

Síndrome de Angelman: diagnóstico genético y clínico. Revisión de nuestra casuística

M. García Ramírez^a, B. Csanyi^a, J. Martínez Antón^a, M. Delgado Marqués^a
y E. Bauzano Poley^b

^aServicio de Pediatría. Sección de Neuropediatría. ^bServicio de Neurofisiología.
Hospital Materno Infantil Carlos Haya. Málaga. España.

Introducción

El síndrome de Angelman se caracteriza por retraso mental, epilepsia, déficit del lenguaje, dismorfia facial y un fenotipo conductual característico. Los criterios clínicos diagnósticos están definidos por consenso desde 1995. Está causado por el déficit o inactivación del gen *UB3A*. Se describen varios tipos de alteraciones genéticas. Existe un porcentaje de casos que, cumpliendo los criterios diagnósticos, los estudios genéticos son negativos.

Consideramos necesario analizar las características de nuestros pacientes y las posibles correlaciones fenotipo-genotipo.

Material y métodos

Se incluyeron todos los casos tratados en la unidad de neurología que cumplieron los criterios diagnósticos, durante el período 1981-2007. Para el diagnóstico genético, se efectuó un análisis de metilación e hibridación fluorescente *in situ*.

Resultados

Se estudió a 13 pacientes, 9 con estudio genético positivo y 4 con genética negativa que cumplieron criterios clínicos. La edad media de diagnóstico fue de 37 meses. Once casos presentaron microcefalia adquirida. Un occipucio plano, malformaciones bucales y maxilares, hipopigmentación, apariencia feliz e hiperactividad fueron unas características prácticamente constantes. Tanto el lenguaje como la marcha fueron las áreas que presentaron un mayor déficit. Doce casos presentaron epilepsia. Tres de los casos con estudio genético normal presentan menos mi-

crocefalia y mejor desarrollo psicomotor, sobre todo en la marcha.

Conclusiones

Es necesario conocer las características fenotípicas del síndrome para solicitar un estudio genético específico y para establecer el diagnóstico en los casos con genética negativa. En nuestros pacientes se constató el fenotipo característico que describió Angelman. Los casos de deleciones presentaron una mayor gravedad y una peor evolución.

Palabras clave:

Síndrome de Angelman. Gen UB3A. Fenotipo. Epilepsia.

GENETIC AND CLINICAL DIAGNOSIS OF ANGELMAN SYNDROME. CASE REVIEWS

Introduction

Angelman syndrome is characterised by mental retardation, epilepsy, speech impairment, facial dysmorphism and a characteristic behavioural phenotype. Diagnostic clinical criteria have been defined by consensus since 1995. It is caused by deficiency or inactivation of the *UB3A* gene. There is a percentage of cases which satisfy these clinical features but have negative genetic testing.

We consider it necessary to analyse the patient characteristics and possible phenotype-genotype correlations.

Material and methods

All cases which were treated between 1981 and 2007 in a neurology unit and fulfilled the clinical criteria were in-

Correspondencia: Dra. M. García Ramírez.
Servicio de Pediatría. Hospital Materno Infantil Carlos Haya.
Avda. de los Ángeles, s/n. 29009 Málaga. España.
Correo electrónico: martagr@yahoo.es

Recibido en noviembre de 2007.

Aceptado para su publicación en marzo de 2008.

cluded. Genetic diagnosis was made by methylation testing and fluorescent *in situ* hybridization.

Results

Thirteen patients were studied, nine with positive genetic testing and four with negative testing who completed the clinical criteria. The average age at diagnosis was 37 months. Eleven cases showed acquired microcephaly. Flat occiput, mouth and maxillary malformations, hypopigmentation, a happy appearance and hyperactivity were practically constant characteristics. Speech and walking ability were the areas which showed most deficit. Twelve cases had epilepsy. Three of the cases with normal genetic testing showed less microcephaly and better psychomotor development, particularly in walking ability.

Conclusions

The phenotypical characteristics of the syndrome should be known before requesting specific genetic testing and to make a diagnosis even in cases with negative genetic. The phenotype characteristics that describe Angelman syndrome were verified. Deletion cases had a worse outcome.

Key words:

Angelman syndrome. UB3A gene. Phenotype. Epilepsy.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Angelman (SA) es una enfermedad de base genética, causada por anomalías que afectan a un único gen de expresión materna, el gen *UB3A*¹. El tipo de alteraciones genéticas que inactivan la región 15q11-q13 son las siguientes: *a*) delección de 4-6 megabases (70-75%); *b*) microdelecciones (< 1%) que afecten al centro *imprinting* (CI) o al área donde reside el gen *UB3A*; *c*) reorganizaciones cromosómicas (< 1%) del tipo translocaciones o inversiones; *d*) disomía uniparental paterna (DUP) entre 2 y 5%; *e*) defectos del CI (1-5%), y *f*) mutaciones intragénicas relacionadas con la metilación del gen *UB3A* (10-15%). Existe un 10-15% de los casos que cumplen los criterios diagnósticos, pero los estudios genéticos no revelan ninguna alteración, incluyendo resultados negativos en la prueba del gen *UB3A*².

Los niños con SA se caracterizan por hipopigmentación, dismorfia craneofacial (microcefalia, prognatismo, protusión lingual), marcha espasmódica, lenguaje prácticamente nulo, risa inmotivada, hipermotricidad, retraso mental grave y convulsiones. Las características físicas y conductuales están perfectamente reflejadas en los criterios diagnósticos, no así el fenotipo crítico. Los criterios diagnósticos fueron definidos por consenso en 1995³; en marzo de 2006 se publicó su actualización².

Existe una gradación de gravedad en el fenotipo según la causa genética, a pesar de la gran variabilidad dentro de cada grupo⁴. Las de mayor gravedad se asocian a delecciones, mutaciones de gen *UB3A* y SA con genética negativa. Los casos menos graves se asocian a DUP o defectos del CI^{5,6}.

Las principales entidades con las que se plantea el diagnóstico diferencial incluyen el síndrome de Lenox-Gastaut, el síndrome de Rett, la parálisis cerebral atáxica de etiología indeterminada, delecciones terminales de la región 22q13, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Mowat y algunas encefalopatías mitocondriales⁶⁻⁸.

El tratamiento es sintomático: fármacos antiepilépticos, tratamiento conductual, rehabilitación motora y tratamiento ortopédico en los casos de espasticidad.

En cuanto al pronóstico, desde el punto de vista cognitivo es muy malo. Las crisis se controlan mejor en la adolescencia y la edad adulta. Asimismo, la independencia motora puede mejorar conforme el niño crece⁹.

El objetivo de este trabajo es comparar nuestros hallazgos con los de otros autores y analizar las posibles correlaciones clinicogenéticas, identificando si existen diferencias destacables en los pacientes con estudio genético negativo, para así poder establecer un pronóstico evolutivo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo retrospectivo en el que se analizan las historias clínicas de los casos de SA diagnosticados en nuestro hospital y tratados en la Unidad de Neurología Pediátrica del Hospital Materno Infantil Carlos Haya de Málaga desde enero de 1981 hasta enero de 2007.

Se analizaron las características fenotípicas y conductuales, los resultados genéticos, el tipo de epilepsia, la edad de comienzo, las características electroencefalográficas (EEG), la respuesta al tratamiento antiepiléptico, las pruebas de neuroimagen y la evolución.

Para la evaluación del fenotipo, se utilizaron los criterios diagnósticos del consenso de SA de 2006². Para el diagnóstico genético, en todos los casos se efectuó un cariotipo estándar, análisis de metilación y bandedo FISH (hibridación fluorescente *in situ*). No se investigó la mutación del gen *UB3A*.

RESULTADOS

Se incluyeron 13 casos, 9 con estudio genético positivo y 4 con genética negativa y fenotipo característico que cumplieron criterios clínicos. En las tablas 1 a 4 se exponen los datos principales.

Los 9 casos con confirmación genética correspondían a 8 casos por delección y uno por microdelección. Se observó un claro predominio del sexo masculino (69%). No se registraron casos en hermanos. Únicamente 3 casos (23%) refirieron antecedentes familiares de epilepsia, todos en la familia materna. La historia perinatal fue normal en todos los casos, salvo en el caso n.º 12, que se trató de un recién nacido pretérmino de 35 semanas que requirió ingreso por dificultad respiratoria de tipo II.

Las edades de diagnóstico estaban comprendidas entre los 13 y los 121 meses; la media fue de 37 meses (desviación estándar [DE]: 36,68) y la mediana fue de 16.

TABLA 1. Características generales

N.º	Genética	Sexo	Antecedentes familiares de epilepsia	Historia perinatal	Motivo de la consulta	Edad de sospecha (meses)
1	Deleción	Mujer	No	Normal	Retraso*	20
2	Deleción	Varón	No	Normal	Retraso* y crisis	13
3	Deleción	Mujer	Sí (abuelo materno)	Normal	Retraso* y crisis	62
4	Microdeleción	Varón	Sí (madre)	Normal	Retraso*	16
5	Deleción	Varón	No	Normal	Retraso* y crisis	116
6	Deleción	Varón	No	Normal	Retraso* y crisis	16
7	Deleción	Varón	No	Normal	Retraso* y crisis	15
8	Deleción	Varón	Sí (abuelo materno)	Normal	Retraso* y crisis	14
9	Deleción	Varón	No	Normal	Retraso* y crisis	16
10	Negativa	Mujer	No	Normal	Retraso*	18
11	Negativa	Varón	No	Normal	Crisis	111
12	Negativa	Mujer	No	RNPT (35 semanas)	Retraso* y crisis	16
13	Negativa	Varón	No	Normal	Retraso*	46

*Retraso psicomotor.

RNPT: recién nacido pretérmino.

TABLA 2. Fenotipo físico y conductual

N.º	Microcefalia > 18 meses (DE)	Problemas con la deglución	Hipopigmentación	Risa sin motivo	Hiperexcitabilidad y aleteo de las manos	Trastorno de la conducta
1	-2	Sí	Sí	Sí	Sí	Psicosis
2	-3	No	Sí	Sí	Sí	DA Hiperactividad
3	-3	No	Sí	Sí	Sí	Hiperactividad
4	-2	Sí	Sí	Sí	No	DA Hiperactividad
5	-2,5	No	No (color racial)	Sí	Sí	Hiperactividad agresividad
6	-2	Sí	Sí	Sí	Sí	DA Hiperactividad
7	-3	Sí	Sí	Sí	Sí	DA Hiperactividad
8	-3	No	Sí	Sí	Sí	No
9	-4	No	Sí	Sí	Sí	No
10	No	No	Sí	Sí	Sí	No
11	-0,5	No	Sí	Sí	Sí	No
12	-3	Sí	Sí	Sí	Sí	Psicosis
13	-1,5	No	Sí	Sí	Sí	No

DA: déficit de atención; DE: desviación estándar.

Las pruebas de laboratorio (hemograma, bioquímica y estudio metabólico básico) fueron normales en todos los casos. La resonancia magnética (RM) craneal demostró atrofia corticosubcortical leve en el 69% de los casos.

Fenotipo físico (tabla 2)

Once casos presentaron microcefalia a partir de los 18 meses, con una media entre -2 y -3 DE. La plagiocefalia fue prácticamente constante. En todos se evidenciaron alteraciones en la boca tipo prognatia, macrostomía, protusión lingual y dientes separados; pero sólo un 38% de ellos pre-

sentaron problemas en la alimentación o la deglución. En 12 de ellos se constató la hipopigmentación de piel, ojos y cabellos (el caso n.º 5 era de origen sudamericano). Presentaron estrabismo 5 niños, 2 de ellos con nistagmo.

Fenotipo conductual (tabla 2)

Todos los casos manifestaron risa sin motivo, característica que se hace más evidente con la edad. Un 92% de los casos presentaron hiperexcitabilidad con hiperactividad y aleteo de manos. En 4 pacientes se evidenció apatía por el agua e incremento de sensibilidad al calor.

TABLA 3. Desarrollo psicomotor

Nº	Inicio de la sedestación (meses)	Inicio de la bipedestación (meses)	Lenguaje	Marcha	Trastorno cerebral motor
1	18	36	Nulo	Nula	Espástico-atáxico
2	24	46	Monosílabos	Nula	Espástico
3	13	24	5-10 palabras	Nula	Espástico
4	30	48	Nulo	Nula	Espástico-distónico
5	?	36	Nulo	Distáxica	Espástico-atáxico
6	17	24	Nulo	Nula	Espástico-atáxico
7	11	18	Nulo	Nula	Espástico-atáxico
8	12	24	Nulo	Nula	Distónico-atáxico
9	12	20	Nulo	?	No
10	18	36	5-10 palabras	Abásica-distáxica	Atáxico
11	20	42	5-10 palabras	Abásica-distáxica	Espástico-atáxico
12	?	48	Nulo	Nula	Espástico-distónico
13	17	32	Nulo	Distáxica	Espástico

DA: déficit de atención; DE: desviación estándar.

TABLA 4. Características de la epilepsia

Nº	Edad de inicio (meses)	Crisis iniciales	Actividad de base característica	Localización de puntas o punta-onda	Tratamiento antiepiléptico actual
1	17	Mioclónías, espasmos* (hipsarritmia)	No inicialmente	Parietotemporal izquierda	AVP + CZP
2	4	Mioclónías	Sí	Occipital derecha	AVP + CZP
3	24	Ausencias, atónicas, parciales	Sí	Bioccipital	AVP
4	7	Mioclónías, ausencias	Sí	Temporal izquierda	AVP + CZP
5	12	Estado febril	Sí	Frontotemporal izquierda	AVP + CZP
6	13	Mioclónías, atónicas	Sí	Occipital izquierda	AVP + ESM
7	17	Mioclónías, ausencias	Sí	Temporal izquierda	AVP + LTG
8	12	Espasmos* (hipsarritmia en sueño)	No inicialmente	Generalizados	AVP + ESM
9	16	Mioclónías, atónicas, ausencias	Sí	Bioccipital, generalización	AVP + CZP
10	9	Atónicas	No inicialmente	Temporooccipital derecha	Control sin tratamiento
11	3	Mioclónías	Sí	–	AVP
12	13	Espasmos*	Sí	Frontal, generalización	AVP + Dexametasona
13	No crisis	No			

*Espasmos en flexión.

AVP: ácido valproico; CZP: clonazepam; ESM: etosuximida; LTG: lamotrigina.

Las alteraciones del sueño se presentaron en 3 de 13 en forma de insomnio de conciliación y en 4 de 13 como despertares frecuentes. Uno de estos casos (n.º 8) se trató con melatonina con buena respuesta. Los trastornos de la conducta se constataron en un 58%, y dos de ellos terminaron desarrollando conducta psicótica. De los casos con estudio genético negativo, salvo el caso n.º 12, que es de los que ha tenido peor evolución, los otros tres no presentaron trastornos de la conducta.

Desarrollo psicomotor

La edad media de inicio de la sedestación fue de 17,5 meses y la de la bipedestación, 33 meses. El tono muscular estuvo disminuido en todos los pacientes, con reflejos exaltados. Tanto el lenguaje como la marcha fueron las áreas más afectadas, tal y como se refleja en la tabla 3. En el 77% de los casos se evidenció espasticidad. El control de esfínteres fue efectivo en 3 pacientes, 2 de ellos con estudio genético normal.

Características de epilepsia (tabla 4)

Doce de los 13 casos presentaron crisis epilépticas. La edad media de inicio de las crisis fue de 12 meses (rango: 3-17), al igual que la mediana.

Las crisis iniciales más frecuentes fueron mioclonías (58%), ausencias atípicas (33%) y crisis atónicas (33%). A lo largo de la evolución se observó una variación en el tipo de crisis, aumentando la frecuencia de mioclonías (12/12) clonías (5/12) y crisis parciales complejas (5/12). Se observaron con menor frecuencia estados febriles, parciales simples y versivas. No se constató ningún caso de crisis tónicas.

En cuanto a las características EEG, la actividad de base característica de ondas lentas hipervoltadas a 2-3 Hz la presentaron inicialmente 10 de 12, y a lo largo de la evolución, 12 de 12. Se evidenció hirsarritmia en 2 casos, uno en vigilia y otro durante el sueño. La estimulación lumínica intermitente (ELI) fue positiva en el 58% de los casos.

La asociación con paroxismos de puntas o puntas-ondas en el EEG intercátrico se observaron en todos los casos, excepto en uno. La localización más frecuente de estos paroxismos fue la occipital y la temporal. En los últimos EEG realizados a estos niños, la localización del paroxismo cambió en 4 casos con migración hacia zonas temporales; en un 58% se evidenció indiferenciación.

En el único caso sin epilepsia, los primeros EEG fueron normales y posteriormente mostraron lentificación de actividad de base.

En cuanto al tratamiento, el fármaco inicial más empleado fue el ácido valproico (AVP) en 8 de 12, y a lo largo de la evolución, en 12 de 12. El segundo en frecuencia fue el clonazepam. Recibió corticoides (ACTH y dexametasona) una sola paciente (nº 12), que además es la que ha estado con más fármacos al mismo tiempo (un total de cuatro). El control de las crisis se consiguió en el 92% de los niños con tratamiento antiepiléptico; actualmente tan sólo hay un caso controlado sin tratamiento. Nueve de los 12 casos con epilepsia precisan dos fármacos para estar libres de crisis.

Evolución

La evolución fue desfavorable en todos los casos. Desde el punto de vista motor, un 54% de ellos no tiene ninguna independencia motora. Desde el punto de vista cognitivo, en todos se constata retraso mental moderado-grave. Y en el desarrollo conductual, 4 pacientes mejoraron la sociabilidad, y en sólo 2 desapareció la hiperactividad.

DISCUSIÓN

El SA fue publicado por primera vez en 1965 por el pediatra Harry Angelman¹⁰. En 1989 se describe su asociación con la delección del fragmento 11-13 del brazo largo del cromosoma 15^{11,12}, y en 1997 se publica el papel

del gen *UB3A* como causante del síndrome¹³; desde entonces se ha perfilado mucho su diagnóstico genético. Sin embargo, queda todavía un porcentaje considerable de casos con estudio genético negativo, a lo que hay que sumar que el estudio del gen *UB3A* no forma parte de la rutina diagnóstica de muchos laboratorios; por lo tanto, una buena orientación clínica es necesaria para solicitar un estudio genético guiado y específico, teniendo en cuenta que un resultado negativo no descarta el diagnóstico. Se necesita establecer protocolos de diagnóstico genético que sirvan de guía ante la sospecha clínica de SA, ya que es preciso conocer la causa genética para ofrecer un consejo genético, un pronóstico y un diagnóstico prenatal en posteriores embarazos.

Respecto a la correlación genotipo-fenotipo descrita, coincidimos en la presentación grave de los casos de delecciones. Tres de los casos con estudio genético normal presentan menos microcefalia y un mejor desarrollo psicomotor, sobre todo en la marcha. Diferimos en una de las niñas (nº 12) que tienen estudio genético normal que ha tenido muy mala evolución motora, conductual y de las crisis. No sabemos si se debe a una mutación del gen o a otra causa aún no descrita. La hipopigmentación no sólo está presente en los casos de delección. El único caso sin epilepsia y el único controlado sin tratamiento pertenecen al grupo con genética negativa. Son necesarios más casos para establecer relaciones fenotipos-genotipos consistentes.

La edad media de diagnóstico del SA ha descendido en los últimos años; esto sugiere un mejor conocimiento del síndrome y un grado mayor de sospecha diagnóstica. El diagnóstico precoz es fundamental para evitar pruebas complementarias innecesarias y para poder ofrecer una orientación temprana a los padres. Por debajo de 1 año es más difícil establecer un diagnóstico debido a la ausencia del fenotipo característico completo.

En cuanto a los problemas de alimentación, fundamentalmente en la deglución, la frecuencia (38%) es más baja que en otras casuísticas publicadas; según las series, entre el 50 y el 77%^{9,14}. Esta discordancia podría deberse a que son síntomas que pueden pasar desapercibidos para los padres.

Las alteraciones del movimiento es uno de los síntomas más acentuados y constantes a lo largo de la evolución del niño. El aleteo de manos asociado a la hiperexcitabilidad es el más común, aunque no es exclusivo del SA, pues también se presenta en el síndrome del X frágil y el síndrome de Asperger^{14,15}.

Los trastornos de sueño se atribuyen a un déficit de melatonina¹⁶. Su frecuencia global (53,8%) es más baja que en otras series^{14,17}.

El retraso en las primeras adquisiciones es considerable; la media de inicio de sedestación concuerda con otros registros, aunque la bipedestación es algo más precoz en nuestros datos¹⁴.

La epilepsia no es condición indispensable para el diagnóstico, sino que, tal y como se especifica en los criterios diagnósticos, está presente en el 80% de los casos; en nuestra serie se constata en el 92%. Esta elevada frecuencia podría deberse a que 8 de los 9 casos con estudio genético positivo son deleciones. La edad media de inicio de las crisis es más precoz que en otras publicaciones^{14,18,19}. Destaca la prevalencia de mioclonías, que probablemente fueran de comienzo más precoz a lo referido, ya que con frecuencia pasan desapercibidas. La frecuencia de crisis mioclónicas coincide con la de otros registros, aunque se describe una gran variabilidad de crisis iniciales en el SA¹⁸. Como dato interesante llama la atención los 3 casos que inician el cuadro con espasmos en flexión; se trata de síndromes de West que genéticamente están condicionados a desarrollar un SA. La frecuencia del síndrome de West es algo superior que en otras casuísticas. Al igual que se refleja en la bibliografía, no encontramos crisis tónicas, una característica diferencial con el síndrome de Lenox-Gastaut. A lo largo del seguimiento encontramos EEG característico y sugestivo de SA en el 91% de los casos con epilepsia, un porcentaje mayor de lo que muestran otras series^{18,19}. El EEG puede ayudar a orientar el diagnóstico, sobre todo en aquellos casos con genética negativa. La localización de los paroxismos de puntas o puntas-ondas en zonas predominantemente posteriores se constata también en otras series²⁰, y podría estar relacionado con la hipopigmentación de ojos de estos niños, que los hacen más sensibles a la luz. Asimismo, es una característica que facilita el diagnóstico diferencial con el síndrome de Rett, ya que en esta entidad los paroxismos de punta-onda se localizan con mayor frecuencia en las zonas anteriores.

En cuanto al tratamiento antiepiléptico, la combinación de AVP y clonazepam es la que ha demostrado ser más eficaz, tal y como se refleja en la bibliografía. Por otra parte, la carbamazepina y la vigabatrina pueden empeorar las crisis; este empeoramiento está relacionado con la anomalía de los receptores GABA presentes en estos pacientes, ya que el gen *GABRB3* está localizado en la región distal del 15q11-q13²¹⁻²³.

La intensidad del grado de retraso motor y cognitivo hace necesario que cada niño con SA se someta a un programa de intervención y rehabilitación precoz e individualizado.

En conclusión, debido a que las características clínicas del SA son complejas y comunes, es fundamental conocer el síndrome y sus características fenotípicas para solicitar un estudio genético guiado y específico. El fenotipo característico que describió Angelman se comprueba en casi todos los pacientes.

Debido al número insuficiente de casos, no podemos establecer correlaciones significativas fenotipo-genotipo; sin embargo, nuestros resultados ponen de manifiesto la mayor gravedad y la peor evolución de los casos de deleciones.

A pesar de que no existe un tratamiento específico y conocemos su pronóstico, el interés que despierta su estudio se debe a las implicaciones que el retraso mental conlleva en el individuo afectado, en su familia y en la sociedad. Al establecer un diagnóstico específico, podemos explicar a los padres la causa, ofrecer un consejo genético e informarles sobre grupos de soporte y asociaciones; y al niño le evitaremos pruebas innecesarias, le brindaremos un tratamiento y una planificación educativa guiada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Camprubí C, Gabau E, Artigas J, Coll MD, Guitart M. Del diagnóstico clínico al diagnóstico genético de los síndromes de Prader-Willi y Angelman. *Neurología*. 2006;42:61-7.
2. Williams CA, Beaudet A, Clayton-Smith J, Knoll J, Kyllerman M, Laan L, et al. Angelman syndrome: Consensus for diagnostic criteria. *Am J Med Genet*. 2006;140:413-8.
3. Williams CA, Angelman H, Clayton-Smith J, Driscoll DJ, Hendrickson JE, Knoll JH, et al. Angelman syndrome: Consensus for diagnostic criteria. Angelman Syndrome Foundation. *Am J Med Genet*. 1995;56:237-8.
4. Varela MC, Kok F, Otto PA, Priszkulnik C. Phenotypic variability in Angelman syndrome: Comparison among different deletion classes and between deletion and UPD subjects. *Eur J Hum Genet*. 2004;12:987-92.
5. Lossie AC, Whitney MM, Amidon D, Dong HJ, Chen P, Theriaque D, et al. Distinct phenotypes distinguish the molecular classes of Angelman syndrome. *J Med Genet*. 2001;38:834-45.
6. Williams CA, Lossie A, Driscoll D. Angelman syndrome: Mimicking conditions and phenotypes. *Am J Med Genet*. 2001;104:345-6.
7. Precht KS, Lese CM, Spiro RP, Huttenlocher PR, Johnston KM, Baker JC, et al. Two 22q telomere deletions serendipitously detected by FISH. *J Med Genet*. 1998;35:939-42.
8. Zweier C, Thiel CT, Dufke A, Crow YJ, Meinecke P, Suri M, et al. Clinical and mutational spectrum of Mowat-Wilson syndrome. *Eur J Med Genet*. 2005;48:97-111.
9. Buntinx IM, Hennekam RC, Brouwer OF, Stroink H, Beuten J, Mangelschots K, et al. Clinical profile of Angelman syndrome at different ages. *Am J Med Genet*. 1995;56:176-83.
10. Angelman H. "Puppet children" syndrome. A report of three cases. *Dev Med Child Neurol*. 1965;7:681-8.
11. Pembrey M, Fennell SJ, Van den Berghe J, Fitchett M, Summers D, Butler L, et al. The association of Angelman's syndrome with deletions within 15q11-13. *J Med Genet*. 1989;26:73-7.
12. Fryns JP, Kleczkowska A, Decock P, Van den Berghe H. Angelman's syndrome and 15q11-13 deletions. *J Med Genet*. 1989;26:538.
13. Kishino T, Lalonde M, Wagstaff J. UB3A/E6AP mutations cause Angelman syndrome. *Nat Genet*. 1997;15:70-3.
14. Artigas J, Brunc C, Gabau E, Guitart M, Camprubí C. Aspectos médicos y conductuales del síndrome de Angelman. *Rev Neurol*. 2005;41:649-56.
15. Rinehart NJ, Bradshaw JL, Brereton AV, Tonge BJ. A clinical and neurobehavioural review of high-functioning autism and Asperger's disorder. *Aust N Z J Psychiatry*. 2002;36:762-70.

16. Zhdanova IV, Wurtman RJ, Wagstaff J. Effects of a low dose of melatonin on sleep in children with Angelman syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1999;12:57-67.
17. Clayton J. Clinical research of Angelman syndrome in the United Kingdom: Observations on 82 affected individuals. *Am J Med Genet.* 1993;46:12-5.
18. Cersósimo R, Caraballo R, Especha A, Cassar L, Torrado MV, Chent-Koff L, et al. Síndrome de Angelman: características electroclínicas en 35 pacientes. *Rev Neurol.* 2003;37:14-8.
19. Galván-Manso M, Campistol J, Monros E, Póo P, Vernet AM, Pineda M, et al. Síndrome de Angelman: características físicas y fenotipo conductual en 37 pacientes con diagnóstico genético confirmado. *Rev Neurol.* 2002;35:425-9.
20. Paprocka J, Jamroz E, Szwed-Bialozyt B, Jezela-Stanek A, Kopyta I, Marszal E. Angelman syndrome revisited. *Neurologist.* 2007;13:305-12.
21. Franz DN, Glauser TA, Tudor C, Williams S. Topiramate therapy of epilepsy associated with Angelman's syndrome. *Neurology.* 2000;54:1185-8.
22. Kuenzlec C, Steinlin M, Wohlrab G, Boltshauser E, Schmitt B. Adverse effects of vigabatrine in Angelman syndrome. *Epilepsia.* 1998;39:1213-5.
23. DeLorey TM, Olsen RW. GABA and epileptogenesis comparing *gabrb3* gene deficient with Angelman syndrome in man. *Epilepsy Res.* 1999;36:123-32.