

## ALTERAÇÕES GENÉTICAS NO CROMOSSOMO 15: SÍNDROME DE ANGELMAN E SÍNDROME DE PRADER-WILLI

Mateus Anderson Aguiar<sup>1</sup>  
Vinicius Urbanowiski Ramos<sup>2</sup>  
Jackson Vinícius Bertuol<sup>3</sup>  
Gisele Arruda<sup>4</sup>  
Franciele Anni Caovilla Follador<sup>5</sup>

**Área de conhecimento:** Medicina.  
**Eixo Temático:** Saúde e sociedade.

### RESUMO

A Síndrome de Prader-Willi e a Síndrome de Angelman são doenças neurogenéticas caracterizadas pela ausência de um mesmo segmento no braço longo cromossomo 15, sendo diferenciadas pelo fato dessa ausência ser no cromossomo paterno ou no cromossomo materno, respectivamente. Essas alterações quando ocorrem no alelo materno resultam na S. de Angelman e quando ocorrem no paterno resultam na S. de Prader-Willi. Por serem doenças raras, poucos são os trabalhos retratando maiores detalhes dessas síndromes, desta forma, o objetivo do trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica atualizada em língua portuguesa que contenha informações a respeito dessas síndromes genéticas. Além disso, o conteúdo é escrito de forma que seja possível diferenciar as características e a patogênese das duas síndromes.

**Palavras-chave:** Síndrome de Angelman. Síndrome de Prader-Willi. Cromossomo 15

### 1 INTRODUÇÃO

A Síndrome de Prader-Willi (SPW) e a Síndrome de Angelman (SA) são doenças neurogenéticas caracterizadas pela ausência de um mesmo segmento no braço longo cromossomo 15, sendo diferenciadas pelo fato dessa ausência ser no cromossomo paterno ou no cromossomo materno, respectivamente (ADAMS, 2008). A região 15q11-13, a qual está envolvida com essas síndromes, apresenta um

<sup>1</sup> Discente do curso de Medicina do CCSA da UNIOESTE – Campus Francisco Beltrão – PR.  
mateuss\_aa@hotmail.com

<sup>2</sup> Discente do curso de Medicina do CCSA da UNIOESTE – Campus Francisco Beltrão – PR.  
viniramos\_@hotmail.com

<sup>3</sup> Discente do curso de Medicina do CCMF da UNIOESTE – Campus Cascavel – PR.  
Bióloga e mestre em Ciências Bioquímica. giselearrudabioq@gmail.com

<sup>5</sup> Docente do curso de Medicina do CCSA da UNIOESTE – Campus de Francisco Beltrão – PR  
francaovilla@hotmail.com



---

---

conjunto de genes que sofrem *imprinting* genômico, alguns sofrem *imprinting* materno, outros *imprinting* paterno (MARIS, TROTT, 2011). E esse mecanismo de *imprinting* torna possível a falta de um mesmo segmento cromossômico causar duas síndromes com características e achados clínicos distintos.

A Síndrome de Angelman (SA) é uma doença neurogenética que foi descrita em 1965 pelo pediatra Harry Angelman, e sua incidência é estimada em 1/20000 nascimentos (CLAYTON-SMITH; PEMBRY, 1992). Ela está relacionada à perda da função do gene UBE3A, responsável pela tradução de uma ubiquitina ligase, a qual atua no mecanismo de degradação de proteínas. Quando há um desbalanço na função desta proteína, há um comprometimento da plasticidade neuronal. Este gene está localizado no cromossomo 15, e apresenta uma característica singular: nos neurônios ele é apenas transcrito a partir do cromossomo materno, enquanto no cromossomo paterno ele sofre um *imprinting* genômico. Porém, nos demais tecidos do organismo o gene em questão é expresso de forma bialélica (CHRISTIAN et al., 2008).

A principal e mais comum causa de SA é uma deleção na região 15q11-13 do cromossomo materno, no entanto, existem outros fatores que podem levar a esta síndrome. Os principais achados clínicos em pacientes com SA são: deficiência mental grave, acessos de risos, ataxia, língua protusa, déficit motor, eletroencefalograma anormal, entre outras características (COOK JR et al., 1997; FRIDMAN et al., 1997; PINA-NETO et al., 1997; MARIS; TROTT, 2011).

A Síndrome de Prader-Willi (SPW) foi descrita em 1956 e é caracterizada pela ausência da região 15q11-13 do cromossomo de origem paterna. Apesar de estar relacionada com o mesmo segmento cromossômico que a SA, o gene *UBE3A* não é determinante para essa síndrome (MARIS, TROTT, 2011). Na verdade, ainda, não se tem certeza qual gene está envolvido, há suspeitas de que seja o *SRNP*, o qual codifica um pequeno ribonucleotídeo nuclear. Esse gene está imprintado no cromossomo materno, e é apenas expressado pelo cromossomo paterno (PINA-NETO et al., 1997; BUTLER, 2011).

As causas mais comuns de SPW é uma deleção na região 15q11-13, porém existem outras formas do desenvolvimento da doença. Clinicamente, pacientes com esta síndrome são caracterizados por hipertonia, hiperfagia, obesidade, déficit



---

---

neuromotor e mental, hipogonadismo, entre outros sinais (PINA-NETO et al.,1997; CASSIDY, 1997; BUTLER, 2011).

Diante desse contexto, o trabalho teve como objetivo realizar um revisão bibliográfica, detalhando as síndromes de Angelman e Prader-Willi, pois raros são os trabalhos que retratem essas síndromes, por serem relativamente de baixa incidência e pouco conhecidas.

## 2 ALTERAÇÕES GENÉTICAS NO CROMOSSOMO 15

### 2.1 SÍNDROME DE ANGELMAN

A síndrome de Angelman foi reportada pela primeira vez em 1965 por Harry Angelman, pediatra inglês, que relatou características semelhantes de três crianças que apresentavam incapacidade no aprendizado, marcha atáxica, incapacidade de falar, realização de movimentos bruscos e facilidade enorme em rir (ANGELMAN, 1965). Essa condição foi denominada inicialmente de "*happy puppet syndrome*" (síndrome da marionete feliz). Mais tarde, considerada termo pejorativo, foi renomeada como síndrome de Angelman (WILLIAMS, et al., 1990).

Em 1987, estudos demonstraram a deleção do cromossomo 15q11-13 em pacientes com a síndrome, mais tarde foram descritos vários mecanismos que podem gerar a doença, como *imprinting* genético (CLAYTON-SMITH, LAAN, 2003).

Posteriormente, em 1997, a causa da síndrome foi relacionada à perda da função do gene *UBE3A*, localizado no cromossomo 15. Esse gene, nos neurônios, atua de forma monoalélica, ou seja, apenas o alelo recebido da mãe produz a proteína *UBE3A* (MARIS, TROTT, 2011), ou seja, um mecanismo chamado impressão genômica paterna (*imprinting* paterno), pois todas as pessoas precisam do alelo materno herdado para expressar essa proteína nessas células (CHRISTIAN et al., 2008).

A estimativa da incidência dessa síndrome varia entre 1:10.000 a 1:40.000 nascimentos (CLAYTON-SMITH, LAAN, 2003).

#### 2.1.1 Patogênese genética



---

---

Existem quatro mecanismos genéticos distintos que pode causar a síndrome de Angelman, divididos em quatro classes diferentes (JIANG et al., 1999; CLAYTON-SMITH, LAAN, 2003) Existe uma quinta classe que não apresenta defeitos no gene *UBE3A* do cromossomo 15, porém apresenta os mesmos sinais clínicos (CLAYTON-SMITH, LAAN, 2003).

A classe I é o mecanismo genético mais comum, afetando 70-75% dos indivíduos com a síndrome. É caracterizado por uma deleção do cromossomo 15q11-13, geralmente cerca de 4Mb do gene são deletados, provavelmente devido à ocorrência de *crossing over* desigual na gametogênese materna. Essa deleção resulta na ausência de expressão de *UBE3A* do alelo materno e, quando resulta do alelo paterno, o indivíduo apresenta a síndrome de Prader-willie, que não está relacionada ao gene *UBE3A* (NICHOLLS, 1994).

A mutação relacionada à classe II representa 2-3% dos indivíduos e a síndrome é ocasionada devido à dissomia uniparental do cromossomo paterno, o que não permite que o gene *UBE3A* seja expresso (CLAYTON-SMITH, LANN, 2003).

A terceira classe são os pacientes que não possuem deleção ou dissomia uniparental, mas um defeito na metilação do cromossomo 15 que se deve a alterações no centro de *imprinting*. Representa 3-5% dos indivíduos (NICHOLLS, KNEPPER, 2001).

A quarta classe está relacionada a mutações do gene *UBE3A*, que codifica a proteína ubiquitina ligase (MATSUURA, 1997), que é responsável pela ubiquinização de algumas proteínas para degradação. Recentemente, evidências mostraram que quando não há atividade *UBE3A* nos neurônios ocorre um comprometimento na função e na plasticidade neuronal, em contrapartida, quando sua expressão está aumentada relaciona-se com sintomas de autismo (COOK JR et al., 1997).

O gene *UBE3A* apresenta 16 éxons e se estende por cerca de 120 kb (MALZAC et al., 1998). Em 2010, pesquisadores do grupo de Michael Greenberg (*Harvard Medical School*) descobriram que esse gene regula o desenvolvimento de sinapses excitatórias, atuando na degradação de proteínas. Em conjunto com outros estudos, conclui-se que esse gene não afeta a neurogênese em si, porém atua na regulação do desenvolvimento das espinhas dendríticas ou da plasticidade sináptica (TAI, H. C.; SCHUMAN).



Existem ainda alguns pacientes com o fenótipo da síndrome de Angelman que não apresentam alterações no cromossomo 15, sendo colocados na classe cinco (LOSSIE, 2001).

### **2.1.2 Sinais clínicos e características comportamentais**

Geralmente, as crianças com a síndrome de Angelman nascem com aparência e desenvolvimento muito similares a outros bebês saudáveis, com peso e tamanho normais (OHTA et al., 1999). Porém, entre os seis meses a um ano de idade começam a aparecer alguns sinais. Os principais são: retardo no desenvolvimento; hipotonia, evidenciando dificuldades na deglutição; facilidade em sorrir; sonorização limitada em 3 ou 4 sílabas; e crises convulsivas em 80% dos casos antes dos 4 anos (LEITNER, SMITH, 1996) A idade média do diagnóstico é 6 anos (CLAYTON-SMITH, LAAN, 2003).

O andar é característico e desajeitado, reagem ao menor estímulo físico e emocional, são hiperativos e possuem hiperexcitabilidade (JIANG, 1999). Distúrbios no sono também são comuns na infância. Costumam gostar excessivamente de água e de superfícies refletoras. Quando adultos, tornam-se mais quietos e concentrados (CLAYTON-SMITH, LAAN, 2003).

Cerca de 80% dos indivíduos apresentam diminuição do crescimento cefálico, o que gera microcefalia aos 2 anos de idade. Ao longo do desenvolvimento, é característico o prognatismo, língua protusa, dentes espaçados, boca larga com lábio superior mais fino. Quando adultos, muitos desenvolvem obesidade e uma não sentem necessidade de praticar exercícios físicos, possivelmente como efeito de anticonvulsivantes (WILLIAMS et al., 1990; OHTA et al., 1999; LOSSIE et al., 2001).

O tratamento da síndrome de Angelman envolve terapias adequadas para os problemas físicos e neurológicos e a necessidade de educação especial, visto que os perfis cognitivos e as características comportamentais são muito específicos (RIEDEL, 2000).

## **2.2 SÍNDROME DE PRADER-WILLI**



---

---

A síndrome de Prader-Willi (SPW) é uma desordem multissistêmica complexa que foi descrita pela primeira vez no ano de 1956 por Prader, Labhart e Willi (PRADER, LABHART, WILLI, 1956). Vinte e cinco anos depois essa síndrome despertou o interesse de cientistas por ser a primeira síndrome por microdeleção indentificada em análises de alta resolução de cromossomos (LEDBETTER et al., 1981). Ademais, foi a primeira síndrome a ser conhecida como desordem de *imprinting* do genoma humano e também a primeira a ser reconhecida como resultado da dissomia uniparental (NICHOLLS et al., 1989).

Na atualidade é conhecida como uma das mais comuns síndromes ocasionada por microdeleção (CASSIDY, 1997). Possui uma prevalência de 1 para cada 10000-30000 nascimentos, sendo diagnosticada em ambos os sexos e em todas as raças (CASSIDY et al., 2012).

### 2.2.1 Patogênese genética

A SPW é causada pela não expressão de genes na parte proximal do cromossomo 15 de origem paterna, mais especificamente no segmento 15q11-13q paterno, sendo 70% ocasionada por deleção, 25% pela dissomia uniparental - onde os dois cromossomos 15 são de origem materna – e os outros 5% são afetados por translocação ou outras anormalias estruturais envolvendo o cromossomo 15 (CASSIDY; DRISCOLL, 2009).

A falta de expressão pode ocorrer por três mecanismos principais: eliminação de um região de de 5-6 Mb do cromossomo 15 paterno, encontrado em 65-75% dos casos; dissomia uniparental materna, em 20-30% dos portadores; defeito em uma região genômica que controla o processo de *imprinting*, em apenas 1-3% (CASSIDY et al., 2012).

### 2.2.2 Sinais clínicos e características comportamentais

A síndrome de Prader-Willi é a causa genética mais comum para a obesidade (CASSIDY, 1997). O ganho de peso está atribuído a um defeito no hipotálamo que gera hiperfagia, associado com o baixo metabolismo e a falta de exercícios físicos em decorrência da hipotonia, agravam ainda mais esses quadros de sobrepeso



---

---

(BEXIGA et al., 2010). Sob esse prisma, a obesidade pode trazer problemas cardiopulmonares, diabetes mellitus tipo II, hipertensão arterial, entre outras complicações (CASSIDY, 1997).

Segundo Einfeld et al., (2006) a obesidade é a maior responsável pelas mortalidades na SPW, portanto, é imprescindível que acompanhamentos sejam realizados para que haja um avanço na expectativa e qualidade de vida dessas pessoas.

Do ponto de vista reprodutivo, a atividade sexual dos portadores da SPW é rara, prevalecendo a infertilidade. O hipogonadismo é evidenciado nessa síndrome, sendo caracterizado pela hipoplasia dos órgãos genitais, criptorquia, pouco desenvolvimento do escroto, pênis pequeno no sexo masculino e hipoplasia do clitóris e lábios menores no sexo feminino. Essas características permanecem no indivíduo por toda sua vida, com exceção dos testículos que descem na adolescência (CASSIDY, 1997).

Ainda nessa perspectiva, a maioria dos portadores dessa síndrome possui deficiência na produção dos hormônios gonadotrofina, estrógeno e testosterona, sendo a causa do hipogonadismo de origem hipotalâmica (LEE, 1995).

Os portadores, ainda, possuem reflexos diminuídos ou ausentes, apresentando marcos motores atrasados, onde a idade média para começar a sentar fica em torno de um ano e para andar, dois anos. Além disso, outra característica da síndrome é o fenótipo comportamental alterado, onde o portador apresenta dificuldades nas relações sociais (CASSIDY, 1997).

Outra característica marcante é a hipotonia, que é a causa da diminuição dos movimentos fetais, da posição anormal frequente do feto e da dificuldade do parto que na maioria das vezes precisa ser realizado por meio de cesariana (MCCANDLESS, 2011).

Além disso, o desenvolvimento da fala e da linguagem também são atrasados, sendo que 40% apresentam baixa inteligência e cerca de 20% possuem deficiência mental moderada. Na maioria das vezes isso pode refletir em problemas comportamentais que são comuns na síndrome, como birras, teimosia, comportamento manipulador e controlador, uso da mentira, a ato de furtar, podendo apresentar comportamentos agressivos (CASSIDY, 1997).



Do ponto de vista físico, pode-se notar o diâmetro estreito bifrontal, lábio superior fino com extremidades voltadas para baixo, olhos amendoados, pés e mãos pequenos e pele mais clara que a dos pais (hipopigmentação) (AUGHTON; CASSIDY, 1990).

Como tratamento, o uso de hormônios de crescimento pode melhorar a composição corpórea, proporcionando um aumento da massa muscular e massa óssea (KUO et al., 2007).

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As SA e SPW são doenças neurogenéticas que estão relacionadas à alterações na região cromossômica 15q11-13. Em vista disso, é imprescindível conhecer as características e a patogênese genética de cada uma para a realização do diagnóstico correto. Apesar de possuírem alguns sinais clínicos semelhantes, existem diferenças marcantes capazes de diferenciá-las.

A Síndrome Angelman, descrita pela primeira vez em 1965, está relacionada à perda da função do gene UBE3A no cromossomo 15 materno e está relacionada a deficiência mental grave, acessos de risos, ataxia, língua protusa, déficit motor e eletrencefalograma anormal.

A Síndrome de Prader-Willi é caracterizada pela deleção da parte proximal do cromossomo 15 paterno, sendo a primeira síndrome a ser reconhecida pelo fenômeno do *imprinting* e pela dissomia uniparental. Ela é caracterizada pela obesidade, hipotonia, problemas comportamentais e hipogonadismo.

O conhecimento dessas síndromes é de extrema importância para seu diagnóstico, visto que o portador precisará, para o resto de sua vida, de acompanhamento psicológico, terapia ocupacional, entre outros. Tais tratamentos são imprescindíveis para a sobrevivência dos portadores da SPW e SA, assim como para um melhor convívio social e qualidade de vida.

Além disso, observa-se uma precariedade de revisões em português que tratem os principais aspectos dessas patologias.

## REFERÊNCIAS

ADAMS, J. Imprinting and genetic disease: Angelman, Prader-Willi and Beckwith-





---

---

Weidemann syndromes. **Nature Education**. v. 1, n. 1, p. 129, 2008.

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

AUGHTON, D. A.; CASSIDY, S. B. Physical features of Prader-Willi syndrome in neonates. **Am J Dis Child**. v. 144, p. 1251-5, 1990.

BEXIGA, V. et al. Diagnóstico neonatal de síndrome de Prader-Willi. **Acta Pediatr Port**. v. 41, n. 1, p. 30-2, 2010.

BUTLER, M. G. Prader-Willi Syndrome: Obesity due to Genomic Imprinting. **Curr Genomics**. v. 12, n. 3, p. 204–215, 2011.

CASSIDY, S. B. Prader-Willi syndrome. **J Med Genet**. v. 34, p. 917-23, 1997.

CASSIDY, S. B.; DRISCOLL, D. J. Prader-Willi syndrome. **Eur. J. Hum. Genet.**, v. 17, n. 1, p. 3-13, 2009.

CASSIDY, et al. Prader-Willi syndrome. **Genetics in Medicine**. v. 14, n. 1, p. 10-26, 2012.

CLAYTON-SMITH J.; PEMBRY, M. E. Angelman syndrome. **J Med Genet**. v. 29, n. 6, p. 412–415, 1992.

CLAYTON-SMITH, J.; LAAN, L. Angelman syndrome: a review of the clinical and genetic aspects. **J Med Genet**. v. 40, n. 2, p. 87-95, 2003.

CHRISTIAN S. L. et al. Novel submicroscopic chromosomal abnormalities detected in autism spectrum disorder. **Biol Psychiatry**. v. 63, n. 12, p. 1111-7, 2008.

COOK JR, E. H. et al. Autism or atypical autism in maternally but not paternally derived proximal 15q duplication. **Am J Hum Genet**. v. 60, n. 4, p. 928-934, 1997.

EINFELD, S. L. et al. Mortality in Prader-Willi syndrome. **Am J Ment Retard**. v. 111, n. 3, p. 193-8, 2006.

FRIDMAN, C. et al. Síndrome de Angelman – Causa frequente não reconhecida de deficiência mental e epilepsia – Relato de Caso. **Arq. Neuropsiquiatr**. v. 55, n. 2, p. 329-333, 1997.

JIANG, Y. et al. Genetics of Angelman syndrome. **Am J Hum Genet**. v. 65, p. 1-6, 1999.

KUO, J. Y. et al. Síndrome de Prader-Willi: aspectos metabólicos associados ao tratamento com hormônio de crescimento. **Arq Bras Endocrinol Metab**. v. 51, n. 1, p. 92-98, 2007 .



---

---

LEDBETTER, D. H. et al. Deletions of chromosome 15 as a cause of the Prader-Willi syndrome. **N Engl J Med.** v. 304, p. 325-9, 1981.

LEE, P. D. K. Endocrine and metabolic aspects of Prader-Willi syndrome. In: **Management of Prader-Willi syndrome.** New York: Springer-Verlag, 1995, p. 32-57.

LEITNER, R. P.; SMITH, A. An Angelman syndrome clinic: report on 24 patients. **J Paediatr Child Health.** v. 32, n. 2, p. 94-8, 1996.

LOSSIE A. C. et al. Distinct phenotypes distinguish the molecular classes of Angelman syndrome. **J Med Genet.** v. 38, p. 834-45, 2001.

MALZAC, P. et al. Mutation analysis of UBE3A in Angelman syndrome patients. **Am J Hum Genet.** v. 62, n. 6, p. 1353-60, 1998.

MARIS, A. F.; TROTT, A. A patogênese genética e molecular da síndrome de Angelman. **J Bras Psiquiatr.** v. 60, n. 4, p. 321-3, 2011.

MATSUURA T. et al. De novo truncating mutations in E6-AP ubiquitin-protein ligase gene (UBE3A) in Angelman syndrome. **Nat Genet.** v. 15, p. 75-7, 1997.

MCCANDLESS, S. E. Committee on Genetics. Clinical report—health supervision for children with Prader-Willi syndrome. **Pediatrics.** v. 127, p. 185-204, 2011.

NICHOLLS, R. D. Recombination model for generation of a submicroscopic deletion in familial Angelman syndrome. **Hum Mol Genet.** v. 3, p. 9-11, 1994.

NICHOLLS, R. D. et al. Genetic imprinting suggested by maternal heterodisomy in non-deletion Prader-Willi syndrome. **Nature.** v. 342, p. 281-5, 1989.

NICHOLLS, R. D.; KNEPPER, J. L. Genome organization, function, and imprinting in Prader-Willi and Angelman syndromes. **Annu Rev Genomics Hum Genet.** v. 2, p. 153-75, 2001.

OHTA, T. et al. Imprinting-mutation mechanisms in Prader-Willi syndrome. **Am J Hum Genet.** v. 64, n. 2, p. 397-413, 1999.

PINA-NETO, J. M. de. et. al. Clinical-Neurologic, cytogenetic and molecular aspects of the Prader-Willi and Angelman syndromes. **Arq Neuropsiquiatr.** v. 55, n. 2, p. 199-208, 1997.

PRADER, A.; LABHART, A.; WILLI, H. Ein Syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptorchismus und Oligophrenie nach myotonieartigem Zustand im Neugeborenenalter. **Schweiz Med Wochenschr.** v. 86, p. 1260-1, 1956.

RIEDEL, M. Manual medicine for patients with Angelman syndrome. **Abstract, 1st World Conference of International Angelman Syndrome Association,** Tampere, Finland, 2000.



---

---

TAI, H. C.; SCHUMAN, E. M. Angelman syndrome: Finding the Lost Arc. **Cell.** v. 140, n. 5, p. 608-10, 2010.

WILLIAMS C. A. et al. Maternal origin of 15q11-13 deletions in Angelman syndrome suggests a role for genomic imprinting. **Am J Med Genet.** v. 35, n. 3, 350-3, 1990.

