

## Síndrome de Angelman: relato de caso clínico

### Angelman syndrome: case report

Alexandra Mussolino de Queiroz\*  
Graziella Ninno Bottós\*\*  
Natalia Aparecida Manzano Pin\*\*  
Fernanda Campos Rosseti Lessa\*\*\*  
Raquel Assed Bezerra da Silva\*\*\*  
Aldevina Campos de Freitas\*\*\*\*

#### Resumo

A síndrome de Angelman é uma condição genética pouco divulgada nos meios profissionais e científicos não ligados à área de genética, sendo ocasionada, na maioria dos casos, por uma deleção do cromossomo 15 de origem materna. Geralmente se observa nos portadores da síndrome sintomas comuns aos aqueles verificados nos Transtornos Invasivos do Desenvolvimento, tais como sintomas autísticos, retardo mental de nível grave, comprometimento ou ausência da fala, epilepsia e retardo neuro-psico-motor. O presente trabalho tem como objetivo realizar uma breve revisão de literatura sobre a síndrome de Angelman e relatar o tratamento odontológico de um paciente portador, a fim de contribuir para divulgação dessa condição à classe odontológica, e por meio da troca de experiências auxiliar outros cirurgiões-dentistas a atender esses pacientes.

Palavras-chave: Síndrome de Angelman – Cromossomos humanos par 15 – Deleção cromossômica – Aberrações cromossômicas – Assistência odontológica para pessoas portadoras de deficiência

#### Abstract

*Angelman syndrome is a genetic disorder scarcely known outside the field of genetic research and practice. It is a clinically well-defined condition in which, in most cases, a small portion of chromosome 15 is missing (deletion). The disorder was first described by Harry Angelman, MD, in 1965, in a report on the case of three children. The remarkable behavioral and physical similarities among the clinical cases justified classifying this condition as a syndrome. The syndrome bearers usually present symptoms commonly associated with Invasive Developmental Disorders, in addition to severe mental retardation, autistic symptoms, impaired speech or absent speaking ability, epilepsy and neuropsychomotor retardation. This article aims to present a brief review of the literature on Angelman syndrome and report the case of a patient diagnosed with the syndrome admitted for general dental treatment at the Center of Formation of Human Resources Specialized in Dental Care for Special Patients, at the School of Dentistry of Ribeirão Preto, University of São Paulo (USP).*

Key words: Angelman syndrome – Chromosomes, human, pair 15 – Chromosome deletion – Chromosome aberrations – Dental care for disabled

#### Introdução e Revisão da literatura

A primeira descrição da síndrome de Angelman foi realizada, em 1965, por Harry Angelman, o qual descreveu três casos de crianças com retardamento mental e crises convulsivas. A notável semelhança entre os casos descritos justificou classificá-los como uma síndrome, a qual o autor denominou de "Happy Puppet" (marionete feliz)<sup>3</sup>, devido ao andar característico e ao aspecto sorridente dos pacientes acometidos.

A síndrome de Angelman, apesar de ser uma condição genética clinicamente bem definida, ainda encon-

tra-se pouco divulgada nos meios profissionais e científicos não relacionados à área da genética. Sua incidência varia de 1/10.000 a 1/20.000 nascimentos (Clayton-Smith e Pembry<sup>7</sup>, 1992, Clayton-Smith e Laan<sup>6</sup>, 2003, Petersen *et al.*<sup>12</sup>, 1995). E durante os últimos anos esta síndrome tem recebido maior atenção da comunidade científica (Buntinx<sup>8</sup>, 1995).

Nos pacientes acometidos, verifica-se, em 75 a 80% dos casos, a falta de uma pequena porção do cromossomo 15 materno (Minassian *et al.*<sup>10</sup>, 1998; Ostergaard e Balslev<sup>11</sup>, 2001), podendo essa deleção ser demonstrada, em nível citogenético e por FISH, em 50% dos ca-

\* Professora Assistente do Departamento de Clínica Infantil, Odontologia Preventiva e Social da Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FORP-USP). E-mail: amqueiroz@forp.usp.br

\*\* Aluna do Curso de Aperfeiçoamento "Atendimento Odontológico a Pacientes Especiais" do Centro de Formação de Recursos Humanos Especializado no Atendimento Odontológico a Pacientes Especiais da FORP-USP.

\*\*\* Aluna de Pós-Graduação em Odontopediatria, nível Mestrado, do Departamento de Clínica Infantil, Odontologia Preventiva e Social da FORP-USP.

\*\*\*\* Professora Doutora do Departamento de Clínica Infantil, Odontologia Preventiva e Social da FORP-USP.

sos (Reish e King<sup>13</sup>, 1995). No restante dos pacientes a patologia se deve a mutações no gene UBE3A, que codifica uma ligase proteína-ubiquitina (20%), por alteração do padrão de *imprinting* (2 a 6%), ou por disomia uniparental do cromossomo 15 de origem paterna, a qual é rara (Veiga e Toralles<sup>14</sup>, 2002).

O reconhecimento desta síndrome no recém-nascido e na criança é difícil, pois os problemas de desenvolvimento neste período são inespecíficos, e as características faciais ainda não são muito aparentes. Assim a observação cuidadosa do comportamento pode ser de grande ajuda para o diagnóstico em crianças de pouca idade (Zori<sup>16</sup>, 1992). Somente a partir do 2º ou 3º ano de vida é que as características dismórficas típicas e o perfil comportamental peculiar se tornam marcantes. Em alguns casos é possível observar algum atraso de desenvolvimento já a partir de 6 ou 12 meses de idade (Buntinx *et al.*<sup>5</sup>, 1995).

Hall<sup>9</sup> (2002) identificou uma resposta única em pacientes com síndrome de Angelman, quando se vibrou um "diapasão" (dispositivo utilizado por músicos com a finalidade de afinar instrumentos) um pouco acima de seus ouvidos, pois os pacientes respondiam com um largo sorriso, que freqüentemente culminava com uma gargalhada, seguida pela inclinação da cabeça para o lado de onde era originado essa vibração. Essa resposta, ocorria mesmo em pacientes de tenra idade com síndrome de Angelman, entretanto não era verificada em pacientes portadores de outros transtornos do desenvolvimento, portadores de síndromes genéticas ou indivíduos normais. A simplicidade do teste, segundo o autor, pode auxiliar no diagnóstico de portadores de tenra idade onde as características comportamentais e fenotípicas ainda não são marcantes e o diagnóstico laboratorial ainda não foi realizado.

Berry *et al.*<sup>4</sup> (1997) realizaram um estudo com o intuito de identificar os padrões comportamentais mais freqüentes em indivíduos com síndrome de Angelman, e encontraram como os mais prevalentes a hiperatividade/inquietação, os distúrbios do sono, a fascinação por água, a tendência de levar à boca objetos e mastigá-los, a tendência de ingerir coisas não comestíveis e predileção por determinados tipos de alimento, alguns desses padrões comportamentais não haviam sido anteriormente considerados como característicos da síndrome de Angelman.

O diagnóstico, geralmente, é estabelecido por um neurologista ou geneticista, baseando-se em elementos clínicos como o retardo do desenvolvimento neuromotor, a ocorrência de crises convulsivas e a presença de características físicas peculiares. De acordo com a Associação da Síndrome de Angelman (ASA)<sup>1</sup>, os exames genéticos e testes laboratoriais são importantes e necessários para o diagnóstico e aconselhamento familiar. Estes exames são análise cariotípica por meio de técnicas tradicionais e de citogenética molecular e testes específicos de DNA.

Segundo Ballone<sup>2</sup> (2003), as principais manifestações da síndrome são o atraso na aquisição motora; a ausência da fala; o andar desequilibrado, com pernas afastadas, abertas e esticadas; a natureza afetiva, os risos fre-

qüentes e o sono entrecortado e difícil. Fridman<sup>8</sup>, em 1997, descreveu como características crânio-faciais típicas a microcefalia, que em 80% dos casos pode ser observada já aos 2 anos de idade, o prognatismo mandibular (95%), a presença de dentes diastemados (60%), a sialorréia e protusão de língua (70%), o lábio superior fino e a boca grande.

De acordo com Willians *et al.*<sup>15</sup> (1995) as alterações dismórficas podem ser discretas e bastante variáveis na sua freqüência, sendo as mais comuns a face triangular, a macrostomia, a hipopigmentação cutânea, os olhos claros e os cabelos finos e loiros. Em 40% dos casos observa-se estrabismo, em 10% desvios de coluna e em 100% dos casos ataxia, sendo que a maioria dos indivíduos afetados começa a caminhar somente entre 3 a 4 anos de idade. Dentre os pacientes portadores da síndrome 10% nunca andarão. Aproximadamente 80% dos pacientes apresentam epilepsia. Os distúrbios do sono e a hipersensibilidade ao calor também ocorrem com freqüência. Outro achado peculiar, é a fascinação desses pacientes por água, o que os torna vítimas potenciais de afogamento.

## Proposição

O presente trabalho tem como objetivo realizar uma breve revisão de literatura sobre a síndrome de Angelman e a seguir relatar o caso clínico de um portador da mesma em tratamento no Centro de Formação de Recursos Humanos Especializados no Atendimento Odontológico a Pacientes Especiais (CFRHEAOPE) da Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

## Relato de caso

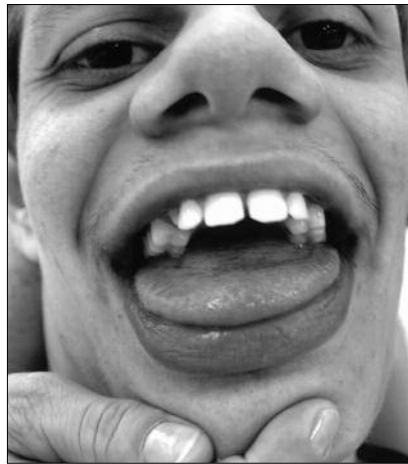
Paciente do gênero masculino, 21 anos de idade, diagnosticado como portador da síndrome de Angelman, com base em critérios clínicos e laboratoriais, onde constatou-se anormalidades no cromossomo materno 15q11-13, compareceu ao CFRHEAOPE em busca de tratamento odontológico.

Durante a anamnese, conforme relato materno, o paciente teve um atraso considerável na aquisição motora durante a infância, apresenta deficiência mental grave e ausência total da fala. Ao exame clínico geral verificou-se severa incapacidade de manter a atenção, natureza afetiva, risos freqüentes e personalidade facilmente excitável. O paciente movimentava as mãos de forma aleatória; caminha de modo desequilibrado, com as pernas afastadas e esticadas e os braços abertos; apresenta desvio de coluna e pés finos e compridos.

Ao exame clínico da região crânio-facial observou-se redução do tamanho da cabeça e achatamento de sua porção posterior. Os cabelos eram finos e loiros, os olhos claros e a pele hipopigmentada (Figura 1) O paciente apresentava comportamento excessivo de mastigação, boca grande com lábio superior fino, protrusão da língua e dentes espaçados (Figura 2).



**Figura 1. Aspecto clínico do paciente, onde se verifica microcefalia, presença de cabelos finos e loiros e hipopigmentação cutânea**



**Figura 2. Note a presença de boca grande, lábio superior fino, protrusão da língua e dentes diastemados**



**Figura 3. Observe o dente 23 incluso e em posição ectópica**

As condições de higiene bucal eram satisfatórias. A escovação dentária era realizada pela mãe, devido à severa deficiência mental e a falta de coordenação motora do paciente, e segundo a mesma era bastante difícil de ser efetuada. O paciente não apresentava lesões de cárie. O tratamento instituído constou da realização de profilaxia dentária seguida por aplicação tópica de flúor e aplicação de selante nas fossas e fissuras de pré-molares e molares, em virtude da relatada dificuldade de escovação.

O canino superior esquerdo (dente 23) estava ausente na boca. Ao exame radiográfico observou-se que o dente estava em posição ectópica, com a coroa voltada para a raiz do incisivo lateral (dente 22), e o espaço no arco estava presente (Figura 3). A conduta tomada foi de preservação, por meio de controle clínico e radiográfico periódico, pois o dente não estava ocasionando problemas ao paciente.

## Discussão

Pacientes portadores de diferentes síndromes genéticas apresentam comportamentos característicos, sugerindo-se que existam bases genéticas para muitos padrões comportamentais (Hall<sup>9</sup>, 2002). O paciente do presente caso clínico tinha padrões comportamentais característicos da síndrome de Angelman, hoje classificada dentre os transtornos invasivos do desenvolvimento, destacando-se entre eles a natureza afetiva, os risos freqüentes, a personalidade facilmente excitável, os movimentos aleatórios das mãos, a incapacidade de manter a atenção, os distúrbios do sono e atração por água.

Com relação aos aspectos clínicos da síndrome de Angelman, o paciente se enquadrou nas características relatadas por diversos autores (Fridman<sup>8</sup>, 1997; Williams *et al.*<sup>15</sup>, 1995; Ballone<sup>2</sup>, 2003), apresentando andar desequilibrado com as pernas afastadas, abertas e esticadas; microcefalia; atraso na aquisição motora; au-

sência de fala; presença de crises convulsivas e hipersensibilidade ao calor. Apresentava também cabelos finos e loiros, olhos claros, hipopigmentação cutânea e pés finos e compridos, que fazem parte do fenótipo clássico dos indivíduos acometidos.

Existem poucos relatos na literatura com relação à presença de alterações na cavidade bucal, peculiares à síndrome de Angelman. Este paciente apresentou como características bucais lábio superior fino, boca grande, protrusão da língua e dentes diastemados, características estas descritas anteriormente por Fridman<sup>8</sup>, em 1997. O paciente também apresentou atraso na erupção do canino superior permanente do lado esquerdo, devido provavelmente a sua posição ectópica, uma vez que existia espaço suficiente no arco e ausência de obstáculos mecânicos à erupção dentária.

Os portadores de síndrome de Angelman são facilmente excitáveis e apresentam movimentos aleatórios das mãos. Com isso, é difícil fazer com que o paciente fique parado na cadeira odontológica para que o tratamento possa ser efetuído, sendo necessário o uso de restrição mecânica do movimento. No presente caso clínico a contenção foi realizada com faixas de matelassê e velcro, adaptadas à cadeira odontológica.

A conduta de acompanhamento, tomada com relação ao canino superior esquerdo incluso se baseou, primordialmente, no fato de que o dente não estava ocasionando problemas ao paciente. Além disso a extração do dente incluso só seria viável sob anestesia geral, procedimento esse que gerava na mãe grande ansiedade. E o seu tracionamento se mostrava impraticável, em função da total falta de cooperação do paciente durante o tratamento odontológico e da precariedade comportamental.

A importância do diagnóstico da síndrome de Angelman está na possibilidade de antecipar a ocorrência de problemas característicos, tais como distúrbios do sono e crises convulsivas e, na medida do possível, instituir o tratamento mais adequado. Por ter etiologia genética, o

diagnóstico desta síndrome possibilitará, ainda, orientar os pais quanto ao risco de repetição na família.

### Conclusão

A síndrome de Angelman é uma alteração genética ocasionada, geralmente, pela deleção do cromossomo 15 materno, provocando nos portadores deficiência mental grave e transtornos invasivos do desenvolvimento. As características bucais verificadas nos pacientes com a síndrome são prognatismo, lábio superior fino,

dentes diastemados, protrusão de língua, boca grande e tendência a morder e mastigar. Os relatos na literatura, com relação ao tratamento odontológico de pacientes com esta síndrome, são escassos. No presente caso clínico este necessitou ser realizado sob contensão física, com faixas, e com a constante colaboração da mãe. A manutenção de um ambiente tranqüilo está indicada, devido à natureza excitável desses pacientes. Espera-se com este artigo poder auxiliar outros cirurgiões-dentistas que atendam pacientes com síndrome de Angelman.

### Referências

1. Associação da Síndrome de Angelman (ASA). *Deficiência mental: Síndrome de Angelman*. Disponível em: <http://www.entreamigos.com.br/>. (12 nov 2003).
2. Ballone GJ. *Síndrome de Angelman*. Disponível em: <http://sites.uol.com.br/gballone/infantil/dm3.html> > (12 de nov 2003).
3. Berry RJ, Leitner RP, Clarke AR, Einfeld. Behavioral aspects of Angelman syndrome: A case control study. *Am J Med Gen* 2005; 132:8-12.
4. Bower BD, Jeavons PM. The "Happy Puppet" syndrome. *Arch Dis Child* 1997; 42:298-301.
5. Buntinx IM, Hennekam RCM, Brouwer OF, Stroink H, Beuten J, Mangelschots K *et al*. Clinical profile of Angelman syndrome at different ages. *Am J Med Genet* 1995; 56:176-83.
6. Clayton-Smith J, Laan L. Angelman syndrome: a review of the clinical and genetic aspects. *J Med Genet* 2003 Feb; 40(2):87-95.
7. Clayton-Smith J, Pembry ME. Angelman syndrome. *J Med Genet* 1992; 29:412-5.
8. Fridman C, Kok F, Diament A, Koiffmann CP. Angelman syndrome: a frequently undiagnosed cause of mental retardation and epilepsy. Case report. *Arq Neuropsiquiatr* 1997 Jun; 55:329-33.
9. Hall BD. Adjunct diagnostic test for Angelman syndrome. *Am J Med Genet* 2002; 109:238-40.
10. Minassian BA, DeLorey TM, Olsen RW, Philippart M, Bronstein Y, Zhang Q *et al*. Angelman syndrome: correlations between epilepsy phenotypes and genotypes. *Ann Neurol* 1998; 43:485-93.
11. Ostergaard JR, Balslev T. Efficacy of different anti-epileptic drugs in children with Angelman syndrome associated with a 15q11-13 deletion: the Danish experience. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43:718-9.
12. Petersen MB, Brondum-Nielsen K, Hasen L, Wulff K. Clinical, cytogenetic and molecular diagnosis of Angelman syndrome estimated prevalence rate in Danish county. *Am J Med Genet* 1995; 60:261-2.
13. Reish O, King RA. Angelman syndrome at an older age. *Am J Med Genet* 1995; 57:510-1.
14. Veiga MF, Toralles MBP. A expressão neurológica e o diagnóstico genético nas síndromes de Angelman, de Rett e do X-frágil. *J Pediatr* 2002; 78:S55-S62.
15. Willians CA, Angelman H, Clayton-Smith J, Driscoli DJ, Hendrickson JE, Knoll JH *et al*. Angelman syndrome: consensus for diagnostic criteria. Angelman syndrome foundation. *Am J Med Genet* 1995; 56:237-8.
16. Zori RT, Hendrickson S, Whidden EM, Gray B, Williams CA. Angelman syndrome: clinical profile. *J Child Neurol* 1992; 7:270-80.

Recebido em 14/6/2005

Aceito em 16/8/2005