

SÍNDROME DE ANGELMAN

**GUIA PRÁTICO:
DO DIAGNÓSTICO AO
ACOMPANHAMENTO
MULTIDISCIPLINAR**





O QUE É A SÍNDROME DE ANGELMAN?

A Síndrome de Angelman (SA) é uma condição genética rara que acomete cerca de 1 em cada 15 mil nascimentos, causada pela ausência ou perda de função do gene UBE3A materno.

Pode resultar em diferentes fenótipos incluindo atraso no desenvolvimento global, epilepsia, ausência ou limitação da fala, problemas motores, gástricos e de sono, além de comportamentos característicos, como sorrisos frequentes e fascínio pela água.



O diagnóstico utiliza a história detalhada do paciente, avaliação clínica (Quadro 1) e do desenvolvimento, avaliação neurológica e de padrão característico no eletroencefalograma (EEG), mas precisa ser confirmado com base em exame molecular, uma vez que somente a clínica pode ser similar a outras síndromes e transtornos do desenvolvimento, resultando em diagnóstico equivocado e atraso na implementação de condutas assertivas para SA.

Considerando que as causas genéticas (genótipos) mais comuns para SA podem ser devido a deleção ou mutação no gene UBE3A no alelo materno, ou menos comuns como defeito de imprinting ou dissomia uniparental paterna, foi proposto um fluxograma de diagnóstico detalhado (Figura 1) para ajudar os profissionais de saúde a confirmar um diagnóstico de SA, que recomenda começar com a metilação do DNA e seguir várias etapas para determinar o subtipo de um indivíduo.

QUADRO 1. APRESENTAÇÃO CLÍNICA E PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DA SÍNDROME DE ANGELMAN

Características consistentes (100%)	Características frequentes (>80%)	Características associadas (<80%)
Períodos pré e perinatais normais	Atraso ou crescimento cefálico mais lento com microcefalia absoluta ou relativa até os 2 anos	Braquicefalia
Exames bioquímicos, metabólicos e hematológicos normais	Epilepsia com início comumente até os 3 anos	Protusão da língua, produção excessiva de saliva e alto padrão de oralidade
Atraso global do desenvolvimento	Alteração no EEG com padrão típico de alteração em ondas large-amplitude slow-spikes	Disfagia e outras alterações de mastigação e deglutição
Alterações de marcha/ equilíbrio (ataxia e/ ou tremores em membros inferiores)		Hipotonia
Comportamento típico: aparência feliz/ risonha, flapping frequente, pequeno tempo de atenção		Prognatismo
Ausência ou impedimento severa da fala, maior habilidade em comunicação não verbal		Estrabismo

FIGURA 1

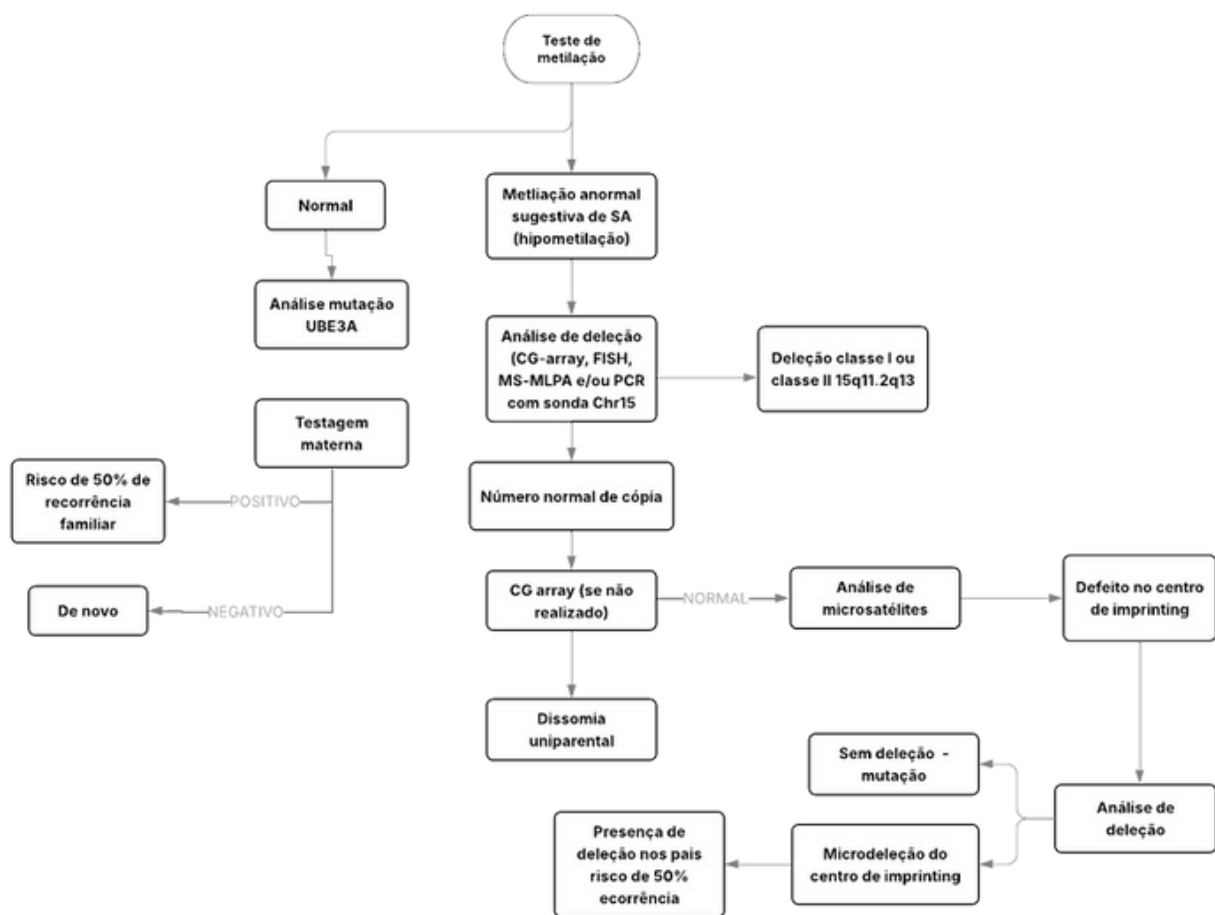


Figura 1. Proposta de fluxograma para investigação e diagnóstico na Síndrome de Angelman (Adaptado de Bridges et al., 2025)

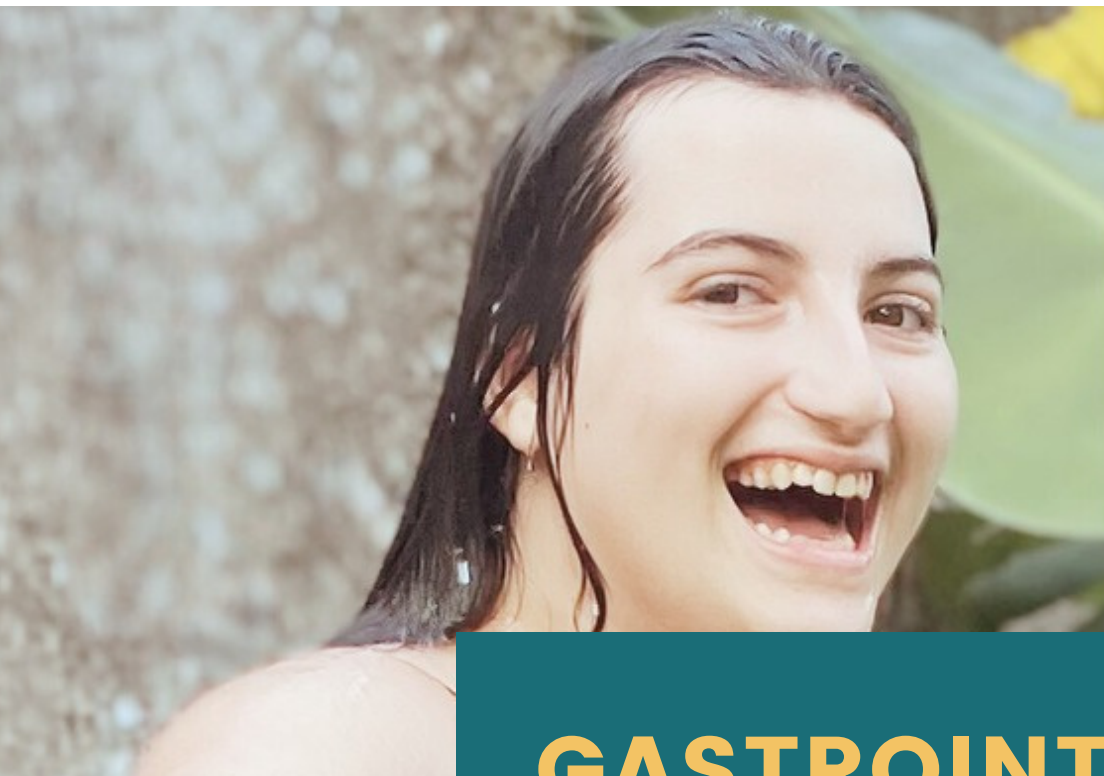


Epilepsia

- Convulsões (até 91% dos casos), geralmente de difícil controle. Convulsões generalizadas mais frequentemente observadas em casos de deleção vs não-deleção.
- Pode ser necessário o uso de mais de um medicamento anticonvulsivante e estratégias não farmacológicas, sendo proposto o fluxograma a seguir (Quadro 2) para tomada de decisão.
- A classificação errônea de espasmos infantis pode ocorrer devido à presença de um padrão único de pseudo-hipsarritmia no EEG, visto particularmente em pacientes com SA de 3 meses a 2 anos de idade e pode ser diferenciado do padrão de hipsarritmia por:
 - a. predominância de ondas lentas em comparação com descargas epileptiformes;
 - b. nenhuma mudança no padrão entre vigília e sono;
 - c. ausência de fragmentação durante o sono. Sendo expressamente contraindicado o uso de vigabatrina.

QUADRO 2. ORIENTAÇÕES PARA MANEJO DAS CRISES CONVULSIVAS NA SÍNDROME DE ANGELMAN

Crises iniciais	Crises convulsivas generalizadas	Mioclonia não-epiléptica	Status epiléptico	Status epiléptico não-convulsivo
1º. Indicado realizar EEG	1º. Realizar EEG para caracterizar evento ou em caso de crise com medicamento de primeira linha. Avaliar associar dieta cetogênica ou de baixo índice glicêmico (LGIT)	1º. Identificar causas e gatilhos: constipação, privação de sono, dor, alimentação)	1º. Seguir protocolo do hospital: primeira linha de conduta com benzodiazepínicos como clonazepam e diazepam	1º. Iniciar medicamento de primeira linha de conduta: diazepam. Monitorar com EEG se necessário
2º. Avaliar circunstâncias da crise (limiar de tolerância reduzido por privação do sono, febre ou infecção, por exemplo)	2º. Associar anticonvulsivante de primeira linha: levetiracetam ou clobazam	2º. Iniciar benzodiazepínicos de primeira linha de conduta: clobazam, clonazepam	2º. Segunda linha de conduta: levetiracetam, se disponível, caso contrário, lacosamida ou fenobarbital	2º. Segunda linha de conduta: redução gradual de esteróides
3º. Iniciar anticonvulsivante de primeira linha de conduta: levetiracetam ou clobazam. Considerar paciente ter em casa, e treinar família para uso, de medicamento de resgate	3º. Considerar fortemente dieta cetogênica ou de baixo índice glicêmico (LGIT) em caso de insucesso com duas medicações	3º. Considerar levetiracetam	3º. Terceira linha de conduta: infusão contínua de midazolam	3º. Avaliar terapia adjuvante: clobazam, lamotrigina, topiramato
	4º. Considerar tipo de crise para inclusão de medicamento de segunda linha de conduta: lamotrigina, topiramato	4º. Considerar tratamento para outros distúrbios do movimento como distonia e tremores		4º. Considerar medicamentos via intravenosa: levetiracetam, lacosamida, esteróides



GASTROINTESTINAL

- Hiperfagia é frequentemente observada, chegando há um terço de crianças ou até metade dos adultos com SA, sendo exacerbada pela ansiedade, início da puberdade e mudanças de rotina. Importante trabalhar com estratégias comportamentais evitando ganho de peso excessivo e ocorrência de comorbidades cardio-endocrinometabólicas.
- Constipação ocorre em até 80% dos pacientes, sendo importante a identificação e manejo dos motivadores (ingestão hídrica, consumo de fibras, sensibilidades alimentares e atividade física diária) uma vez que pode impactar no sono, epilepsia e alterações de comportamento.
- Refluxo pode ser observado desde a primeira infância até a fase adulta, sendo necessária avaliar a adoção de alterações da consistência e composição da alimentação, comportamento alimentar além da necessidade do uso de medicamentos.



DISTÚRBIOS DO SONO

- Distúrbios do sono são observados em 70 a 91% das pessoas com SA, com redução em 50% do estágio de sono profundo e maior fragmentação do sono
- O tratamento inicial dos problemas de sono inclui a promoção de uma higiene do sono ideal e terapias comportamentais, incluindo o acompanhamento dos pais e a utilização de camas seguras.
- Otimizar o tratamento de problemas contribuintes, como epilepsia, problemas comportamentais e gastrointestinais, também pode ajudar a melhorar a qualidade do sono.
- A administração de melatonina no início da noite tem melhorado consistentemente os resultados do sono em pacientes com SA. Mas muitas famílias recorrem a medicações quando outras estratégias não funcionam.

QUADRO 3. ESTRATÉGIAS PARA MANEJO E MELHORA DA QUALIDADE DO SONO NA SÍNDROME DE ANGELMAN

Dificuldade de pegar no sono	Despertares noturnos	Sono agitado
1º. Intervenção comportamental: rotina do sono, evitar luz azul, cama /quarto seguro	1º. Eliminar causas clínicas: considerar polissonografia com EEG, avaliar concentração de ferritina e metabolismo do ferro	1º. Eliminar causas clínicas: avaliar concentração de ferritina e metabolismo do ferro
2º. Medicamentos iniciais: melatonina, benzodiazepínicos (clobazam, clonazepam), clonidina, trazodona	2º. Intervenção comportamental: rotina do sono, evitar luz azul, cama /quarto seguro	2º. Intervenção comportamental: rotina do sono, evitar luz azul, cama /quarto seguro
3º. Segunda linha de medicamentos: antipsicóticos	3º. Medicamentos iniciais: melatonina de liberação lenta, benzodiazepínicos (clobazam, clonazepam), clonidina, trazodona	3º. Medicamentos iniciais: melatonina de liberação lenta, benzodiazepínicos (clobazam, clonazepam), clonidina, trazodona
	4º. Segunda linha de medicamentos: antipsicóticos	



OFTALMOLOGIA, FONOAUDIOLOGIA E COMUNICAÇÃO

- Acompanhamento anual com oftalmologista é essencial, sendo comum a ocorrência de alterações como estrabismo, astigmatismo, redução da acuidade visual, nistagmo, fotofobia e deficiência visual-cortical.
- Terapia fonoaudiológica é crucial, tanto para a parte oral motora (deglutição e apraxia de fala), quanto para o desenvolvimento de linguagem com foco em métodos de comunicação não verbal e interação social.
- É de extrema importância a avaliação e intervenção precoce na área da linguagem, com implementação de Comunicação Aumentativa e Alternativa (CAA).



ANTROPOMETRIA, ORTOPEDIA E FISIOTERAPIA

- Importante avaliar a curva de crescimento para crianças e adolescentes com SA. Uso de anticonvulsivantes, alimentação inadequada, redução na mobilidade e exposição à luz solar podem impactar a densidade óssea e favorecer ocorrência de fraturas
- Monitorar concentração sérica de vitamina D, favorecer a atividade física e movimentos com auxílio de recursos como andadores e orteses juntamente com avaliação de profissionais capacitados.
- Há risco de escoliose em 10 a 30% de crianças podendo chegar até 70% dos adultos. Displasia do quadril pode ocorrer em casos de atraso no caminhar de forma independente, conquistada por até 80% das pessoas com SA porém em idades mais tardias que o esperado.



APOIO À FAMÍLIA

Acolher uma pessoa que vive com SA na família implica em desafios, muitas vezes levando à sobrecarga econômica e mental, privação do convívio social e escolar. Cuidar de uma pessoa com SA pode ser desafiador sendo fundamental indicar a busca por suporte emocional e psicológico aos cuidadores, estimular a rede de apoio e o contato com outras famílias e buscar recursos confiáveis como:

- Associação Angelman Brasil (www.angelmanbrasil.org.br).
- Angelman Syndrome Foundation (www.angelman.org).
- FAST – Foundation for Angelman Syndrome Therapeutics (www.cureangelman.org).

A Síndrome de Angelman exige cuidado contínuo, individualizado e multidisciplinar. Com o suporte adequado e acompanhamento especializado, é possível promover o desenvolvimento e o bem-estar da pessoa com SA e de sua família.

BIBLIOGRAFIA E MATERIAIS PARA SE APROFUNDAR:



Bindels-de Heus et al. An overview of health issues and development in a large clinical cohort of children with Angelman syndrome. *Am J Med Genet A*. 2020 Jan;182(1):53-63. doi: 10.1002/ajmg.a.61382. Epub 2019 Nov 15. PMID: 31729827; PMCID: PMC6916553.

Duis J et al. A multidisciplinary approach and consensus statement to establish standards of care for Angelman syndrome. *Mol Genet Genomic Med*. 2022 Mar;10(3):e1843. doi: 10.1002/mgg3.1843. Epub 2022 Feb 11. PMID: 35150089; PMCID: PMC8922964.

Leader G et al. Factors associated with sleep disturbances in children and adolescents with Angelman Syndrome. *Sleep Med*. 2024 May;117:9-17. doi: 10.1016/j.sleep.2024.02.038. Epub 2024 Mar 7. PMID: 38479041.

Yang L et al. Genotype-Phenotype Correlations in Angelman Syndrome. *Genes (Basel)*. 2021 Jun 28;12(7):987. doi: 10.3390/genes12070987. PMID: 34203304; PMCID: PMC8304328.

Bridges WA et al. Angelman Syndrome: Multidisciplinary Management. *J Pediatr Health Care*. (2025) XX, 1-8. doi.org/10.1016/j.pedhc.2025.06.005