

SÍNDROME DE ANGELMAN

CAUSA FREQUENTEMENTE NÃO RECONHECIDA DE DEFICIÊNCIA MENTAL E EPILEPSIA

RELATO DE CASO

CINTIA FRIDMAN*, FERNANDO KOK**, ARON DIAMENT***, CÉLIA P. KOIFFMANN****

RESUMO - Os autores descrevem um caso típico de síndrome de Angelman. A paciente apresenta atraso de desenvolvimento neuropsicomotor, deficiência mental, macrostomia, dentes espaçados, convulsões, ausência de fala, andar com a base alargada e instável, crises de risos. Os estudos citogenéticos e moleculares revelaram deleção do segmento 15q11q13 de origem materna, confirmando o diagnóstico clínico de síndrome de Angelman.

PALAVRAS-CHAVE: síndrome de Angelman, cromossomo 15, *imprinting* genômico.

Angelman syndrome: a frequently undiagnosed cause of mental retardation and epilepsy. Case report

ABSTRACT - The authors describe the case of a typical Angelman syndrome patient. The proband presents developmental delay, mental retardation, macrostomia, wide-spaced teeth, seizures, absent speech, jerky gait, and paroxysms of laughter. The cytogenetic and molecular studies showed a maternal deletion of 15q11q13. These results are in agreement with the clinical diagnosis of Angelman syndrome.

KEY-WORDS: Angelman syndrome, chromosome 15, genomic imprinting.

A síndrome de Angelman (AS), cuja incidência é estimada em 1/20000 nascimentos⁷, foi primeiramente descrita por Harry Angelman em 1965¹, após o exame de três crianças que possuíam um conjunto de características comuns, como sulco horizontal na região occipital ao nascimento, microbraquicefalia, eletrencefalograma (EEG) anormal, deficiência mental (DM) grave, acessos de riso facilmente provocados, ataxia e língua protrusa. Inicialmente, essas crianças receberam a designação de "happy puppet" (marionete feliz) devido a seu andar característico e aspecto sorridente. Por ter sido considerado um nome pejorativo, essas crianças são atualmente designadas como portadoras de síndrome de Angelman.

As características clínicas para o diagnóstico da síndrome são: hipotonia (90%), atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) (100%), DM grave (100%), ausência de fala (98%), convulsões (80%), ataxia (100%), acessos de riso (com ou sem desencadeamento aparente), micro

Unidade de Aconselhamento Genético do Departamento de Biologia do Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo (IBUSP): *Mestre em Biologia/Genética; ****Professor Doutor. Serviço de Neurologia Infantil da Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP): **Médico Assistente, *** Chefe do Serviço. Aceite: 28-fevereiro-1997.

Cintia Fridman - Unidade de Aconselhamento Genético, IBUSP - Caixa Postal 11461 - 05422-970 São Paulo SP - Brasil. E-mail: cfridman@usp.br

e/ou braquicefalia (90%), macrostomia (75%), prognatismo (95%), dentes espaçados (60%), sialorréia e protrusão de língua (70%), e, comparando-se com padrão familiar, redução da pigmentação cutânea. As convulsões iniciam-se por volta de 1 ano e meio de idade, podendo ser acompanhadas de febre; no início as crises podem mostrar-se de difícil controle medicamentoso mas, posteriormente, elas se mostram menos refratárias às drogas antiepilépticas. A maioria dos afetados começa a caminhar entre 3 e 4 anos de idade e a marcha é bastante característica, dando-se com a base alargada e aos trancos; os membros superiores apresentam-se em flexão e abdução, com as mãos em flexão palmar ("floppy hands"). Além dos acessos de riso, outras características neurocomportamentais da doença são hiperatividade, comportamento agressivo e distúrbios de sono^{7,10,22,27}.

Crianças com AS geralmente têm um pré-natal sem complicações no desenvolvimento; problemas para a alimentação e atraso do DNPM surgem no primeiro ano de vida²⁸. A observação do comportamento é de grande ajuda para o diagnóstico de crianças de pouca idade, nas quais as características faciais ainda não são muito aparentes. Essas crianças têm um aspecto sorridente e feliz e com frequência dão gargalhadas em situações impróprias, como por ocasião de uma venopuntura. As risadas não são incontroláveis, sendo algumas vezes provocadas por estímulos mínimos. Observa-se também tendência para abanar as mãos em momentos de excitação e especial interesse por água, barulho e imagens refletidas em espelho. Algumas crianças conseguem comer sozinhas, ir ao banheiro durante o dia, se vestir com alguma ajuda e executar tarefas domésticas simples. Algumas ainda conseguem falar 3 ou 4 palavras e a maioria aprende a se comunicar por gestos ou sinais próprios. No entanto, nenhuma delas está apta para ter uma vida independente⁶.

O diagnóstico da AS é baseado na história, características clínicas, EEG típico³ (complexos de espícula-onda lenta 2-3 Hz, principalmente com o fechamento dos olhos) e resultados cromossômico e de DNA. Contudo, esse diagnóstico é difícil nos primeiros 2 ou 3 anos de vida. Segundo consenso²⁶, o diagnóstico de AS é basicamente clínico e pode ser confirmado por testes genéticos em aproximadamente 80% dos casos. Indivíduos que tiverem história típica e apresentarem as características clínicas mais comuns devem realizar estudo cromossômico e de DNA à procura de alterações no segmento q11-q13 do cromossomo 15. Um teste genético positivo confirma o diagnóstico mesmo em indivíduos com sintomatologia clínica frustra, mas um resultado normal não exclui a possibilidade de AS. O julgamento do médico é crucial quando o teste genético é negativo e os achados clínicos sugerem o diagnóstico síndrômico²⁶.

O diagnóstico diferencial mais comum é com a síndrome de Rett, uma doença neurológica que causa DM grave e ocorre apenas em meninas; por apresentarem características comuns à paralisia cerebral inespecífica, à síndrome de Lennox-Gastaut, à encefalopatia crônica não evolutiva com DM, ao autismo infantil e à alfa-talassemia com DM de herança ligada ao X (ATR-X)²⁶, estas entidades devem ser consideradas no diagnóstico diferencial de AS na infância.

Em 1987 foram detectados os primeiros casos de AS associados à deleção no cromossomo 15, compreendendo a mesma região cromossômica que se encontra deletada na maior parte dos pacientes com síndrome de Prader-Willi¹⁴ (PWS), que se caracteriza por hipotonia, obesidade, hipogonadismo, atraso do DNPM. Nos pacientes com AS que apresentam deleção do segmento 15q11-q13, esta sempre ocorre no cromossomo herdado da mãe^{13,20}.

Pacientes com PWS podem apresentar dissomia uniparental materna (dois cromossomos 15 provenientes da mãe e nenhum cromossomo 15 paterno) e pacientes com AS podem ser portadores de dissomia uniparental paterna (dois cromossomos 15 paternos e nenhum materno)^{16,25}. Esses achados, juntamente com a observação do envolvimento da origem parental dos cromossomos deletados, são claras evidências da importância do mecanismo de *imprinting* genômico na etiologia das síndromes de Prader-Willi e Angelman¹⁷.

Na síndrome de Angelman, 75% dos pacientes resultam da deleção materna *de novo* da região 15q11-q13, apenas 2-3% dos casos apresentam dissomia uniparental paterna e o restante

dos casos não apresenta alteração no cromossomo 15 detectável pelos atuais métodos de investigação^{9,12,15}. Até o momento, poucos casos com AS e dissomia uniparental foram descritos^{2,8,11,16,19,24}, sendo que alguns destes pacientes apresentavam quadro clínico mais frustro, com melhor capacidade de comunicação e deambulação. Há casos familiares que não apresentaram deleções no segmento 15q11-q13, sendo explicações possíveis para esse fato a ocorrência de uma mutação de ponto ou uma alteração no padrão de *imprinting* ou de deleção ainda não identificada^{4,23}. O risco de se ter uma segunda criança com AS em famílias em que foi detectada deleção ou dissomia uniparental é muito baixo⁵.

Assim, a manifestação clínica da síndrome de Angelman é dependente ou do sexo do progenitor do qual se originou a deleção (mãe), ou da ocorrência de dissomia uniparental paterna. A origem paterna das deleções na PWS, bem como a ocorrência de dissomia materna, sugerem que o(s) gene(s) de PWS está(ão) ativo(s) somente no cromossomo 15 paterno. Do mesmo modo, deleções maternas e dissomia paterna na síndrome de Angelman sugerem que o(s) gene(s) de AS está(ão) ativo(s) somente no cromossomo 15 materno²¹. O principal efeito de deleção ou dissomia, nas duas síndromes, é a perda de genes funcionais paternos na PWS e perda de genes funcionais maternos na AS. Além disso, a classe de pacientes que apresenta dissomia uniparental sugere que o(s) gene(s) que corresponde(m) ao(s) materno(s) em PWS e ao(s) paterno(s) em AS é normalmente silenciado pelo *imprinting*¹⁸.

A síndrome de Angelman é causa frequentemente não reconhecida de DM e epilepsia. Neste estudo, descrevemos as características clínicas e comportamentais presentes em uma paciente típica, assim como os testes genéticos realizados para a confirmação do diagnóstico clínico.

RELATO DO CASO

ESS, feminino, branca, 9 anos de idade, primogênita de pais saudáveis, não consanguíneos, tendo a mãe 16 e o pai 26 anos por ocasião da concepção. É acompanhada no ambulatório de Neurologia Infantil desde 3 anos e 4 meses de idade. A gestação e o parto transcorreram bem e seu peso de nascimento foi 3100g e estatura de 48cm. Os pais logo perceberam que a paciente era "molinha" e tinha dificuldade de sucção. Seu DNPM foi

lento, tendo firmado a cabeça aos 13 meses, sentado com apoio aos 16 meses e arrastado-se somente com 2 anos e 9 meses; não adquiriu marcha sem apoio; riso social presente a partir dos 2 anos e desde então os pais notaram que ela estava sempre contente.

Com 2 anos e 8 meses começou a apresentar crises convulsivas tônicas de até 3 minutos de duração, que ocorriam até duas vezes ao dia. Foi medicada com carbamazepina e posteriormente clonazepam, tendo havido, dos 4 aos 6 anos e meio de idade, satisfatório controle das crises (tinha cerca de dois episódios por ano). Passou então a ter frequentes crises parciais motoras com perda da consciência afetando dimídio corporal direito (D), que chegaram a evoluir para estado de mal. Foi associado ácido valpróico e novamente obteve-se satisfatório controle das crises.

Antecedentes familiares - Irmã de 5 anos, normal. Tem, pelo lado paterno, 3 primas com DM e epilepsia e, pelo lado materno, 3 tias com problemas visuais graves, duas das quais com inteligência normal e uma com DM leve.

Exame físico - Crânio braquicefálico, com dimensões normais (PC 50,5 cm, P50); presença de telecanto, estrabismo divergente não paralítico e inclinação antimongolóide das pálpebras; tem

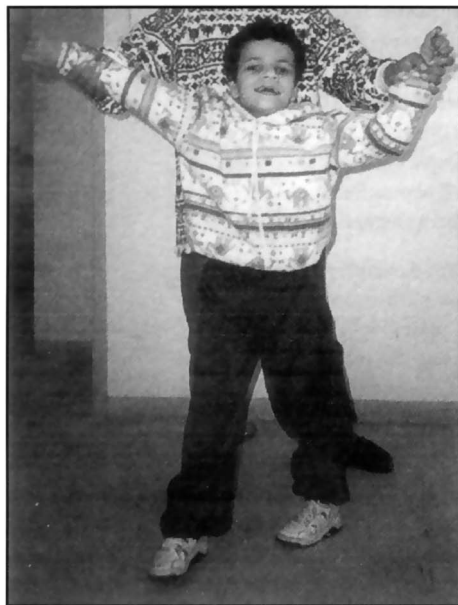


Fig 1. Paciente aos 6 anos de idade.

prognatismo, pálato ogival, dentes espaçados, macrostomia e macroglossia; mantém a língua protusa, com sialorréia (Fig 1). Exame neurológico - DM profunda, sendo incapaz de obedecer ordens, não se comunica verbalmente; mostra-se bem humorada e sorridente, dando gargalhadas sem motivo; engasga com facilidade; pega objetos, mas não brinca com eles; não consegue permanecer em pé sem apoio e anda somente com apoio, com a base de sustentação alargada; há hipotonia muscular discreta e difusa, com reflexos presentes; a visão e a audição encontram-se preservadas.

Exames complementares:

EEG - (3a7m): sonolência e sono induzido; surtos de pequenas espículas de projeção predominante na região parietal mediana; à percussão plantar, acentuação das alterações. (5a5m): sonolência induzida: traçado normal. (7a2m): vigília; surtos de ondas lentas irregulares de projeção difusa e de ondas lentas e espículas, de projeção nas regiões posteriores de ambos os hemisférios, predominando à D; não houve modificação do traçado com abertura ou fechamento dos olhos.

Tomografia Computadorizada do crânio TC (aos 4 e aos 6 anos) - Discreta atrofia córtico-subcortical.

Estudo genético - Cariótipo: deleção do segmento proximal do braço longo do cromossomo 15 [46,XX, del(15)(q11-q13)]. Os pais apresentaram cariótipo normal.

Estudos de DNA - Realizados na paciente e seus pais por meio da análise de RFLPs (polimorfismo de tamanho de fragmentos de restrição), com as sondas de DNA pML34 (loco D15S9), p189-1 (D15S13), p3-21 (D15S10) e pIR10-1 (D15S12) e análise de microssatélites através da técnica de PCR (locos D15S11, D15S113 e GABRB3) mostraram que a paciente possui perda de material genético de origem materna correspondente aos locos investigados.

DISCUSSÃO

A paciente apresenta quadro clínico típico da síndrome de Angelman^{7,26}, tendo como características marcantes atraso do DNPM, deficiência mental severa, convulsões, ausência de fala, crises de risadas aparentemente sem motivo, andar atáxico, macrostomia e dentes espaçados. As análises citogenética e molecular evidenciaram a deleção intersticial do cromossomo 15, no segmento 15q11-q13, confirmando a suspeita clínica.

O estudo genético, que visa o diagnóstico e o aconselhamento para pais e familiares dos afetados por AS, compreende o estudo cromossômico com técnicas de bandamento de alta resolução e de hibridação *in situ* que detectam deleções do segmento 15q11-q13. Em pacientes que tenham deleção, o estudo de DNA permitirá definir a origem parental da mesma. Nos casos de AS que tiverem estudo citogenético normal, a análise do DNA tornará possível diagnosticar os raros casos de dissomia uniparental. Em aproximadamente 80% dos pacientes o diagnóstico pode ser confirmado com os testes de laboratório que detectam deleção ou dissomia uniparental e, nesses casos, o risco de recorrência é baixo (cerca de 1%). Nos 20% restantes, que compreendem casos familiares e/ou aqueles em que não houve detecção de deleção ou dissomia, o aconselhamento genético se torna complexo, pois não é conhecida a causa genética e o risco de recorrência é de 50%²⁵.

Tendo em vista a grande frequência com que a AS é encontrada na população geral e a ausência de publicações em nosso meio a respeito dessa patologia, cremos que a AS vem sendo subdiagnosticada. Os achados de EEG típicos de AS podem não estar presentes no início da doença e o seu reconhecimento exige familiaridade com a doença. Os profissionais de saúde devem, portanto, estar aptos a identificar as características clínicas e comportamentais da AS e familiarizados com os exames que permitam confirmar esse diagnóstico, para assim poder dar a necessária orientação à família.

Nota - Foi proposto, recentemente, um primeiro gene candidato para síndrome de Angelman através do estudo em pacientes que não apresentaram deleção, dissomia ou mutações no processo de *imprinting*. Nesses pacientes verificaram-se mutações no gene UBE3A, que codifica o complexo E6-AP envolvido no processo de ubiquitinação (Kishino et al. Nature Genetics 1997;15, Matsuura et al. Nature Genetics 1997;15).

Agradecimentos - O presente trabalho foi realizado com suporte financeiro da FAPESP e do CNPq.

REFERÊNCIAS

1. Angelman H. "Puppet" children: a report on three cases. *Develop Med Child Neurol* 1965;7:681-688.
2. Bottani A, Robinson WP, DeLozier-Blanchet CD, Engel E, Morris MA, Schmitt B, Thun-Hohenstein L, Schinzel A. Angelman syndrome due to paternal uniparental disomy of chromosome 15: a milder phenotype? *Am J Med Genet* 1994;51:35-40.
3. Boyd SG, Harden A, Patton MA. The EEG in early diagnosis of the Angelman (happy puppet) syndrome. *Eur J Pediatr* 1988;147:508-513.
4. Buiting K, Saitoh S, Gross S, Ditttrich B, Schwartz S, Nicholls RD, Horsthemke B. Inherited microdeletions in the Angelman and Prader-Willi syndromes define an imprinting center on human chromosome 15. *Nature Genet* 1995;9:395-400.
5. Chan C-TJ, Clayton-Smith J, Cheng X-J, Buxton J, Webb T, Pembrey ME, Malcolm S. Molecular mechanisms in Angelman syndrome: a survey of 93 patients. *J Med Genet* 1993;30:895-902.
6. Clayton-Smith J. Angelman's syndrome. *Arch Dis Childh* 1992;67:889-890.
7. Clayton-Smith J, Pembrey ME. Angelman syndrome. *J Med Genet* 1992;29:412-415.
8. Freeman SB, May KM, Pettay D, Fernhoff PM, Hassold TJ. Paternal uniparental disomy in a child with a balanced 15;15 translocation and Angelman syndrome. *Am J Med Genet* 1993;45:625-630.
9. Fridman C. Estudo genético-clínico de síndromes associadas à região 15q11-13, São Paulo, 1995. Dissertação de Mestrado, Departamento de Biologia, Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo.
10. Fryburg JS, Breg WR, Lindgren V. Diagnosis of Angelman syndrome in infants. *Am J Med Genet* 1991;38:58-64.
11. Gillessen-Kaesbach G, Albrecht B, Passarge E, Horsthemke B. Further patient with Angelman syndrome due to paternal disomy of chromosome 15 and a milder phenotype. *Am J Med Genet* 1995;56:328-329.
12. Knoll JHM, Glatt KA, Nicholls RD, Malcolm S, Lalonde M. Chromosome 15 uniparental disomy is not frequent in Angelman syndrome. *Am J Hum Genet* 1991;48:16-21.
13. Knoll JHM, Nicholls RD, Magenis RE, Graham JM Jr, Lalonde M, Latt SA. Angelman and Prader-Willi syndromes shares a common chromosome 15 deletion but differ in parental origin of the deletion. *Am J Med Genet* 1989;32:285-290.
14. Magenis RE, Brown MG, Lacy DA, Budden S, LaFranchi S. Is Angelman syndrome an alternative result of del (15)(q11q13)? *Am J Med Genet* 1987;28:829-838.
15. Magenis RE, Toth-Fejel S, Allen LJ, Black M, Brown MG, Budden S, Cohen R, Friedman JM, Kalousek D, Zonana J, Lacy D, LaFranchi S, Lahr M, Macfarlane J, Williams CPS. Comparison of the 15q deletions in Prader-Willi and Angelman syndromes: specific regions, extent of deletions, parental origin, and clinical consequences. *Am J Med Genet* 1990;35:333-349.
16. Malcolm S, Clayton-Smith J, Nichols M, Robb S, Webb T, Armour JAL, Jeffreys AJ, Pembrey ME. Uniparental paternal disomy in Angelman's syndrome. *Lancet* 1991;337:694-697.
17. Nicholls RD. Genomic imprinting and uniparental disomy in Angelman and Prader-Willi syndromes: a review. *Am J Med Genet* 1993;46:16-25.
18. Nicholls RD. New insights reveal complex mechanisms involved in genomic imprinting. *Am J Hum Genet* 1994;54:733-740.
19. Nicholls RD, Pai GS, Gottlieb W, Cantú ES. Paternal uniparental disomy of chromosome 15 in a child with Angelman syndrome. *Ann Neurol* 1992;32:512-518.
20. Pembrey M, Fennell SJ, Van Den Berghe J, Fitchett M, Summers D, Butler L, Clarke C, Griffiths M, Thompson E, Super M, Baraitser M. The association of Angelman's syndrome with deletions within 15q11-13. *J Med Genet* 1989;26:73-77.
21. Reis A, Ditttrich B, Greger V, Buiting K, Lalonde M, Gillessen-Kaesbach G, Avnret M, Horsthemke B. Imprinting mutations suggested by abnormal DNA methylation patterns in familial Angelman and Prader-Willi syndromes. *Am J Hum Genet* 1994;54:741-747.
22. Robb SA, Pohl KRE, Baraitser M, Wilson J, Brett EM. The 'happy puppet' syndrome of Angelman: review of the clinical features. *Arch Dis Childh* 1989;64:83-86.
23. Saitoh S, Buiting K, Rogan PK, Buxton JL, Driscoll DJ, Arnemann J, König R, Malcolm S, Horsthemke B, Nicholls RD. Minimal definition of the imprinting center and fixation of a chromosome 15q11-q13 epigenotype by imprinting mutations. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:7811-7815.
24. Smeets DFCM, Hamel BCI, Nelen MR, Smeets HJM, Smits APT, Ropers H-H, van Oost BA. Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome in cousins from a family with translocation between chromosomes 6 and 15. *N Engl J Med* 1992;326:807-811.
25. Webb T, Malcolm S, Pembrey ME, Clayton-Smith J. Inheritance of parental chromosomes 15 in Angelman syndrome: implications for the family. *Genetic Counseling* 1993;4:1-6.
26. Williams CA, Angelman H, Clayton-Smith J, Driscoll DJ, Hendrickson JE, Knoll JHM, Magenis RE, Schinzel A, Wagstaff J, Whidden EM, Zori RT. Angelman syndrome: consensus for diagnostic criteria. *Am J Med Genet* 1995;56:237-238.
27. Willems PJ, Dijkstra I, Brouwer OF, Smit GPA. Recurrence risk in Angelman ("happy puppet") syndrome. *Am J Med Genet* 1987;27:773-780.
28. Zori RT, Hendrickson J, Woolven S, Whidden EM, Gray B, Williams CA. Angelman syndrome: clinical profile. *J Child Neurol* 1992;7:270-280.