranted. This is the first Spanish review of adults with AS that covers a broad spectrum of social and medical conditions of these patients.

**Key words.** Adults. Angelman syndrome. Comorbidity. Natural history. Seizures. *UBE3A*.