



ORIGINAL

## Síndromes de Prader-Willi y de Angelman. Experiencia de 21 años

D. Royo Pérez<sup>a</sup>, L. Monge Galindo<sup>a,b</sup>, J. López Pisón<sup>a,b,\*</sup>, R. Pérez Delgado<sup>a,b</sup>,  
M. Lafuente Hidalgo<sup>a,b</sup>, J.L. Peña Segura<sup>a,b</sup>, M.D. Miramar Gallart<sup>c</sup>, A. Rodríguez Valle<sup>c</sup>  
y M.T. Calvo Martín<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Sección Neuropediatría, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

<sup>b</sup> Grupo de Investigación Neurometabólico, Instituto Aragonés Ciencias de la Salud, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

<sup>c</sup> Servicio de Genética, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

Recibido el 25 de mayo de 2011; aceptado el 19 de enero de 2012

Disponible en Internet el 8 de marzo de 2012

### PALABRAS CLAVE

Impronta genómica;  
Delección;  
Disomía uniparental;  
Consejo genético;  
Metilación

### Resumen

**Introducción:** El síndrome de Prader-Willi (SPW) y el síndrome de Angelman (SA), fueron los primeros síndromes en la especie humana que se conocieron sujetos a fenómenos de impronta genómica (imprinting). Se revisa nuestra experiencia de 21 años en SPW y SA confirmados genéticamente.

**Resultados:** De 13.875 pacientes del período de estudio, 11 fueron diagnosticados de SPW (18%), 7 varones (63,6%) y 4 mujeres (36,4%), con una edad media de 9,06 años (+/- 6,92, rango: 0,68-21,6); el tiempo de seguimiento de este grupo era de 3,83 años (+/- 4,03, rango: 0,49-15,3), siendo la edad al diagnóstico de 4,40 años (+/- 6,84, rango: 0,03-19,38). El 72,7% de los pacientes afectados de SPW presentaban una disomía uniparental y un 27,3% una delección paterna. En cuanto al SA, fueron diagnosticados 6 (8%), 4 mujeres (66,6%) y 2 varones (33,4%), con una edad media de 14,65 años (+/- 11,89, rango: 1,3-30,7); tiempo de seguimiento de 6,76 años (+/- 5,89, rango: 0,16-15), siendo la edad al diagnóstico de 8,84 años (+/- 9,11, rango: 1,10-23). El 83,3% de los pacientes afectados de SA presentaban una delección materna y un 16,7% de una disomía uniparental. Las características clínicas son concordantes con las referidas en la literatura.

**Discusión:** conforme se realizan avances genéticos se confirman antes estas patologías. En nuestra serie, al contrario que los datos de la literatura, la mayoría de los sujetos diagnosticados de SPW (72,3%) presentaban disomía uniparental. Estudios recientes correlacionan el genotipo con el fenotipo, en SPW más grave si se produce delección y en SA más leve en caso de disomía uniparental.

**Conclusión:** Los estudios genéticos deben realizarse antes de que los cuadros clínicos estén establecidos: hipotonía neonatal de causa no identificada en SPW y valorar ante retrasos psicomotores con rasgos autistas, especialmente asociados a epilepsia en SA, para evitar incertidumbres diagnósticas, exámenes complementarios innecesarios y establecer un precoz asesoramiento genético.

© 2011 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jlopezpi@salud.aragon.es](mailto:jlopezpi@salud.aragon.es) (J. López Pisón).

**KEYWORDS**

Genomic imprinting;  
Deletion;  
Uniparental dysomy;  
Genetic counselling;  
Methylation

**Prader-willi and angelman syndromes: 21 years of experience****Abstract**

*Introduction:* Prader-Willi syndrome (PWS) and Angelman syndrome (AS) were the first syndromes in humans that were known to originate from the phenomenon of the genomic imprinting. We review our experience of 21 years with PWS and AS that were confirmed with the genetically.

*Results:* Of the 13,875 patients recorded during the study period, 11 were diagnosed with PWS (18%), 7 males (63.6%) and 4 females (36.4%), with a mean age of 9.06 years (+/- 6.92, range: 0.68-21.6). The time of the follow up of this group was 3.83 years (+/- 4.03, range: 0.49-15.3), and the age at diagnosis was 4.4 years (+/- 6.84, range: 0.03-19.38). Almost three quarters (72.7% of the PWS patients had a uniparental dysomy and 27.3% a paternal deletion. Six patients (8%) were diagnosed with AS, 4 females (66.6%) and 2 males (33.4%), with a mean age of 14.65 years (+/- 11.89, range: 1.3-30.7). The time of follow up was 6.76 years (+/- 5.89, range: 0.16-15), and the age at diagnosis was 8.84 years (+/- 9.11, range: 1.10-23). A maternal deletion was present in 83.3% of the AS patients and 16.7% had a maternal dysomy.

*Discussion:* As genetic advances are made these pathologies are confirmed before. Unlike the data in the literature, in our series most patients diagnosed with PWS (72.3%) had uniparental dysomy. Recent studies correlation genotype with phenotype, in PWS is more serious if it occurs a deletion and in SA is milder in the case of uniparental dysomy.

*Conclusions:* Genetic studies must be performed in view of the established clinical symptoms: neonatal hypotonia of unknown cause in PWS and psychomotor deficits with autism features, particularly associated with epilepsy, must be evaluated in AS to prevent diagnostic uncertainties, unnecessary complementary examinations and to provide early genetic counselling.

© 2011 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

**Introducción**

La impronta genómica es un proceso biológico por el cual un gen o dominio genómico se encuentra marcado bioquímicamente indicando su origen parental, en muchas de las ocasiones metilándose el ADN. Se estima que un 1-2% de los genes humanos están sometidos a impronta (se conocen hasta el momento actual más de 200 genes en el hombre que se ven afectados por este mecanismo de defensa genético)<sup>1</sup>.

Algunas enfermedades neurológicas o del desarrollo están asociadas a anomalías en alguna de las regiones reguladas por el mecanismo de la impronta, como los síndromes de Prader-Willi (SPW) y Angelman (SA). Ambas enfermedades genéticas comparten una misma región del cromosoma 15 (15q11.2-q13) y solo del SA se conoce como responsable del mismo el gen UBE3A.

En el caso del SPW, el gen improntado es el paterno, mientras que en el SA es el gen materno. Ambos síndromes presentan característicos fenotipos morfológicos y conductuales<sup>2,3</sup>.

Se revisa nuestra experiencia de 21 años en SPW y SA, con confirmación genética con el objetivo de conocer el motivo que llevó a solicitar el estudio genético, la edad en la que se confirmó el diagnóstico, la relación entre la alteración genética y la clínica, así como la evolución de nuestros pacientes.

**Pacientes y métodos**

Se ha realizado un estudio descriptivo retrospectivo de pacientes afectados de SPW y SA confirmados genéticamente, controlados en la consulta de Neuropediatría y Neurología Neonatal de nuestro hospital a lo largo de 21 años, desde mayo de 1990 a mayo de 2011.

**Resultados**

En la base de datos de neuropediatría hay 13.875 niños en el periodo de estudio<sup>4-8</sup>. En el total de nuestros casos, se realizó el estudio genético a 61 pacientes para estudio de SPW, siendo normal en 50, y a 75 para estudio de SA, con resultado normal en 69. Se identificaron mutaciones en 11 pacientes con el diagnóstico de SPW (64,7%), 7 varones (63,6%) y 4 mujeres (36,4%), y en 6 pacientes con el diagnóstico de SA (35,3%), 4 mujeres (66,6%) y 2 varones (33,4%).

La edad de los pacientes en el momento de la última consulta en los afectados por SPW comprendía de 0,53 a 16,16 años, siendo la media de 4,27 y la desviación estándar de 4,18. En los niños diagnosticados de SA se encontraba entre 1,3 y 23,6 años, con una media de 13,21 y una desviación de 9,5. El tiempo de seguimiento desde la primera hasta la última consulta de los pacientes en el grupo de los afectados de SPW era de 3,83 años de media, con una desviación de 4,03 (rango: 0,49 a 15,3 años), en el grupo diagnosticado de SA el tiempo era de 6,76 años, con una desviación de 5,89 (rango: 0,16 a 15). La edad media al diagnóstico de confirmación genética en los pacientes con SPW fue de 4,4 años con una desviación de 6,84 (rango: 0,03-19,38 años), en el caso de SA la edad al diagnóstico era de 8,84 con una desviación de 9,11 (rango: 1,10-23 años).

Al analizar el diagnóstico genético de la muestra, en el caso de los sujetos diagnosticados de SPW el 72,7% presentaban una disomía uniparental materna y el 27,3% una delección paterna de la región 15q11-q13. En el caso de los pacientes afectados de SA el 83,3% presentaban una delección materna de la región 15q11-q13 y el 16,7% una disomía uniparental paterna.

La mayor parte de los datos obtenidos sobre los pacientes afectados de SPW se observan en la [tabla 1](#) y sobre los afectados de SA en la [tabla 2](#). En dichas tablas se hace

**Tabla 1** Pacientes con diagnóstico de SPW

Caso	Sexo	Fecha nacimiento	Edad 1. <sup>a</sup> consulta (años)	Motivo 1. <sup>a</sup> consulta	Edad diagnóstico genético (años)	Confirmación genética	Estudios genéticos	Clínica	Coefficiente intelectual	Fenotipo conductual típico	Complicaciones	Tratamiento
1	Varón	27/08/1998	Neonato	Hipotonía Apnea	4 años	Delección	Metilación (PCR)+ FISH	Criptorquidia, retraso lenguaje, rabieta	Retraso cognitivo	Sí	Apneas (no SAOS)	GH
2	Mujer	20/01/2000	Neonato	Hipotonía, llanto débil	4 meses	Delección	Metilación (PCR) + FISH	Estrabismo, hipoplasia genital	Retraso cognitivo	Sí	Obesidad, carácter obsesivo	GH
3	Varón	21/06/1990	1 año	Hipotonía, no succión	17 años	Disomía uniparental	Metilación (MLPA) + FISH	Hipomovilidad, hipogenitalismo, obesidad	Borderline	Sí	Escoliosis, osteoporosis	T-Depot
4	Varón	02/09/2003	3 meses	Hipotonía, no succión	1 año	Delección	Metilación MLPA+ FISH+ análisis microsatélites	Hipotonía axial, hipogenitalismo, microcornea	No valorable	No valorable	SAOS	
5	Mujer	28/01/2005	Neonato	Hipotonía	1 año y 5 meses	Disomía uniparental	Metilación(MLPA) + FISH+ análisis microsatélites	Llanto débil, hipotonía, contacto pobre, hipogenitalismo	Retraso cognitivo	No valorable		
6	Varón	14/03/2008	Neonato	Hipotonía, no succión	1 mes	Disomía uniparental	Metilación(MLPA) + FISH+ análisis microsatélites	Hipotonía, criptorquidia	No valorable	No valorable		
7	Varón	13/9/2008	Neonato	Hipotonía, falta succión	2,5 meses	Disomía uniparental	Metilación MLPA + FISH+ análisis microsatélites	Hipotonía, criptorquidia	No valorable	No valorable	Prematuridad	
8	Mujer	20/10/2005	Neonato	Hipotonía, CIR, fenotipo peculiar	6 meses	Delección	FISH+metilación MLPA+ análisis microsatélites	Hipotonía, hipogenitalismo, alt comportamiento	Borderline	Sí	SAOS, caries	GH, Rehabilitación
9	Mujer	16/6/1989	Neonato	Hipotonía, AF de miopatía	19 años y medio	Disomía uniparental	Metilación MLPA+ FISH+ microsatélites	Hipotonía, obesidad, hipogenitalismo	Desconocido	Sí	SAOS	
10	Varón	9/6/2003	Neonato	Hipotonía, llanto débil	3 años	Disomía uniparental	MLPA+ microsatélites	Obesidad+genu valgo+ criptorquidia	Retraso cognitivo CI=50	Sí	SAOS leve	GH+ Rehabilitación
11	Varón	9/9/2010	Neonato	RPBF, hipotonía y succión débil	1 mes	Disomía uniparental	MLPA+FISH+ microsatélites	Hipotonía, escaso seguimiento visual, fenotipo peculiar	No valorable	No valorable	No	Rehabilitación

CI: coeficiente intelectual; FISH: Fluorescent In Situ Hybridization; MLPA: Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; RPBF: riesgo de pérdida de bienestar fetal.

**Tabla 2** Pacientes con diagnóstico de SA

Caso	Sexo	Fecha nacimiento	Edad 1. <sup>a</sup> consulta (años)	Motivo 1. <sup>a</sup> consulta	Edad al diagnóstico (años)	Confirmación genética	Estudios genéticos	Clínica	Fenotipo conductual + TEA	EEG	Tratamiento
1	Mujer	30/06/1978	9 años	Retraso psicomotor	23 años	Deleción	Metilación (PCR)+ FISH+ análisis de microsatélites	Crisis hipertónicas, microcefalia, tetraparesia espástica	Típico	Polipunta onda de distribución variable	Valproato y clonacepam
2	Varón	30/07/1988	3 años	Crisis + retraso psicomotor	13 años	Deleción	Metilación (PCR) + FISH+ análisis de microsatélites	Fenotipo peculiar, crisis febriles/afebriles, marcha inestable, estrabismo	Típico	Lentificación + punta-onda	Risperidona
3	Mujer	4/12/1986	1 año y 3 meses	Encefalopatía epiléptica	13 años y 6 meses	Deleción	Metilación + FISH + análisis de microsatélites	Crisis (dropp atacas), tetraparesia espástica, temblor, fenotipo peculiar	Típico	Desorganizado	Melatonina
4	Varón	27/05/1997	1 año	Retraso psicomotor	1 año y 1 mes	Disomía uniparental	Metilación (PCR) + FISH + análisis de microsatélites	Fenotipo peculiar, estrabismo, lenguaje no verbal, camina con aumento de la base de sustentación.	Típico	Signos de dismadurez	Clobazam
5	Mujer	12/11/2007	1 año	Retraso psicomotor	1 año y 2 meses	Deleción	Metilación (MLPA)+ FISH+ análisis de microsatélites+ secuenciación gen UBE3A	Estrabismo, hipotonía axial, contacto visual intermitente, sonrisa babulónica	Típico	Polipunta onda	

6	Mujer	25/8/2007	1 año y 4 meses	Retraso psicomotor	1 año y 5 meses	Delección	Metilación (MLPA)+ FISH+ análisis de microsatélites+ secuenciación gen UBE3A	Contacto escaso, seguimiento visual inconstante	Típico	Polipunta onda + punta onda + lentificación	Depakine y clonacepam
---	-------	-----------	-----------------	--------------------	-----------------	-----------	--	---	--------	---	-----------------------

FISH: Fluorescent In Situ Hybridization; MLPA: Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; TEA: trastorno del espectro autista; SA: síndrome de Angelman.

referencia a fenotipo conductual típico que en el caso de SPW es hiperfagia, obesidad y pensamiento rígido, en el SA, junto a trastorno del espectro autista, conducta hiperactiva, apariencia feliz o excitabilidad.

Se realizaron TAC a 3 SA y 4 PW y RM a 3 SA y 2 SPW, siendo todos ellos normales o con alteraciones inespecíficas.

### Discusión

Nuestra experiencia refleja los avances en los estudios genéticos, con casos confirmados a edades avanzadas en los pacientes en los que se solicitó el estudio genético antes del año 2000, posteriormente se objetiva que los pacientes son diagnosticados al mes de vida en el caso de los SPW y antes de los 15 meses en el SA.

Analizando las causas genéticas, en el caso del SPW son en el 70% de los casos debidos a una delección paterna de la región 15q11-q13 de 5-7 Mb, en un 20-30% de los casos se produce por una disomía uniparental materna, es decir que herede 2 copias del cromosoma 15 materno, del 2-5% de los casos se deben a un defecto de la impronta, es decir los genes de origen paterno del cromosoma 15 están presentes pero inactivados. Respecto al SA, con impronta en el gen materno, la causa más frecuente es también la delección en el 60-75% de los casos, la disomía uniparental paterna en el 2-5%, defectos del centro de la impronta, también en el 2-5%, o mutación puntual del gen UBE3A en el 10%. En un porcentaje que oscila entre el 5 y el 25% de pacientes con cuadro clínico muy sugestivo no se haya confirmación genética.

En ambos síndromes, en <1% puede producirse por una reorganización cromosómica que afecte a la región 15q11-q13<sup>9</sup>.

En nuestra serie, en el caso de los sujetos diagnosticados de SPW el 72,7% presentaban una disomía uniparental materna y el 27,3% una delección paterna de la región 15q11-q13. En el caso de los pacientes afectados de SA el 83,3% presentaban una delección materna de la región 15q11-q13 y el 16,7% una disomía uniparental paterna.

Es preciso elaborar un algoritmo diagnóstico en relación a las distintas técnicas de las que puede disponer cada hospital, tal como aparecen en los algoritmos I y II<sup>10</sup>. Ante la sospecha de SPW o SA tendremos que solicitar un *cariotipo*, para descartar que existan reorganizaciones cromosómicas; y un *test de metilación*. Hasta hace 2-3 años, en nuestro hospital se utilizaba el análisis de metilación mediante PCR, basado en la propiedad que tiene el tratamiento con bisulfito del ADN de convertir la citosina en uracilo, excepto las que están metiladas. Posteriormente, con la incorporación a los estudios genéticos de la técnica de MLPA, directamente se obtiene información de estado de metilación y de si es por delección o disomía uniparental. En los casos negativos, se debe descartar el excepcional caso de mosaicismos, en los casos de delección mediante conteo de al menos 100 células tras hibridación con FISH, los casos de mutaciones puntuales del centro del imprinting. Si la sospecha es de un SA se realizará una *secuenciación del gen UBE3A*<sup>11,12</sup>.

Es importante la realización de un adecuado *consejo genético*. El diagnóstico prenatal se recomienda para posteriores embarazos, independientemente de la causa genética

y de que el riesgo de recurrencia se considere bajo, ya que se han descrito casos familiares con delección de la región 15q11-q13 y delecciones del centro de la impronta que aparentemente eran *de novo*<sup>13</sup>.

Tanto el fenotipo peculiar como las manifestaciones clínicas observadas en cada grupo de niños son similares a los de la bibliografía. En los SPW destacan la hipotonía, el hipogonadismo y la falta de succión en el período neonatal, siendo preciso la alimentación por técnicas especiales, posteriormente puede objetivarse un retraso psicomotor. De los 2 a los 6 años comienzan a desarrollar hiperfagia y obesidad, así como talla baja por déficit neurosecretor de GH. Posteriormente destacan el retraso mental, la irritabilidad, el pensamiento rígido, tienden a morderse las uñas y a arrancarse el pelo<sup>14-17</sup>.

En los niños con SA las características clínicas que aparecen en el 100% son retraso psicomotor, incapacidad para el habla, problemas del equilibrio con temblor y marcha atáxica al mismo tiempo que presentan, junto con el trastorno del espectro autista, un fenotipo conductual característico (conducta hiperactiva, apariencia feliz, excitabilidad). Hasta el 90% de los pacientes con SA presentan crisis febriles y/o afebriles resistentes al tratamiento y de inicio temprano; los tipos más frecuentes son las ausencias atípicas, mioclonias, las crisis tonicoclónicas y los episodios de caída (drop attacks). El tratamiento con valproato, clonacepam y lamotrigina en monoterapia o la combinación de valproato y clonacepam, o bien valproato y lamotrigina, son los que mayor eficacia han mostrado; la carbamacepina y la vigabatrina pueden empeorar las crisis. Todos los pacientes afectados de SA de nuestra muestra con epilepsia están tratados con valproato, asociado o no a otro fármaco<sup>18-20</sup>. El caso 5 con 15 meses de edad, es el único caso de SA que hasta el momento no ha presentado crisis.

Estudios recientes que correlacionan el genotipo con el fenotipo en el caso de los sujetos afectados de SPW describen un coeficiente intelectual más bajo, así como aspectos conductuales más graves (hiperfagia, rascarse...) en el grupo con delección con respecto al grupo con disomía uniparental<sup>21</sup>. En los pacientes con SA han observado que individuos con disomía uniparental (DUP) tiene una menor incidencia de epilepsia, microcefalia y una mejor comunicación gestual, algunos de ellos son capaces de articular algunas palabras, a pesar de tener un fenotipo conductual característico. En el caso del único paciente de nuestra muestra afecto de SA que fue diagnosticado de DUP materna, presentaba una deambulación con aumento de la base de sustentación y era capaz de realizar una comunicación gestual adecuada y de decir palabras como «mamá, papá»<sup>21,22</sup>.

Los estudios genéticos confirman ambos diagnósticos y actualmente no identifican un 1% de SPW y un 10-15% de SA. Creemos que deben realizarse dichos estudios antes de que los cuadros clínicos estén establecidos, para evitar incertidumbres diagnósticas y exámenes complementarios innecesarios, así como establecer un precoz y adecuado asesoramiento genético. Hay acuerdo generalizado en realizar el estudio de SPW ante hipotonía neonatal de causa no identificada; debe plantearse el estudio de SA ante retrasos psicomotores con rasgos autistas, especialmente asociado a epilepsia y/o EEG característicos.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Campos-Castelló J, Bueno-Lozano G, De Santos-Moreno MT. El fenómeno del 'imprinting' y sus implicaciones en clínica neuropsiquiátrica. *Rev Neurol*. 1999;28:69-73.
2. Artigas Pallarés J. Síndrome de Prader Willi. En: Artigas-Pallarés J, Narbona J, editores. *Trastornos del neurodesarrollo*. Barcelona: Viguera Editores SL; 2011. p. 123-33.
3. Artigas Pallarés J. Síndrome de Angelman. En: Artigas-Pallarés J, Narbona J, editores. *Trastornos del neurodesarrollo*. Barcelona: Viguera Editores SL; 2011. p. 137-47.
4. López-Pisón J, Baldellou A, Rebage V, Arana T, Gómez-Barrena V, Peña-Segura JL. Estudio de la demanda asistencial de Neuropediatría en un Hospital de referencia regional. I. Presentación del trabajo y resultados generales. *Rev Neurol*. 1997;25:1535-8.
5. López-Pisón J, Rebage V, Arana T, Baldellou A, Arcauz P, Peña-Segura JL. Estudio de la demanda asistencial de Neuropediatría en un Hospital de referencia regional II. Motivos de consulta. *Rev Neurol*. 1997;25:1685-8.
6. López-Pisón J, Arana T, Baldellou A, Rebage V, García-Jiménez MC, Peña-Segura JL. Estudio de la demanda asistencial de Neuropediatría en un Hospital de referencia regional III. Diagnósticos. *Rev Neurol*. 1997;25:1896-905.
7. López-Pisón J, Baldellou A, Rebage V, Arana T, Lobera MP, Peña-Segura JL. Estudio de la demanda asistencial de Neuropediatría en un Hospital de referencia regional IV. Desarrollo psicomotor y examen físico. *Rev Neurol*. 1997;25:1905-7.
8. López-Pisón J, Arana T, Rebage V, Baldellou A, Alija M, Peña-Segura JL. Estudio de la demanda asistencial de Neuropediatría en un Hospital de referencia regional V. Exámenes complementarios. *Rev Neurol*. 1998;26:208-14.
9. Cassidy SB, Schwartz S. Prader-Willi and Angelman syndromes. Disorders of genomic imprinting. *Medicine*. 1998;77:140-51.
10. Amos-Landgraf JM, Ji Y, Gottlieb W, Depinet T, Wandstrat AE, Cassidy SB. Chromosome breakage in the Prader-Willi and Angelman síndromes involves recombination between large, transcribed repeats at proximal and distal breakpoints. *Am J Hum Genet*. 1999;65:370-86.
11. American Society of Human Genetics (A.S.H.G)/American College of Medical Genetics (A.C.M.G) Report. Diagnostic testing for Prader-Willi and Angelman syndromes: report of the ASHC/ACMG test and technology transfer committee. *Am J Hum Genet*. 1996;58:1085-8.
12. Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics*. 1993;91:398-402.
13. Hoybye C, Hilding A, Jacobsson H, Thoren M. Metabolic profile and body composition in adults with Prader-Willi syndrome and severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:3590-7.
14. Greenswag LR. Adults with Prader-Willi syndrome: a survey of 232 cases. *Dev Med Child Neurol*. 1987;29:145-52.
15. Gross-Tsur V, Landau YE, Benarroch F, Wertman Elad R, Shalev RS. Cognition, attention, and behavior in Prader-Willi syndrome. *J Child Neurol*. 2001;16:288-90.
16. Beckung E, Steffenburg S, Kyllerman M. Motor impairments, neurological signs, and developmental level in individuals with Angelman syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2004;46:239-43.
17. Clayton-Smith J, Laan L. Angelman syndrome: a review of the clinical and genetic aspects. *J Med Genet*. 2003;40:87-95.
18. Williams CA. Neurological aspects of the Angelman syndrome. *Brain Dev*. 2005;27:88-94.

19. Dykens EM, Cassidy SB, King BH. Maladaptive behavior differences in Prader-Willi syndrome due to paternal deletion versus maternal uniparental disomy. *Am J Ment Retard.* 1999;104:67-77.
20. 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.
21. Smith A, Marks R, Haan E, Dixon J, Trent RJ. Clinical features in four patients with Angelman syndrome resulting from paternal uniparental disomy. *J Med Genet.* 1997;34:426-9.
22. Moncla A, Malzac P, Voelckel MA, Auquier P, Girardot L, Mattei MG. Phenotype-genotype correlation in 20 deletion and 20 non-deletion Angelman syndrome patients. *Eur J Hum Genet.* 1999;7:131-9.