

Síndrome de Angelman y Epilepsia. Descripción de un Caso Clínico.

Florencia Alamos, María Verónica Julio, Antonia Mena y Perla David

ABSTRACT

Angelman syndrome (AS) is a neurodevelopmental disorder caused by a deletion or mutation on the maternal allele of the UBE3A gene. Clinically, it is characterized by developmental delay, severe language problems, movement or balance disorders, happy demeanor and epilepsy. The diagnosis is generally late because newborns have a normal phenotype. Seizures occur in 80-90% of cases and are usually severe. The susceptibility to seizures is given by an excitatory/inhibitory cellular and circuit imbalance. The EEG shows no pathognomonic abnormalities but some suggestive alterations that could help the early diagnosis of SA. Treatment with valproic acid or clonazepam, whether plain or in combination, is the most effective strategy. Resistance multiple anticonvulsants has been identified.
Key Words: *Angelman syndrome, UBE3A, genomic imprinting, epilepsy.*

RESUMEN

El síndrome de Angelman (SA) es un trastorno del neurodesarrollo causado por una delección o mutación de alelo materno para el gen *UBE3A*. Clínicamente se caracteriza por presentar retardo del desarrollo, problemas del lenguaje severos, trastorno en el movimiento o equilibrio, risa frecuente y epilepsia. El diagnóstico en general es tardío, ya que los recién nacidos tienen un fenotipo normal. Las crisis epilépticas se presentan en un 80-90% de los casos y suelen ser severas. La susceptibilidad de desarrollar crisis epilépticas estaría dada por un desequilibrio excitatorio/ inhibitorio a nivel celular y de circuitos. El EEG no muestra anomalías patognomónicas pero si algunas alteraciones sugestivas que podrían ayudar al diagnóstico precoz del SA. El tratamiento con ácido valproico o clonazepam, por si solos o

combinados, son la estrategia más efectiva. Se ha descrito resistencia a múltiples anticonvulsivantes.

Palabras claves: Síndrome de Angelman, UBE3A, cromosoma 15q11-q13, impronta genómica, epilepsia.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Angelman (SA) es un trastorno del neurodesarrollo de causa genética, que fue descrito por primera vez en el año 1965 por el Dr. Harry Angleman (1,2). Tiene una incidencia estimada de 1:10.000 a 1: 20.000. Sus características principales son: retardo del desarrollo, problemas del lenguaje severos, trastorno en el movimiento o equilibrio (usualmente ataxia), risa frecuente y epilepsia en un 80 % de los individuos (3). El diagnóstico en general es tardío, ya que los recién nacidos tienen un fenotipo normal. Las alteraciones del desarrollo comienzan a notarse desde los 6 meses y no es hasta después del primer año cuando se empiezan a observar las características típicas del síndrome (4,5,6).

El SA se produce por una delección o mutación de alelo materno para el gen *UBE3A*, ubicado en el segmento 15q11-q13, que codifica para una proteína E6-AP de la familia E3 ligasa de ubiquitinas (7). La expresión de 15q11-q13 es distinta en el alelo paterno y en el materno debido al mecanismo de impronta genómica (2). Cuando un gen es regulado por el mecanismo de la impronta genómica, lo que sucede es que mientras un alelo parental es expresado y transcrito con normalidad, el otro está silenciado por el mecanismo de la impronta genómica. En términos generales un gen impreso muestra un patrón monoalélico de expresión permanente a lo largo de todos los tejidos.

Sin embargo, algunos de ellos muestran una expresión monoalélica confinada a un tejido específico o

Recibido 6-7-14, aceptado 1-8-14.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

a un momento del desarrollo determinado (8). Normalmente el gen UBE3A es expresado, específicamente en el cerebro y cerebelo, por la copia materna del segmento del cromosoma 15 mencionado. La paterna en cambio se encuentra silenciada (9,10).

Se cree que los efectos combinados de la mutación o delección de UBE3A materno, sumado al silenciamiento epigenéticos célula específico de UBE3A paterno, dan como resultado una pérdida completa de la proteína UBE3A en las neuronas. Esta podría ser la principal causa molecular de síndrome de Angelman (2,11).

Existen distintos mecanismos que provocan alteraciones del cromosoma materno y con ello SA, estos se pueden resumir en 5 grupos (2,8):

- Delección de 15q11-q13 de origen materno (da cuenta de un 70% de los casos)
- Disomía uniparental de 15q11-q13 de origen paterno (3%)
- Mutación del gen de UBE3A (6%)
- Mutación del centro de impronta (1%)
- Etiología desconocida, con clínica de SA (20%)

Una de las manifestaciones más características de este síndrome son las crisis epilépticas, estas se presentan en un 80-90% de los casos (3,12). Pese a que en términos generales son frecuentes, durante el primer año solo se desarrollan crisis en un 25% de los pacientes (13). Suelen ser severas y tener antecedentes de crisis febriles previas (12,14). Su etiología no está del todo clara, pero se postula que un desequilibrio excitatorio / inhibitorio a nivel celular y de circuitos neuronales estaría involucrado en la susceptibilidad de los pacientes con Angelman para desarrollar crisis epilépticas (15,16). El EEG no muestra anormalidades patognomónicas pero si algunas alteraciones sugestivas que podrían ayudar al diagnóstico precoz del SA (15). Se ha descrito resistencia múltiples anticonvulsivantes (17). El objetivo del presente trabajo es describir un caso clínico de síndrome de Angelman que cursa con una crisis epiléptica, las características clínicas y electroencefalografías de estas, el manejo realizado y el resultado obtenido.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino sin antecedentes familiares ni incidentes durante el embarazo, parto y periodo neonatal. A la edad de 2,5 años consulta

por retardo psicomotor grave, con adquisición de la marcha autónoma a los 24 meses, afectación cognitiva importante y ausencia del lenguaje comprensivo y expresivo. Es diagnosticado con Síndrome de Angelman causado por disomía uniparental paterna. A los 3,5 años presenta un episodio de crisis mioclónicas, con mayor expresión oculocefálica y sin componente estático. Se indica tratamiento con clonacepam y se logra control completo de la crisis. Luego a la edad de 8 años en una revisión clínica los padres refieren que desde hace 6 meses, cuando va a iniciar el desplazamiento, especialmente cuando va a subir el borde de una acera o el peldaño de una escalera, presenta temblor de los miembros inferiores, que se generaliza a los superiores y al tronco y llega a provocar su caída al suelo. En un principio estos episodios suelen presentarse en forma ocasional, sin embargo después comienzan a tornarse más frecuentes hasta ser diarios y provocar la negativa del paciente a deambular.

En la exploración física se observa lo siguiente: perímetro cefálico 50,5 (percentil 10-25), peso 35,7 kg. (percentil 74-90), talla 125 cm (percentil 25); presión arterial 100/45 mmHg. Buen estado general. Coloración de piel y mucosas normales.

Presenta características propias del fenotipo del síndrome de Angelman tales como: hipertelorismo, raíz nasal aplanada, desviación antimongoloide de ambos ojos y macrostomía. Exploración general sin hallazgos. En el sistema nervioso destaca una encefalopatía profunda con ausencia del lenguaje y comunicación extraverbal muy limitada, rechazo de la exploración, agitación psicomotora con reacciones agresivas, piramidalismo sin focalidad y pares craneales y exploración cerebelosa normal. Al intentar subir al niño a la camilla se desencadena un episodio como el descrito por los padres.

En un principio ante la grave encefalopatía existente se considera un posible origen psicógeno, pero el componente mioclónicos lleva a realizar un video EEG, en el que se observan tres crisis electroclínicas con actividad paroxísticas de punta y polipunta en la región paracentral derecha. Esta actividad detectada en el EEG coincide con el momento en que se incita al paciente a subir unas escaleras o subir a la cama. Las crisis se generalizan inmediatamente, coincidiendo con la generalización clínica.

Tras confirmarse el diagnóstico de una crisis epi-

léptica, desencadenada en este caso por estímulos propioceptivos, se decide en una primera instancia manejarla con tratamiento asociado de clonacepam y levetiracetam y posteriormente lacosamida.

Ante la falta de respuesta se decide retirar clonacepam y se inicia tratamiento con ácido valproico, consiguiendo el control de la crisis y se logra que el niño recupere la deambulaci3n.

DISCUSI3N

Todas las variantes genéticas del SA se expresan clínicamente por rasgos físicos, alteraciones neurológicas y por un perfil cognitivo y conductual. En todos los casos existe una alta especificidad clínica derivada de la implicaci3n de los mismos genes, aunque existen variaciones sutiles relacionadas con el tipo de defecto genético (2).

Se consideran características clínicas consistentes aquellas que se presentan en el 100% de los casos, y se agrupan en retardo mental (RM) y motor grave, incapacidad para el habla, capacidades receptivas y de comunicaci3n gestual superiores a la verbal, trastorno en el movimiento o equilibrio, a menudo con marcha atáxica y temblor de las extremidades, y un fenotipo conductual característico con risa frecuente, apariencia feliz, personalidad fácilmente excitable, conducta hiperactiva, déficit de atenci3n y aleteo de las manos. Se consideran frecuentes las características que se presentan en más del 80% de los afectados: microcefalia, aparici3n de crisis de epilepsia, usualmente antes de los 3 años, y EEG característico. También se incluyen en los protocolos de diagnóstico clínico del SA una serie de características asociadas y que se presentan entre el 20 y el 80% de los casos: occipucio plano, surco occipital, lengua prominente, problemas de succi3n y degluci3n asociados a movimientos anormales de la lengua, problemas de alimentaci3n durante la infancia, prognatismo, boca grande y dientes separados, babeo y movimientos masticatorios excesivos, estrabismo, hipopigmentaci3n, hipertoniá de las extremidades, brazos levantados y semiflexionados durante la marcha, hiperreflexia, hipersensibilidad al calor, trastorno del sueño, fascinaci3n por el agua, etc (7).

En nuestro caso se presentan varias de las características consistentes: retardo psicomotor grave, con adquisici3n de la marcha autónoma a los 24

meses, afectaci3n cognitiva importante y ausencia del lenguaje comprensivo y expresivo. Dentro de las manifestaciones clínicas frecuentes están las crisis epilépticas. Además el paciente también contaba con características asociadas al síndrome, como son: hipertelorismo, raíz nasal aplanada, desviaci3n antimongoloide de ambos ojos y macrostomía.

Hay una gradaci3n de gravedad en el fenotipo según la causa genética, de manera que una mayor gravedad se asocia a las deleciones, seguida de las mutaciones en el gen UBE3A y el SA de causa desconocida, y una menor gravedad se asocia a los casos debidos a una disomía uniparental (DUP) o un defecto de la impronta (18,19,20,21,22).

En términos generales los pacientes con DUP logran la marcha autónoma, tienen mejor interacci3n con el medio y sólo presentan crisis epilépticas en el 20% de los casos, características que no se cumplen en nuestro caso. La diferencia fenotípica entre unos y otros sugiere que, en los debidos a una disomía uniparental, existe una expresi3n residual del gen que permite una clínica menos grave (23).

Las crisis epilépticas son una de las características más destacadas del SA, llegando a estar presente en un 80-90% de los casos dentro de los primeros tres años de edad (3,11). Además el SA da cuenta de un 6% de los casos de epilepsia severa asociada a retardo mental. El comienzo de las crisis puede darse a cualquier edad, desde antes del mes de vida hasta después de los 20 años (14). Sin embargo, suelen comenzar en la infancia temprana (24,25), mejorar en la pubertad y retornar en la adultez (26,27,28). Convulsiones febriles suelen preceder al diagnóstico de SA (14). En general la epilepsia es severa, difícil de controlar, suelen reincidir en clusters, alternados con períodos libres de crisis (14).

La susceptibilidad de desarrollar crisis epilépticas en el SA estaría dada por un desequilibrio excitatorio/ inhibitorio a nivel celular y de circuitos (16). Estudios en animales muestran que pese a que Ube3a está presente en todas las neuronas, su déficit lleva a alteraciones sinápticas en tipos específicos de neuronas. Se ha descrito una disminuci3n de la neurotransmisi3n excitatoria sobre neuronas piramidales neocorticales (29), lo que no explicaría la alta susceptibilidad a desarrollar crisis. Sin embargo estudios recientes muestran, que si bien existe esta falencia excitatoria, la disminuci3n de estímulo

los inhibitorios sobre las neuronas piramidales de la neocorteza es aún más severa, produciendo así un desequilibrio excitatorio/inhibitorio que los hace proclives a desarrollar crisis. La alteración en la neurotransmisión inhibitoria se produce principalmente por una alteración en el ciclo de las vesículas sinápticas (16).

Típicamente en el SA se presentan múltiples tipos de crisis (17,30,31). Normalmente es considerada una epilepsia generalizada, donde los tipos de crisis más comunes de observar son: ausencias atípicas, crisis atónicas, crisis tónico-clónicas generalizadas y crisis mioclónicas, siendo estas últimas las más frecuentes. Sin embargo, se han reportado crisis parciales complejas en un 13-39% de los pacientes con SA y epilepsia (14,17,32,33,34,35), incluyendo crisis con semiología del lobo occipital, consistentes en desviación ocular y vomito (12). Casos esporádicos de espasmo infantiles también han sido descritos (24,25,36,37). El estatus epiléptico es una complicación frecuente, estudios muestran su presencia en hasta un 84% de los casos. Los estatus pueden ser convulsivos o no convulsivos (34). También se han descrito estatus mioclónicos con encefalopatía no progresiva (38).

El EEG no muestra un patrón estándar de anormalidad y tanto la actividad de fondo como las descargas epilépticas pueden variar incluso en un mismo paciente. Sin embargo existen algunas crisis y anomalías al EEG sugestivas de SA, estas se pueden observar desde los 4 meses, por lo que podrían ser una herramienta importante para un diagnóstico temprano (15). Se describen tres patrones típicos, que pueden estar presentes tanto en la vigilia como en el sueño (39):

1. Actividad rítmica 4-6 Hz generalizada, persistente, que no es influenciada por el cerrar de ojos (esto puede ayudar en el diagnóstico diferencial con otros síndromes donde esto produce bloqueo de la actividad).
2. Actividad delta rítmica de 2-3 Hz que es más evidente en las regiones anteriores. Con presencia de espigas y ondas agudas en el periodo interictal. Espigas multifocales de moderada amplitud aparecen durante la actividad epileptiforme. Predomina una actividad lenta generalizada.
3. Espigas y ondas agudas mezcladas con componentes de 3-4 Hz con una amplitud sobre los 200 μ v, provenientes en su mayoría de áreas posteriores y desencadenadas por el cerrar de ojos.

Los patrones electroencefalógrafos van cambiando con la edad.

En relación al tratamiento del SA, son múltiples los anticonvulsivantes que se han probado y se ha observado que existe resistencia a algunos de ellos. Muchos estudios han demostrado que el ácido valproico o clonacepam, por si solos o combinados, son la estrategia más efectiva para el control de crisis (14,17,24,25,40,41). En cambio, otro estudio muestra que las benzodiazepinas (como nitrazepam, clobazam y clonacepam) son más efectivas (31). El uso de carbamazepina, vigabatrina y oxcarbazepina exacerba las crisis en SA. Topiramato y etosuximida resultaron útiles en un pequeño grupo de pacientes con SA y epilepsia resistente a drogas (42,43).

En el caso presentado el paciente comienza con convulsiones mioclónicas, con mayor expresión oculocefálica y sin componente estático a la edad de 3,5 años, las cuales son controladas con clonacepam. Tanto el tipo de crisis, como la edad de comienzo y el tratamiento coinciden con lo descrito en la literatura. Años después el paciente vuelve a presentar crisis epilépticas desencadenadas en esta oportunidad por estímulos propioceptivos. No existen antecedentes en la literatura que asocien SA y crisis desencadenadas por estímulos propioceptivos. Con respecto al EEG, falta una descripción más detallada, para determinar si cumple con los tres patrones típicos descritos previamente. En esta oportunidad la crisis no se logra manejar con benzodiazepinas, se agrega lacosamida, sin conseguir respuesta. Finalmente se decide indicar tratamiento con ácido valproico, con lo que se logra el control completo de la crisis. El manejo terapéutico con benzodiazepina o ácido valproico concuerda con lo publicado en la literatura, siendo ambas las drogas más usadas y con mayor efectividad en el control de crisis (14,17,24,25,40,41,44).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Angelman H. "Puppet" children: a report of three cases. *Dev Med Child Neurol* 1965; 7: 681-688
2. Artigas-Pallarés J, Brun-Gasca C, Gabau-Vila E, Guitart-Feliubadaló M, Campubí-Sánchez C. Aspectos médicos y conductuales del síndrome de Angelman. *Rev Neurol* 2005; 41: 649-56]
3. Williams CA, Beaudet AL, Clayton-Smith J, Knoll JH, Kyllerman M, Laan LA, Magenis

- RE, Moncla A, Schinzel AA, Summers JA, Wagstaff J. Angelman syndrome 2005: updated consensus for diagnostic criteria. *Am J Med Genet* 2006 140:413–418.
4. William CA, Angelman H, Cleyton-Smith J, et al. Angelman syndrome: consensus for diagnostic criteria. *Am J Med Genet* 1995; 56: 237-8.
 5. Dorries A, Spohr L, Kunze J. Angelman ('happy puppet') syndrome: seven new cases documented by cerebral computed tomography: review of the literature. *Eur J Pediatr* 1988; 148: 270-3
 6. Fryburg JS, Breg WR, Lindgren V. Diagnosis of Angelman syndrome in infants. *Am J Med Genet* 1991; 38: 58-64
 7. Camprubí-Sánchez C, E. Gabau-Vila E, Artigas-Pallarés J, Coll-Sandiumenge MD, M. Guitart-Feliubadaló M. Del diagnóstico clínico al diagnóstico genético de los síndromes de Prader-Willi y Angelman. *Rev Neurol* 2006; 42: S61-S67.
 8. Guerrini R, Carrozzo R, Rinaldi R, Bonanni P. Angelman Syndrome Etiology, Clinical Features, Diagnosis, and Management of Symptoms. *Pediatr Drugs* 2003; 5 (10): 647-661.
 9. Vu TH, Hoffman AR. Imprinting of the Angelman syndrome gene, UBE3A, is restricted to brain. *Nat Genet* 1997; 17: 12-3.
 10. Rougeulle C, Cardoso C, Fontes M, Colleaux L, Lalonde M. An imprinted antisense RNA overlaps UBE3A and a second maternally expressed transcript. *Nat Genet* 1998; 17: 15-6.
 11. Cooper EM, Hudson AW, Amos J, Wagstaff J, Howley PM. 2004. Biochemical analysis of Angelman syndrome-associated mutations in the E3 ubiquitin ligase E6-associated protein. *The Journal of biological chemistry* 279(39):41208-41217.
 12. Viani F, Romeo A, Viri M, et al. Seizure and EEG patterns in Angelman's syndrome. *J Child Neurol* 1995; 10:467-471
 13. Saitoh S, Harada N, Jinno Y, et al. Molecular and clinical study of 61 Angelman Syndrome patients. *Am J Med Genet* 1994;52:158-163.
 14. Valente KD, Koiffmann CP, Fridman c, et al. Epilepsy in patients with Angelman syndrome caused by deletion of chromosoma 15q11-13q. *Arch Neurol* 2006; 63: 122-128.
 15. Fiumara A, Pittalà A, Cocuzza M, Sorge G. Epilepsy in patients with Angelman Syndrome. *Italian Journal of Pediatrics* 2010, 36:3.
 16. Wallace ML, Burette AC, Weinberg R, Philpot BD. Maternal loss of Ube3a produce a an excitatory/inhibitory imbalance through neuron type-specific synaptic defects. *Neuron* 2011; 74: 793–800.
 17. Nolt D, Mott J, Lopez W. Assessment of anti-convulsant effectiveness and safety in patients with Angelman's syndrome using an internet questionnaire. *Am J Health Syst Pharm* 2003; 60:2583–2587.
 18. Cassidy SB, Schwartz S. Prader-Willi and Angelman syndromes. *Disorders of genomic imprinting. Medicine* 1998; 77: 140-51.
 19. Cassidy SB, Dykens E, Williams CA. Prader-Willi and Angelman syndromes: sister imprinted disorders. *Am J Med Genet* 2000; 97: 136-46.
 20. Clayton-Smith J, Laan L. Angelman syndrome: a review of the clinical and genetic aspects. *J Med Genet* 2003; 40: 87-95.
 21. Moncla A, Malzac P, Voelckel MA, Auquier P, Girardot L, Mattei MG, et al. Phenotype-genotype correlation in 20 deletion and 20 non-deletion Angelman syndrome patients. *Eur J Hum Genet* 1999; 7: 131-9.
 22. 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.
 23. Alarcón-Martínez H, Casas-Fernández C, Martínez-Salcedo E, Domingo-Jiménez R, Puche-Mira A, Valera-Párraga F. Síndrome de Angelman y temor a andar. ¿Involución psicomotriz?. *Rev Neurol* 2012; 54; 703-704.
 24. Galvan-Manso M, Campistol J, Conill J, Sanmarti FX. Analysis of the characteristics of epilepsy in 37 patients with the molecular diagnosis of Angelman syndrome. *Epileptic Disord* 2005a; 7:19–25.
 25. Galvan-Manso M, Campistol J, Conill J, Sanmarti FX. Angelman syndrome: need for further illumination in the theater of the happy puppet. *Epilepsy Curr* 2005b; 5:220–222.
 26. Buckley R, Dinno N, Weber P. Angelman syndrome: are the estimates too low? *Am J Med Genet* 1998; 80:385–390.
 27. Clayton-Smith J. Angelman syndrome: evolution of the phenotype in adolescents and adults. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43:476–480.
 28. Pelc K, Boyd SG, Cheron G, Dan B. Epilepsy in Angelman Syndrome. *Seizure* 2008;17:211–

- 217.
29. Yashiro K, Riday TT, Condon K, et al. Ube3a is required for experience-dependent maturation of the neocortex. *Nature* 2009; 12:777- 785.
 30. Ruggieri M, McShane M. (1998) Parental view of epilepsy in Angelman syndrome: a questionnaire study. *Arch Dis Child* 79:423- 426.
 31. Ostergaard J, Balslev T. (2001) Efficacy of different antiepileptic drugs in children with Angelman syndrome associated with 15q11-13 deletion: the Danish experience. *Dev Med Child Neurol* 43:718-719.
 32. Casara GL, Vecchi M, Boniver C, Drigo P, Baccichetti C, Artifoni L, Franzoni E, Marchiani V. Electroclinical diagnosis of Angelman syndrome: a study of 7 cases. *Brain Dev* 1995 17:64-68.
 33. Buoni S, Grosso S, Pucci L, Fois A. Diagnosis of Angelman syndrome: clinical and EEG criteria. *Brain Dev* 1999;21:296-302.
 34. Ohtsuka Y, Kobayashi K, Yoshinaga H, Ogino T, Ohmori I, Ogasawa K, Oka E. Relationship between severity of epilepsy and developmental outcome in Angelman syndrome. *Brain Dev* 2005 27:95-100.
 35. Valente KD, Fridman C, Varela MC, Koiffmann CP, Andrade JQ, Grossmann RM, Kok F, Marques-Dias MJ. Angelman syndrome: uniparental paternal disomy 15 determines mild epilepsy, but has no influence on EEG patterns. *Epilepsy Res* 2005; 67:163- 168.
 36. Uemura N, Matsumoto A, Nakamura M, Watanabe K, Negoro T, Kumagai T, Miura K, Ohki T, Mizuno S, Okumura A, Aso K, Hayakawa F, Kondo Y. Evolution of seizures and electroencephalographical findings in 23 cases of deletion type Angelman syndrome. *Brain Dev* 2005; 27:383-388.
 37. Paprocka J, Jamroz E, Szwed-Bialożycki B, Jezela-Stanek A, Kopyta I, Marszałek E. Angelman syndrome revisited. *Neurologist* 2007;13:305-312.
 38. Dalla Bernardina B, Fontana E, Darra F. Myoclonic status in non- progressive encephalopathies. *Adv Neurol* 2005;95:59-70.
 39. Boyd SG, Harden A, Patton MA. The EEG in early diagnosis of Angelman syndrome. *Eur J pediatr* 1988;147:508-517.
 40. Laan LA, van den Ouweland AM, Bakker PL, Halley DJ, Catsman-Berrepoets CE. Angelman syndrome: AS phenotype correlated with specific EEG pattern may result in a high detection rate of mutations in the UBE3A gene. *J Med Genet* 1999a;36:723-724.
 41. Laan L, Haeringen A, Brouwer O. Angelman syndrome: a review of clinical and genetic aspects. *Clin Neurol Neurosurg* 1999b;101:161-170.
 42. Franz DN, Glauser TA, Tudor C, Williams S. Topiramate therapy of epilepsy associated with Angelman's syndrome. *Neurology* 2000;54:1185-1188.
 43. Sugiura C, Ogura K, Ueno M, Toyoshima M, Oka A. High-dose ethosuximide for epilepsy in Angelman syndrome: implication of GABA(A) receptor subunit. *Neurology* 2001;57:1518-1519.
 44. Valente KDF, Andrade JQ, Grossmann RM, et al. Angelman syndrome: difficulties in EEG pattern recognition and possible misinterpretations. *Epilepsia* 2003;44:1051-1063.
 45. Minassian BA, DeLorey TM, Olsen RW, Philippart M, Bronstein Y, Zhang Q, Guerrini R, Van Ness P, Livet MO, Delgado-Escueta AV. Angelman syndrome: correlations between epilepsy phenotypes and genotypes. *Ann Neurol* 1998 43:485-493.