

SÍNDROME DE ANGELMAN E O SURGIMENTO DE SINTOMAS EM CRIANÇAS, UMA REVISÃO DE BIBLIOGRAFIA

Maria Angélica Santos Teixeira¹
Pedro Aquino Reis de Castro Vitorino²
Luiza Valadares e Pereira³
Michel Barros Faria⁴
mariaangelica76.mas@gmail.com

ÁREA DE CONHECIMENTO: Ciências da Saúde

RESUMO

A Síndrome de Angelman (SA) é dita como uma doença genética, acometendo-se principalmente o sistema nervoso, que por sua vez possui características específicas, como retardo no desenvolvimento ou deficiência intelectual, comprometimento da fala, ataxia da marcha, tremores, espasmos e possíveis crises epilépticas, podendo ser diagnosticada a partir do primeiro ano de vida. O objetivo do presente estudo é identificar a relação existente entre as crianças e os sintomas, além de direcionar um panorama entre a mesma e os efeitos acometidos por ela. Foi realizado um estudo descritivo, por meio de um levantamento bibliográfico em citações e artigos, através da base de dados do Google Acadêmico e SciELO, entre os anos de 2018 e 2022. Determina-se que a SA é advinda de uma perda genética do cromossomo 15, herdado da mãe, e as manifestações clínicas variam mediante cada quadro. Por fim, conclui-se que é necessário alavancar estudos a respeito da temática, para que possa-se ocorrer disseminação concreta das informações.

PALAVRAS-CHAVE: Predisposição genética para a doença; Síndrome de Angelman; Surgimento de sintomas; Criança.

INTRODUÇÃO

Compreende-se por Síndrome de Angelman (SA), uma doença genética que acomete principalmente o sistema nervoso. Foi relatada pela primeira vez em 1965

¹ Acadêmica do 4º período de Medicina do Centro Universitário Univértix - Matipó/MG

² Acadêmico do 4º período de Medicina do Centro Universitário Univértix - Matipó/MG

³ Acadêmica do 4º período de Medicina do Centro Universitário Univértix - Matipó/MG

⁴ Graduado em Ciências Biológicas. Mestre em Biologia Animal UFV. Doutor em Genética UFRJ. Pós Doutor em Biodiversidade e Saúde FIOCRUZ-RJ. Professor do curso de Medicina da Univértix Centro Universitário Matipó.

por Harry Angelman, neurologista britânico e está associada com deleções maternas do cromossomo 15q11-q13, o qual resulta na não expressão do gene da proteína ubiquitina ligase E3A (UBE3A). A SA é caracterizada por retardo no desenvolvimento ou deficiência intelectual, comprometimento da fala, ataxia da marcha, tremores, espasmos e possíveis crises epiléticas (CERDEIRA, 2020).

Em aditamento, uma característica diferencial da Síndrome de Angelman é a aparente felicidade contínua, provocada pela expressão alegre, pelos risos prolongados, movimentos bobos e excitação. Vale ressaltar também que o diagnóstico da SA pode ser feito a partir do primeiro ano de vida, sendo assim, os profissionais, como pediatras, generalistas e neurologistas, levam em conta o desenvolvimento motor, da fala, da marcha e dos relatos atípicos (TEODORO *et al.*, 2019).

É importante compreender que a Síndrome de Angelman não tem cura, sendo o tratamento essencialmente sintomático. Dessa forma, quanto mais cedo chegar ao diagnóstico, maior a atenção e a qualidade de vida das pessoas acometidas, em especial, as crianças, possibilitando, assim, o processo de inclusão e aprendizagem infantil. Desta maneira, é imprescindível atentar-se ao surgimento dos sintomas nas crianças, para que o tratamento desses sinais seja feito com maior precisão e chance de obtenção de resultados positivos. Lembra-se, portanto, que os sintomas da Síndrome de Angelman podem ser percebidos pelos pais, logo no primeiro ano de vida do bebê e incluem convulsões frequentes, microcefalia, atraso mental grave, desatenção e hiperatividade, baba frequente, dificuldade para sentar, caminhar, andar e engatinhar, episódios de risos são frequentes distúrbios de sono e incapacidade de coordenação dos movimentos (CERDEIRA, 2020).

Tem-se como questão norteadora: “Qual a relação existente entre o surgimento de sintomas e as crianças?”. Logo, o objetivo é analisar, perante a

literatura, a relação entre o surgimento dos sintomas da Síndrome de Angelman nas crianças e traçar um panorama entre essa síndrome e os efeitos acometidos por ela.

Estudos como este são relevantes, pois visam identificar possíveis melhores ou piores resultados de tratamento de acordo com o tempo de surgimento, identificação e tratamento dos sintomas associados à Síndrome de Angelman.

METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa qualitativa, do tipo descritiva, sendo a técnica revisão bibliográfica, que segundo Creswell e Creswell (2021), é mediada por fontes de trabalhos acadêmicos já publicados, sendo temas que já foram estudados, caracterizada como fonte secundária.

De tal modo, utilizou-se a revisão de literatura, realizada por meio de uma busca eletrônica em base de pesquisa: Google Acadêmico e Scientific Electronic Library Online (SciELO). A seleção das bases decorre de o Google Acadêmico ser considerado como uma fonte de pesquisa virtual, de livre acesso as literaturas acadêmicas, dentre de uma variedade de disciplinas e fontes, de forma gratuita. Já a escolha so SciELO, por ser uma base de pesquisa que congrega dados de diferentes regiões da América Latina de forma digital e com livre acesso.

A busca pelas produções científicas foi realizada nas bases de pesquisa, com os Descritores em Ciências da Saúde (DeSC), “Predisposição genética para a doença”; “Síndrome de Angelman”; “Surgimento de sintomas” e “Crianças”., combinados pelo operador booleano “and”, entre os anos de 2018 e 2022. Os critérios para seleção de artigos foram englobados e relacionados ao período selecionado, língua portuguesa, está disponível na íntegra e de forma gratuita. E como critérios de exclusão, foram descartados materiais que apresentavam a metodologia relato de experiência, com duplicidade e em outra língua sem ser a selecionada.

Os dados foram pesquisados entre o período de março, abril e maio de 2022, com auxílio dos descritores. Foram encontrados na base de dados supracitados, 15 artigos para leitura completa, sendo excluídos 10 artigos e selecionados 5, referencialmente.

RESULTADO E DISCUSSÕES

A Síndrome de Angelman é caracterizada pela perda genética no cromossomo número 15 (dos 44 cromossomos autossômicos), herdado da mãe, na porção 15q11-q13. Isso acontece por 3 motivos genéticos: deleção, erros de impressão, dissomia uniparental paterna (DUP) e mutações pequenas (CERDEIRA, 2020).

Na primeira causa, a mais comum, acometida em 70% dos indivíduos com Angelman, ocorre a perda de parte do cromossomo 15 materno. Já na segunda, que acomete 3 a 5% dos casos, advém em uma deformação no mecanismo de imprinting da porção 15q11-q13 (CERDEIRA, 2020).

É válido destacar que o imprinting é o processo genômico que induz a expressão gênica. Nesse caso, se há um defeito nesta prática, é provável que resulte em um padrão genético atípico. Já o caso da DUP, que provoca cerca de 2 a 3% dos casos de Síndrome de Angelman, acontece quando não existe o cromossomo 15 materno, apenas o paterno. Por último, as mutações pequenas, responsáveis por 5 a 10%, ocorrem quando há um erro no código genético do gene ao qual a porção 15q11-q13 pertence (CERDEIRA, 2020).

Mediante o exposto, as manifestações clínicas variam de acordo com a etiologia da SA. Nos casos de DUP, as características físicas são brandas, são menos suscetíveis a apresentar, por exemplo, microcefalia ou convulsões. Já nos episódios de mutações, podem apresentar boa capacidade motora e cognitiva, mas também convulsões e microcefalia (CERDEIRA, 2020).

Os portadores acometidos pelo erro no imprinting possuem a obesidade como uma característica chave, mas apresentam um desenvolvimento neurológico melhor. Os mais afetados são os afetados pela deleção. Entretanto, cerca de 15% das pessoas portadoras da SA não possuem essas etiologias genéticas citadas, mas são diagnosticadas de forma clínica, perante os sintomas físicos aparentes da SA (CERDEIRA, 2020).

Não se sabe exatamente a prevalência dessa síndrome. Entretanto, estima-se que 1/12000 a 20.000 nascidos vivos. Isso acontece devido à falta de informações técnicas sobre a doença e à complexidade do diagnóstico, que envolve processos genéticos, neurológicos e clínicos. Outro fator que dificulta o diagnóstico é o fato de que, na SA, as manifestações clínicas só aparecem após o primeiro ano de vida da criança (TEODORO *et al.*, 2019).

Ao tratar sobre as manifestações clínicas, o surgimento dos sintomas em crianças ocorre, geralmente, entre 3 a 4 anos de idade, os quais podem ser segregados em manifestações físicas, neurológicas e comportamentais. Entretanto, nem todas as características são visíveis em todos os casos e nem nos primeiros anos. Entre os sinais físicos mais comumente observados estão a microcefalia, baixa estatura, estrabismo, separação entre os dentes, achatamento occipital e sindactília (união entre alguns dedos das mãos) (CERDEIRA, 2020).

Como já citado antes, os sintomas variam de acordo com a etiologia genética acometida pela criança. Exemplificando, tem-se que uma das características que os portadores de SA podem apresentar é o albinismo e a pigmentação clara dos olhos e cabelos. Isso acontece uma vez que o gene que produz o pigmento se localiza próximo ao gene perdido na Síndrome de Angelman (SANTOS, 2020).

Dessa forma, em algumas etiologias, o gene codificante do pigmento pode não aparecer ou se expressar. Entretanto, na DUP e nas mutações pequenas, isso não ocorre, uma vez que a perda do gene que induz o pigmento não é perdido.

Outros exemplos sobre como as manifestações clínicas se divergem de acordo com a causa da SA são a dificuldade com a alimentação nos casos de deleção e os portadores serem mais altos e mais pesados nos casos de DUP, erro de imprinting e pequenas mutações (SANTOS, 2020).

Outrossim, nas manifestações de cunho neurológico, observa-se casos de acometimento comum, envolvendo a epilepsia. Cerca de 85% dos afetados relatam crises epiléticas. Essa característica acontece em graus variáveis, como parciais ou generalizados, e diferem no tempo de iniciação dependendo da sua etiologia. Na deleção, as epilepsias se iniciam em crianças com menos de 2 anos, e nas demais, a partir do terceiro ano de vida (MARTINS, 2020).

Ademais, pode-se citar outro sinal neurológico decorrente da SA, que é a perturbação do sono. Essa manifestação pode ocorrer de formas distintas, como a redução do sono noturno, sonolência diurna, movimentos anormais durante o sono, despertares frequentes e definitivos, bruxismo e dificuldade em adormecer. As apresentações mais graves destes distúrbios de sono ocorrem nos seis primeiros anos de vida da criança portadora da SA, mas podem percorrer por toda a vida do afetado (MARTINS, 2020).

Já em relação às manifestações comportamentais, é corriqueiro ressaltar o fator marcante da SA, que a caracteriza em relação à aparência, que é o riso fácil e a aparência feliz das crianças. Além disso, as crianças afetadas pela síndrome costumam ser ansiosas, inquietas, hiperativas, agressivas, com baixa sensibilidade à dor (DA SILVA VALE, 2022).

O contato com outras crianças é dificultado uma vez que os portadores da SA não sabem ministrar a força e acabam agindo de forma excessiva mediante contato físico, como abraços fortes, puxões de cabelo e mordidas. Por isso, tem-se a necessidade da divulgação e disseminação acerca dessa síndrome, além da

inclusão dessas crianças em ambientes escolares para que ocorra a adaptação e aprendizagem em todas as vertentes (DA SILVA VALE, 2022).

Geralmente, crianças afetadas pela SA necessitam do auxílio de um adulto em todas as fases da vida. Em momentos como esse, é importante o apoio de toda a família, que deve adaptar sua vida, buscando ajuda de várias formas. É necessário ter conhecimento sobre a SA, acesso a auxílios de saúde e de estrutura e aceitação daqueles familiares. O tratamento da síndrome de Angelman consiste uma combinação de medicamentos e terapias, como a terapia de comunicação (auxilia no desenvolvimento da fala e linguagem), a hidroterapia (além de relaxar, ajuda na hiperatividade, déficit de atenção e problemas relacionados ao sono), a musicoterapia (ajuda a diminuir a ansiedade, o déficit de atenção e a hiperatividade), a terapia ocupacional (promove a autonomia dos portadores dentro de suas limitações) e a hipoterapia (utilização de cavalos para fins de melhora motora e equilíbrio) (SANTOS, 2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Mediante o estudo de revisão bibliográfica feito, chega-se à conclusão que a Síndrome de Angelman é uma doença genética, acometendo principalmente o sistema nervoso, sendo ainda uma questão caracterizada por retardo no desenvolvimento ou deficiência intelectual, comprometimento da fala, ataxia da marcha, tremores, espasmos e possíveis crises epiléticas. Entretanto, vê-se que há uma relação presente entre o surgimento de sintomas ainda quando criança, fato que beneficia o tratamento.

Dessa forma, mediante o supracitado, infere-se que a SA necessita de complexos mecanismos de diagnóstico, seja ele baseado em testes genéticos ou simplesmente clínicos.

Sendo assim, torna-se evidente o quão necessário é o entendimento do assunto por parte médica, pois a SA suplica por apoio não só ao paciente, mastambém, à família, já que estes são precursores do desenvolvimento sem sucesso da criança. Consegue-se então, através da literatura, já apresentada, traçar um panorama entre a síndrome e os efeitos, além dos possíveis resultados.

Além disso, devido à relevância dos sinais e sintomas apresentados, observa-se que a SA requer tratamento de apoio ao portador, inclusão na sociedade e ajuda aos familiares, já que dificultam drasticamente o desenvolvimento da criança. Por último, ressalta-se que mais estudos devem ser realizados perante a escassez das evidências etiológicas e epidemiológicas.

Outrossim, cabe ressaltar que levar essas informações à eles, é atribuição de uma equipe multidisciplinar, destacando o papel do médico, pois a partir do momento em que houver um trabalho em coletivo em prol da mesma causa, com disseminação de informações, do que deverá ser feito após diagnóstico, tornando-se o assunto mais leve para ser abordado, visto a tamanha dificuldade encontrada com as manifestações apresentadas.

Ademais, ao finalizar o presente estudo, pôde-se constatar que é imprescindível alavancar ações sobre a temática discutida, e, ainda é extremamente lacônico o número de publicações, projetos e programas de apoio a respeito, contemplando assim, uma melhora significativa no padrão encontrado.

REFERÊNCIAS

CERDEIRA, Augusto Martins. **A promoção da interação social num aluno com síndrome de Angelman, através do treino de pares.** 2020. Tese de Doutorado.

CRESWELL, John Ward; CRESWELL, John David. Projeto de pesquisa: métodos qualitativo, quantitativo e misto. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2021.

DA SILVA VALE, Gardielly Jordânia *et al.* **O processo de inclusão e aprendizagem da criança com Síndrome de Angelman.** 2022.

MARTINS, Rita *et al.* Encefalopatias Epilépticas Infantis: O Novo Paradigma do Diagnóstico Genético. **Acta Médica Portuguesa**, 2020.

SANTOS, Soraia Vanessa da Silva. **Crianças com doenças raras: impacto na família.** 2018. Trabalho de Conclusão de Curso. [sn].

TEODORO, Ana Teresa Hernandez *et al.* **Linguagem, neurodesenvolvimento e comportamento na Síndrome de Angelman:** relato de caso. In: CoDAS. Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia, 2019.