

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ – UFPI  
CAMPUS SENADOR HELVÍDIO NUNES DE BARROS – CSHNB**

**Luiza Maira Fernandes Pires**

**SÍNDROME DE ANGELMAN E SEU DIFÍCIL DIAGNÓSTICO:  
uma Revisão de Literatura**

**Picos - Pi  
2017**

Luiza Maira Fernandes Pires

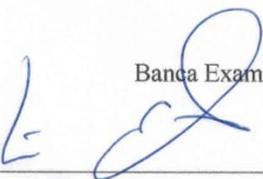
**SÍNDROME DE ANGELMAN E SEU DIFÍCIL DIAGNÓSTICO:  
uma Revisão de Literatura**

Monografia apresentada como pré-requisito para obtenção do grau de Licenciatura Plena em Ciências Biológicas, à Universidade Federal do Piauí, Campus Senador Helvídio Nunes de Barros.

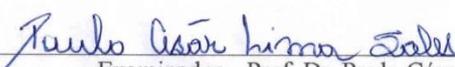
**Orientador:** Luis Evêncio da Luz

Aprovado em: 07/12/2017

Banca Examinadora

  
\_\_\_\_\_  
Presidente – Prof. Dr. Luis Evêncio da Luz

  
\_\_\_\_\_  
Examinador – Prof. Dr. Leonardo Henrique Guedes de Moraes Lima

  
\_\_\_\_\_  
Examinador – Prof. Dr. Paulo César Lima Sales

\_\_\_\_\_  
Suplente – Prof<sup>a</sup>. Ms. Nilda Masciel Neiva Gonçalves

**FICHA CATALOGRÁFICA**  
**Serviço de Processamento Técnico da Universidade Federal do Piauí**  
**Biblioteca José Albano de Macêdo**

**P667s** Pires, Luiza Maria Fernandes.

Síndrome de Angelman e seu difícil diagnóstico: uma  
revisão de literatura. / Luiza Maria Fernandes Pires. --  
Picos,PI, 2017.

28 f.

CD-ROM: 4 ¾ pol.

Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciatura Plena  
em Ciências Biológicas) – Universidade Federal do Piauí,  
Picos, 2019.

“Orientador(A): Prof. Dr. Luiz Evêncio da Luz.”

1. Síndrome de Angelman. 2. Autismo. 3.  
Citogenético Molecular - Diagnóstico. I. Título.

**CDD 618.928**

Dedico principalmente à meu sobrinho Luis Felipe, uma das razões da minha vida e motivo da realização desse trabalho. À minha família, meu marido e amigos que sempre estiveram comigo dando incentivo e torcendo por mim nessa jornada.

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente à Deus, pois sem ele nada disso seria possível, por permitir chegar até o final dessa trajetória acadêmica sempre de cabeça erguida e conseguindo superar cada obstáculo que apareceu no caminho. Obrigada pela Sua infinita bondade e por sempre estar comigo em todos os meus caminhos e me abençoar sempre.

À minha família, por todo carinho e apoio. Principalmente, aos meus pais Luiz Pires Ferreira (in memorian), à minha mãe Maria de Jesus Fernandes Pires, por amor, dedicação e ter me proporcionado uma boa educação. Ao meu sobrinho Luis Felipe Gonzalez Pires por ser uma luz na minha vida, ao qual dedico esse trabalho, ao meu marido Francys Widson de Moraes por sempre estar comigo em todos os momentos sempre me dando apoio e acreditando no meu potencial, aos meus irmãos, cunhados, demais sobrinhos e a todos que de certa forma contribuíram para hoje eu ser quem eu sou. Sem vocês eu não seria nada.

Ao meu orientador, Professor Dr. Luis Evêncio da Luz, pelo apoio, amizade e por acreditar em mim e deixar que eu escolhesse esse assunto tão importante na minha vida, pois vai muito além de uma pesquisa bibliográfica.

Agradeço à Universidade Federal do Piauí, Campus Senador Helvidio Nunes de Barros, ao corpo docente, administradores, funcionários do curso de Licenciatura Plena em Ciências Biológicas, por todas as experiências compartilhadas.

Aos meus amigos que conquistei nesse período acadêmico, pelos bons momentos de alegrias, noites em claro de estudo para as provas e organizar os trabalhos, pela campanha I love an Angelman que vocês ajudaram a construir em Picos. Meu obrigada vai principalmente à Flávio Augusto, Isabel Mariana, José Renan, Ana Régia, João Lucas, Simone Soares, Lílian Luz, Alana Ferrão, Virleny, Bruna Marinho e Gilberto pela amizade de vocês, por me apoiarem e me auxiliarem quando precisei.

Agradeço à todos vocês por tudo o que me proporcionaram nesse momento, sempre lembrarei de cada um.

“Assim diz o Senhor: Eu não perdi o controle da tua vida, está tudo no seu tempo, não há nada atrasado. Aquietai-vos e sabeis que eu sou Deus.”

Salmos 46:10

## RESUMO

A Síndrome de Angelman constitui uma síndrome neurogenética, descrita pela 1ª vez por Harry Angelman em 1965, ocasionada por um mecanismo de *imprinting genômico*, envolvendo a deleção do braço longo do cromossomo 15 (15q11-q13) de origem materna, em outros casos há a mutação do gene UBE3A ou dissomia uniparental do cromossomo 15 paterno. A estimativa para a Síndrome de Angelman é variável, sendo de 1 para cada 10.000 ou 1 para cada 40.000 nascidos, passando muitas vezes por despercebida nos primeiros meses de vida da criança. Devido à ausência de publicações sobre a patologia e até o próprio desconhecimento dos profissionais da saúde, muitas vezes ela acaba sendo subdiagnosticada, necessitando de um tempo de evolução para que suas características típicas apareçam. O diagnóstico laboratorial pode ser feito tanto por técnicas de citogenética quanto por biologia molecular, conseguindo detectar as alterações, determinando se ela foi herdada do pai (Prader Willi) ou da mãe (Síndrome de Angelman). Além disso, o eletroencefalograma revela características marcantes da síndrome. O estudo é uma revisão de literatura e a coleta de dados ocorreu no período de setembro de 2016 à outubro de 2017, através do acesso às bases de dados PUBMED, SCIELO E LILACS, onde foram utilizados os seguintes descritores: Síndrome de Angelman, diagnóstico molecular para Síndrome de Angelman, diagnóstico citogenético para Síndrome de Angelman, Síndrome de Angelman: estudos de caso, Síndrome de Angelman e Autismo, Autismo relacionado à UBE3A. Com o estudo, pode-se concluir que embora as pesquisas ainda sejam recentes, muitos avanços já foram conquistados quanto ao estudo da síndrome, principalmente no que se refere ao diagnóstico.

**Palavras-chave:** Síndrome de Angelman. diagnóstico citogenético e molecular. Autismo.

## **ABSTRACT**

Angelman syndrome is a neurogenetic syndrome, first described by Harry Angelman in 1965, caused by a genomic imprinting mechanism, involving the deletion of the long arm of chromosome 15 (15q11-q13) of maternal origin, in other cases there is a mutation of the UBE3A gene or uniparental disomy of the parental chromosome 15. The estimate for Angelman Syndrome varies from 1 in 10,000 or 1 in 40,000 infants, often unnoticed in the first months of the child's life. Due to the lack of publications about the pathology and even the lack of knowledge of health professionals, it often ends up being underdiagnosed, requiring a time of evolution for its typical characteristics to appear. The laboratory diagnosis can be done either by cytogenetic techniques or by molecular biology, being able to detect the alterations, determining if it was inherited from the father (Prader Willi) or from the mother (Angelman Syndrome). In addition, the electroencephalogram reveals striking features of the syndrome. The study is a literature review and the data collection took place from September 2016 to October 2017, through access to the PUBMED, SCIELO and LILACS databases, where the following descriptors were used: Angelman syndrome, molecular diagnosis for Angelman Syndrome, cytogenetic diagnosis for Angelman Syndrome, Angelman Syndrome: case studies, Angelman Syndrome and Autism, Autism related to UBE3A. With the study, it can be concluded that although the research is still recent, many advances have already been made regarding the study of the syndrome, especially with regard to diagnosis.

**Key words:** Angelman syndrome. cytogenetic and molecular diagnosis. Autism

## **LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS**

<b>ACSA</b>	Associação Comunidade Síndrome de Angelman
<b>SA</b>	Síndrome de Angelman
<b>CI</b>	Centro de Imprinting
<b>CGH</b>	Hibridização Genômica Comparativa
<b>EEG</b>	Eletroencefalograma
<b>FISH</b>	Hibridização in situ Fluorescente
<b>MLPA</b>	Amplificação Multiplex de Sondas Dependente de Ligação

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b>	Distribuição dos estudos conforme encontrados e selecionados na literatura disponível.	22
<b>Quadro 2</b>	Caracterização dos estudos através dos artigos selecionados.	22

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b>	Características Físicas da Síndrome de Angelman	15
<b>Figura 2</b>	Algoritmo proposto para identificação molecular da Síndrome de Angelman com riscos de recorrência em casos herdados ou esporádicos	18
<b>Figura 3</b>	EEGcaracterísticopara Síndrome deAngelman	19

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>12</b>
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>14</b>
<b>2.1 Objetivo Geral.....</b>	<b>14</b>
<b>2.2 Objetivos Específicos .....</b>	<b>14</b>
<b>3 REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>15</b>
<b>3.1 Síndrome de Angelman: etiologia,quadro clínico e comportamental.....</b>	<b>16</b>
<b>3.2 Diganóstico e Tratamento para Síndrome de Angelman.....</b>	<b>16</b>
<b>3.3 Síndrome de Angelman e Autismo.....</b>	<b>20</b>
<b>4 METODOLOGIA.....</b>	<b>22</b>
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>23</b>
<b>6 CONCLUSÃO.....</b>	<b>26</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>27</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O avanço da genética nas últimas décadas proporcionou o conhecimento e entendimento de várias doenças, estabelecendo muitas vezes um diagnóstico pré ou pós-natal. Dentre as alterações genéticas mais frequentes, incluem-se as mutações nas sequências de bases, alterações numéricas e/ou estruturais no conjunto cromossômico e as alterações multifatoriais (SOUZA *et al*, 2010).

A Síndrome de Angelman constitui uma síndrome neurogenética, descrita pela 1ª vez por Harry Angelman em 1965, ocasionada por um mecanismo de *imprinting genômico*, envolvendo a deleção do braço longo do cromossomo 15 (15q11-q13) de origem materna, em outros casos há a mutação do gene UBE3A ou dissomia uniparental do cromossomo 15 paterno. A grande maioria dos casos detectáveis de Síndrome de Angelman ocorre de forma esporádica, com raros casos familiares (VEIGA & TORALLES, 2002).

A estimativa para a Síndrome de Angelman é variável, sendo de 1 para cada 10.000 ou 1 para cada 40.000 nascidos, passando muitas vezes por despercebida nos primeiros meses de vida da criança, com uma expectativa de vida considerada normal (MARIS & TROTT, 2011).

O Brasil possui uma população em torno de 207.008.000 habitantes e estima-se que existam em torno de 13.000.000 de pessoas com doenças raras no Brasil e em torno de 80% são de origem genética. A Síndrome de Angelman é considerada uma doença rara, possuindo uma incidência de 1/10.000 ou 1/40.000 nascidos (INTERFARMA, 2016). Dessa forma, de acordo com os dados estatísticos, estima-se que existam em torno de 5.000 a 20.000 pacientes com Síndrome de Angelman no Brasil que possam estar ou não diagnosticado.

Dentre as características presentes em pacientes com Síndrome de Angelman, as que merecem destaque são deficiência mental grave, ataxia, língua protusa, sialorréia, estrabismo, excesso de riso, crises convulsivas, atraso no desenvolvimento psicomotor, pigmentação cutânea reduzida quando comparada ao restante dos familiares, fala reduzida para algumas palavras e eletroencefalograma (EEG) anormal (FRIDMANN *et al*, 1997). Em geral, as crianças que nascem com a síndrome possuem uma aparência e desenvolvimento indistinguível quando comparado a outros bebês saudáveis, apresentando uma gestação e nascimento dentro dos padrões da normalidade (MARIS & TROTT, 2011).

Em algumas síndromes neurogenéticas as características de comportamento e eletroencefalográficas são mais importantes no diagnóstico clínico do que as alterações dismórficas, como é o caso da Síndrome de Angelman (VEIGA & TORALLES, 2002).

A Síndrome de Angelman muitas vezes é confundida com autismo, já que em ambas patologias, há a ausência da linguagem e atraso no desenvolvimento social e cognitivo

(MARIS & TROTT, 2011). Além do que a associação do retardo mental com desenvolvimento psicomotor anormal gera uma variedade de condições difícil de ser precisamente classificada (ANGELMAN, 1965). Sendo necessário o diagnóstico a partir do histórico clínico, exame de eletroencefalograma típico e exame genético específico (FRIDMANN *et al*, 1997).

A Síndrome de Angelman por ser uma síndrome neurogenética pouco relatada na literatura, ainda é uma patologia de difícil diagnóstico, sendo necessária a realização de exames específicos para sua descoberta, incluindo exames cromossômicos e eletroencefalograma que apresenta características típicas para síndrome, sem contar no diagnóstico clínico, a partir do histórico do paciente e estudo de dados clínicos. Devido o próprio desconhecimento dos profissionais da saúde sobre a Síndrome de Angelman, muitas vezes ela acaba sendo subdiagnosticada (FRIDMANN *et al*, 1997). Pois ela necessita de um tempo de evolução para que suas características típicas apareçam, exigindo atenção especial para identificação (VEIGA & TORALLES, 2002).

Os estudos para a Síndrome de Angelman apesar de serem recentes e sua incidência rara, faz necessário o cadastramento e construção de um banco de dados sobre os portadores da síndrome, para que possa ser realizado um mapeamento estatístico, como já é realizado nos Estados Unidos e está sendo implementado no Brasil com o título “Programa Monitor” pela ACSA (Associação Comunidade Síndrome de Angelman ) (ACSA, 2016).

Partindo desse pressuposto, foi realizada uma pesquisa bibliográfica para compreender porque a Síndrome de Angelman se torna um caso de difícil diagnóstico, e muitas vezes ela acaba sendo subdiagnosticada como outras doenças, dentre elas o autismo.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Investigar a produção científica sobre o quadro clínico, diagnóstico e tratamento da Síndrome de Angelman bem como sua relação com o Autismo.

### **2.2 Objetivos Específicos**

- Identificar bibliografia científica disponível sobre dados referentes à Síndrome de Angelman;
- Descrever as características físicas, clínicas, etiológicas e comportamentais para Síndrome de Angelman;
- Relatar a utilização de métodos citogenéticos e moleculares para diagnóstico da Síndrome de Angelman;
- Descrever os tratamentos utilizados para a Síndrome de Angelman
- Realizar um comparativo entre Síndrome de Angelman e Autismo

### 3. REFENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 Síndrome de Angelman: etiologia, quadro clínico e comportamental

A Síndrome de Angelman é uma síndrome neurogenética a qual foi descrita pela primeira vez em 1965, por um pediatra inglês chamado Harry Angelman, que a caracterizou como Síndrome da “Marionete Feliz” e devido a seu nível pejorativo, recebeu o nome Síndrome de Angelman em sua homenagem (MARIS & TROTT, 2011; MARGOLIS *et al*, 2015).

Ao descrever a Síndrome de Angelman pela primeira vez, Harry Angelman relata que apesar do desenvolvimento do retardo mental associado a anormalidades físicas constituir uma variedade de classificações patológicas, ele acredita que as três crianças descritas em seu artigo apresentavam características semelhantes que as faziam permanecer em uma determinada patologia ainda sem uma causa conhecida (HART, 2008).

A causa da Síndrome de Angelman está relacionada à anormalidades genéticas que afetam a cópia materna do gene UBE3A, gene este que codifica uma E3 Ubiquitina ligase, importante na expressão genômica específica do cérebro (SATTO, 2017).

Em geral, as crianças portadoras da síndrome apresentam crescimento do perímetro cefálico anormal, produzindo microcefalia, mandíbula protusa, aberturas oculares pequenas (FIGURA 01), geralmente observável aos dois anos de idade, acompanhado de atraso no desenvolvimento psicomotor, incapacidade de fala ou fala reduzida a poucas palavras, aparência feliz e fácil excitabilidade para o riso, sialorréia, problemas de sono, braços flexionados ao caminhar e crises convulsivas em mais de 90% dos casos (VISICATO *et al*, 2013).

Com relação à idade mental e funcional máxima, os indivíduos com Síndrome de Angelman atingem o equivalente a 12 e 30 meses de idade, contudo percebe-se que sua compreensão é muito maior que a sua capacidade de verbalização. A ausência da linguagem verbal associada ao comportamento de risadas reativas e descontroladas e a ausência de regressão nas habilidades adquiridas tendem a ser marcos definitivos para a síndrome, sendo uma base para suspeita do diagnóstico (MARIS & TROTT, 2011).

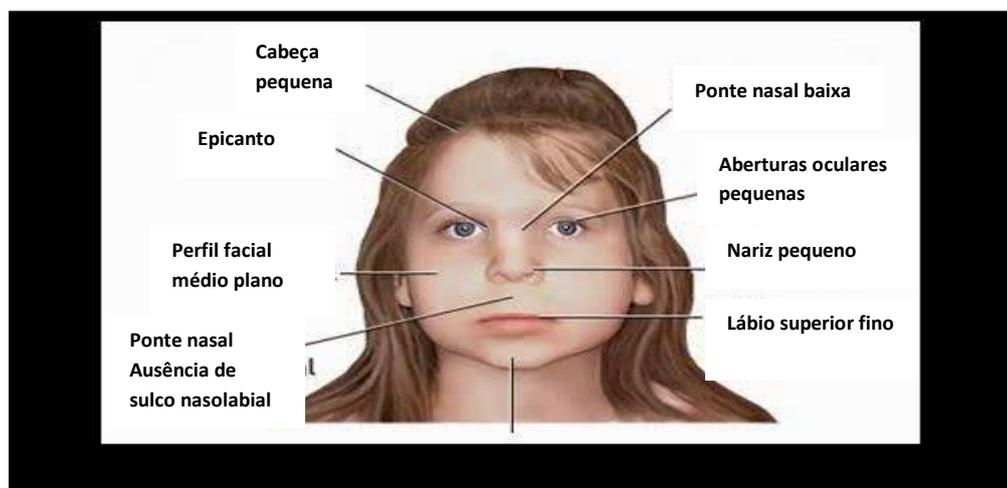
Além disso, problemas de alimentação relacionados à sucção e deglutição são predominantes, visto que, crianças com a síndrome apresentam uma língua protuberante e falta de coordenação buco-lingual. Geralmente apresentam refluxo gastroesofágico e estão sujeitas à obesidade na adolescência (GUITART *et al*, 2015).

Com relação a problemas oftalmológicos, os indivíduos costumam apresentar estrabismo, principalmente devido à hipopigmentação que acompanha a síndrome. Além

disso problemas de escoliose costumam ser frequentes, devido a postura apresentada por estes indivíduos (GUITART *et al*, 2015).

Aproximadamente 10% dos indivíduos com SA nunca caminham, os demais apresentam uma marcha que pode variar entre uma caminhada suave "andar prancing", enquanto outros apresentam rigidez e instabilidade, apresentando marcha atáxica. Como as habilidades motoras são prejudicadas, os tremores são características presentes, podendo aumentar na fase adulta (WELLER *et al*, 2017).

FIGURA 01: Características físicas da Síndrome de Angelman.



Fonte: Adaptado de Saúde Medicina (<https://www.saudemedicina.com/sindrome-de-angelman/>)

### 3.2 Diagnóstico e tratamento para a Síndrome de Angelman

As crianças com essa síndrome geralmente apresentam um bom desenvolvimento pré-natal, sem complicações no período gestacional. Os problemas só irão ser percebidos a partir do primeiro ano de vida, onde problemas alimentares, atraso psicomotor, risos excessivos, distúrbios do sono e crises convulsivas irão aparecer (FRIDMANN *et al*, 1997). E apesar de parecerem bebês normais, 80% dos casos de pacientes com Síndrome de Angelman, apresentam microcefalia na faixa dos dois anos de idade, entre alguns há deleção de um gene próximo ao gene UBE3A que regula a pigmentação normal, o gene P, resultando na hipopigmentação da pele, olhos, retina e uma maior proporção para o desenvolvimento do estrabismo (MARIS & TROTT, 2011)

A causa do desenvolvimento da Síndrome de Angelman está relacionada a perda da função do gene UBE3A localizado no braço longo do cromossomo 15 de origem materna. Como nos neurônios apenas o gene UBE3A de origem materna é expresso em pessoas

normais, sua supressão, ocasiona a Síndrome de Angelman. A perda da função do gene UBE3A está relacionada a quatro mecanismos genéticos específicos, definidos como mutações em classes de I a IV, onde todos resultam na perda da função do gene UBE3A de origem materna, localizado na região 15q13 (MOLFETTA *et al*, 2007).

A classe de mutação I (70% dos casos), envolvendo a deleção na região 15q11-13, geralmente por crossing-over desigual, ocasionando a ausência do gene UBE3A materno, no caso dessa deleção ser de origem paterna, a criança desenvolve a Síndrome de Prader-Willi. Nas mutações de classe II (2% a 3% dos casos), ocorre a dissomia uniparental do cromossomo paterno e o gene UBE3A deixa de ser expresso. A classe III (3% a 5% dos casos), as alterações ocorrem no padrão de metilação do cromossomo 15 materno e a classe IV (5% a 10% dos casos) envolve apenas mutações no gene UBE3A, com pequenas deleções ou inserções que causam mutações de sentido trocado (MARIS & TROTT, 2011; MARGOLIS *et al*, 2015; OROZCO *et al*, 2017).

O diagnóstico laboratorial pode ser feito tanto por técnicas de citogenética quanto por biologia molecular, conseguindo detectar as alterações, determinando se ela foi herdada do pai (Prader Willi) ou da mãe (Síndrome de Angelman). À nível molecular utiliza-se a técnica de Reação em Cadeia de Polimerase (PCR) com análise de metilação do gene SNRPN (M-PCR), a nível de citogenética realiza-se o Cariótipo de Banda G (alterações cromossômicas) e a Hibridização *in situ* Fluorescente (FISH), observando presença ou ausência de microdeleções na região 15q11-13, realizando o fechamento do diagnóstico com quadro clínico, características físicas e aconselhamento genético (MOLFETTA *et al*, 2007). Um algoritmo foi proposto para identificação molecular da Síndrome de Angelman, com riscos de recorrência em casos herdados ou esporádicos (FIGURA 02), (OROZCO *et al*, 2017).

O eletroencefalograma (EEG) revelam características marcantes da síndrome, através da análise dos três padrões encefalográficos, colaborando para o diagnóstico da Síndrome de Angelman. O padrão delta (2-2,5 Hz) é o mais utilizado no diagnóstico da S. A., apresentando um aspecto inicial muito irregular, lembrando um padrão hipsarrítmico, que com o passar da idade ocorre uma organização progressiva com predomínio de ondas lentas, conferindo um traçado típico (complexo trifásico da S.A.). O padrão teta, compreende atividade semi-ritmada de 4-6 Hz, onde a projecção é difusa na vigília e independente do fechamento e abertura dos olhos, sendo idade-dependente, desaparecendo na adolescência. No terceiro padrão, são descritos os paroxismos de ondas agudas, seguidas de ondas lentas, de 3-4 segundos nas regiões occipitais desencadeada pelo fechamento dos olhos (VEIGA & TORALLES, 2002).

Os padrões delta e teta característicos nos encefalogramas de pacientes com Síndrome de Angelman (FIGURA 03), são independentes do paciente apresentar crises convulsivas, onde em geral, essas alterações no EEG são dependentes da idade, sendo mais frequentes em adolescentes, contudo podem aparecer desde os primeiros anos de vida (GUITART et al, 2015).

O diagnóstico precoce é importante para conhecer um prognóstico que permita as famílias buscarem estratégias terapêuticas e adequar os pacientes à tratamentos específicos e multidisciplinares, com uma equipe de fonoaudiólogos, terapeutas, fisioterapeutas, para que dessa forma seja proporcionado ao paciente melhores condições de vida (GUITART et al, 2015).

Os pacientes com Síndrome de Angelman necessitam de tratamentos à base de medicamentos controlados e sessões permanentes de fisioterapia para o treino do equilíbrio, visto que um dos problemas relacionados à síndrome é a marcha atáxica com desequilíbrio motor (VISICATO et al, 2013). Além disso, problemas de fala, geralmente reduzida a poucas palavras e dificuldade de comunicação requerem um acompanhamento fonoaudiológico de terapia ocupacional (WELLER et al, 2017).

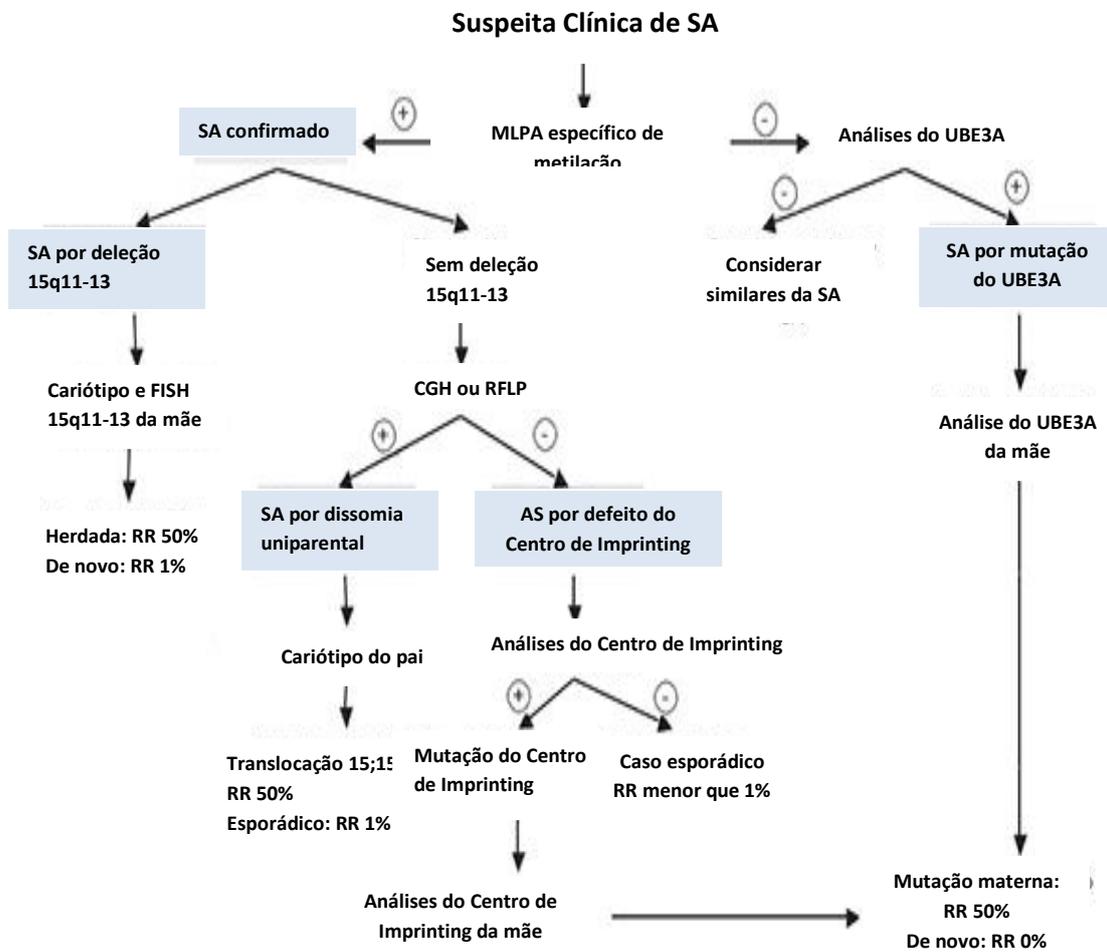
Num estudo realizado com pacientes portadores da Síndrome de Angelman, o treino do equilíbrio traz progressões no desenvolvimento da coordenação motora e melhora significativa do equilíbrio, sendo relevante para o desempenho funcional. Contudo, a carência nos estudos que realmente investiguem os efeitos desses treinamentos fisioterapêuticos dificulta a prática dos profissionais de fisioterapia, pois os mesmos não dispõem de sistemas importantes para análise do desenvolvimento cinético dos pacientes (VISICATO et al, 2013).

Para tratamento das crises epilêpticas, são utilizados medicamentos como Fenobarbital, Fenitoína, Carbamazepina, Valproato, Oxcarbazepina, Topiramato, Lamotrigina e Gabapentinaporém, sua utilização vai depender do tipo de patologia apresentada (BETTING & GUERRERO, 2008). Entretanto, apenas 23% dos pacientes respondem à utilização de algum fármaco para controle das crises e em 77% dos casos, é necessária a politerapia.

O distúrbio do sono é frequente (40-80% dos casos), onde os ciclos de dormir e ciclos de vigília/sono são anormais, sendo necessário o uso de fármacos para melhoria do sono (GUITART et al, 2015).

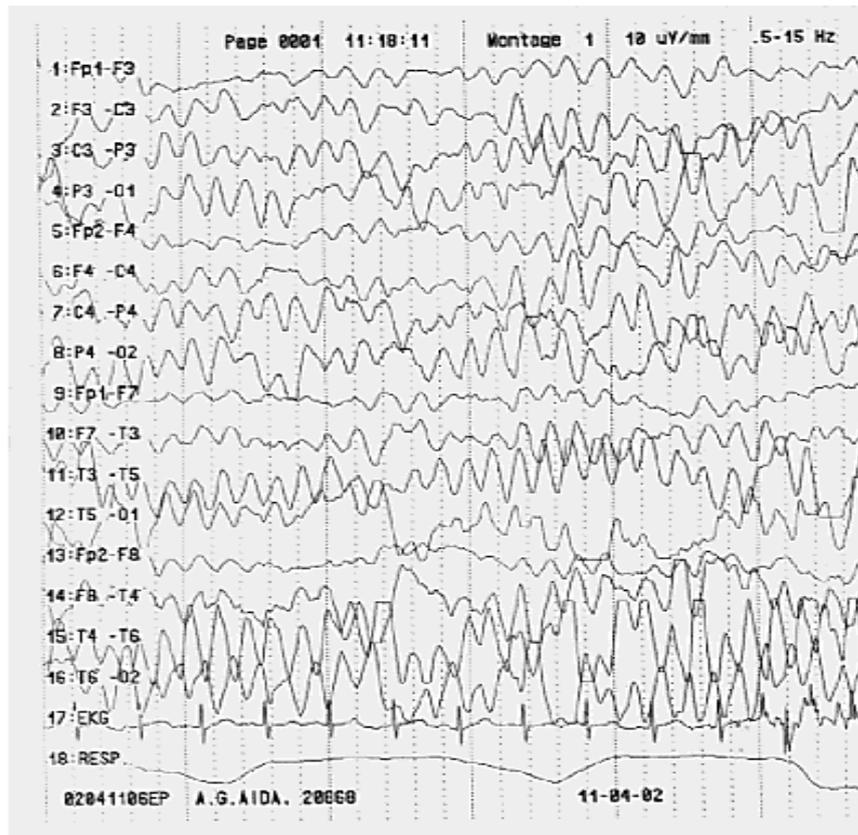
Apesar da utilização de fármacos para tratamento das crises convulsivas e distúrbios do sono, não se tem conhecimento sobre a eficácia real de sua utilização e ao perfil de segurança desses medicamentos nos portadores da Síndrome de Angelman (MARGOLIS *et al*, 2015; WELLER *et al*, 2017).

FIGURA 02: Algoritmo proposto para identificação molecular da Síndrome de Angelman, com riscos de recorrência em casos herdados ou esporádicos.



Fonte: Adaptado de SCIELO (OROZCO *et al*, 2017).

FIGURA 03: EEG característico para Síndrome de Angelman



Fonte: [Pediatría Santa Lúcia \(Disponível em: http://www.pediatrasandalucia.org/Sanfelipe/PEDIATRIA/Temas%20Casos%20Patologia%20Pediatria/temas/S%C3%ADndrome%20de%20Angelman.htm\)](http://www.pediatrasandalucia.org/Sanfelipe/PEDIATRIA/Temas%20Casos%20Patologia%20Pediatria/temas/S%C3%ADndrome%20de%20Angelman.htm)

### 3.3 Síndrome de Angelman e Autismo

O estudo para se determinar a Síndrome de Angelman deve ser baseado no histórico do paciente, onde características como crises convulsivas, o aspecto sorridente em situações inapropriadas, dificuldade de ambulação, deglutição, sem contar na análise de eletroencefalograma (EEG) que contém ondas típicas para a síndrome (FRIDMANN et al, 1997). O diagnóstico para a Síndrome de Angelman deve ser considerado em todo paciente que tiver retardo mental associado a crises epiléticas, além de incluir traços autistas (VEIGA & TORALLES, 2002).

O Autismo é caracterizado como uma doença neurológica, que tem de 10% a 15% dos casos origem genética, onde os pacientes apresentam atraso mental, coordenação motora reduzida, hipotonia, padrões eletroencefalográficos anormais, crises epiléticas, patologias no

neurodesenvolvimento, dificuldade na linguagem, idade mental assim como na Síndrome de Angelman de 15 a 30 meses, com exceção do Autismo Clássico (RIBEIRO *et al*, 2013).

As crianças autistas apresentam dificuldade em dialogar com outras pessoas, não se adequam a mudanças de hábitos, além de recusar-se a demonstrações de carinho e afago (FONSECA & MISSEL, 2014), diferentemente do que se observa com crianças portadoras da Síndrome de Angelman, que adoram o contato com outras (FRIDMANN *et al*, 1997).

Uma das causas do autismo está relacionada a anomalias no cromossomo 15, região 15q11 - q13, onde encontram-se vários genes alvos. Um desses genes é o UBE3A materno, que implica no desenvolvimento da Síndrome de Angelman, onde sua expressão é bastante evidenciada no cérebro humano, sendo regulado por processos de imprinting e silenciamento (RIBEIRO *et al*, 2013).

Diferente da Síndrome de Angelman que ocorre de forma esporádica, o Autismo vem como herança familiar, onde 2% a 3% das famílias apresentam pelo menos dois irmãos afetados, numa incidência de 4/10.0000 nascidos, tendo como maior prevalência os gêmeos monozigóticos (MOLFETTA *et al*, 1997).

Contudo, ao estudar o cromossomo 15 e o gene UBE3A, foram identificados traços autistas em portadores da Síndrome de Angelman, onde os sintomas do autismo são considerados uma parte do fenótipo comportamental da síndrome, onde em vários estudos, de 50 a 81% dos indivíduos que apresentavam a síndrome preencheram critérios diagnósticos para o autismo, incluindo desordem do espectro autista (WELLER *et al*, 2017).

#### **4 METODOLOGIA**

Trata-se de uma revisão da literatura, sendo caracterizada pela síntese da informação disponibilizada por estudos relevantes publicados sobre um determinado tema, levando à construção do conhecimento acerca do assunto que tem-se interesse (MANCINI & SAMPAIO, 2006).

A coleta de dados ocorreu no período de setembro de 2016 à outubro de 2017, através do acesso às bases de dados PUBMED, SCIELO E LILACS, onde foram utilizados os seguintes descritores: Síndrome de Angelman, diagnóstico molecular para Síndrome de Angelman, diagnóstico citogenético para Síndrome de Angelman, Síndrome de Angelman: estudos de caso, Síndrome de Angelman e Autismo, Autismo relacionado à UBE3A.

Além disso, serviram de base de estudos complementares, os sites da Associação Comunidade Síndrome de Angelman (ACSA), o livro Guía de buenas prácticas clínicas, o site da Interfarma e Associação AndaLuz de Pediatria de Atenção Primária.

Os critérios de inclusão utilizados foram: artigos científicos publicados entre 1997 à 2017; quantitativos ou qualitativos; escritos nos idiomas português, inglês e espanhol e que contivessem informações relevantes sobre os descritores mencionados anteriormente. Os critérios de exclusão foram: artigos em outros idiomas; encontrados em duplicidade, que não possuíam acesso ao texto completo e que não estavam de acordo com a questão norteadora e objetivos propostos.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados 56 artigos nas bases de dados PUBMED (24), SCIELO (10) e LILACS (22). Foram excluídos 42 por não se enquadrarem nos critérios de inclusão ou não corresponderam à questão norteadora e objetivos propostos.

Desse modo, foram selecionados 14 artigos, sendo 07 (70,0 %) na SCIELO, 05 (20,8%) no PUBMED e, 02 (9,2%) no LILACS. Portanto, houve uma maior predominância de artigos na base de dados SCIELO e no PUBMED, com 90,8% dos estudos selecionados, conforme apresentado no Quadro 1.

**Quadro 1. Distribuição dos estudos conforme encontrados e selecionados na literatura disponível.**

BASES DE DADOS	ARTIGOS ENCONTRADOS	ARTIGOS SELECIONADOS	TOTAL (%)
PUBMED	24	05	20,8
SCIELO	10	07	70,0
LILACS	22	02	9,2%
TOTAL	56	14	100,0%

Após leitura dos 14 artigos, dados obtidos foram organizados e os estudos foram caracterizados conforme o ano de publicação, havendo um predomínio no período de 2013 à 2017 com um total de 8 artigos, seguido dos anos de 1997 à 2013 com um total de 6 artigos.

**Quadro 2. Caracterização dos estudos através dos artigos selecionados.**

Nº ordem	Periódico	Título do Artigo	Ano de Publicação	Tipo de Estudo	Local do Estudo
01	Neurociências da célula frontal	Origem primitiva e evolução da síndrome de Angelman Ubiquitin Ligase <i>Gene Ube3a</i> .	2017	Evolução da Síndrome de Angelman	Japão
02	Orphanet J. Rare Disease	Necessidades clínicas e fardo não atendidas na Síndrome de Angelman: uma revisão de literatura	2017	Revisão de Literatura	Estados Unidos
03	Arch. argent.	Del fenotipo	2017	Estudo de caso	Argentina

	Pediatr.	neuropsiquiátrico al cuidado clínico del síndrome de Angelman: descripción de siete casos.			a
04	Ver. Neuroterapeutics	Síndrome de Angelman	2015	Revisão de literatura	Estados Unidos
05	Revista pós-graduação: Desafios contemporâneos	Autismo: auxílio ao desenvolvimento antecipadamente.	2014	Intervenção no desenvolvimento cognitivo	Rio Grande do Sul, Brasil
06	Revista Nascere e Crescer	Petubações do Espectro do Autismo: Avanços da Biologia Molecular.	2013	Autismo/Gene UBE3A	Portugal
07	Revista Fisioterapia e Pesquisa	Proposal for a physical therapy program in a child with Angelman syndrome, emphasizing postural balance: a case study.	2013	Terapia de equilíbrio para pacientes com Síndrome de Angelman	São Paulo, Brasil
08	Jornal Brasileiro de Psiquiatria	A patogênese genética e molecular da Síndrome de Angelman.	2011	Revisão de literatura: mecanismos genéticos e moleculares	Santa Catarina, Brasil
09	Cadernos da Escola de Saúde	Síndromes Cromossômicas: Uma revisão.	2010	Revisão de literatura	Paraná, Brasil
10	Developmental Medicine & Child Neurology	'Puppet' children. A report in three cases (1965).	2008	Estudo de caso	Estados Unidos
11	J Epilepsy Clinical Neurophysiol,	Tratamento de epilepsias parciais.	2008	Revisão de literatura	Estados Unidos
12	Jornal de Pediatria	A expressão neurológica e o diagnóstico	2002	Estudo de aspectos clínicos, eletroencefalográfico	Bahia, Brasil

		genético nas síndromes de Angelman, de Rett e do X-Frágil.		s e os mecanismos genéticos das Síndromes de Angelman, Rett e X-Frágil.	
13	Rev. Medicina	Estudo genético-clínico e citogenético de crianças autistas.	1997	Estudo genético-clínico e citogenético de crianças autistas.	São Paulo, Brasil
14	Arquivo de Neuropsiquiatria	Síndrome de Angelman: Causa frequentemente não reconhecida de deficiência mental e epilepsia.	1997	Relato de caso	São Paulo, Brasil

A partir dos dados obtidos, pode-se perceber que o maior estudo em pesquisas para compreender os padrões e imprinting genômico e metilação relacionado à perda da função do gene UBE3A, diagnóstico citogenético e molecular, tratamentos à base de fármacos e a relação entre Autismo e o gene UBE3A são encontrados em artigos a partir da década de 1990. Anteriormente, os estudos estavam mais relacionados à revisão de literatura, estudos de casos e comparativos entre outras síndromes envolvidas com cromossomo 15.

Nos últimos anos houve um maior avanço em pesquisas relacionadas à compreensão dos mecanismos que acarretam o desenvolvimento da Síndrome de Angelman. Contudo, a perda do gene UBE3A materno ainda é uma causa desconhecida.

Outra questão a ser abordada é que por mais que sejam indicados tratamentos multidisciplinares como fisioterapia, terapia ocupacional e fonoaudiologia, ainda não se tem um tratamento padronizado para pacientes com a síndrome, dificultando muitas vezes a metodologia a ser utilizada pelo profissional que irá atender o paciente.

## **6 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A realização desse estudo foi baseada em resultados de artigos, onde pode ser visto que os estudos para Síndrome de Angelman são recentes, visto que, a maior quantidade de artigos encontrados datam a partir de 2010.

De acordo com os artigos encontrados foram descritas as características físicas, etiologias e comportamentais para a Síndrome de Angelman. Além disso, foram relatados os métodos citogenéticos e moleculares para o diagnóstico da síndrome, bem como foram descritos os principais tratamentos utilizados nos pacientes. Com relação ao Autismo, foi importante comentar sobre a reação entre o autismo e o gene UBE3A.

Embora as pesquisas ainda sejam recentes, muitos avanços já foram conquistados quanto ao estudo da síndrome, principalmente no que se refere ao diagnóstico. Pois o que pode ser observado é que a falta de conhecimento sobre a síndrome e o aparecimento tardio dos sintomas pode dificultar o diagnóstico precoce. Além do que, esse diagnóstico necessita de exames específicos sendo necessário o encaminhamento para aconselhamento genético.

Evidenciou-se que este estudo é relevante, visto que traz informações importantes para o conhecimento da Síndrome de Angelman, a compreensão do quadro clínico e porque ele é considerado de difícil diagnóstico, muitas vezes sendo subdiagnosticado como Autismo.

## REFERÊNCIAS

ACSA, Associação Comunidade Síndrome de Angelman. Disponível em: <http://acsa.org.br/index.php/objetivos>. Acesso em: 20 de dezembro de 2016.

APAPANDALUCIA, Associação Andaluz de Pediatria de Atenção Primária. Síndrome de Angelman. Disponível em: <http://www.pediatrasandalucia.org/Sanfelipe/PEDIATRIA/Tamas%20Casos%20Patologia%20Pediatria/temas/S%C3%ADndrome%20de%20Angelm>n.htm. Acesso em 20 de setembro de 2017.

BETTING, L. E.; GUERREIRO, C. A. M. Tratamento de epilepsias parciais. **J Epilepsy Clin Neurophysiol**, n 14. Suppl. 2. p. 25-31, 2008.

FONSECA, S. A.; MISSEL, A. Autismo: auxílio ao desenvolvimento antecipadamente. **Revista pós-graduação: Desafios contemporâneos**, v. 1, n.1, 2014.

FRIDMAN, C.; KOK, F.; DIAMENT, A.; KOFFMANN, C. P. **Síndrome de Angelman: Causa frequentemente não reconhecida de deficiência mental e epilepsia**. Unidade de Aconselhamento Genético de Biologia do Instituto de Biociências da USP, Arquivo Neuropsiquiátrico, p. 329-333, 1997.

GUITART, M.; CAMPRUBÍ, C.; FERNANDEZ, C.; GENER, B.; GABAU, E. **Síndrome de Angelman**. In: NANCLARES, G. P.; LAPUNZINA, P (Org.) *Guías de buena práctica clínica*. Barcelona, Enfermedades de impronta, 2015. 113-121.

IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Projeção da população do Brasil e das Unidades da Federação**. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projeção/>. Acesso em 23 de janeiro de 2017.

INTERFARMA, Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa. **Doenças raras: Contribuições para uma Política Nacional**. São Paulo: Nebraska Composição gráfica, v. 5, 2013

HART, H. ‘Puppet’ children. A report in three cases (1965). **Developmental Medicine & Child Neurology**, 50: 564, 2008.

MANCINI, M. C.; SAMPAIO, R. F. Quando o objeto de estudo é a literatura: estudos de revisão. **Rev. bras. fisioter.** vol.10, n.4, 2006.

MARIS, A. F.; TROTT, A. A patogênese genética e molecular da Síndrome de Angelman. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, 60 (4), p. 321-330, 2011.

MARGOLIS, S. S.; SELL, G. L.; ZBINDEN, M.; BBIRD, L. M. Síndrome de Angelman. *Neurotherapeutics*, 2015, 12(3): 641-650.

MOLFETTA, G. A.; FÉLIX, T. M.; NETO, J. M. P. **Estudo genético-clínico e citogenético de crianças autistas**. *Medicina: Ribeirão Preto*, 30:451-521, 1997.

OROZCO, J. E. C.; MERA-SOLARTE, P. R.; GARCÍA, E. E. Del fenotipo neuropsiquiátrico al cuidado clínico del síndrome de Angelman: descripción de siete casos. **Arch. argent. pediatr.** vol.115 no.2 Buenos Aires abr. 2017.

RIBEIRO, I. P.; FREITAS, M.; TELES, N. O. Petubações do Espectro do Autismo: Avanços da Biologia Molecular. **Rev Nascer e Crescer**, 22 (1), 2013.

SATO, M. Origem primitiva e evolução da síndrome de Angelman Ubiquitin Ligase *Gene Ube3a*. *Rev. Neurociências da célula frontal*, 2017, 11:62.

SAÚDE MEDICINA, **Síndrome de Angelman**. Disponível em: <https://www.saudemedicina.com/sindrome-de-angelman/>. Acesso em: 10 de maio de 2017.

SOUZA, J. C. M.; SOLAREWICZ, M. M.; MORDASKI, R. Y. M.; PASSONI, C. R. M. S.; FERRARI, L. P.; MIKAMI, L. R. **Síndromes Cromossômicas: Uma revisão**. *Cadernos da Escola de Saúde, Curitiba*, n. 03, p. 1-12, 2010.

VEIGA, M. F.; TORALLES, M. B. P. A expressão neurológica e o diagnóstico genético nas síndromes de Angelman, de Rett e do X- Frágil. **Jornal de Pediatria**, Brasil, v. 78, Supl 3, 2002.

VISICATO, L. P.; COSTA, C. S. N.; TAUDE, O. L. T.; CAMPOS, A. C. Proposal for a physical therapy program in a child with Angelman syndrome, emphasizing postural balance: a case study. **Rev Fisioter Pesq**, 20(1):70-75, 2013.

WELLER, A. C.; SACCO, P.; CABO, P. Necessidades clínicas e fardo não atendidas na Síndrome de Angelman: uma revisão de literatura. *Orphanet J. Rare Dis*, v. 12, p 164, 2017.



TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA PUBLICAÇÃO DIGITAL NA BIBLIOTECA  
"JOSÉ ALBANO DE MACEDO"

**Identificação do Tipo de Documento**

- ( ) Tese  
 ( ) Dissertação  
 ( X ) Monografia  
 ( ) Artigo

Eu, Leuzi Maria Fernando Pires,  
 autorizo com base na Lei Federal nº 9.610 de 19 de Fevereiro de 1998 e na Lei nº 10.973 de  
 02 de dezembro de 2004, a biblioteca da Universidade Federal do Piauí a divulgar,  
 gratuitamente, sem ressarcimento de direitos autorais, o texto integral da publicação  
Síndrome de Angelman e seu déficit diagnóstico: uma  
revisão de literatura  
 de minha autoria, em formato PDF, para fins de leitura e/ou impressão, pela internet a título  
 de divulgação da produção científica gerada pela Universidade.

Picos-PI 23 de setembro de 20 19.

Leuzi Maria Fernando Pires  
 Assinatura

\_\_\_\_\_  
 Assinatura