

2. Fujimoto Y, Kojinia Y, Yamaguchi K. Cervical subacute necrotizing lymphadenitis. A new clinicopathological entity. *Inter Med* 1972; 41: 323-326.
3. González Piñera J, Ruiz Cano R, García Rodríguez MR, Fernández Córdoba MS, Crusat Braña S, Sango Lamban M. Linfadenitis histiocitaria necrotizante (enfermedad de Kikuchi) en niña de 7 años. *Cir Pediatr* 2000; 13: 126-128.
4. Murga Sierra ML, Vegas E, Blanco González JE, Gonzalez A, Martinez P, Calero MA. Kikuchi's disease with multisystemic involvement and adverse reaction to drugs. *Pediatrics* 1999; 104: e24.
5. Oristrell J, Miquel R. Mujer de 17 años con fiebre y adenopatías cervicales. *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 428-435.
6. Chiu CF, Chow KC, Lin TY, Tsai MH, Shih CM, Chen LM. Virus Infection in Patients With Histiocytic Necrotizing Lymphadenitis in Taiwan. *Am J Clin Pathol* 2000; 113: 774-781.
7. Calvo Penadés I, Andreu Alapont E, Román Ivorra J, Tío Guíllamón MD, Donat Colomer J, Vilanueva Guardia A. Enfermedad de Kikuchi o linfadenitis necrotizante histiocitaria. *An Esp Pediatr* 1995; 42: 213-214.
8. Lorenzo Hernández A, Gamallo Amat C, Ortega Martínez de la Victoria L, Cabestrero Alonso D, Camacho Siles J, Arnalich Hernández F et al. Linfadenitis necrotizante histiocitaria: enfermedad de Kikuchi-Fujimoto. A propósito de 6 casos. *An Med Int* 1999; 16: 301-304.
9. Fulcher AS. Case report: Cervical lymphadenopathy due to Kikuchi disease: US and CT appearance. *J Comput Assist Tomogr* 1993; 17: 131-133.
10. Miller WT, Perez-Jaffe LA. Cross Sectional Imaging of Kikuchi Disease. *J Comput Assist Tomogr* 1999; 23: 548-551.

La inocencia de una sonrisa

(*An Esp Pediatr* 2002; 56: 195-196)

Sr. Editor:

El síndrome de Angelman se caracteriza por microcefalia posnatal, un fenotipo característico (boca grande, lengua protruyente, mandíbula prominente), retraso mental, risa excesiva, rigidez, andar espástico, ausencia de habla y crisis convulsivas.

También se le ha denominado síndrome de la muñeca feliz (*happy puppet*) por la sensación de felicidad y cara de muñeca que presentan^{1,2}.

El diagnóstico se basa en los datos clínicos y se confirma mediante el estudio molecular, aunque este último es negativo en algunas ocasiones.

Se presenta el caso de un síndrome de Angelman diagnosticado precozmente.

Se trataba de un lactante de 10 meses de edad, sin antecedentes personales ni familiares de interés, estudiado en consulta externa por retraso psicomotor.

En la exploración física presentaba aspecto hipopsíquico con sonrisa continua, mandíbula prominente, sedestación inestable con buen sostén cefálico, manejando objetos con ambas manos, aplanamiento occipital y exotropía izquierda.

El perímetro craneal era de 44 cm (P₃) con peso y talla en P₅₀. El resto de la exploración era normal.

El estudio analítico, metabólico, serológico así como radiografía de tórax y cráneo y el cariotipo convencional fueron normales.

El electroencefalograma mostró brotes paroxísticos bilaterales de elementos theta amplios y regulares.

La tomografía computarizada (TC) craneal demostró un aumento de la profundidad de surcos corticales sugestivos de atrofia cortical.

El estudio molecular utilizando el test de metilación por proteína C reactiva (PCR) a partir del ADN tratado con bisulfito/hidroquinona mostró un patrón molecular alterado que confirmó la sospecha clínica. El análisis de la región con microsatélites (D15S11, D15S113 y GABRB3) utilizando para ello el ADN de los padres fue informativo para *GABRB3* y *D15S113*, permitiendo detectar una deleción materna.

A los 18 meses de edad presentó crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas por lo que se inicia tratamiento con ácido valproico con buena respuesta clínica.

El síndrome de Angelman tiene una incidencia aproximada de 1/20.000 recién nacidos vivos, con afectación similar en ambos sexos³.

Los pacientes presentan retraso psicomotor no regresivo muy variable, consiguiéndose habitualmente la sedestación a los 12 meses y la deambulación a los 3-4 años^{4,5}.

Las crisis convulsivas pueden ser inicialmente febriles y posteriormente de cualquier tipo, suelen mejorar con la edad y el tratamiento, aunque hay autores que encuentran una prevalencia del 92% en adultos. Otros datos asociados son espasticidad, que puede llegar a impedir hasta en el 10% de los casos la deambulación, produciendo por lo general una marcha atáxica, hiperactividad (86%) e hipopigmentación, debida a una deleción asociada del gen *P2.6.7*.

El electroencefalograma (EEG) es típico observándose ondas delta trifásicas de gran amplitud y picos lentos⁸. El síndrome de Angelman constituye uno de los clásicos ejemplos del llamado *imprinting* genómico junto con el síndrome de Prader-Willi y Beckwith-Wiedeman, y hace referencia a que un gen se puede expresar de forma diferente según se herede del padre o de la madre⁹.

Entre el 65 y el 75% de los pacientes con síndrome de Angelman presentan una deleción 15q11-13 del cromosoma materno (el cromosoma 15 heredado de la madre tiene el gen activado pero el mismo gen heredado del padre es desactivado). Entre el 3 y el 5% de los pacientes con este síndrome se produce por una disomía uniparental (ambos cromosomas 15 son heredados del padre, no hay cromosoma 15 materno, el paciente ha perdido el gen *SA* activado, ya que los cromosomas heredados del padre sólo tienen genes no activados) y alrededor del 1-3% de los casos de síndrome de Angelman presentan mutaciones en el centro del *imprinting* del cromosoma 15 materno (error por el cual, en la línea germinal de los progenitores, no se borra la marca del *imprinting* que determina de qué padre procede el cromosoma 15), lo que implica que no se expresen genes en la región del *SA*, genes que deberían haberse activado, no lo hacen y permanecen desactivados. En el 20% restante el fenotipo sindrómico se produciría como consecuencia de una mutación de novo en el gen *SA* denominado *UBE3A* (ubiquin-protein ligase *E3A*). Este gen se cree que es el causante del síndrome de Angelman y todos los otros mecanismos genéticos que están asociados con el *SA* aparecen como consecuencia de que este gen no esté activado o no esté presente^{3,9,10}.

El estudio de mayor sensibilidad y especificidad es la metilación con PCR previo tratamiento de la muestra con bisulfito que permite diferenciar la DUP de la deleción⁹.

Finalmente se pueden estudiar polimorfismos mediante marcadores microsatélites, disponiéndose de seis marcadores para el cromosoma 15 (D15S10, GABRB3, GABRA5, D15S111, D15S113 y D15S97)^{2,11}.

En resumen, el diagnóstico debe de estar basado en la clínica y apoyarse en técnicas de estudio molecular; realizándose un estudio inicial con cariotipo y estudio de metilación con posterior aplicación de la técnica de la PCR si existiesen alteraciones y con análisis del ADN de los padres para detectar el origen de la enfermedad.

Agradecimientos

Agradecemos al Dr. J. Benítez y a la Dra. M. Robledo de la Fundación Jiménez Díaz su inestimable ayuda en el estudio genético molecular de este paciente.

**J.B. González de la Rosa, D. García Vaquero,
J. Suárez Fernández, A.L. Camino Fernández,
J.M. Montero Macarró y J.M. Merino Arribas**

Servicio de Pediatría. Sección de Lactantes.
Hospital General Yagüe. Burgos.

Correspondencia: Dr. J.B. González de la Rosa.
Servicio de Pediatría. Hospital General Yagüe.
Avda. del Cid, s/n. 09005 Burgos.
Correo electrónico: delarosa@hgy.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Angelman H. Puppet children: A report on three cases. *Rev Med Child Neurol* 1965; 7: 681-688.
2. Williams CA, Zori RT, Hendrickson J, Stalker H, Marum T, Whidden E, Driscoll DJ. Angelman Syndrome. *Curr Prob Pediatr* 1995; 25: 216-231.
3. Campos-Castelló J, Bueno-Lozano G, De Santos-Moreno MT. El fenómeno del *imprinting* genómico y sus implicaciones en clínica neuropsiquiátrica. *Rev Neurol* 1999; 28: 69-73.
4. Zori RT, Hendrickson J, Woolven S, Whidden EM, Cray B, Williams CA. Angelman syndrome: clinical profile. *J Child Neurol* 1992; 7: 279-280.
5. Buntix IM, Ilunnekam RCM, Brower OF, Stroink H, Beuten J, Mangelsehots K, Fryns JP. Clinical profile of Angelman syndrome at different ages. *Am J Med Genet* 1995; 56: 176-183.
6. Smith A, Wiles C, Haan E, Mc Gill J, Wallace G, Dixon J et al. Clinical features in 27 patients with Angelman syndrome resulting from DNA deletion. *J Med Genet* 1996; 33: 107-112.
7. Clayton-Smith J. Clinical research on Angelman syndrome in the United Kingdom: Observations on 82 affected individuals. *Am J Med Genet* 1993; 46: 12-15.
8. Laan LA, Renier WO, Arts WK, Buntinx IM, Vd Burgt IJ, Stroink H et al. Evolution of epilepsy and EEG findings in Angelman syndrome. *Epilepsia* 1997; 38: 195-199.
9. Moreno García M, Barreiro Miranda E. Síndromes de microdelección: Prader-Willi y Angelman. *Acta Pediatr Esp* 1999; 57: 300-308.
10. Russo S, Cogliati F, Viri M, Cavalleri F, Salicorni A, Turolla L et al. Novel mutation of ubiquitin protein ligase 3A gene in Italian patients with Angelman syndrome. *Hum Mutat Online* 2000; 15: 387.
11. Moncla A, Malzac P, Voelckel MA, Auquier P, Cirardot L, Mattei MG et al. Phenotype-genotype correlation in 20 deletion and non-deletion Angelman syndrome patients. *Eur J Hum Genet* 1999; 7: 131-139.