

**FACULDADE DE
MEDICINA DENTÁRIA
UNIVERSIDADE DO PORTO**

**SÍNDROME DE ANGELMAN – A INTERVENÇÃO MÉDICO-
DENTÁRIA**

VERA HENRIQUES VELUDO MOUTINHO

PORTO

2017

**FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA DA UNIVERSIDADE
DO PORTO**

Ano Letivo 2016/2017

Artigo de Revisão Médico-Dentário

Área científica: Genética Orofacial

**SÍNDROME DE ANGELMAN – A INTERVENÇÃO
MÉDICO-DENTÁRIA**

Estudante

Nome Completo: Vera Henriques Veludo Moutinho

Número de Estudante: 201305423

Contacto Telefónico: 914191461

Contacto Eletrónico: up201305423@fmd.up.pt

Orientadora

Nome Completo: Paula Cristina dos Santos Vaz Fernandes

Grau Académico: Doutor

Título Profissional: Professor Auxiliar da Faculdade de Medicina Dentária da
Universidade do Porto

Instituições a que está vinculado profissionalmente: FMDUP

Coorientadora

Nome Completo: Inês Sansonetty Gonçalves Côrte-Real

Grau Académico: Doutor

Título Profissional: Professora Auxiliar Convidada da Faculdade de Medicina Dentária
da Universidade do Porto

Instituições a que está vinculado profissionalmente: FMDUP

RESUMO

A Síndrome de Angelman (AS) é uma doença genética com alterações do desenvolvimento neurológico, cuja base etiológica assenta em mecanismos genéticos complexos e variados, envolvendo o cromossoma 15, na região 15q11-13.

Na maioria dos pacientes ocorre uma falha na função do gene *UBE3A*, na região 15q12-q13, regulado por um fenómeno biológico peculiar designado por *imprinting* genómico.

O diagnóstico é fundamentado nas características clínicas, gerais e orofaciais, dos pacientes e comprovado por testes laboratoriais, desde testes citogenéticos, testes moleculares e análises sequenciais do gene *UBE3A*. Dado que existem várias características clinicamente semelhantes entre esta Síndrome e outras patologias genéticas, deve-se sempre proceder ao diagnóstico diferencial com outras síndromes.

Neste contexto, o conhecimento desta síndrome, desde a componente genética ao enquadramento clínico, torna-se de extrema importância para que o médico dentista possa ter um papel ativo, nas fases distintas de diagnóstico, de prevenção e de intervenção clínica, no sentido de promover uma abordagem mais individualizada, integrada numa equipa multidisciplinar, e, consequentemente, uma melhor qualidade de vida destes pacientes.

PALAVRAS-CHAVE

Síndrome de Angelman; tratamento dentário; medicina dentária; características faciais.

ABSTRACT

Angelman syndrome (AS) is a genetic disease characterized by a neurological development, which results in a number of complex and varied genetic mechanisms, all of those involving the 15 chromosome, in the 15q11-13 portion.

Most patients fail in the function of the *UBE3A* gene, in the 15q12-q13 region, whose expression is regulated by a peculiar biological phenomenon named genomic imprinting.

The diagnosis is based on the clinical characteristics, general and orofacial, and supported by laboratory, cytogenetic and molecular tests, and sequential analyzes of the *UBE3A* gene. Given that there are several similar clinical characteristics between this Syndrome and other genetic pathologies, it is always necessary to carry out the differential diagnosis with other syndromes.

In this context, the knowledge of this syndrome, from the genetic component, to the clinical part, becomes of extreme importance for that the dentist can have an active role, from the diagnostic phase, to prevention and clinical intervention, towards the promotion of an more individualized approach, integrated on a multidisciplinary team, and, consequently, a better quality of life of these patients.

KEY-WORDS

Angelman Syndrome; dental treatment, dentistry, facial features.

AGRADECIMENTOS

À minha família, pelo amor, apoio, paciência, compreensão que demonstram todos os dias. Obrigada por me deixarem enveredar neste novo curso, por acreditarem em mim, por me motivarem e mostrarem, através do exemplo, o verdadeiro significado de família e união.

À minha mãe, que é a pessoa mais bonita, inteligente, confiante e forte que conheço. Que um dia me possa tornar metade da mulher que és!

Ao meu pai pelo apoio incondicional, por ser o maior exemplo de que o trabalho árduo e a paixão pela área profissional só podem trazer bons resultados!

À minha irmã, com quem tenho uma ligação única e que foge à compreensão da maior parte das pessoas, mas é o que também a torna tão especial!

À minha Orientadora, Prof.^a Doutora Paula Vaz, e à minha Coorientadora, Prof.^a Doutora Inês Sansonetty Gonçalves Côrte-Real, agradeço todo o apoio durante a orientação da minha tese, pela paciência demonstrada e ajuda na sua elaboração, pela exigência, mas também pela extrema simpatia.

À minha binómia de faculdade, Ana Sofia Pedrosa, que me acompanhou numa das melhores aventuras da minha vida e que se tornou numa amiga e grande companheira de trabalho. Sinto que pudemos crescer e aprender as duas, sem reversas, sem medos de cometer erros e de questionar o que nos rodeava, e, por me apoiar nos meus melhores e piores momentos.

Aos meus amigos, pelas palavras de motivação durante as horas de desânimo, pelos abraços fortes e mimos, por me fazerem acreditar em mim.

Um sincero obrigado a todos.

ÍNDICE

ABSTRACT	2
1. INTRODUÇÃO	6
2. MATERIAIS E MÉTODOS	8
3. DESENVOLVIMENTO.....	11
3.1. DEFINIÇÃO DA SÍNDROME DE ANGELMAN	11
3.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS GERAIS E OROFACIAIS	11
3.3. BASE GENÉTICA DA SÍNDROME DE ANGELMAN	12
- CLASSE I: DELEÇÕES PONTUAIS EM 15Q11-13 DE ORIGEM MATERNA.....	14
- CLASSE II: DISSONIA UNIPARENTAL	15
- CLASSE III: MUTAÇÕES NO CENTRO DE <i>IMPRINTING</i> (IC)	16
- CLASSE IV: MUTAÇÕES NO GENE <i>UBE3A</i>	16
3.4. HEREDITARIEDADE	17
3.5 - CORRELAÇÕES GENÓTIPO/FENÓTIPO	18
3.6. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO	20
3.7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	21
3.8. INTERVENÇÕES MÉDICO-DENTÁRIAS	22
CONCLUSÃO.....	25
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27
ANEXOS	29

LISTA DE ABREVIATURAS

AS- Síndrome de Angelman.

DNA – ácido desoxirribonucleico

EEG – Eletroencefalograma.

FISH - Hibridização *in situ* por fluorescência.

IC - Centro de *imprinting*.

UBE3A - Gene E3A proteína ubiquitina-ligase.

1. INTRODUÇÃO

O Projeto do Genoma Humano, finalizado em 2003, embora represente uma das evoluções marcantes na área da genética médica não permitiu colmatar várias das questões que se presumiam compreendidas com o término desta iniciativa. Concretamente, o estabelecimento causal entre genes específicos e doenças complexas continua a mostrar-se um desafio o que, consequentemente, determinou a necessidade de realização de mais pesquisas focadas no envolvimento da variação da expressão génica e em que medida esta influencia o desenvolvimento de múltiplas doenças (1).

A Síndrome de Angelman (AS) é um distúrbio neurológico que constitui um exemplo das condições patológicas referidas, encontrando-se associado a um conjunto de alterações genéticas que envolvem o cromossoma 15, mais especificamente a região 15q11-13 (2). A sua prevalência varia entre 1: 10.000 e 1: 20.000 indivíduos/ 1: 40.000, dependendo dos autores (3-5).

Esta condição hereditária foi primeiramente descrita pelo pediatra Dr. Harry Angelman, em 1965, após análise de um grupo de crianças com alterações na marcha, movimentos espasmódicos, alterações faciais dismórficas subtis e riso facilmente provocado e involuntário (6, 7). O Dr. Angelman comparou o quadro clínico descrito com o de uma marionete tendo, por isso, aplicado o termo médico de “Happy Puppet Syndrome” para descrever esta condição patológica, o qual foi posteriormente substituído para Síndrome de Angelman (6, 8).

Atualmente as alterações genéticas subjacentes a esta síndrome podem-se dividir em quatro categorias: deleções pontuais maternas em 15q11-13, dissomia uniparental, defeitos no centro de *imprinting* e mutações pontuais no gene *UBE3A* (6). Uma minoria dos casos pode apresentar, ainda, um mecanismo genético não identificado, sendo o diagnóstico puramente clínico (9, 10).

Os pacientes portadores desta síndrome, categorizada também como uma doença no espectro do autismo, apresentam um conjunto de características clínicas gerais típicas, tais como episódios de riso prolongados, atraso mental e no desenvolvimento psicomotor, crises epiléticas, alterações na mobilidade e na coordenação por atrofia muscular periférica, malformações ósseas craniofaciais, entre outras (10-12). Das manifestações orofaciais destacam-se a presença de interposição lingual, diastemas, alterações na sucção / deglutição associados a uma salivação excessiva, prognatismo mandibular, macrostomia e hábitos mastigatórios excessivos (11).

Neste contexto, o conhecimento desta síndrome por parte do médico dentista torna-se de especial relevância por apresentar um papel fundamental na prática clínica, desde uma fase de

diagnóstico precoce, em que se incluem abordagens preventivas, a fases de intervenção clínica em equipas multidisciplinares direccionadas para um tratamento mais adequado desta condição (11, 13). Como tal, constituiu-se como objetivo desta monografia realizar uma revisão bibliográfica sobre esta patologia, com especial ênfase na intervenção médico-dentária de acordo com o enquadramento clínico desta síndrome.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Para a realização desta revisão bibliográfica narrativa efetuaram-se pesquisas distintas nas bases de dados: EBSCO-host, Scopus® (Abstract and citation database of peer-reviewed literature, Elsevier) e Pubmed® (National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine) ". No que respeita aos critérios de inclusão, foram selecionados documentos referentes à Síndrome de Angelman e de relevância para a prática clínica médico-dentária, publicados em revistas científicas até ao ano de 2017, nos idiomas inglês, espanhol e português, disponíveis em formato eletrónico e/ou em papel ou no catálogo da biblioteca da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto.

Os estudos que não cumpriam estes critérios (idioma, indisponibilidade do texto integral), bem como, os repetidos nas bases de dados exploradas ou artigos sem pertinência, para o tema foram excluídos deste trabalho.

De acordo com os critérios de inclusão e exclusão referidos selecionaram-se 29 artigos com interesse para o estudo do tema e elaboração da tese, aos quais foram adicionados mais dois livros, da área científica abordada, representando um total de 30 fontes bibliográficas incluídas.

Foram ainda incluídos mais 2 artigos, referenciados num dos artigos que resultaram da pesquisa descrita anteriormente, dada a sua pertinência para o tema.

As bases de dados, palavras-chave, filtros, resultados e escolha dos artigos utilizados estão referidos nas tabelas (**Error! Reference source not found.** a 5) e no esquema abaixo.

Tabela 1 - Pesquisa bibliográfica na base de dados EBSCO-host com as palavras-chave: "Angelman syndrome; dental treatment".

<i>Base de dados EBSCO-host</i>	
<i>Palavras-chave</i>	Angelman Syndrome; dental treatment
<i>Filtros</i>	Link para o texto completo Disponível na <i>Library Colletion</i> Data de publicação: 01/2000-03//2017 Tipos de fonte: Revistas académicas Disciplinas: Odontologia

<i>Resultados:</i>	93
<i>Escolhidos</i>	13

Tabela 2 - Pesquisa bibliográfica na base de dados Scopus® com as palavras-chave: "Angelman syndrome".

Base de dados Scopus®	
<i>Palavras-chave</i>	Angelman Syndrome
<i>Filtros</i>	Exclusão: German
<i>Resultados:</i>	18
<i>Escolhidos</i>	7

Tabela 3 - Pesquisa bibliográfica na base de dados Pubmed® com as palavras-chave: "Angelman syndrome; facial features".

Base de dados Pubmed®	
<i>Palavras-chave</i>	Angelman Syndrome; facial features
<i>Filtros</i>	Texto integral disponível; humanos
<i>Resultados:</i>	12
<i>Escolhidos</i>	6

Tabela 4 – Pesquisa bibliográfica na base de dados Pubmed® com as palavras-chave: "Angelman syndrome; dentistry".

Base de dados Pubmed®	
<i>Palavras-chave</i>	Angelman Syndrome; dentistry
<i>Filtros</i>	Texto integral disponível; humanos
<i>Resultados:</i>	3
<i>Escolhidos</i>	2

Tabela 5 - Pesquisa bibliográfica em livros da área científica abordada.

Livros
Ruvolo DLHaM. GENETICS: Analysis of genes and genomes. 8th edition ed. United States of America: Jones & Bartlett Learning; 2012.
Borges-Osório WMRMR. Genética para Odontologia. Editora A, editor2006 12 - 2006.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1. DEFINIÇÃO DA SÍNDROME DE ANGELMAN

A Síndrome de Angelman (AS) é uma doença genética que se caracteriza por alterações do desenvolvimento neurológico, deficiência intelectual, comprometimento profundo da linguagem, convulsões e por uma aparente transmissão de sensação de bem-estar e felicidade (14).

O tratamento destes pacientes é baseado nos sintomas presentes podendo incluir uma abordagem farmacológica (anti-epiléticos e anti-convulsionantes), terapias comportamentais, reabilitação motora e tratamento ortopédico em casos de espasticidade (15).

No que concerne ao prognóstico, do ponto de vista cognitivo, este não é muito positivo. Contudo, em termos neurológicos as crises epiléticas são mais facilmente controladas com a progressão da idade, notando-se melhorias significativas quando há um acompanhamento por uma equipa multidisciplinar (15).

3.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS GERAIS E OROFACIAIS

As características típicas desta síndrome tornam-se mais evidentes após o primeiro ano de vida, nomeadamente o atraso mental grave, a ausência de fala, uma personalidade aparentemente feliz, surtos de riso descontrolado, microcefalia, problemas neurológicos acompanhados de uma marcha tipo “marioneta”, ataxia e convulsões epiléticas e anomalias específicas no EEG, como já foi referido anteriormente (10, 16).

Esta síndrome está também associada a comportamentos obsessivo-compulsivos, hiperatividade sem agressão, problemas de alimentação, distúrbios do sono, aumento da sensibilidade ao calor, e a uma multiplicidade de sintomas autistas (fascínio pela água e comportamentos auto-mutilantes) (10, 17).

As convulsões podem ser de diferentes tipos, porém, apesar da diversidade existente, a presença de atividade trifásica delta com um máximo sobre as regiões frontais é característica (10). Este padrão no EEG pode ser útil para fazer o diagnóstico de AS em pacientes com grave atraso mental (10, 16).

As características faciais embora não sejam patognómicas são altamente sugestivas (8). No que

respeita às manifestações orofaciais, estes pacientes exibem prognatia, hipoplasia maxilar, macrostomia, uma tendência para a interposição lingual, diastemas, bochechas proeminentes, lábio superior fino, salivação excessiva e comportamentos de mastigação excessivos (10, 18). A língua aparenta ter uma forma e tamanho normal, contudo, em 30% a 50% dos pacientes a protrusão lingual é persistente (19).

Pensa-se que as principais alterações craniofaciais possam ser causadas por anomalias no sistema nervoso central, como a microcefalia, refletindo um ajuste da base craniana a um cérebro pequeno, e, a prognatia como resultado de processos de mastigação e fixação oral (19).

Os problemas de alimentação envolvem normalmente dificuldades de sucção e deglutição, sendo que os movimentos linguais não coordenados devem-se à incoordenação motora generalizada (19). Por sua vez o hábito de cuspir com frequência parece associar-se a problemas de refluxo gastro-esofágico (19).

A propósito do diagnóstico desta síndrome a Scientific Advisory Committee of the US Angelman Syndrome Foundation elaborou uma adenda contendo os critérios de diagnóstico, consoante as características de desenvolvimento, clínicas e laboratoriais distintivas desta síndrome (10).

3.3. BASE GENÉTICA DA SÍNDROME DE ANGELMAN

A etiologia na síndrome de Angelman encontra-se associada a mecanismos genéticos complexos e variados, todos envolvendo o cromossoma 15 na porção 15q11-13 (2).

Na maioria destes pacientes, ocorre uma falha na função do gene ubiquitina-proteína ligase E3A (*UBE3A*), na região 15q12-q13, cujo padrão de expressão é regulado por um fenómeno biológico peculiar, denominado de *imprinting* genómico (16).

O termo *imprinting* implica que o material genético é designado, de algum modo, dependendo da herança ser materna ou paterna, sendo um fenómeno que provavelmente ocorre durante a meiose (20, 21). O fenómeno de *imprinting* genómico é um processo que ocorre na linha germinativa afetando diversos genes, a maioria deles localizados em aglomerados genéticos. Os genes que sofrem mecanismos de *imprinting* são metilados de maneira diferente consoante a linha germinativa seja masculina ou feminina. Uma vez impresso e metilado um gene silenciado permanece impedido de

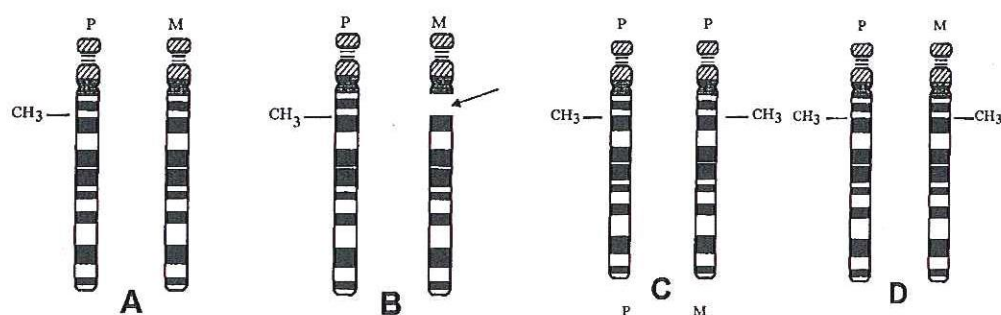
transcrição, durante a embriogênese. Os genes que são submetidos a *imprinting* são inativados muito precocemente na linha germinativa, e, posteriormente, reativados de acordo com os padrões sexuais específicos (22). Dado que a metilação associada ao *imprinting* é interrompida durante todo o processo de desenvolvimento embrionário, qualquer gene que seja impresso na linha germinativa masculina ou feminina possui só uma cópia ativa no embrião (22).

Em 1989, foi demonstrado que o cromossoma excluído era de origem paterna na maioria dos pacientes com Síndrome de Prader-Willi e de origem materna em pacientes com Síndrome de Angelman (20). Posteriormente, estas duas entidades patológicas foram associadas a casos de deleções, raros e espontâneos, que incluíam a região 15q11 do cromossoma 15 (22). Como anteriormente atribuído, constatou-se que no caso de a deleção ser de origem paterna, o resultado era a Síndrome de Prader-Willi, e, no caso de ser de origem materna, o resultado era a Síndrome de Angelman (22, 23).

Na porção 15q11-13 do cromossoma 15, identificaram-se pelo menos três genes (*SNRP*, *NECDIN* e *UBE3A*) que são regulados por mecanismos de *imprinting* e cuja metilação do DNA ocorre de diferentes maneiras na linha germinativa (a nível gamético) (20, 22). Os genes *SNRP* e *NECDIN* são no ovócito, enquanto o gene *UBE3A* é impresso no espermatozóide, o que significa que, no embrião, este é ativo, em termos transcriptivos, no cromossoma materno, enquanto os genes *SNRP* e *NECDIN* estão ativos no cromossoma paterno.(22).

Se um gâmeta normal feminino for fertilizado por um espermatozoide com deleção de 15q11, o embrião carece de cópia transcrita ativa de *SNRPN* ou *NECDIN* e desenvolve-se a Síndrome de Prader Willi (22). Enquanto se o gâmeta normal masculino fertilizar um oócito com deleção de 15q11, o embrião carece de cópia transcrita ativa do gene *UBE3A* e desenvolve a Síndrome de Angelman (22).

A falta de função do gene *UBE3A* pode ocorrer por diversos mecanismos genéticos, de acordo com os quais se estabeleceu uma classificação baseada no tipo de etiologia genética associada, nomeadamente em 5 classes (de I a V) com base nos mesmos (2, 16, 20) (Figura 1) (Tabela 6).



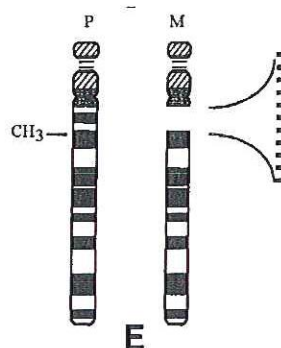


Figura 1: Representação esquemática do cromossoma 15 e das etiologias genéticas associadas. P: paterno; M: materno; CH3, gene metilado (inativo); A: Situação normal; B: Deleção pontual em 15q11 - 13; C: Dissonia uniparental (paterna); D: Mutação no centro de *imprinting* (metilação); E: Mutações no gene *UBE3A*. Fonte: Laan *et al.*, 1999 (adaptado, sem autorização dos autores).

Tabela 6 - Etiologia genética da Síndrome de Angelman. Fonte: Laan *et al.*, 1999 (adaptado, sem autorização dos autores).

Classe	Mecanismo Genético	Percentagem de casos (%)
Classe I	Deleção pontual em 15q11-13 de origem materna	75%
Classe II	Dissonia uniparental	2-3%
Classe III	Mutações no centro de <i>Imprinting</i>	2-3%
Classe IV	Mutações intragénicas da cópia materna do gene <i>UBE3A</i>	2-3%
Classe V	Etiologia desconhecida	15-20%

- CLASSE I: DELEÇÕES PONTUAIS EM 15Q11-13 DE ORIGEM MATERNA

As deleções citogenéticas visíveis no braço longo proximal do cromossoma 15q11 - 13 foram inicialmente associadas à síndrome de Prader-Willi, sendo que posteriormente, em 1987, este mecanismo de deleção foi relatado em cerca de 60% dos casos da Síndrome de Angelman (20).

Cerca de 70-75% dos pacientes, apresenta uma deleção pontual no cromossoma 15q11-13, correspondendo a maioria a um tamanho semelhante (de 4 Megabases) e com pontos de interrupção comuns, o que se pensa ocorrer por mecanismos de *crossing over* desiguais dentro da região de 15q11-13 (2).

Estas deleções ocorrem numa região genómica que compreende outros genes, incluindo três genes da subunidade do receptor do ácido γ -aminobutírico (GABA) e o gene P (16).

A maioria das deleções pontuais são de origem materna, ao invés, das deleções 15q11-13, de origem paterna, observadas na síndrome de Prader-Willi (2, 20).

Estes erros podem ser detetados por análise de bandas de alta resolução (em 60% dos casos) e por técnicas moleculares de hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) e análise de metilação do DNA (80% dos casos) (20).

A técnica de FISH, apesar de identificar deleções pontuais, não possibilita a deteção quer de dissonias uniparentais, quer de mutações no IC (16).

- CLASSE II: DISSONIA UNIPARENTAL

A classe II engloba os indivíduos que apresentam uma dissonia uniparental, para o cromossoma 15 (não sendo assim herdada a cópia materna do gene *UBE3A*) afetando geralmente todo o cromossoma (2). A sua ocorrência é esporádica e representa apenas 2-3% dos casos da Síndrome de Angelman (2).

No fenómeno de dissonia uniparental existe a presença de um cariótipo, com dois cromossomas de um par herdado de um só progenitor, sem o representante do par homólogo do outro progenitor. Esta condição pode ser uma heterodissonia, quando os dois cromossomas homólogos presentes não são idênticos, ou isodissonia, quando ambos os cromossomas homólogos presentes são idênticos (24).

Em 1991, Malcolm descreveu um mecanismo paterno uniparental de heterodissonia em dois pacientes com Síndrome de Angelman, nos quais, ambos os cromossomas 15 são herdados do pai, sendo estes normais(25). A explicação mais provável deste mecanismo é a ocorrência de uma trissomia seguida da perda do cromossoma 15 materno, embora se considere que outros mecanismos também podem contribuir (25).

A síndrome de Prader-Willi pode surgir quando ambos os cromossomas 15, aparentemente normais, são herdados da mãe por heterodissonia ou por isodissonia materna(26). Esta constatação atesta que esta região do cromossoma 15 está sujeita ao fenómeno de *imprinting* e que a contribuição materna é essencial para o desenvolvimento normal(20, 25). Para além de sugerir que os dois cromossomas normais derivados do pai não são suficientes para um desenvolvimento normal (20).

A idade materna e paterna dos portadores na dissonia uniparental, quando comparada com a população geral, é significativamente maior o que é sugestivo que este fenómeno surja por um erro meiótico (2). Contudo, esta correlação causa-efeito (aumento da idade paterna - duplicação pós-zigótica do cromossoma 15) não é, ainda, clara (2).

Em certos casos, a dissonia uniparental surge em associação com uma translocação Robertsoniana ou com uma translocação recíproca envolvendo o cromossoma 15 (2).

O estudo citogenético desta dissonia é feito através da marcação de microssatélites na região de deleção (16). O teste é realizado no DNA do paciente e dos progenitores após a deteção de anomalias nos testes de metilação e pela técnica de FISH. Esta técnica permite diferenciar casos de dissonia uniparental de mutações no centro de *imprinting* (16).

- CLASSE III: MUTAÇÕES NO CENTRO DE *IMPRINTING* (IC)

A classe III engloba os pacientes com defeitos no centro de *imprinting* (IC), representando 3-5% dos pacientes desta Síndrome (1).

A ocorrência de pequenas deleções ou mutações pontuais no IC em 15q12-q13 podem levar à Síndrome de Angelman e os testes citogenéticos para estes casos só se efetuam num número limitado de laboratórios (16).

- CLASSE IV: MUTAÇÕES NO GENE *UBE3A*

Os pacientes de classe IV demonstram mutações dentro do gene que codifica a proteína ubiquitina ligase (*UBE3A*) (2).

O gene *UBE3A* é expresso predominantemente no hipocampo e células de Purkinje do cerebelo e detém uma ação sobre a marcação de proteínas cerebrais destinadas a um processo de degradação (proteólise) (2, 5). Estudos animais em ratinhos com ausência do gene *UBE3A*, de origem materna, permitiram comprovar a correlação entre esta deficiência e o desenvolvimento de ataxia e disfunção motora, defeitos de aprendizagem e memória, um EEG anormal na área do hipocampo e distúrbios do sono (2, 21).

O tipo de mutações descritas neste gene, na região 15q11-13, incluem mutações pontuais no exão 3, deleção de dois pares de bases (1344delAG), mutação *nonsense* (Arg417stop), e, ainda mutações *missense*, entre outras (20). Especificamente as mutações *nonsense* conduzem à formação de

um codão de *stop* pré-maduro e, por conseguinte, à ausência da função do gene *UBE3A*, que desempenha um papel chave na proteólise mediada pela ubiquitina, durante o desenvolvimento cerebral normal (20).

Estudos recentes têm mostrado que o gene *UBE3A* herdado da mãe é ativo a um nível muito superior do que o gene herdado do pai, o que aponta para que a Síndrome de Angelman seja causada pela perda de expressão materna para o gene *UBE3A* (20).

- CLASSE V

Em alguns pacientes, com um fenótipo clínico típico desta Síndrome, nenhuma alteração no cromossoma 15 foi identificada, sendo, por isso, incluídos nesta classe (2).

Nesta classe, na qual não são detetáveis anomalias citogenéticas ou moleculares do cromossoma 15q11-13, deve ser efetuado o diagnóstico diferencial com outras Síndromes (2, 20).

3.4. HEREDITARIEDADE

As mutações suprarreferidas, como as englobadas na classe I, podem ser herdadas de uma forma autossômica dominante, influenciada pela impressão genômica. O risco de recorrência da Síndrome de Angelman em famílias com história de uma criança afetada por uma deleção pontual é de cerca de 1% (20).

Raramente, os pacientes com AS terão uma deleção de tamanho diferente, à exceção de situações de translocações desequilibradas ou rearranjos cromossômicos (2). Nesses casos, a mãe pode ter o mesmo rearranjo cromossômico, havendo o risco de transmissão deste erro para um futuro descendente (2).

Nos indivíduos que se inserem na classe II, o risco de recorrência pode atingir os 50%. Os irmãos do mesmo sexo, como o pai do portador, têm o mesmo risco de recorrência para os seus descendentes se eles também apresentarem a deleção. Um número considerável de casos familiares pode ser explicado por este mecanismo (20).

Quanto aos casos de dissonia uniparental, inseridos na classe III, estima-se que o risco de recorrência seja extremamente baixo (2).

Nos casos em que as mutações do gene *UBE3A* foram identificadas, o DNA parental pode ser analisado para determinar se a mãe apresenta a mesma mutação, sendo que estas mutações parecem ser recorrentes e sugere-se que estejam contidas em 20% das mães (2).

O risco de recorrência para as crianças varia de 0 (quando há uma nova mutação) a 50% (quando é herdado da mãe com uma mutação pontual ou da mãe que herdou de seu pai) (20).

Demonstrou-se ainda, que algumas famílias apresentam mais de uma criança afetada, apesar da análise negativa para o gene *UBE3A* (2, 20). Assume-se assim que a mãe apresenta mosaicismos de linha germinativa, e, por esta razão são oferecidos exames pré-natais em futuras gravidezes, cujo risco de recorrência pode atingir 50% (2, 20).

Os restantes 15-20% dos pacientes com Síndrome de Angelman, inseridos na classe V, não apresentam as anomalias genéticas mencionadas acima e podem ter outras mutações específicas. Este grupo inclui um número significativo de casos familiares em que o risco de recorrência é significativamente alto (até 50%) (20).

3.5 - CORRELAÇÕES GENÓTIPO/FENÓTIPO

A
origem à
das
grupos de



identificação dos diferentes mecanismos genéticos que dão Síndrome de Angelman permitiram explicar algumas diferenças fenotípicas entre os doentes (2). (Figura 2)

Figura 2: A) Paciente com deleção de 15q11-13. B) AS por dissonia uniparental. C) Paciente com defeito no centro de *imprinting*. D) Paciente com mutação do gene *UBE3A*. Fonte: Clayton-Smith *et al.* 2003, ano de publicação (adaptado, sem autorização dos autores)

Nos pacientes com deleções do cromossoma 15 existe uma maior incidência de convulsões, microcefalia e hipopigmentação, maior impedimento motor e ausência de fala (2). Pensa-se que a gravidade destas características se deva a um mecanismo de haplo-insuficiência para genes dentro da região 15q11-13 (2).

Alguns autores sugerem que a epilepsia grave, observada nos casos de deleções, resulta da ausência de uma cópia dos genes do receptor GABA. O locus para o gene P, implicado no albinismo oculo-cutâneo de tipo II, também se encontra nesta região, o que explica que pacientes com Síndrome de Angelman por deleção com hipopigmentação, apresentem frequentemente uma mutação do gene P no homólogo cromossômico remanescente. Igualmente, também podem apresentar distúrbios oculares característicos do albinismo, com desvio das fibras do nervo óptico no quiasma óptico (2).

Nos casos referentes à dissonia uniparental do cromossoma 15, existe uma baixa incidência de convulsões, microcefalia e hipopigmentação. Nestes casos, as características dismórficas são menos óbvias, mantendo-se, porém, as características comportamentais típicas. Como nos indivíduos com defeitos de *imprinting*, há uma menor propensão à microcefalia, hipopigmentação ou convulsões, menor afetação dos parâmetros de crescimento, existem menores limitações motoras e melhores habilidades de comunicação, sendo mesmo capazes de algumas capacidades verbais em comparação com os indivíduos do grupo das deleções (2).

Os pacientes com mutações do gene *UBE3A* apresentam frequentemente convulsões, microcefalia, uma frequência particularmente alta de obesidade associada ao envelhecimento, não exibem hipopigmentação e demonstram melhores habilidades motoras e de comunicação, comparativamente ao grupo com deleções (2, 5).

Os fenótipos mais leves são identificados em pacientes com defeitos incompletos de impressão genética ou com mosaicismo (2).

3.6. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

O diagnóstico precoce da Síndrome de Angelman é difícil de estabelecer, uma vez que a hipotonia, o atraso no desenvolvimento motor e outras características não específicas surgem geralmente entre os 6 meses e os 2 anos de idade. Contudo, a existência de movimentos trémulos ou movimentos instáveis antes e ao caminhar, podem sugerir o diagnóstico em questão (10).

A idade média de diagnóstico da Síndrome de Angelman tem vindo a diminuir nos últimos anos, traduzindo-se numa melhor compreensão desta síndrome e num maior grau de suspeita clínica. A possibilidade de um diagnóstico mais precoce suplanta a necessidade de elementos de diagnóstico adicionais e permite facultar aos pais uma orientação mais célere (15).

O diagnóstico desta Síndrome é baseada na identificação de achados clínicos, e, posteriormente confirmado através de testes laboratoriais, podendo-se recorrer a testes citogenéticos, testes moleculares e análises sequenciais do gene *UBE3A* (10).

Para que sejam visíveis alterações, através da abordagem citogenética, é necessário que ocorra uma reorganização cromossómica na região 15q11.2-q13 (grandes deleções, translocações ou inversões), apesar de estas só se verificarem em 1% dos pacientes. Deleções comuns de 5 a 7 Mb (mega pares de base) não são detetadas por uma comparação cromossómica de rotina (10).

Os testes de metilação do DNA detetam uma deleção, dissonia uniparental ou um defeito no centro de *imprinting*, confirmando o diagnóstico em 78% dos pacientes. Para além disso, a hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) com a sonda D15S10 e / ou SNRPN detetam uma deleção de 4-6 Mb da região 15q11.2-q13 em cerca de 70% (60-75%) dos pacientes. Por sua vez, a hibridização genómica comparativa possibilita, ainda, a deteção de deleções menores (10). A análise sequencial do gene *UBE3A* deteta mutações aproximadamente em 10% dos pacientes (10). Atualmente, nos restantes

doentes, não é possível uma abordagem diagnóstica adicional (10).

Clinicamente, em idades inferiores a 1 ano de vida, torna-se difícil estabelecer um diagnóstico preciso, devida à ausência de um fenótipo característico completamente estabelecido(15).

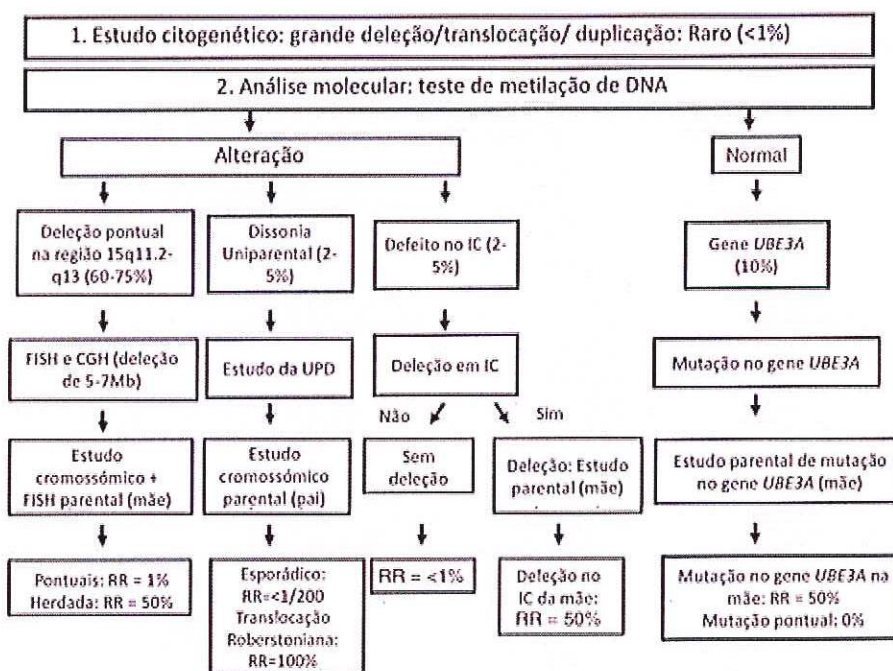


Figura 3: Diagrama da sequência de testes de diagnóstico e risco de recorrência. UPD: Dissonia uniparental; IC: Centro de imprinting; RR: Risco de recorrência. Fonte: Van Buggenhout *et al.* 2009, ano de publicação (adaptado, sem autorização dos autores)

3.7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial desta Síndrome é normalmente estabelecido com as seguintes patologias: Síndrome de Prader-Willi, Lenox Gastaut, Síndrome de Mowat-Wilson, Síndrome de Phelan-McDermid, Síndrome de Rett. (2, 15).

Na Síndrome de Prader-Willi existem características fenotípicas semelhantes às da Síndrome de Angelman, tais como hipotonia e incapacidade de crescimento na infância, atraso mental variável, hipogonadismo, diâmetro frontal estreito, hipopigmentação da retina, estatura baixa, mãos e pés pequenos e hiperfagia levando à obesidade (20, 27).

A Síndrome de Mowat-Wilson é causada por deleções heterozigóticas de larga escala ou por mutações pontuais no gene *ZFHX1B*, no cromossoma 2, na região 2q22. Estes pacientes exibem características faciais típicas, atraso mental grave, microcefalia, convulsões e baixa estatura

semelhantes às presentes na Síndrome de Angelman (10).

A Síndrome de deleção de 22q13, ou Síndrome de Phelan-McDermid, causada por deleções, usualmente sub-microscópicas, traduz-se clinicamente em pacientes com um atraso generalizado no desenvolvimento, atraso mental moderado a profundo, atrasos no desenvolvimento da fala e características dismórficas leves (10).

Muitas microdeleções, com um amplo espectro de características clínicas, paralisia cerebral atáxica de deleções terminais com etiologia indeterminada na região 22q13, paralisia cerebral ou distúrbios mitocondriais constituem outras patologias que podem mimetizar as características da Síndrome de Angelman e, nestes casos, a hibridização do genoma comparativo torna-se numa ferramenta valiosa para o despiste desta Síndrome (10).

3.8. INTERVENÇÕES MÉDICO-DENTÁRIAS

Apesar de esta ser uma síndrome rara, o conhecimento das características da doença e as inerentes necessidades dos pacientes por parte do Médico Dentista permite-lhe estabelecer uma relação com o paciente e respetivo núcleo familiar no sentido de controlar a higiene oral, prevenir doenças orais e auxiliar na gestão desta doença (6).

A abordagem em pacientes com esta síndrome passa pela procura de terapias direcionadas para os problemas físicos e neurológicos inerentes a esta patologia e atender às suas necessidades educacionais especiais (2, 27). Desde cedo, devem-se procurar tratamentos nas mais variadas áreas da saúde, como a fisioterapia, a terapia da fala e comunicação, a terapia ocupacional, neurologia, entre outras (11).

A fisioterapia é necessária dada a instabilidade motora ou em situações não ambulatoriais. Com o avanço da idade, os portadores desta síndrome tornam-se menos ativos e a estimulação de atividades físicas previne a progressão da escoliose e contraria quadros de obesidade.

Com a diminuição da mobilidade e a crescente dificuldade de caminhar, o foco de atenção deve ser a instabilidade neurológica, através da reabilitação e da intervenção precoce psicossocial (10).

Assim, paralelamente à intervenção direcionada para os problemas de desenvolvimento corporal, a terapia fono-audiológica, deve visar a inclusão de métodos não-verbais de comunicação, deve-se trabalhar no sentido de aquisição da linguagem procurando encontrar um sistema de

comunicação que funcione de indivíduo para indivíduo (2, 10, 19). A terapia ocupacional conduz à estimulação das capacidades de controlo gerais e orais motoras finas.

O tratamento da epilepsia nesta síndrome é muitas vezes difícil, especialmente nos primeiros anos, devendo ser acompanhado clinicamente por um neurologista pediátrico (2). As benzilpiperazinas parecem ser os fármacos de eleição, em monoterapia ou associados com o ácido valpróico (11, 19).

A hiperatividade na infância pode tornar-se difícil de gerir, sendo também igualmente difícil de gerir perturbações do sono, podendo ser tratados com sedativos ou neurolépticos e melatonina (1, (11).

Assim, existem diversos fatores a serem considerados no tratamento médico-dentário destes pacientes, desde a intervenção em casos de atrofia muscular periférica, apresentação de opções para combater a salivação excessiva, alerta para ações auto-mutilantes, prevenção e tratamento de cáries dentárias e estabelecimento de doença periodontal, à falta de cooperação e possibilidades anestésicas variadas (11, 12).

Os pais/tutores legais devem ser alertados para tentar regular as posições da cabeça, ensinar exercícios miofuncionais simples para fortalecer os músculos orbiculares no sentido de contrariar a interposição lingual, promover o fecho dos lábios no sentido de se impedir o estabelecimento de uma mordida aberta anterior e conter a salivação excessiva (6, 28). O uso de certos fármacos, como a escopolamina, é administrado para diminuir a produção salivar, mas geralmente não possuem um efeito a longo prazo (19).

Existem, ainda, procedimentos cirúrgicos que visam diminuir o fluxo salivar ou redirecionar o fluxo do ducto salivar para um local mais vantajoso, promovendo a deglutição (28). As novas técnicas cirúrgicas de ligação de dutos salivares ou de redirecionar os ductos salivares, podem ser outras alternativas a ponderar, sendo um procedimento *goldstandard* a realocização do ducto submandibular, já que são as glândulas salivares submandibulares os principais responsáveis pelo fluxo salivar em repouso (10, 28).

Os pacientes com doenças no espectro do autismo, onde se insere esta Síndrome apresentam um risco aumentado de desenvolver cárie e doença periodontal, que podem tornar-se uma fonte de desconforto, febre e perda de estruturas dentárias (12, 29) Os distúrbios médicos co-ocorrentes, os efeitos da medicação prescrita, a produção de saliva aumentada, os maus hábitos alimentares e os hábitos orais prejudiciais (bruxismo ou atos de auto-mutilação) podem impedir o cuidado oral adequado (12, 29). Deve-se procurar diminuir as tendências autistas e auto-mutilantes, como forma de

prevenir o estabelecimento de lesões ou mesmo a necessidade de internamento hospitalar e a ansiedade familiar associada a este tipo de situações (6, 30).

Deste modo, os prestadores de cuidados devem ser alertados para a importância da manutenção de uma boa higiene oral satisfatória e de hábitos alimentares corretos, no sentido de auxiliar e/ou supervisionar a escovagem dentária e prevenir patologias dentárias como o desenvolvimento de cáries, perda de estruturas dentárias e doenças periodontais, a fim de melhorar a qualidade de vida das crianças (6, 29, 31). Pode-se sugerir a utilização de uma escova dentária curvada (curva de Collins), no sentido de maximizar a sua eficácia (6),

Dada a importância dos cuidados preventivos, os prestadores de cuidados devem ser incentivados a efetuar visitas regulares ao Médico Dentista, tentar efetuar uma higiene dentária meticulosa, quer para a manutenção das peças dentárias, quer para a redução da produção salivar (11).

Um problema adicional é o comportamento não cooperativo de uma criança com autismo no consultório médico-dentário, devido à hipersensibilidade sensorial ao ambiente do consultório, dificuldades de comunicação, ansiedade e medo (12). Muitos dos comportamentos problemáticos associados à condição podem ser melhorados por uma abordagem consistente, com a ajuda de um terapeuta comportamental, se necessário (2). O tratamento dentário sob sedação ou anestesia é muitas vezes indicado caso se verifique falta de cooperação por parte do paciente, embora esta situação deva sempre ser discutida com o médico assistente (6, 12, 29).

Apesar de não haver evidência científica sobre reações anormais a anestésicos, a polimedicação e patologias associadas podem levar a complicações intra e pós-operatórias, sendo necessária uma discussão e estabelecimento de um plano anestésico individual, com observação pós-operatória (7).

Em casos de esta não ser uma opção viável, poder-se-á ter de recorrer, em última instância, à restrição física(11)

Em suma, as estratégias de abordagem para a gestão do comportamento para estes pacientes devem ser estabelecidas pelo médico dentista e por outros profissionais de saúde, conjuntamente com os pais e prestadores de cuidados, no sentido de serem desenvolvidas estratégias e métodos úteis para a promoção da saúde oral do paciente (32).

CONCLUSÃO

A Síndrome de Angelman é uma patologia que acarreta um leque de manifestações clínicas e implicações nas várias áreas da saúde que tornam imperativa uma abordagem multidisciplinar entre todos os profissionais de saúde envolvidos no tratamento destes pacientes. Neste grupo de profissionais, o Médico Dentista apresenta um papel importante desde a fase inicial de diagnóstico e prevenção, ao tratamento do paciente e apoio do núcleo familiar. Para isso, é imperativo que o Médico Dentista tenha uma base de conhecimento sobre esta mesma Síndrome, como os sinais patognomónicos, mecanismos genéticos subjacentes, a tradução fenotípica das alterações genéticas, o processo sequencial de diagnóstico e as necessidades em termos de tratamento na área da Medicina Dentária.

Esta síndrome, apesar de se tratar de uma patologia relativamente rara, tornou-se um tema recorrente num grande número publicações científicas, ora como tema central, ora em associação a outras patologias de etiologia genética. Este facto parece traduzir-se um crescente interesse, não só nesta Síndrome em específico, como nas suas implicações e desafios clínicos, em várias áreas desde a Genética, à Fisioterapia, Neurologia, Audiofonologia, Medicina Dentária, entre outros.

Contudo, a pesquisa bibliográfica efetuada não detetou qualquer estudo, de caso(s) clínico(s) ou de outro tipo, realizados a nível nacional. Por isso, seria pertinente um levantamento de casos clínicos desta Síndrome a nível nacional, no sentido de avaliar a prevalência e incidência desta síndrome no país, o conhecimento dos profissionais de saúde quanto ao mesmo, a cooperação entre os profissionais das várias áreas da saúde e documentar um maior número de casos e dos respetivos planos de tratamento a instaurar mais adequados para estes pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Williams SD, Hughes TE, Adler CJ, Brook AH, Townsend GC. Epigenetics: a new frontier in dentistry. 2014;59:23.
2. Clayton-Smith J, Laan L. Angelman syndrome: a review of the clinical and genetic aspects. *Journal of medical genetics*. 2003;40(2):87-95.
3. Tan WH, Bird LM. Pharmacological therapies for Angelman syndrome. *Wiener medizinische Wochenschrift* (1946). 2016.
4. Horsler K, Oliver C. The behavioural phenotype of Angelman syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*. 2006;50(1):33-53.
5. Hethorn WR, Ciarlone SL, Filonova I, Rogers JT, Aguirre D, Ramirez RA, et al. Reelin supplementation recovers synaptic plasticity and cognitive deficits in a mouse model for Angelman syndrome. 2015;41(10):1372.
6. Gallo C, Marcato A, Beghetto M, Stellini E. Dental treatment in Angelman syndrome patients. 8 Case reports. 2012;13(4):345--8.
7. Landsman IS, Mitzel HM, Peters SU, Bichell TJ. Are children with Angelman syndrome at high risk for anesthetic complications? 2012;22(3):263.
8. Robb SA, Pohl KR, Baraitser M, Wilson J, Brett EM. The 'happy puppet' syndrome of Angelman: review of the clinical features. *Archives of disease in childhood*. 1989;64(1):83-6.
9. Maguire M. Anaesthesia for an adult with Angelman syndrome. *Anaesthesia*. 2009;64(11):1250-3.
10. Van Buggenhout G, Fryns JP. Angelman syndrome (AS, MIM 105830). *European journal of human genetics : EJHG*. 2009;17(11):1367-73.
11. Sarkar PA, Shigli A, Patidar C. Happy Puppet syndrome. *BMJ case reports*. 2011;2011.
12. Olivie H. The medical care of children with autism. 2012;171(5):741.
13. García Ramírez M, Csanyi B, Martínez Anton J, Delgado Marques M, Bauzano Poley E. [Genetic and clinical diagnosis of Angelman syndrome. Case Reviews]. *Anales de pediatria (Barcelona, Spain : 2003)*. 2008;69(3):232-8.
14. Riday TT, Dankoski EC, Krouse MC, Fish EW, Walsh PL, Han JE, et al. Pathway-specific dopaminergic deficits in a mouse model of Angelman syndrome. 2012;122(12):4544.
15. García Ramírez M, Csanyi B, Martínez Antón J, Delgado Marqués M, Bauzano Poley E. Síndrome de Angelman: diagnóstico genético y clínico. Revisión de nuestra casuística. *Anales de Pediatría*. 2008;69(3):232-8.
16. Guerrini R, Carrozzo R, Rinaldi R, Bonanni P. Angelman Syndrome: Etiology, Clinical Features, Diagnosis, and Management of Symptoms. *Pediatric Drugs*. 2003;5(10):647-61.
17. Gillberg C, Soderstrom H. Learning disability. *The Lancet*. 362(9386):811-21.
18. de Queiroz AM, de Siqueira Melara T, Fernandes Ferreira PD, Lucisano MP, De Rossi A, Nelson-Filho P, et al. Dental findings and special care in patients with Angelman syndrome: a report of three cases. 2013;33(1):40.
19. Williams CA, Zori RT, Hendrickson J, Stalker H, Marum T, Whidden E, et al. Angelman syndrome. *Current Problems in Pediatrics*. 1995;25(7):216-31.
20. Laan LAEM, Haeringen AV, Brouwer OF. Angelman syndrome: A review of clinical and genetic aspects. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 1999;101(3):161-70.

21. Chamberlain SJ, Lalande M. Angelman Syndrome, a Genomic Imprinting Disorder of the Brain. *The Journal of Neuroscience*. 2010;30(30):9958-63.
22. Ruvolo DLHaM. GENETICS: Analysis of genes and genomes. 8th edition ed. United States of America: Jones & Bartlett Learning; 2012.
23. Smith A, Marks R, Haan E, Dixon J, Trent RJ. Clinical features in four patients with Angelman syndrome resulting from paternal uniparental disomy. *Journal of medical genetics*. 1997;34(5):426-9.
24. Borges-Osório WMRMR. *Genética para Odontologia*. Editora A, editor 2006 12 - 2006.
25. Malcolm S, Clayton-Smith J, Nichols M, Pembrey M, Armour J, Jeffreys A, et al. Uniparental paternal disomy in Angelman's syndrome. *The Lancet*. 1991;337(8743):694-7.
26. Nicholls RD, Knoll JH, Butler MG, Karam S, Lalande M. Genetic imprinting suggested by maternal heterodisomy in non-deletion Prader-Willi syndrome. *Nature*. 1989;342(6247):281-5.
27. Sachdeva R, Donkers SJ, Kim SY. Angelman syndrome: A review highlighting musculoskeletal and anatomical aberrations. *Clinical Anatomy*. 2016;29(5):561-7.
28. Scully C, Limeres J, Gleeson M, Tomás I, Diz P. Drooling. 2009;38(4):321.
29. Prater CD, Zylstra RG. Medical care of adults with mental retardation. 2006;73(12):2175.
30. Minshawi NF, Hurwitz S, Morriss D, McDougale CJ. Multidisciplinary assessment and treatment of self-injurious behavior in autism spectrum disorder and intellectual disability: integration of psychological and biological theory and approach. 2015;45(6):1541.
31. Salvador-Carulla L, Rodríguez-Blázquez C, Martorell A. Intellectual disability: an approach from the health sciences perspective. 2008;50 Suppl 2:s142.
32. DeMattei R, Cuvo A, Maurizio S. Oral assessment of children with an autism spectrum disorder. 2007;81(3):65.

ANEXOS

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Pesquisa bibliográfica na base de dados EBSCO-host com as palavras-chave: “Angelman syndrome; dental treatment”	8
Tabela 2 - Pesquisa bibliográfica na base de dados Scopus® com as palavras-chave: “Angelman syndrome”	9
Tabela 3 - Pesquisa bibliográfica na base de dados Pubmed® com as palavras-chave: “Angelman syndrome; facial features”	9
Tabela 4 – Pesquisa bibliográfica na base de dados Pubmed® com as palavras-chave: “Angelman syndrome; dentistry”	9
Tabela 5 - Pesquisa bibliográfica em livros da área científica abordada	10
Tabela 6 - Etiologia genética da Síndrome de Angelman	14

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Representação esquemática do cromossoma 15 e das etiologias genéticas associadas. P: paterno; M: materno; CH3, gene metilado (inactivo); A: Situação normal; B: Delecção pontual em 15q11 - 13; C: Dissomia uniparental (paterna); D: Mutação no centro de imprinting (metilação); E: Mutações no gene UBE3A.....14

Figura 2: A) Paciente com delecção de 15q11-13. B) AS por dissonia uniparental. C) Paciente com defeito no centro de imprinting. D) Paciente com mutação do gene UBE3A.19

Figura 3: Diagrama da sequência de testes de diagnóstico e risco de recorrência. UPD: Dissonia uniparental; IC: Centro de imprinting; RR: Risco de recorrência.21

DECLARAÇÃO

Monografia de Investigação/Relatório de Atividade Clínica

Declaro que o presente trabalho, no âmbito da Monografia de Investigação/Relatório de Atividade Clínica, integrado no MIMD, da FMDUP, é da minha autoria e todas as fontes foram devidamente referenciadas.

24/05/2017

Vera Henriques Veloso Monteiro
O / A investigador(a)

PARECER
(Entrega do trabalho final de Monografia)

Informo que o Trabalho de Monografia desenvolvido pelo(a)
Estudante Vera Henriques Velledo Moretiero
com o título: Síndrome de Angelman: a intervenção médica ~~terapêutica~~
está de acordo com as regras estipuladas na FMDUP, foi por mim conferido e
encontra-se em condições de ser apresentado em provas públicas.

24/05/2017

O(A) Orientador(a)

Prof. Dr. Roberto S. S. Silva