

DOI: 10.31365/ISSN.2595-1769.2025.0344

SÍNDROME DE ANGELMAN – UMA CAUSA GENÉTICA DE AUSÊNCIA DE LINGUAGEM E ATAXIA NA INFÂNCIA – RELATO DE CASO

ANGELMAN SYNDROME – A GENETIC CAUSE OF ABSENT SPEECH AND ATAXIA IN CHILDHOOD – CASE REPORT

Gleyson da Cruz Pinto

(autor de correspondência)

E-mail: g22cruz@gmail.com

Contribuição do autor: Conceitualização, Redação - Preparação do original, Redação - Revisão e Edição

Afiliação(ões): [1] - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Genética Médica - Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - Brasil

[2] - Universidade do Grande Rio, Genética Médica - Duque de Caxias - Rio de Janeiro – Brasil

Suely Rodrigues dos-Santos

E-mail: sussucasan@gmail.com

Contribuição do autor: Gerenciamento do Projeto, Redação - Revisão e Edição, Supervisão

Afiliação(ões): [3] - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Laboratório de Citogenética - Rio de Janeiro - Brasil

RESUMO

Introdução: A síndrome de Angelman (AS; OMIM #105830) é um raro distúrbio do neurodesenvolvimento caracterizada clinicamente por atraso grave no desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM), deficiência intelectual grave, ataxia de marcha e/ou incoordenação dos membros, ausência de linguagem e comportamento feliz que inclui risos desmotivados e excessivos. Ocorre por erro na informação genética proveniente da mãe (*imprinting* genético), com perda da expressão de genes do *locus* 15q11.2–q13 de origem materna; deleção do *locus* 15q11.2–q13 materna, dissomia uniparental paterna do cromossomo 15 ou por variante patogênica em heterozigose do gene *UBE3A*. A incidência estimada da AS é de 1:12.000 a 1:24.000 nascimentos. **Objetivo:** Relatar uma criança com diagnóstico de AS. **Descrição do Caso:** Masculino, 4 anos. Referido por atraso global do DNPM. Evoluiu com ausência de fala, ataxia de marcha e risos desmotivados. Filho único de casal não consanguíneo, saudável e sem histórico de outros casos semelhantes, malformações ou doenças genéticas na família. **Discussão:** O probando apresenta o fenótipo típico da AS, sendo confirmados o diagnóstico e o mecanismo genético através de exames moleculares de MLPA e Array-CGH, respectivamente.

Palavras-chave: Síndrome de Angelman. *Imprinting* genômico. Ataxia. Ausência de fala.

ABSTRACT

Introduction: Angelman syndrome (AS; OMIM #105830) is a rare neurodevelopmental

disorder characterized by severe developmental delay and severe intellectual disability, gait ataxia and/or limb incoordination, absence of language, and happy behavior that includes unmotivated and excessive laughter. It occurs due to an *imprinting* defects with loss of genes expression at the 15q11.2–q13 *locus* of maternal origin; maternal deletion of 15q11.2-q13; paternal uniparental disomy of 15q11.2-q13 or a heterozygous pathogenic variant in *UBE3A*. The incidence of AS is 1:12,000 to 1:24,000 births. **Objective:** Report a child diagnosed with AS. **Case Description:** Male, 4 years old. Referred due to global developmental delay. Absent speech, gait ataxia and paroxysmal laughter. The only child of healthy, non-consanguineous couple, with no family history of other similar cases, malformations or genetic diseases. **Discussion:** The proband presented the typical AS phenotype, and the diagnosis and genetic mechanism were confirmed through molecular MLPA and Array-CGH, respectively.

Keywords: Angelman syndrome. Genomic *imprinting*. Ataxia, Absent speech.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Angelman (AS; OMIM #105830) foi descrita pela primeira vez em 1965 por Harry Angelman, pediatra britânico que relatou três crianças que apresentavam deficiência intelectual grave, ausência de linguagem, excesso de risos desmotivados e movimentos atáxicos, denominadas por ele como “*puppet children*” (criança marionete).¹ Em 1967, Bower e Jeavons descreveram duas crianças cujas características clínicas incluíam atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, deficiência intelectual grave, hipotonia, ataxia, epilepsia, ausência de linguagem e face característica com mandíbula grande e boca entreaberta.² Apenas em 1982 o termo “*puppet children*” foi substituído por síndrome de Angelman, pois o nome inicial era considerado pejorativo para o paciente e seus familiares.³

A AS é um raro distúrbio do neurodesenvolvimento, de causa genética, que ocorre devido à perda de função, da cópia materna, do gene *UBE3A* (*UBE3A* – OMIM *601623 – Ubiquitin-Protein Ligase E3A – *locus* 15q11.2)⁴ responsável por codificar uma proteína que funciona tanto como uma ligase E3 na via do proteossoma da ubiquitina quanto como um coativador transcricional. O gene *UBE3A* está sujeito à impressão genômica, com expressão preferencial materna específica no cérebro e, mais especificamente, em neurônios, mas não ocorre nas células da glia.⁵ A AS tem incidência estimada entre 1:12.000 a 1:24.000 nascimentos.⁶ No Brasil, os autores não encontraram dados epidemiológicos referentes à AS.

A etiologia da AS não ocorre de forma mendeliana, sendo explicada através de quatro mecanismos moleculares distintos, que implicam diretamente o aconselhamento

genético e risco de recorrência, todos envolvendo a perda da expressão do gene *UBE3A* de origem materna: (1) Deleção da região 15q11.2–q13 do cromossomo materno, ocorrendo em aproximadamente 70% dos casos,⁷ (2) Dissomia uniparental paterna do cromossomo 15, ocorrendo o padrão de *imprinting*^a em ambas as regiões críticas dos cromossomos 15 de herança paterna, 2 a 3 % dos casos e, conseqüentemente, o gene *UBE3A* não é expresso, representa aproximadamente 2% dos casos⁷, (3) Erros de *imprinting* na região 15q11.2-q13, do cromossomo 15 de herança materna, promovendo a não expressão do gene *UBE3A*, ocorre entre 2 a 3% dos casos^{7,8} e (4) Variante patogênica em heterozigose do gene *UBE3A* de herança materna, ocorrendo em aproximadamente 10% dos casos.⁷

A AS é caracterizada por manifestações clínicas que incluem, principalmente, atraso grave no desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM), deficiência intelectual grave, ataxia de marcha e/ou incoordenação dos membros, ausência de linguagem e comportamento feliz que inclui risos desmotivados e excessivos.^{1,9,10} Além disso, microcefalia, convulsões e distúrbios do sono são bastante comuns.^{11,12} Outros achados que também podem ser observados são transtorno do espectro autista (TEA), hiperatividade, estrabismo, macrostomia, dentes espaçados, boca entreaberta, língua protusa, prognatismo, sialorreia, problemas alimentares, hipotonia durante a infância, escoliose, constipação, atração/fascínio por água.⁹ Em relação aos seus familiares, podem ocorrer hipopigmentação da pele, cabelos e olhos claros, nos casos em que há deleção cromossômica, levando à haploinsuficiência do gene *OCA2* (localizado próximo ao gene *UBE3A*), o gene *OCA2* é responsável por codificar uma proteína envolvida no metabolismo da tirosina que está relacionada ao desenvolvimento da pigmentação da pele, cabelos e íris.^{13,14}

O objetivo deste estudo é relatar uma criança com diagnóstico de AS.

DESCRIÇÃO DO CASO

Probando – masculino, 4 anos de idade. Referido ao serviço de Genética Médica aos 3 anos e 11 meses de idade, pela Clínica da Família, por atraso global do desenvolvimento neuropsicomotor.

^a *Imprinting* é o termo utilizado para determinar a origem parental de genes, regiões cromossômicas ou cromossomos que não são expressos (“silenciados”).

É filho único de casal não consanguíneo, saudável e sem histórico de outros casos semelhantes, malformações ou doenças genéticas na família. Mãe com 37 anos à época da gestação. Gesta I, Para I. Gestação sem intercorrências e oito consultas de pré-natal. Nega exposição a agentes teratogênicos conhecidos. Parto cesáreo na 37^a semana, sem asfixia perinatal (índice de Apgar¹⁵ 8/9 no primeiro e quinto minuto, respectivamente). Pesou 2.380g (abaixo do p10), mediu 47cm (entre p3 e p15), perímetro cefálico 34cm (entre p15 e p50). Pequeno para Idade Gestacional.¹⁶ Sem intercorrências perinatais. Triagens neonatais normais. Alta da maternidade com 72 horas de vida.

Aos 15 meses de idade, os pais reportaram ao pediatra que o probando não falava e não andava sendo então encaminhado a neuropediatria e otorrinolaringologia.

Exame físico e morfológico na primeira avaliação, na Genética, apresentava estatura normal (p50), normocefalia (entre p15 e p50). Hipotonia. Cabelos pretos e encaracolados, fronte ampla, hipertricose em fronte, sinófris, cílios longos, epicanto, base nasal quadrada, ponte nasal deprimida, filtro curto, macrostomia com boca entreaberta, lábios grossos e evertidos, dentes espaçados, sialorreia, prognatismo, risos desmotivados. Marcha atáxica e na ponta dos pés, instável, em posição de flexão dos punhos e cotovelos. Ausência de linguagem, hiperatividade e facilmente excitável, TEA, alterações do ciclo sono-vigília, fascínio por água e papel amassado.

Exames complementares: ressonância magnética de crânio, coluna cervical, coluna torácica e coluna lombossacra normais. Eletroencefalograma, potencial evocado de tronco encefálico, ecocardiograma e ultrassonografia de abdome total normais. Cromatografia de aminoácidos normais. Cariótipo 46, XY [20]. Pesquisa molecular para síndrome do X-frágil negativo. Hibridização genômica comparativa de array (array-CGH)¹ de sangue periférico revelou deleção de 2.068kb na região 15q11.2-q12 ou arr 15q11.2-q12 (24141964_26210817)x1 abrangendo 101 genes, incluindo o gene *UBE3A*. Análise de metilação através da técnica de MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification)² da região 15q11.2 de sangue periférico revelou padrão de metilação alterado, detectando somente o alelo não metilado, desta forma confirmando a presença do alelo paterno e ausência do alelo materno na região cromossômica analisada.

DISCUSSÃO

O Quadro 1 contém o fenótipo descrito da AS correlacionados com o fenótipo do probando, que obteve achados positivos em mais de 50% dos parâmetros, uma criança

com atraso do DNPM, ausência de fala, ataxia de marcha, posição típica de flexão dos punhos e cotovelos, risos desmotivados e dismorfias faciais características da AS. Por outro lado, o probando não apresenta hipopigmentação da pele, cabelos e íris que é relatado na literatura como observado apenas nos casos de deleção, mecanismo molecular identificado no probando. No presente estudo, entretanto, a deleção não envolveu o gene *OCA2* (*OCA2* – OMIM *611409 – Melanosomal Transmembrane Protein – *locus* 15q12-q13.1) responsável por codificar uma proteína que corresponde ao mutante de camundongo "diluição de olhos rosados" (p). A proteína desempenha papel na regulação do pH dos melanossomas.¹⁷

A AS é um raro distúrbio do neurodesenvolvimento e geralmente ocorre como resultado de uma alteração genética *de novo*, ou seja, um caso esporádico.¹⁸ Desta forma, os autores enfatizam que a suspeita clínica de AS deve ser considerada pelos pediatras diante de todas as crianças que apresentam quadro clínico com atraso do DNPM, deficiência intelectual, ausência de linguagem, ataxia de marcha, convulsões e alterações comportamentais como risos desmotivados, TEA e/ou hiperatividade. Considerando que o pediatra é, na maioria das vezes, o primeiro profissional médico a avaliar crianças com AS, é fundamental que esteja atento aos sinais clínicos sugestivos da síndrome. Dada a relevância do diagnóstico precoce da síndrome de Angelman para o manejo clínico e terapêutico, é imperativo que o pediatra geral esteja capacitado para identificar seus principais sinais e sintomas. A suspeita diagnóstica possibilita o encaminhamento tempestivo ao médico geneticista, que realizará a confirmação etiológica por meio de exames moleculares apropriados e a instituição precoce de intervenções multidisciplinares que causarão impacto positivo no prognóstico funcional e na qualidade de vida do paciente e de sua família.

O probando relatado apresenta o fenótipo típico da AS, confirmado através de exames moleculares que incluíram, inicialmente, a técnica de MLPA, demonstrando padrão alterado de metilação da região cromossômica 15q11.2 com a detecção apenas do alelo não metilado. Posteriormente, foi realizado array-CGH, que demonstrou o mecanismo genético envolvido, sendo identificada uma deleção em heterozigose na região 15q11.2-q12 do cromossomo materno abrangendo 101 genes, incluindo o gene *UBE3A*, que representa a maioria dos casos da AS. Desta forma, a identificação do mecanismo molecular responsável por causar a AS no probando foi fundamental para a realização do aconselhamento genético da família e estimar o risco de recorrência que, neste caso, é inferior a 1%.¹⁹

Assim sendo, os autores enfatizam que diante de todas as crianças com suspeita de síndrome de Angelman, o primeiro exame que deve ser solicitado é PCR metilação específica para AS. A deleção da região cromossômica 15q11.2 pode ser identificada por array-CGH ou FISH (Fluorescence In Situ Hybridization).²⁰ Por outro lado, o cariótipo não possui a capacidade de resolução para detectar microdeleções cromossômicas (menores do que 5.000Kb), como foi o caso do probando relatado neste estudo, no qual se identificou a perda de material genético de 2.068Kb em tamanho.

Não existe tratamento específico para AS; a abordagem terapêutica é realizada com base nos sintomas apresentados pelos pacientes. O acompanhamento deve ser realizado em conjunto, por médicos de diversas especialidades e terapias de reabilitação multidisciplinar que devem ser iniciadas, idealmente, o mais precoce possível. O probando é acompanhado por pediatra e geneticista, e realiza terapias com fonoaudiologia, terapia ocupacional, psicologia, psicomotricidade e fisioterapia.

REFERÊNCIAS

1. Angelman H. 'Puppet children': a report of three cases. *Dev. Med. Child Neurol.* 7: 681-688, 1965.
2. Bower BD, Jeavons PM. The 'happy puppet' syndrome. *Arch. Dis. Child.* 42: 298-301, 1967.
3. Williams CA, Frias JL. The Angelman ('happy puppet') syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 11: 453-460, 1982.
4. Matsuura T, Sutcliffe JS, Fang P, Galjaard R-J, Jiang Y, Benton CS, Rommens JM, Beaudet AL. De novo truncating mutations in E6-AP ubiquitin-protein ligase gene (UBE3A) in Angelman syndrome. *Nature Genet.* 15: 74-77, 1997.
5. Dindot SV, Antalffy BA, Bhattacharjee MB, Beaudet AL. The Angelman syndrome ubiquitin ligase localizes to the synapse and nucleus, and maternal deficiency results in abnormal dendritic spine morphology. *Hum. Molec. Genet.* 17: 111-118, 2008.
6. Mertz LG, Christensen R, Vogel I, Hertz JM, Nielsen KB, Gronskov K, Ostergaard JR. Angelman syndrome in Denmark. birth incidence, genetic findings, and age at diagnosis. *Am J Med Genet A.* 2013;161A:2197-203.
7. Kishino T, Lalonde M, Wagstaff J. UBE3A/E6-AP mutations cause Angelman syndrome. *Nature Genet.* 15: 70-73, 1997. Note: Erratum: *Nature Genet.* 15: 411, 1997.
8. Buiting K, Dittrich B, Gross S, Lich C, Farber C, Buchholz T, Smith E, Reis A, Burger J, Nothen MM, Barth-Witte U, Janssen B, et al. Sporadic imprinting defects in Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome: implications for imprint-switch models, genetic counseling, and prenatal diagnosis. *Am. J. Hum. Genet.* 63: 170-180, 1998.
9. Clayton-Smith J, Laan L. Angelman syndrome: a review of the clinical and genetic aspects. *J Med Genet* 2003;40:87-95.
10. Van Buggenhout G, Fryns JP. Angelman syndrome (AS, MIM 105830). *Eur J Hum Genet* 2009;17:1367-1373.

11. Williams CA, Beaudet AL, Clayton-Smith J, et al. Angelman syndrome 2005: updated consensus for diagnostic criteria. *Am J Med Genet A* 2006; 140:413-418.
12. Bruni O, Ferri R, D'Agostino G, Miano S, Roccella M, Elia M. Sleep disturbances in Angelman syndrome: a questionnaire study. *Brain Dev* 2004;26:233-240.
13. King RA, Wiesner GL, Townsend D, White JG. Hypopigmentation in Angelman syndrome. *Am J Med Genet* 1993;46:40-44.
14. Fridman C, Hosomi N, Varela MC, Souza AH, Fukai K, Koiffmann CP. Angelman syndrome associated with oculocutaneous albinism due to an intragenic deletion of the P gene. *Am J Med Genet A* 2003;119:180-183.
15. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg.* 1953: 260-7.
16. Battaglia F, Lubchenco L. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pedi-atr.* 1967: p. 159-63.
17. Yuasa I, Umetsu K, Harihara S, Miyoshi A, Saitou N, Park KS, Dashnyam B, Jin F, Lucotte G, Chattopadhyay PK, Henke L, Henke J. OCA2 481Thr, a hypofunctional allele in pigmentation, is characteristic of northeastern Asian populations. *J Hum Genet.* 2007;52(8):690-693.
18. Knoll JH, Nicholls RD, Magenis RE, Graham JM Jr, Lalande M, Latt SA. Angelman and Prader-Willi syndromes share a common chromosome 15 deletion but differ in parental origin of the deletion. *Am J Med Genet*1989;32:285-90.
19. Stalker HJ, Williams CA. Genetic counseling in Angelman syndrome: The challenges of multiple causes. *Am. J. Med. Genet.* 1998;77:54-59.
20. Pinkel D, Landegent J, Collins C, Fuscoe J, Segraves R, Lucas J, et al. Fluorescence in situ hybridization with human chromosome-specific libraries: detection of trisomy 21 and translocations of chromosome 4. *Proc Natl Acad Sci U S A.*; 85(23):9138-42; 1988.

Quadro 1 – Fenótipo da síndrome Angelman conforme o “*Clinical Synopsis*” do OMIM, correlacionado com o fenótipo do probando.

<i>Fenótipo</i>	<i>Probando</i>
Obesidade (crianças mais velhas)	NO
Dismorfias faciais (Cabeça e Pescoço)	
Microcefalia pós natal	-
Braquicefalia	-
Occipital plano	-
Sulco occipital	-
Prognatismo	+
Estrabismo	-
Hipopigmentação ocular	-
Erros de refração (astigmatismo, hipermetropia, miopia)	NO
Macrostomia	+
Língua protrusa	-
Sialorreia	+
Dentes espaçados	+
Escoliose	NO
Hipopigmentação da pele (observada apenas em casos de deleção)	-
Neurológico (Sistema Nervoso Central)	
Atraso no DNPM	+
Deficiência intelectual grave	+
Ausência de fala	+
Ataxia com movimentos bruscos dos braços	+
Marcha com base alargada	+
Desajeitado, instabilidade	+
Tremor de membros	-
Hipotonia	+
Convulsões	-
Hiperreflexia	-
Posição típica de flexão dos punhos e cotovelos	+
Alteração do ciclo sono-vigília	+
Alteração eletroencefalográficas	-
Atrofia cortical leve identificada em Tomografia ou Ressonância	-
Neurológico (Psiquiátrico e Comportamental)	
Risos desmotivados	+
Facilmente excitável	+
Atração/fascinação por água	+
Atração/fascinação por itens amassados (papel, plástico)	+

Legenda: Não observado (NO), Presente (+), Ausente (-).

Figura 1: Fotos do probando – frente ampla, hipertricose em frente, sinófris, filtro curto, lábios grossos e evertidos (A). Macrostomia, boca entreaberta, dentes espaçados, sialorreia (B).



¹ **Hibridização genômica comparativa de array (array-CGH)** é uma técnica de biologia molecular utilizada para identificar microdeleções ou microduplicações cromossômicas (tamanhos menores do que 5.000Kb) que não é possível ser identificada pela técnica de cariótipo.

² **MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification)** é uma técnica de biologia molecular que permite avaliar alterações na metilação do DNA, um processo que regula a expressão dos genes (defeitos epigenéticos).