

IN: *Genética Médica*. Otto P.A., Migroni Netto, R.C. & Otto, P.G. Editora Roca Ltda. São Paulo - SP, 2013. Pp. 1-436.

Síndromes de Angelman e de Prader-Willi

Estas duas síndromes constituem entidades clínicas totalmente distintas, mas são descritas em conjunto nos parágrafos seguintes porque resultam de alterações genéticas, cromossômicas ou moleculares, localizadas em uma mesma região cromossômica, o segmento q11-q13 do cromossomo 15. Também são apresentadas em conjunto, pois ilustram de forma notável o papel do fenômeno chamado de *imprinting* genômico na origem de doenças genéticas humanas.

Síndrome de Angelman

O quadro clínico da síndrome de Angelman (Figura 8.14) inclui as seguintes manifestações consideradas importantes: retardos mental e motor graves, acompanhados de ausência virtual ou completa de fonação/fala, crises incontidas de riso e choro, disposição feliz imotivada (fácies de “marionete feliz” ou *happy puppet*, como descrito originalmente), irritabilidade e hiperatividade, movimentos e trejeitos de marionete, marcha atáxica com base de sustentação aumentada e convulsões epiléticas mioclônicas. Costumam chamar a atenção, do ponto de vista físico, os seguintes sinais: cútis marmórea, depressão esternal, peso e altura abaixo dos padrões normais e dismorfismos craniofaciais, com braquimicrocefalia, face alongada, fissuras palpebrais com inclinação antimongoloide, sínófre, estrabismo, macrostomia e língua protruída.

Cerca de 70% dos afetados apresentam deleções na região cromossômica 15q11.2-q13, resultantes de mutações novas de origem materna. Cerca de 2% são portadores de dissomia uniparental de origem paterna (os dois cromossomos 15 são de origem paterna; o defeito pode se originar de não disjunção paterna, causando trissomia,



Figura 8.14 – Síndrome de Angelman (gentileza da Dra. Célia P. Koiffmann, Departamento de Genética e Biologia Evolutiva, Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo).

seguida de perda do cromossomo materno). Aproximadamente 25% dos pacientes não manifestam defeitos cromossômicos detectáveis ao exame citogenético-molecular, sendo resultantes de mutação de ponto patogênicas no gene *UBE3A* em 15q11.2-q13, responsável pela codificação da enzima ligase E3A da ubiquitina. Alguns com fenótipo muito parecido ao da síndrome de Angelman apresentam mutações patogênicas no gene *MECP2* da síndrome de Rett localizado no cromossomo X. Um outro paciente era portador de mutação no gene *CDKL5* da encefalopatia epiléptica infantil ligada ao X.

Síndrome de Prader-Willi

Os pacientes com síndrome de Prader-Willi (Figura 8.15) apresentam hipotonia grave nos primeiros meses de vida, com dificuldades de alimentação (os reflexos de sucção e deglutição estão muito comprometidos, praticamente ausentes). Já durante o período pré-natal, notam-se atraso e diminuição significativos do nível de atividade fetal. Com o passar do tempo, a hipotonia melhora e, entre as idades de 1 ano e 1 ano e meio, em média, as dificuldades de alimentação são substituídas por hiperfagia incontrollável, devida à ausência da sensação de saciedade, o que provoca obesidade. Os pacientes evoluem com retardo mental. São sinais físicos importantes para o diagnóstico da condição: estrabismo, olhos amendoados, diâmetro biparietal pequeno, bochechas bem desenvolvidas, hipomímia, acromicria (mãos e pés pequenos) e hipogonadismo (pênis hipoplásico e criptorquidia, nos de sexo masculino, e grandes lábios hipoplásicos e pequenos lábios ausentes, nos de sexo feminino), decorrente de redução da secreção de hormônios gonadotróficos. No fim da infância e no início da adolescência, que cursa com puberdade atrasada, a obesidade é descrita como pletórica, surgindo alterações

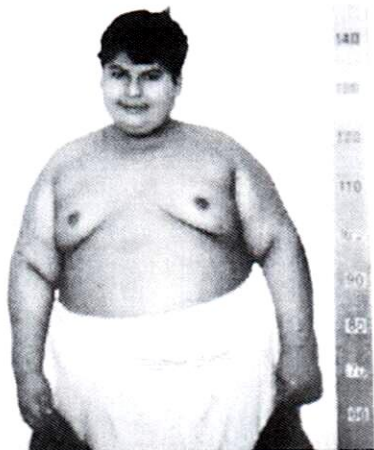


Figura 8.15 – Síndrome de Prader-Willi (gentileza da Dra. Célia P. Koiffmann, Departamento de Genética e Biologia Evolutiva, Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo).

da pele secundárias à irritação e estrias abdominais. Os adolescentes e adultos apresentam emotividade lábil, comprometimento significativo das habilidades motoras, limitações de natureza cognitiva e fome insaciável. A sobrevida é menor mesmo em pacientes com dieta rigorosa e o diabetes de origem alimentar e a insuficiência cardíaca são complicações comuns.

Atualmente, considera-se a síndrome de Prader-Willi uma síndrome de genes contíguos. Cerca de 70 a 75% dos portadores têm deleção no cromossomo 15 que inclui vários genes, como o gene *SNRPN* e o gene da necdina (*NDN*). Em todos os casos, o cromossomo com deleção é sempre o paterno. Em 20 a 25% das ocorrências, os pacientes apresentam dissomia uniparental (ambos os homólogos provenientes de mesmo progenitor), agora de origem materna, do cromossomo 15. Note que a região cromossômica com deleção nas síndromes de Prader-Willi e Angelman é praticamente a mesma. O que difere as duas doenças é a origem parental. De modo análogo, a dissomia uniparental do cromossomo 15 pode levar tanto à síndrome de Prader-Willi como à síndrome de Angelman. Neste caso, a distinção entre as duas síndromes se faz na origem parental do cromossomo ausente.

Apesar do tamanho das deleções variar entre os diferentes pacientes com as síndromes, os estudos moleculares permitiram delimitar dois segmentos críticos distintos, um correspondendo à síndrome de Angelman (AS), onde está localizado o gene *UBE3A* e o outro à síndrome de Prader-Willi (PW), onde estão localizados vários genes. Os genes contidos na região AS encontram-se normalmente ativos no cromossomo de origem materna, porém inativos no de origem paterna, por consequência de um fenômeno denominado *imprinting* genômico. Com os genes contidos na região PW sucede exatamente o contrário. Estão ativos no cromossomo paterno e inativos no materno, também por efeito de *imprinting*. Como os genes da região AS se expressam apenas no cromossomo de origem materna, a sua deleção ou ausência (no caso de dissomia uniparental paterna) resulta na síndrome de Angelman. Já os genes da região PW se expressam apenas no cromossomo de origem paterna, e a sua deleção ou ausência (agora em dissomia uniparental materna) resulta na síndrome de Prader-Willi.

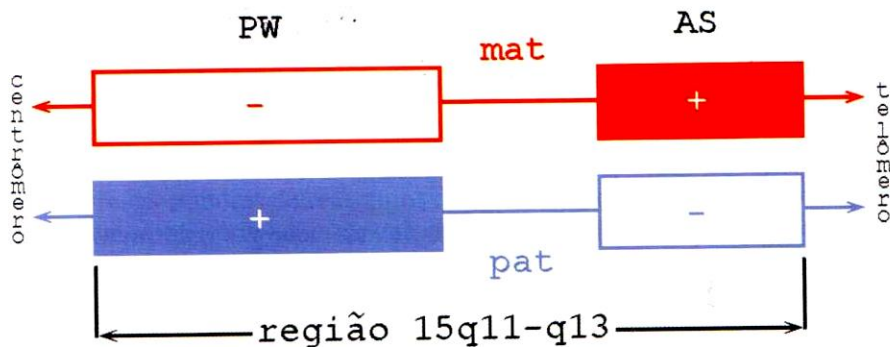


Figura 8.16 – Esquema da região cromossômica 15q11-q13 mostrando que, no cromossomo materno, somente o gene correspondente à síndrome de Angelman é expresso, e no cromossomo paterno, somente se expressa o conjunto de genes que determina a síndrome de Prader-Willi.

Nessas situações, em que a manifestação fenotípica depende da origem parental de um cromossomo, uma região cromossômica ou um gene, diz-se haver *imprinting* genômico. Define-se como *imprinting* genômico a expressão diferencial dos alelos em um loco gênico em função de sua origem parental. Hoje compreendemos que a síndrome de Angelman resulta basicamente da ausência da função do produto do gene *UBE3A*, que se expressa somente no cromossomo 15 de origem materna e que a síndrome de Prader-Willi decorre da falta de expressão de um conjunto de genes localizados em 15q11.2-q13, que são ativos somente no cromossomo 15 de origem paterna (Figura 8.16).

Cerca de 2 a 3% dos casos de síndrome de Angelman decorrem de outros defeitos na regulação do fenômeno do *imprinting* nessa região cromossômica, ou seja, de defeitos no processo de marcação da origem dos cromossomos 15 que também resultam na falta do produto do gene *UBE3A*. Por mecanismo análogo, cerca de 5% dos casos da síndrome de Prader-Willi resultam de mutações nesse centro que regula o fenômeno de *imprinting*.