

Bases Genéticas da Síndrome de

Henrique Douglas Melo Coutinho¹

RESUMO

A Síndrome de Angelman (Síndrome do "Boneco Feliz") é um distúrbio em que os afetados têm severas dificuldades de aprendizado, ataxia, risos fáceis e freqüentes, sociabilidade e dificuldade de fala. Este distúrbio é comumente resultante de uma deleção do cromossomo 15q11q-13 de origem materna. O segmento cromossômico 15q11-q13 é de grande interesse em Genética Humana uma vez que diversos rearranjos estruturais têm sido descritos nessa região (deleções, duplicações e translocações) resultando em fenótipos diferentes como os da síndrome de Prader-Willi (PWS) e Angelman (AS), que foram as primeiras doenças humanas a serem relacionadas com a expressão diferencial de alelos parentais (*imprinting* genômico). O diagnóstico clínico é normalmente feito durante a infância, quando começam a se evidenciar as características desta síndrome. Entretanto,

¹ Docente Mestre em Genética. Departamento de Ciências Físicas e Biológicas-DCFB. Universidade Regional do Cariri-URCA. Endereço: Universidade Federal da Paraíba-UEPB, Centro de Ciências Exatas e da Natureza-CCEN, Departamento de Biologia Molecular-DBM, Laboratório de Genética

testes de laboratório estão disponíveis, tais como: FISH, PCR (para detecção de UPD – dissomia uniparental) e Análises de Metilação. O aconselhamento genético é de suma importância, uma vez que as famílias portadoras de deficientes devem ser sempre esclarecidas sobre as verdades da patologia que possuem.

Palavras-chave: Síndrome de Angelman. Imprinting. Prader-Willi. Boneco Feliz.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Angelman (SA) foi primeiramente descrita pelo Neurologista britânico Dr. Harry Angelman, em 1965, ao serem analisadas três crianças com características semelhantes: andar desajeitado, risadas freqüentes, convulsões, perímetro cefálico pequeno (microcefalia) e achatamento occipital (braquicefalia) (ANGELMAN, 1965; WILLIAMS *et al.*, 1995; JONES, 1998).

O interesse por esta síndrome foi restrito até 1987, pois se acreditava que essa síndrome era rara. No entanto, estima-se, atualmente, que uma em cada quinze ou vinte mil crianças é afetada por esta doença (SÍNDROME DE ANGELMAN, 2006).

Em 1988, vinte anos após a descrição do quadro clínico, foi estabelecida uma etiologia genética para a Síndrome de Angelman. Foi descrita a associação, em alguns pacientes, do quadro clínico, com uma deleção intersticial (perda de pequena parte) do braço longo “q” na região entre 11 e 13 do cromossomo 15. A Síndrome de Angelman, que é de origem genética, apesar de clinicamente bem delimitada, é pouco divulgada em círculos profissionais científicos não genéticos. Isso gera um desconhecimento por parte dos profissionais da Saúde Mental Infantil (SMI), mesmo os de formação médica, psiquiatras e neurologistas da infância (CAMARGO JR. *et al.*, 2006).

Segundo a Organização Mundial de Saúde, os afetados apresentam freqüentemente sintomas comuns ao grupo nosológico dos Transtornos Invasivos de Desenvolvimento: retardo mental grave, sintomas autísticos, grave comprometimento da fala e mesmo a sua ausência, epilepsia e retardo neuropsicomotor são alguns dos

sintomas encontrados na maioria das crianças com SA (CAMARGO JR. *et al.*, 2006).

No que se refere à citogenética é sabido que as pessoas normais possuem 23 pares de cromossomos, sendo um deles o sexual: XX na mulher e XY no homem. Na formação do zigoto humano normal, cada progenitor participa com uma unidade de par. Os cromossomos foram divididos em grupos de acordo com suas características, tamanho e posição do centrômero. Todos possuem dois braços, denominados "p" (curto) e "q" (longo). No processo evolutivo das técnicas da citogenética, os cromossomos foram bandeados, o que facilitou seu reconhecimento pelos técnicos. A partir deste bandejamento, foram definidas as bandas e sub-bandas numeradas em ambos os braços dos cromossomos. A anomalia responsável pela Síndrome de Angelman ocorre no espaço entre as bandas 11 e 13 do braço longo do cromossomo 15 (15q11-13) (NUSSBAUM *et al.*, 2002; VARELLA *et al.*, 2002).

Fato curioso observado pelos pesquisadores era de que o fenótipo de SA somente ocorria quando a alteração provinha do cromossomo 15 de origem materna. E que a mesma alteração no cromossomo 15 paterno provocava fenótipo totalmente distinto, a Síndrome de Prader-Willi. Tal fato, denominado de *imprinting* genômico, também foi observado em outras anomalias (NUSSBAUM *et al.*, 2002; MAHER, 2005; SWALES e SPEARS, 2005).

ETIOLOGIA DA SÍNDROME DE ANGELMAN

O fenótipo da Síndrome de Angelman é resultado de vários mecanismos distintos. Aproximadamente 70% dos indivíduos que apresentam SA são devido a uma deleção do cromossomo 15 no braço longo "q" na região entre 11 e 13 de origem materna (NICHOLLS, 1994). Outro tipo de mutação ocorre quando as pessoas recebem os dois cromossomos 15 do pai (dissomia uniparental paterna) sem ocorrer deleção. A frequência deste mecanismo de evento mutacional é de aproximadamente 10% e o diagnóstico é feito com estudos de

DNA. Outro tipo de pacientes (cerca de 8%) apresenta mutações no gene da Ubiquitina Ligase E3 - *UBE3A* (FRIDMAN e KOIFFMANN, 2000; CLAYTON-SMITH e LAAN, 2003).

Dentre estas, vem sendo estudadas recentemente as chamadas Variações do Número de Cópias Gênicas (CNVs), que acarretam uma alteração nos níveis de expressão gênica, levando a uma variação significativa dos fenótipos individuais. Atualmente, as pesquisas sobre esta e outras síndromes buscam catalogar e caracterizar as CNVs para determinar o efeito desta diversidade genômica na função normal do gene e na evolução dessas doença genéticas (FREEMAN *et al.*, 2006). Outro mecanismo ocasional são translocações com perda de material da região 15q11-13 (NUSSBAUM *et al.*, 2002; FRIDMAN e KOIFFMANN, 2000).

Devido a sua variabilidade fenotípica, os indivíduos com AS foram divididos em 5 classes de afetados. Os tipos de I a IV apresentam mecanismos genéticos distintos, enquanto que o grupo V apresenta características clínicas próprias da AS, mas não genéticas (CLAYTON-SMITH e LAAN, 2003):

- Classe I: Deleção no braço longo "q" do cromossomo 15 de origem materna, entre as regiões 11 e 13;
- Classe II: Apresentam Dissomia Uniparental (UPD) no cromossomo 15, não herdando a cópia materna do gene *UBE3A*;
- Classe III: Não apresentam deleções ou UPD, mas sim uma metilação anormal no cromossomo 15, a qual gera um defeito no *imprinting* gênico;
- Classe IV: são aqueles que herdam a cópia materna do gene *UBE3A*, mas este se encontra mutado e não funcional;
- Classe V: indivíduos que apresentam fenótipo clínico de AS, mas sem nenhuma das anomalias genéticas apresentadas pelos pacientes das demais classes.

CARACTERÍSTICAS

O fenótipo clássico da Síndrome de Angelman é caracterizado por: retardo mental severo (CLAYTON-SMITH, 1993), crises de

risos, dificuldade de fala ou mesmo sua ausência (JOLLEFF e RYAN, 1993; ANDERSEN *et al.*, 2001), microbraquicefalia, ataxia (JONES, 1998). A criança apresenta com frequência um peculiar aspecto de fragilidade. Existe uma tendência a apresentar a pele, os olhos e os cabelos hipopigmentados, os indivíduos caucasóides. Pode ocorrer palidez ou atrofia do nervo óptico, estrabismo e presença de manchas de Brushfields na periferia da íris. A boca costuma ser grande e é comum haver a postura de protusão da língua acompanhada de sialorréia. O maxilar tende a ser hipoplásico, enquanto a mandíbula é protusa (prognatismo). Os dentes são usualmente pequenos e espaçados. Há retardo neuro-muscular, geralmente grave. Hipotonia muscular de origem pré-natal, levando ao andar desajeitado e atáxico; hiper-reflexia ocasional; epilepsia, associada ao padrão característico do eletroencefalograma (EEG); sono entrecortado e difícil. Anormalidades ocasionais como escoliose, miopia, hipermetropia, nistagmo também podem ocorrer (JONES, 1998; ZHDANOVA *et al.*, 1999; CAMARGO *et al.*, 2006). Episódios epiléticos são frequentes em 80% dos indivíduos afetados com AS, sendo de difícil controle por drogas (LAAN *et al.*, 1996; CLAYTON-SMITH e LAAN, 2003).

DESENVOLVIMENTO

Como o recém-nascido não apresenta as características fenotípicas faciais e nem as demais alterações que ficarão evidentes com o tempo, o diagnóstico geralmente só é feito a partir dos primeiros anos. O período pré-natal usualmente é normal, assim como o parto. Peso e estatura geralmente são normais, não sendo comuns ocorrências de malformações ao nascimento. São frequentes relatos de dificuldades na alimentação do bebê, sendo que alguns não demonstram interesse nesta atividade vital. Também, é comum as crianças regurgitarem, fato que leva os familiares a pensar que não estão gostando da alimentação. Por tal motivo são também frequentemente avaliados com suspeita de refluxo gastroesofágico que, quando presente, raramente é grave (CAMARGO *et al.*, 2006).

O sorriso social pode estar presente antes dos seis meses de idade. Já no período anterior a um ano de idade, pode apresentar as tão características gargalhadas e sorrisos não motivados. A freqüente protusão da língua a faz parecer maior do que realmente é. O estrabismo é um dos poucos sinais já presentes antes da idade de um ano. Hipotonia muscular e o atraso motor ficam evidentes na faixa etária próxima a um ano, pois nestes casos ainda não conseguem sentar sem apoio. Embora algumas crianças nasçam normocefálicas, há uma evidente diminuição do crescimento craniano entre seis e 12 meses, verificado a partir da diminuição dos percentuais cefálicos. Entre um e três anos de idade fica evidente o atraso no desenvolvimento, o que suscitará a necessidade de levar a criança a uma avaliação médica. Já há um quadro de microcefalia e, possivelmente, de epilepsia. A tomografia computadorizada cerebral pode constatar a presença de leve atrofia cerebral.

Os exames para pesquisa de defeitos de metabolismo são normais, assim como as biópsias de nervo e os testes de condução neural. Neste período (um a três anos) apresentam déficit de atenção com intensa hiperatividade e levam praticamente todos os objetos à boca. Na medida em que ficam mais excitadas, riem mais e apresentam movimentos de balançar os braços (de forma contínua e desajeitada), bater palmas e colocar as mãos na boca.

O caminhar é um dos grandes problemas a serem solucionados, pois algumas crianças são tão hipotônicas e atáxicas que só conseguem a deambulação após muito trabalho. Embora algumas consigam andar com dois a três anos, outras não. Algumas crianças nunca vêm a andar e outras perdem tal aquisição, necessitando de cadeiras de rodas. A escoliose, na adolescência, pode ocorrer nas que não aprenderam a andar (CAMARGO *et al.*, 2006).

O desenvolvimento normal da fala não aparece, embora possam surgir fonemas e/ou algumas palavras. A linguagem compreensiva é mais efetiva que a expressiva. A epilepsia pode surgir antes dos três anos de idade e mesmo as crianças que não a tenha, freqüentemente, apresentam alterações no EEG (MINASSIAN *et al.*, 1998; LAAN *et al.*, 1996; CLAYTON-SMITH e LAAN, 2003). A aquisição das

Atividades de Vida Diária (AVD) é de suma importância, pois às vezes, não há controle esfinteriano mesmo aos oito anos, sendo que algumas não adquirem nunca o controle esfinteriano noturno.

O comer e vestir-se são prejudicados pelos movimentos involuntários dos membros superiores, embora haja uma tendência à sua diminuição na adolescência. A atividade de dormir é prejudicada pela hiperatividade e deve haver o cuidado especial na utilização de camas de baixa altura ou com proteções, para que a criança não caia. Algumas famílias utilizam meia-porta, como forma de limitar a movimentação delas.

Embora com atraso de um a três anos, a maturidade sexual ocorre. Mesmo com o passar da idade permanecem com uma fisionomia de adolescentes e as características fenotípicas faciais tendem a se tornar mais marcantes. Alguns afetados desenvolvem a capacidade de falar algumas palavras e alguns poucos apresentam ecolalia retardada, podendo até cantar trechos de músicas (CAMARGO *et al.*, 2006).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de Síndrome de Angelman é, em geral, estabelecido por um geneticista ou neurologista. Ele baseia-se em elementos clínicos, especialmente o retardo do desenvolvimento neuropsicomotor, a ocorrência de crises convulsivas e a presença de características físicas peculiares. O diagnóstico pode ser difícil em pacientes com pouca idade. Nas crianças que já adquiriram a marcha, chama à atenção o andar bastante desequilibrado, com as pernas abertas e com os membros superiores afastados do corpo, como se tentando melhorar o equilíbrio, e acompanhado de movimentos trêmulos e imprecisos (ataxia) (SÍNDROME DE ANGELMAN, 2006; FRIDMAN e KOIFFMANN, 2000).

O comportamento caracteriza-se por riso fácil e freqüente. A comunicação é bastante prejudicada em virtude da capacidade reduzida da expressão pela fala. A Síndrome de Angelman pode ser

confundida com deficiência mental de causa indeterminada, autismo infantil ou paralisia cerebral. Além do quadro clínico, alguns exames podem contribuir para o diagnóstico de SA. O EEG, avaliado por neurofisiologista com experiência nesta doença, poderá mostrar alterações fortemente sugestivas da SA.

Os exames de imagem do crânio, como a tomografia computadorizada e a ressonância magnética, são normais ou apresentam alterações pouco específicas, pouco contribuindo para o diagnóstico de SA. Os exames genéticos são particularmente importantes, sendo que em aproximadamente 80% dos casos, usando-se diferentes técnicas laboratoriais, pode-se confirmar a existência de deficiência em um dos cromossomos 15. Em 20% dos casos, o diagnóstico é baseado apenas em dados clínicos e de outros exames complementares, sendo o estudo genético normal (CAMARGO *et al.*, 2006).

Em certas circunstâncias, como na idade materna avançada, alguns exames também podem ser realizados para o diagnóstico pré-natal de Síndrome de Angelman. Estes exames incluem: análise citogenética de deleção através da retirada de células das vilosidades coriônicas ou do líquido amniótico (amniocentese) (FRIDMAN e KOIFFMANN, 2000).

EXAMES LABORATORIAIS

Os exames genéticos são de suma importância para diagnosticar as síndromes e muitos testes laboratoriais são necessários para confirmar diagnóstico e promover um bom aconselhamento genético. A análise do cariótipo é feita através de técnicas tradicionais e de citogenética molecular, tais com FISH (*Fluorescent In Situ Hybridization*), PCR (*Polymerase Chain Reaction*, para detecção de dissomia uniparental) (LOSSIE *et al.*, 2001; GLENN *et al.*, 1996).

Em cerca de 80% dos pacientes, o teste de DNA, denominado "Padrão de Metilação", confirma a suspeita diagnóstica. Em 20% dos pacientes são necessários novos testes de DNA na procura de

alterações genéticas que possam estar presentes no gene ou genes causador da SA. Análise cromossômica de alta resolução também é freqüentemente usada para diagnosticar a SA (AMERICAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS, 1996).

Novas tecnologias para detecção de doenças genéticas como a Hibridização Genômica Comparativa Baseada em Microarranjos de DNA (arranjos CGH) possibilitaram o mapeamento e a identificação de diversas mutações que alteram o número de cópias de um determinado segmento gênico, possibilitando a correlação entre o fenótipo da doença e a alteração do número de cópias do gene (VISSERS *et al.*, 2005). Esta técnica possibilitou a clonagem de genes envolvidos em diversas doenças genéticas, como a Síndrome de Smith – Magenis e a Síndrome de Angelman (SLAGER *et al.*, 2003; KISHINO *et al.*, 1997) e a identificação de diversos genes cuja expressão se apresenta alterada nos indivíduos SA afetados Classe I, como *NIPA-1* (codifica para um transportador ou receptor em neurônios cerebrais), *NIPA-2*, *CYFIP1* 9 atua na manutenção da estrutura da célula neuronal) e *GCP5* (SAHOO *et al.*, 2006).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL (DD)

O conhecimento da SA é muito importante para os profissionais da Saúde Mental Infantil, pelo grande número de patologias que concorrem na lista de DD. A presença precoce do diagnóstico provavelmente influirá positivamente no prognóstico do paciente através da instituição do tratamento mais apropriado. Paralisia Cerebral (PC), Retardo Mental Profundo (RM) de etiologia desconhecida, Síndrome do Autismo Infantil (SAI) e Síndrome de Rett (SR), ocupam o cenário principal do DD da AS (AMERICAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS, 1996).

Síndrome de Angelman e Paralisia Cerebral: o DD deve-se ao fato da presença de sinais comuns como o retardo neuropsicomotor, comumente grave, microcefalia, ausência ou fala gravemente comprometida, "aspecto" sugestivo de retardo mental, ataxia,

estrabismo, epilepsia e outros sinais neurológicos de dano cerebral. Uma situação em que se deve sempre estar atento, para se ter hipótese de SA é, quando o quadro clínico sugere Paralisia Cerebral, mas o APGAR não foi baixo. Deve-se lembrar que pode ocorrer concomitância de sofrimento fetal e, portanto, clínica de paralisia cerebral com a SA (CAMARGO *et al.*, 2006).

Síndrome de Angelman e Retardo Mental Profundo de etiologia desconhecida: os portadores de SA são diferenciados pelo melhor nível de linguagem compreensiva, por apresentarem sinais de dano neurológico e evidentes dimorfismos (alterações do padrão normal do corpo) como microcefalia, braquicefalia, prognatismo, risos sem motivo aparente, baixa estatura, sintomas autísticos e ausência de padrão de retardo mental familiar (CAMARGO *et al.*, 2006).

Síndrome de Angelman e Síndrome do Autismo Infantil (SAI): o distúrbio no contato interpessoal, a hipercinesia, os graves distúrbios de fala, a defensividade tátil, episódios de auto-agressividade, insatisfação em serem carregados, quando bebês, são sintomas comuns entre estas duas entidades nosológicas. Porém, na Síndrome de Angelman, o sintoma autismo, quando presente, é comumente de grau leve a moderado. Não é comum a "mesmice" que vários portadores de SAI possuem, mas pode estar presente. Há o olhar, mas sem fixação no interlocutor. Quando se machuca, chora e busca proteção ou carinho. Apresentam as risadas sem motivo desde pequenos, sendo que, às vezes, apresentam somente esgares de riso. Menor dificuldade de alimentação com sólidos. Desenvolvem bastante a capacidade de comunicação compreensiva.

Uma característica que chama a atenção é os distúrbios na relação interpessoal (autismo) e o grave distúrbio da fala, comum nas duas entidades. O transtorno de fala é o que tem direcionado os médicos para o significativo número de diagnósticos de SA que se tem feito. A prática de rastrear citogeneticamente os autistas com ausência de fala, dismórficos ou não tem mostrado maior frequência de deleção deste segmento do cromossomo 15, que outras patologias, usualmente publicadas como associadas com o Autismo Infantil, como por exemplo, a Síndrome do X-Frágil (AMERICAN JOURNAL OF

HUMAN GENETICS, 1996).

Síndrome de Angelman e Síndrome de Rett (SR): Outro DD difícil clinicamente é o de SA e S. Rett (Estágio III entre dois e 10 anos), tratando-se exclusivamente de meninas. A experiência clínica tem obtido relatos de parada do desenvolvimento também em portadores de SA. Em tais casos, embora não sejam mudanças espetaculares, como ocorre na SR clássica, há perda de uso de fonemas, ocorrência de um maior isolamento e hipercinesia. Em ambas patologias, as crianças crescem pouco, embora tenham nascido com tamanho adequado, não falam, apresentam sintomas autísticos, hipercinesia, bruxismo (ação de ranger os dentes durante o sono), ataxia e epilepsia.

A estereotipia de mãos, principalmente a forma de bater palmas muitas vezes dá a impressão de se estar diante de uma portadora de SR, tão grande é a semelhança. Até a microcefalia pode ser adquirida nos dois quadros. O "olhar" de busca de comunicação e, às vezes, de sofrimento que as portadoras de SR possuem não se vê nas meninas com SA. Outra questão que se tem presenciado é o prognóstico relativamente favorável que os portadores de SA apresentam neste rol de diagnósticos diferenciais (CAMARGO *et al.*, 2006).

TRATAMENTO

A Síndrome de Angelman não possui um tratamento específico. O tratamento da criança com SA inicia-se com um trabalho junto aos pais, de esclarecimento quanto a aspectos objetivos da síndrome, assim como aspectos psicodinâmicos do casal e da família (NUSSBAUM *et al.*, 2002).

Até estarem prontos para permitirem o tratamento do(a) filho(a), os pais e a família – os profissionais de saúde bem sabem – passam, inevitavelmente, por várias fases, a saber: frustração, desespero, revolta e aceitação. Todos que trabalham com crianças sabem que, indubitavelmente, o tratamento delas passa pelos pais. Uma orientação cuidadosa e contínua coloca-os diante de parâmetros

objetivos e pode deixá-los mais seguros e com menos sentimento de culpa. Os sintomas-alvo mais importantes dependem da idade da criança (CAMARGO *et al.*, 2006).

A terapia deve procurar trabalhar em conjunto tanto os problemas físicos quanto os neurológicos da doença, sendo necessária uma educação especial devido a sua condição cognitiva e comportamental. Relatos de pais informam que tratamento com massagens e aromaterapia poderiam melhorar o quadro de hiperatividade e a concentração. O mais importante é que seus sentidos sejam continuamente estimulados para que não haja perda dos mesmos (CLAYTON-SMITH e LAAN, 2003). No caso de surtos epiléticos, um neurologista infantil deve indicar o melhor tratamento do referido caso, apesar de o mesmo não ser simples (LAAN *et al.*, 1996; CLAYTON-SMITH e LAAN, 2003).

O déficit de atenção é tratado com medicação. No entanto, quando a criança é muito pequena, o uso de medicamentos é restrito (FRIDMAN e KOIFFMANN, 2000). O uso de Cloridrato de Ciproheptadine acalma, aumenta a atenção voluntária, propicia um sono noturno mais prolongado e melhora o apetite. O uso de neurolépticos, nos portadores de AS, têm sua indicação restrita pela propensão a impregnação e ao fato de que esta medicação, sabidamente, diminui a capacidade cognitiva do usuário e o limiar epileptogênico.

As crises hipercinéticas respondem a Clorpromazina, que deve ser administrada com cuidado. Também a Propericiazina pode ser usada com este objetivo. Em alguns casos, a Tioridazida traz benefícios importantes. Quanto aos sintomas autísticos, tem-se obtido bons resultados na administração de Cloridrato de Piridoxina (vitamina B6) em doses altas, porém, sem atingir as doses preconizadas para seu uso em SAI. Com a vitamina B6, obtêm-se uma franca melhora da atenção voluntária, da utilização da vontade própria, da comunicação compreensiva e, conseqüentemente, da memória (CAMARGO *et al.*, 2006).

ACONSELHAMENTO GENÉTICO

Conhecer a etiologia correta da Síndrome de Angelman é um fator fundamental para se ter um bom aconselhamento genético. Se a etiologia da síndrome for identificada como uma dissomia uniparental paterna, o risco dos pais virem a ter outras crianças afetadas é muito baixo, 1%. Nos demais casos, o risco do casal vir a ter outras crianças com a síndrome pode ser bem maior, chegando a 50%, devendo ser calculado para a família (FRIDMAN *et al.*, 2002).

ABSTRACT

Angelman syndrome is a disturb where the child has several learning difficulties, ataxia, smiles. It results from the deletion of maternal chromosome 15q11-q13. The segment 15q11-q13 has much importance because several structural rearrangements have been described in this region, causing different phenotypes such as Prader-Willi Syndrome (PWS) and Angelman Syndrome (AS), the first human genetic diseases related with differential expression of alleles (genomic *imprinting*). The clinical diagnosis occurs in infancy, when the characteristics of this syndrome are evidenced. However, laboratory tests are available, such as FISH, PCR (to detect UPD - uniparental disomy) and methylation analysis. Genetic counselling has a great importance, because the families must be cleared about this disease.

Keywords: Angelman Syndrome. Imprinting. Prader-Willi. Happy Puppet.

REFERÊNCIAS

AMERICAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS. Diagnostic Testing for Prader-Willi and Angelman Syndromes: Report of the ASHG/ACMG Test and Technology Transfer Committee. 1996.

ANDERSEN, W.H. *et al.* Levels of cognitive and linguistic development in Angelman syndrome: a study of 20 children. **Logoped Phoniatr Vocol.**, v. 26, p. 2-9, 2001.

ANGELMAN, H. "Puppet children". A report of three cases. **Dev. Méd. Child Neurol.**, v. 7, p. 681-8. 1965.

CAMARGO JR., S. *et al.* **Síndrome de Angelman.** Disponível em: <http://www.sindrome.html>. Acessado em 15/04/2006.

CLAYTON-SMITH, J. Clinical research on Angelman syndrome in the United Kingdom: observations on 82 affected individuals. **Am. J. Med. Genet.**, v. 46, p. 12-15, 1993.

CLAYTON-SMITH, J.; LAAN, L. Angelman syndrome: a review of the clinical and genetic aspects. **J. Med. Genet.**, v. 40, p. 87, 2003.

FREEMAN, J. L. *et al.* Copy number variation: New insights in genome diversity. **Genome Res.**, v. 16, n. 949-961, 2006.

FRIDMAN, C.; KOIFFMANN, C. Genomic imprinting: genetic mechanisms and phenotypic consequences in Prader-Willi and Angelman syndromes. **Genet. Mol. Biol.**, v. 23, n. 4, p. 715-724, 2000.

FRIDMAN, C. *et al.* Phenotypic and behavioral variability within Angelman Syndrome group with UPD. **Genet. Mol. Biol.**, v. 25, n. 2, p. 127-130, 2002.

GLENN, C.C. *et al.* Gene structure, DNA methylation, and imprinted expression of the human SNRPN gene. **Am. J. Hum. Genet.**, v. 58, p. 335-46, 1996.

JOLLEFF, N.; RYAN, M. M. Communication development in Angelman's syndrome. **Arch. Dis. Child.**, v. 69, p. 148-50, 1993.

JONES, K. L. **Padrões reconhecíveis de malformações congênitas.** 5. ed. Barueri-SP: Ed. Manole LTDA., 1998.

KISHINO, T. *et al.* UBE3A/E6-AP mutations cause Angelman syndrome. **Nat. Genet.**, v. 15, p. 70-73, 1997.

LAAN, L. A. *et al.* Angelman syndrome in adulthood. **Am J Med Genet.**, v. 66, p. 356-60, 1996.

LOSSIE, A.C. *et al.* Distinct phenotypes distinguish the molecular classes of Angelman syndrome. **J. Med. Genet.**, v. 38, p. 834-845, 2001.

MAHER, E. R. Imprinting and assisted reproductive technology. **Hum. Mol.**

- Genet.**, v. 14, p. R133-R138, 2005.
- MINASSIAN, B. A. *et al.* Angelman syndrome: correlations between epilepsy phenotypes and genotypes. **Ann. Neurol.**, v. 43, p. 485-93, 1998.
- NUSSBAUM, R. L. *et al.* **Genética Médica**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2002.
- NICHOLLS, R. D. Recombination model for generation of a submicroscopic deletion in familial Angelman syndrome. **Hum. Mol. Genet.**, v. 3, p. 9-11, 1994.
- SAHOO, T. *et al.* Microarray based comparative genomic hybridization testing in deletion bearing patients with Angelman syndrome: genotype-phenotype correlations. **J. Méd. Genet.**, v. 43, n. 6, p. 512-516, 2006.
- SÍNDROME DE ANGELMAN**. Disponível em: <<http://www.deficienteeficiente.com.br>> Acesso em: 15 abr. 2006.
- SLAGER, R. E. *et al.* Mutations in RAI1 associated with Smith–Magenis syndrome. **Nat. Genet.**, v. 33, p. 466-468, 2003.
- SWALES, A. K. E.; SPEARS N. Genomic imprinting and reproduction. **Reproduction**, v. 130, p. 389-399, 2005.
- VARELA, M.C. *et al.* Diagnosis of patients with Prader-Willi and Angelman Syndrome: The importance of an overall investigation. **Genet. Mol. Biol.**, v. 25, n. 1, p. 07-12, 2002.
- VISSERS, L. E. L. M. *et al.* Identification of disease genes by whole genome CGH arrays. **Hum. Mol. Genet.**, v. 14, p. R215-R223, 2005.
- WILLIAMS, C. A. *et al.* Angelman syndrome: consensus for diagnostic criteria. Angelman Syndrome Foundation. **Am. J. Med. Genet.**, v. 56, p. 237-8, 1995.
- ZHDANOVA, I.V. *et al.* Effects of a low dose of melatonin on sleep in children with Angelman syndrome. **J. Pediatr. Endocrinol. Metab.**, v. 12, p. 57-67, 1999.

