

Ana Teresa Hernandez Teodoro¹ 

Daphyne Yachel Chaves¹ 

Patrícia Abreu Pinheiro Crenitte¹ 

Simone Rocha de Vasconcellos Hage¹ 

Dionísia Aparecida Cusin Lamônica¹ 

Linguagem, neurodesenvolvimento e comportamento na Síndrome de Angelman: relato de caso

Language, neurodevelopment and behavior in Angelman syndrome: case report

Descritores

Síndrome de Angelman
Linguagem Infantil
Desenvolvimento Infantil
Desempenho Psicomotor
Comportamento

Keywords

Angelman Syndrome
Child Language
Child Development
Psychomotor Performance
Behavior

RESUMO

Objetivo: O objetivo deste estudo é apresentar achados de linguagem, comportamento e neurodesenvolvimento de uma menina com diagnóstico da Síndrome de Angelman, avaliada aos três e aos oito anos. **Método:** Os instrumentos de avaliação foram Observação do Comportamento Comunicativo, *Early Language Milestone Scale* (ELM) e Teste de *Screening* de Desenvolvimento DENVER-II (TSDD-II). **Resultados:** No caso apresentado, verifica-se a presença dos sinais fenotípicos da SA, tais como boca larga, dentes espaçados, língua protuberante, estrabismo, fissuras palpebrais ascendentes e sialorreia. Na avaliação de linguagem, foram verificados déficits expressivos e receptivos, com ausência de oralidade e prejuízos na compreensão. O TSDD-II e a ELMs indicaram grave comprometimento de todas as habilidades avaliadas aos três e aos oito anos. O desempenho encontrado, nas duas avaliações, foi muito semelhante em todas as áreas do desenvolvimento infantil. Ao longo dos anos, verificou-se pouca evolução, apesar do grande investimento terapêutico e educacional. **Conclusão:** A presença de um quadro complexo como a SA demanda necessidades clínicas de alta complexidade, situação agravada frente à escassez de recursos terapêuticos que possam minimizar os impactos deletérios da síndrome, culminando em comprometimento da qualidade de vida da população com a SA, bem como de suas famílias.

ABSTRACT

Purpose: The objective of this study is to present findings of language, behavior, and neurodevelopment of a girl diagnosed with Angelman Syndrome, evaluated at age three and eight. **Methods:** The evaluation instruments were Observation of Communication Behavior, Early Language Milestone Scale (ELM) and Denver Developmental Screening Test DENVER-II (TSDD-II). **Results:** In the case presented, the presence of AS phenotype signals can be verified, such as large mouth, spaced teeth, protuberant tongue, strabismus, ascending palpebral fissures, and sialorrhea. In the language evaluation, expressive and receptive deficits were verified, with the absence of orality and loss of comprehension with very similar performances in both evaluations. ELM and TSDD-II tests indicated the severe commitment of all abilities evaluated at both three and eight years old. The performances in both evaluations were very similar through all areas of child development. Over the years, there has been little progress, despite the great therapeutic and educational investment. **Conclusion:** The presence of a complex scenario like AS demands high complexity clinical needs, a situation which is aggravated due to the scarcity of therapeutic resources that could minimize harmful impacts of AS, culminating in an increase of quality of life to the AS population, as well as to their families.

Endereço para correspondência:

Dionísia Aparecida Cusin Lamônica
Faculdade de Odontologia de Bauru
– FOB

Alameda Doutor Octávio Pinheiro
Brisolla, 9-75, Vila Universitária,
Bauru (SP), Brasil, CEP: 17012-901.
E-mail: dionelam@uol.com.br

Recebido em: Julho 20, 2018

Aceito em: Dezembro 05, 2018

Trabalho realizado no Departamento de Fonoaudiologia, Faculdade de Odontologia de Bauru – FOB - Bauru (SP), Brasil.

¹ Programa de Pós-graduação em Fonoaudiologia, Faculdade de Odontologia de Bauru – FOB - Bauru (SP), Brasil.

Fonte de financiamento: CAPES.

Conflito de interesses: nada a declarar.



Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Angelman (SA) é uma desordem rara, descrita pela primeira vez em 1965, que se manifesta por comprometimento significativo em todas as áreas do desenvolvimento infantil, o que acarreta impacto na qualidade de vida da criança e de suas famílias⁽¹⁾. Sua prevalência é estimada em 1: 15.000 nascidos vivos^(1,2).

O principal fator etiológico da SA refere-se à deleção materna no cromossomo 15q11-q13⁽¹⁻⁵⁾, o qual resulta na inexpressão do gene da proteína ubiquitina ligase E3A (UBE3A), sendo esta proteína fundamental para o desenvolvimento sináptico e plasticidade neuronal⁽¹⁾. Outros polimorfismos genéticos de diferentes classes submoleculares do cromossomo 15 são descritos na literatura, no entanto estes ocorrem em menor prevalência, de maneira que a deleção materna é apresentada em 70-80% dos casos^(1,3,6).

Os achados clínicos comumente encontrados referem-se a particularidades como sorriso fácil e descontextualizado, característica que compõe um critério diagnóstico diferencial de outras síndromes que se manifestam com atraso global do desenvolvimento. A deficiência intelectual, geralmente grave, está presente em todos os casos descritos na literatura^(2,5). O comportamento motor é caracterizado por dificuldades no controle e planejamento, impactando a aquisição e execução de habilidades motoras grossas e finas, com a presença de ataxia de marcha e/ou tremor de extremidades^(1,3,7,8). Há outras anormalidades adicionais descritas nesta síndrome, como boca larga, dentes espaçados, fissuras palpebrais ascendentes, prognatismo, estrabismo, escoliose, agressão e ansiedade^(1,3,5). Os distúrbios do sono são conjuntamente apresentados como traços descritos na síndrome^(1,5).

A comunicação nos casos de SA é outra característica particularmente afetada, pois se manifesta de maneira extremamente restrita e comprometida, de modo que as habilidades são lentamente adquiridas e os comportamentos pré-intencionais não progridem de maneira típica. Os déficits comunicativos e linguísticos são atribuídos às alterações intelectuais, que dificultam a aquisição das habilidades comunicativas, somadas às alterações motoras que sugerem apraxia de fala na infância⁽⁷⁻¹⁰⁾. Autores apontaram que independentemente da subclasse molecular da alteração genética, as habilidades de linguagem estarão gravemente comprometidas, sugerindo-se que a falta da proteína UBE3A pode ser essencial para o desenvolvimento de habilidades de linguagem⁽³⁾.

O processo de diagnóstico é complexo e envolve análises clínicas, neurológicas e genéticas. Como as características clínicas únicas da SA não se manifestam antes do primeiro ano de vida, o diagnóstico clínico correto é geralmente postergado⁽⁸⁾. A contribuição do fonoaudiólogo no processo de diagnóstico e na conduta do caso torna-se fundamental, a fim de que as habilidades de comunicação e os demais sinais clínicos sejam verificados e observados, contribuindo para a detecção precoce dos sinais sugestivos da SA. No entanto, ainda existem limitações na avaliação e tratamento dos aspectos linguísticos de crianças com a síndrome, pois muitos dos instrumentos disponíveis para a avaliação de linguagem não permitem aferir as restritas habilidades comunicativas desta população^(3,7). O mesmo

pode-se referir quanto a métodos padronizados disponíveis para o processo terapêutico destas crianças que apresentam comportamentos atípicos, associados a alteração intelectual grave, resultando em necessidades clínicas não atendidas e um consequente impacto negativo para o desenvolvimento e para a qualidade de vida^(1,3).

Diante do exposto, o objetivo deste estudo é apresentar achados de linguagem, comportamento e neurodesenvolvimento de uma menina com diagnóstico da SA, avaliadas aos três e aos oito anos.

APRESENTAÇÃO DO CASO CLÍNICO

A responsável legal assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e os demais princípios éticos foram cumpridos (CAAE: 42356815.1.0000.5417), respeitando a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP.

Criança do gênero feminino, atendida pela primeira vez aos três anos de idade e reavaliada aos oito anos. As informações apresentadas a seguir foram descritas pela mãe durante o processo de anamnese. Em seu histórico, mãe com 37 anos e pai com 40 anos na época do nascimento, sem consanguinidade. No período gestacional, a mãe apresentou anemia e houve redução de movimento fetal. Nascimento de parto cesariana, com 38 semanas gestacionais, pesando 2.450 gramas, e com estatura de 43 centímetros. O Apgar no primeiro e no quinto minuto foi nove. Após o nascimento, apresentou hipotonia e inatividade, alterações respiratórias, quadro de cianose, necessitando de oxigênio e permanência de dois dias em Unidade de Terapia Intensiva - UTI.

No decorrer da primeira infância, a criança apresentava choro frequente e inexpressivo, distúrbio do sono, dormindo três horas por noite e, somente aos cinco anos, passou a dormir melhor, com auxílio de medicamento. Apresentava comportamentos repetitivos e maneirismos. Com um ano e oito meses, iniciaram as crises epiléticas, passando a fazer uso contínuo de medicação para controle das crises. O exame de eletroencefalograma (EEG) evidenciou: distúrbio epileptiforme generalizado, distúrbio severo da atividade de base e hipsarritmia. O diagnóstico da SA foi realizado quando a criança estava com um ano e nove meses, por meio de exame genético que indicou a deleção no cromossomo 15q11-q13. Na mesma época, iniciaram-se os processos terapêuticos (fisioterapia, fonoaudiologia e terapia ocupacional), com evolução restrita. Na instituição de reabilitação, foi realizada avaliação multidisciplinar, que diagnosticou o quadro de deficiência intelectual. Aos três anos a equipe de reabilitação solicitou avaliação diagnóstica fonoaudiológica.

A mãe informou que, desde a primeira infância, a criança apresentava interesse por pessoas (pais), preferência por brinquedos com rodas, fascínio por brincadeiras com água e embalagens de plástico, os quais manipula de maneira repetitiva e não convencional. No comportamento comunicativo, referiu que a criança produz apenas vogais, sem significado e que parece não compreender ordens simples, de modo que a criança demonstra compreender apenas duas palavras – não e papá (para comida, em contexto imediato e concreto). Além disso, não usa gestos para se comunicar. Para chamar a atenção do outro, a criança busca o contato visual e há situações de autoagressão e/ou

lançar objetos. Utiliza as pessoas como instrumento. Apesar dos tratamentos realizados, a comunicação não evolui. No histórico do desenvolvimento neuropsicomotor, sentou com apoio com um ano e seis meses, ficou de pé com dois anos e seis meses e os primeiros passos foram aos três anos. Alterações de equilíbrio foram descritas, sendo estas acentuadas, mais recentemente, pela evolução da escoliose. Não realiza atividades de vida diária de maneira independente e não possui controle dos esfíncteres. Aceita toques e carinhos apenas de seus pais.

Frequente escola regular desde os 4 anos. Neste ambiente, tem um professor auxiliar do programa de acompanhamento de educação especial, mas não consegue acompanhar as atividades. No contra turno, frequenta instituição especializada, escola especial e atendimentos de fisioterapia, fonoaudiologia e terapia ocupacional com encontros semanais (dois atendimentos de fonoaudiologia e terapia ocupacional e três de fisioterapia). Conforme informado pela mãe, os enfoques do processo terapêutico fonoaudiológico são as habilidades de atenção, interação, jogo simbólico e funcionalidade da linguagem. Aos 3 anos, foram iniciados procedimentos de comunicação suplementar alternativa, mas com pouca evolução. Na fisioterapia, o enfoque é a manutenção da marcha e equilíbrio estático e dinâmico e na terapia ocupacional o objetivo tem sido pautado em atividades que favoreçam a independência em sua rotina diária.

A avaliação fonoaudiológica foi realizada aos três e aos oito anos, por meio da aplicação dos instrumentos: Observação do Comportamento/avaliação clínica, Early Language Milestone Scale⁽¹¹⁾ (ELM) e Teste de Screening de Desenvolvimento DENVER-II⁽¹²⁾ (TSDD-II). A observação do comportamento foi realizada em ambiente estruturado e em situações semidirigidas, de modo que foram propostas atividades lúdicas e interativas com diversos brinquedos pré-selecionados e condições concretas, a fim de verificar as habilidades comunicativas da criança por meio de ações frente aos objetos, bem como com os avaliadores presentes durante a avaliação. A escala ELM foi utilizada a fim de obter informações a respeito do comportamento de linguagem em sua vertente expressiva e receptiva, permitindo a comparação entre os dois aspectos, e as habilidades visuais. Apesar de ser aplicada em crianças de 0 a 36 meses, seu uso é viável nos casos em que o comportamento de linguagem é incompatível com a idade cronológica, sendo, portanto, elegível para aplicação no presente caso. O TSDD-II foi utilizado a fim de verificar o desempenho da criança nas principais áreas do desenvolvimento infantil (pessoal-social, motor fino-adaptativo, linguagem e motor grosso) de modo a permitir que, somada às informações de linguagem e de comunicação, uma avaliação global da criança fosse realizada.

Na Observação do Comportamento aos três anos a criança mostrou: manutenção de contato ocular com a mãe, atenção restrita para objetos específicos e estímulos sonoros, sem interação com as avaliadoras e sem a presença de oralidade. Foram observados comportamentos de “flapping” e manipulação repetitiva; sem função aos objetos disponíveis no ambiente de avaliação. Aos oito anos, os comportamentos observados distintos dos três anos foram: contato ocular com a avaliadora, vocalizações indiferenciadas e sem significado contextual, ausência de “flapping” e presença de riso descontextualizado.

Em ambas as idades, não apresentou imitação de gestos ou produções orais, não foi capaz de seguir ordens simples.

O Quadro 1 apresenta as características da SA, compiladas da literatura^(1-5,7-9) e as características fenotípicas apresentadas pela criança avaliada. Os achados apresentados no quadro e os demais achados clínicos e genéticos corroboram o diagnóstico da SA.

Os resultados das avaliações realizadas aos três e oito anos, com os instrumentos ELM, TTDD-II seguem descritos na Tabela 1. As avaliações quanto ao desenvolvimento nas

Quadro 1. Sinais característicos da SA

Sinais característicos	Ocorrência no caso apresentado
Deficiência intelectual	(+)
Déficit comunicativo/ausência de fala	(+)
Risadas e sorrisos descontextualizados	(+)
Atraso no desenvolvimento neuropsicomotor	(+)
Comportamento hipermotor	(+)
Hipotonia	(+)
Ataxia	(+)
Alterações de equilíbrio	(+)
Apraxia oromotora	(+)
Alteração da circunferência do crânio	(+)
Microcefalia	(+)
Crises convulsivas	(+)
Distúrbios do sono	(+)
Fascinação por água, papéis e plásticos	(+)
Agressividade	(+)
Padrões anormais no EEG	(+)
Pele hipopigmentada	NO
Escoliose	(+)
Boca larga	(+)
Dentes espaçados	(+)
Prognatismo	NO
Língua protuberante	(+)
Estrabismo	(+)
Olhos profundos	NO
Fissuras palpebrais ascendentes	(+)
Sialorreia	(+)

Legenda: NO: Não observado, (+) presente, (-) ausente

Tabela 1. Comparação do desempenho nas áreas do desenvolvimento aos 3 e 8 anos

Áreas	ELMS	
	3 anos	8 anos
Auditiva Expressiva	4 meses	7 meses
Auditiva Receptiva	14 meses	14 meses
Visual	9 meses	9 meses
Áreas	TTDD II	
	3 anos	8 anos
Pessoal-social	5 meses	6 meses
Motor fino-adaptativo	7 meses	9 meses
Linguagem	6 meses	7 meses
Motor Grosso	12 meses	14 meses

áreas de linguagem (expressiva e receptiva), motora grossa, motora fina-adaptativa e pessoal-social foram realizadas em dois momentos, com intervalo de cinco anos entre eles e os desempenhos encontrados nas duas avaliações foram muito semelhantes em todas as áreas do desenvolvimento, com desempenho inferior a 14 meses.

DISCUSSÃO

A síndrome de Angelman é uma condição clínica complexa, que, apesar de o fenótipo e etiologia estarem relativamente definidos^(2,3), as necessidades clínicas, incluindo diagnóstico e tratamentos terapêuticos, são ainda restritos e, agregados à gravidade dos casos, resultam em quadros com pouca evolução ao longo dos anos^(1,5).

A criança apresentou no exame genético a alteração 15q11-q13. Entretanto, há casos em que os exames genéticos não apontam resultados conclusivos, além da presença de polimorfismos genéticos, o que requer uma análise abrangente das características clínicas e laboratoriais, as quais devem nortear o diagnóstico clínico de maior significância, a fim de que processos de intervenção sejam iniciados^(1,3,6).

No caso em tela, verifica-se a presença dos principais sinais fenotípicos da SA (Quadro 1), tais como a deficiência intelectual grave, a ausência de fala, atraso na aquisição e desenvolvimento de habilidades motoras, riso descontextualizado, escoliose, boca larga, dentes espaçados, língua protuberante, sialorreia, fissuras palpebrais ascendentes, microcefalia, crises convulsivas, distúrbio do sono, conforme relata a literatura^(1-5,7,8). O histórico gestacional sem intercorrências é comum nos quadros com SA^(5,8). Neste relato de caso, a anemia no período gestacional, pode ser um achado eventual.

A criança foi avaliada com intervalo de 5 anos, no entanto verificou-se pouca evolução do caso, mesmo a criança frequentando programas de reabilitação nas áreas de fonoaudiologia, fisioterapia e terapia ocupacional e estar cursando escola regular e especializada. O relato de melhora se concentra nos comportamentos de hiperatividade e autoagressão, distúrbio do sono e redução das crises epilêpticas, mediante tratamento medicamentoso. Na literatura, é evidenciada a necessidade de estudos acerca da implementação de protocolos e métodos terapêuticos focados especificamente na etiologia e manifestações clínicas que sejam favoráveis ao desenvolvimento de crianças com SA^(1,7,10), pois há grandes investimentos clínico-terapêuticos, sociais e emocionais com retorno restrito^(1,10).

A comunicação é uma das áreas drasticamente afetadas nesta síndrome, com déficits expressivos e receptivos, ausência de produção oral ou produção de vogais isoladas sem intenção comunicativa. A extensão dos danos comunicativos relaciona-se a questões cognitivas^(7,9), pois trata-se de quadros com a presença de deficiência intelectual grave, que prejudicam a compreensão da linguagem simbólica e interferem no desenvolvimento de habilidades, como a atenção conjunta e sustentada, além de outros processos neurocognitivos. Entretanto, as habilidades comunicativas dos indivíduos com SA também se relacionam com questões motoras. Quinn e Rowland⁽⁹⁾ descreveram que crianças com a SA apresentam vocalizações primitivas, com

produções reflexas de vogais isoladas ou de riso, com tendência a produção de vogais centrais e baixas, com poucas vogais altas, além de raras combinações consoante-vogal, de modo que as dificuldades com planejamento e execução motora estendem-se também para os órgãos articuladores da fala, caracterizando um quadro de apraxia de fala na infância, que, combinado à gravidade do quadro, impossibilita o desenvolvimento da comunicação oral, principalmente quanto à fala. Além disso, os aspectos receptivos também estão afetados e a capacidade de compreensão de contextos é precária⁽⁷⁾, o que condiz com o caso apresentado.

O uso de métodos alternativos de comunicação é comum em casos que apresentam déficits na linguagem expressiva, de modo que podem ser introduzidos a partir de diferentes procedimentos com o uso de imagens, sinais gráficos e/ou gestos^(10,13). A escolha do método a ser utilizado nos casos de SA é complexa, tendo em vista a extensão dos comprometimentos, mas autores que compararam o uso de métodos orais, gráficos e gestuais concluíram que o uso de métodos gráficos foi mais efetivo e preciso⁽¹⁰⁾. O treinamento utilizando gestos, com os pais atuando como autoadministradores da técnica em seus filhos, sugere ser um método viável para a comunicação, embora com resultados restritos⁽¹³⁾. No entanto, a aferição dos resultados destes estudos é, muitas vezes, inconclusiva, pois as melhoras são sutis e há limitações quanto aos instrumentos disponíveis para aferir escores relacionados à melhora do quadro, sendo muitas análises realizadas a partir de métodos subjetivos, incluindo o relato dos pais^(7,10,13). Também vale lembrar que, como se trata de casos raros, os procedimentos terapêuticos apresentados são realizados para casos únicos. Além disso, autores⁽⁷⁾ sugeriram que a aquisição de gestos e outras habilidades de comunicação ocorrem de maneira muito lenta e os comportamentos intencionais podem não progredir da maneira esperada como nas crianças com desenvolvimento típico. Enfatizaram que o processo da aquisição e desenvolvimento de habilidades comunicativas é complexo mesmo com o uso de procedimentos alternativos de comunicação⁽⁷⁾. O padrão de comunicação da criança deste caso corrobora os achados da literatura, pois os comportamentos pré-intencionais não são notados, como descrito no resultado das avaliações. No processo terapêutico desta criança, estão sendo utilizados procedimentos de comunicação alternativa, porém com pouca evolução e, segundo a mãe, ela não parece compreender a linguagem, não demonstra interesse nas interações com figuras e/ou objetos e não tem atenção aos estímulos, atirando o que é colocado em sua mão (sic). A família refere manter os procedimentos terapêuticos para que a criança não perca o que já alcançou, principalmente quanto à marcha e à permanência em ambientes educacionais.

Desta forma, até o presente momento não há tratamentos focados na etiologia subjacente à SA, e os tratamentos atuais são sintomáticos voltados aos distúrbios do sono e melhora das convulsões, mas as terapias voltadas às intervenções comportamentais, atualmente prescritas, têm pouco apoio empírico⁽¹⁾.

O papel do fonoaudiólogo na equipe de avaliação e intervenção é fundamental, na medida em que é o profissional habilitado para verificar intencionalidade e funcionalidade comunicativa e

de compreensão verbal, mesmo quando a criança não apresenta oralidade. É a partir destas habilidades que o processo terapêutico poderá ser delineado. Além disso, há a necessidade deste profissional ter conhecimento do fenótipo comportamental que favorecerá tanto o encaminhamento para o diagnóstico médico, quanto na busca de procedimentos avaliativos e de intervenção que possibilitem a melhora do convívio e qualidade de vida dos indivíduos com a SA e suas famílias.

A presença de um quadro crônico e severo como nos casos da SA resulta, sem dúvidas, em uma carga substancial para seus cuidadores, inferindo-se, portanto, que há efeitos psicológicos, comportamentais e fisiológicos nas atividades diárias e na saúde dos cuidadores, de modo que há estudos sendo desenvolvidos a fim de verificar o nível de estresse destes cuidadores em decorrência da presença do quadro da SA na rotina familiar⁽⁶⁾.

Estudos adicionais são necessários, na busca de tecnologias que possam aumentar evidências de metodologias para beneficiar estes indivíduos e suas famílias.

COMENTÁRIOS FINAIS

A presença de um quadro complexo como a SA demanda necessidades clínicas de alta complexidade, as quais não são atendidas e culminam em casos com pouca evolução ao longo dos anos.

No presente estudo, apesar de o diagnóstico da SA ter sido precoce e a família ter investido em vários procedimentos terapêuticos, os resultados das avaliações demonstram pouca evolução, o que corrobora os achados da literatura no que diz respeito ao curso da síndrome e seu impacto no desenvolvimento infantil. Portanto, o prognóstico é muitas vezes desfavorável, pois as manifestações clínicas afetam drasticamente e impossibilitam o desenvolvimento infantil pleno, situação agravada frente à escassez de recursos terapêuticos que possam minimizar os impactos deletérios da SA, explicitando a necessidade de estudos adicionais e desenvolvimento de novos métodos terapêuticos para aumentar evidências científicas, com o intuito de otimizar o desempenho de crianças com SA, bem como outras alterações graves do desenvolvimento.

AGRADECIMENTOS

Agradecimento especial à família que autorizou e possibilitou a realização do presente estudo. O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

REFERÊNCIAS

1. Wheeler AC, Sacco P, Caco R. Unmet clinical needs and burden in Angelman syndrome: a review of the literature. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):164. <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-017-0716-z>. PMID:29037196.
2. Cote-Orozco JE, Mera-Solarte PD, Espinosa-Garcia E. Neuropsychiatric phenotype of Angelman syndrome and clinical care: report of seven cases. *Arch Argent Pediatr.* 2017;115(2):e99-e103. <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e99>.
3. Wang K, Li YT, Hou M. Applicability of genetic polymorphism analysis for the diagnosis of Angelman syndrome and the correlation between language difficulties and disease phenotype. *Genet Mol Res.* 2016;15(2). <http://dx.doi.org/10.4238/gmr.15027945>.
4. Le Favre A, Beygo J, Silveira C, Kamien B, Clayton-Smith J, Colley A, et al. Atypical Angelman syndrome due to a mosaic imprinting defect: case reports and review of the literature. *Am J Med Genet A.* 2017;173(3):753-7. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.38072>. PMID:28211971.
5. Kocaoglu Ç. Two sisters with angelman syndrome: a case series report. *J Pediatr Neurosci.* 2017;12(4):388-385. http://dx.doi.org/10.4103/JPN.JPN_55_17. PMID:29675084.
6. Adams D, Clarke S, Griffith G, Howlin P, Moss J, Petty J, et al. Mental health and well-being in mothers of children with rare genetic syndromes showing chronic challenging behavior: a cross-sectional and longitudinal study. *Am J Intellect Dev Disabil.* 2018;123(3):241-53. <http://dx.doi.org/10.1352/1944-7558-123.3.241>. PMID:29671635.
7. Grieco JC, Bahr RH, Schoenberg MR, Conover L, Mackie LN, Weeber EL. Quantitative measurement of communication ability in children with Angelman Syndrome. *J Appl Res Intellect Disabil.* 2018;31(1):e49-58. <http://dx.doi.org/10.1111/jar.12305>. PMID:27990716.
8. Dagli, AI, Mueller J, Williams CA. Angelman syndrome. Seattle: University of Washington; 1998. GeneReviews.
9. Quinn ED, Rowland C. Exploring expressive communication skills in a cross-sectional sample of children and young adults with Angelman Syndrome. *Am J Speech Lang Pathol.* 2017;26(2):369-82. http://dx.doi.org/10.1044/2016_AJSLP-15-0075. PMID:28384804.
10. Hyppa Martin J, Reichle J, Dimian A, Chen M. Communication modality sampling for a toddler with Angelman syndrome. *Lang Speech Hear Serv Sch.* 2013;44(4):327-36. [http://dx.doi.org/10.1044/0161-1461\(2013\)12-0108](http://dx.doi.org/10.1044/0161-1461(2013)12-0108). PMID:24124202.
11. Coplan J. The early Language Milestone Scale. Austin: Pro-Ed; 1983.
12. Frankenburg WK, Doods J, Archer P, Bresnick B, Maschka P, Edelman N, et al. Denver II training manual. Denver: Denver Developmental Materials; 1992.
13. Calculator SN. Description and evaluation of a home-based, parent-administered program for teaching enhanced natural gestures to individuals with Angelman Syndrome. *Am J Speech Lang Pathol.* 2016;25(1):1-13. http://dx.doi.org/10.1044/2015_AJSLP-15-0017. PMID:26847597.

Contribuição dos autores

ATHT e DYC foram responsáveis pela coleta e análise dos dados e elaboração do manuscrito final, incluindo a revisão de literatura, PAPC e SRVH foram responsáveis pela análise dos dados e revisão do manuscrito final, DACL foi responsável pela coleta e análise dos dados e elaboração do manuscrito final.