



**Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al
Republicii Moldova**

Sindromul Angelman

Protocol clinic național

PCN-367

Chișinău, 2020

**Aprobat prin ședința Consiliului de experți al Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției
Sociale a Republicii Moldova din 18.12.2019, proces verbal nr. 4
Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale a Republicii Moldova
nr. nr.141 din 12.02.2020 din cu privire la aprobarea Protocolului clinic național
„Sindromul Angelman”**

Elaborat de colectivul de autori:

| | |
|----------------------------------|--|
| Ninel Revenco | USMF „Nicolae Testemițanu” |
| Ina Palii | USMF „Nicolae Testemițanu” |
| Svetlana Hadjiu | USMF „Nicolae Testemițanu” |
| Jana Chihai | USMF „Nicolae Testemițanu” |
| Mariana Sprâncean | USMF „Nicolae Testemițanu” |
| Rodica Eremciuc | USMF „Nicolae Testemițanu” |
| Iulia Rodoman | USMF „Nicolae Testemițanu” |
| Smaranda Diaconescu | Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași, România |
| Aliona Dumitraș-Gorincioi | Asociația Obștească «SOS AUTISM» |

Recenzenți oficiali:

| | |
|----------------------------|--|
| Nicolae Bacinschi | Catedra Farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”; |
| Valentin Gudumac | Catedra Medicină de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”; |
| Ghenadie Curocichin | Catedra Medicină de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”; |
| Iurie Osoianu | Compania Națională de Asigurări în Medicină; |
| Silvia Cibotari | Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale; |
| Petru Martalog | Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu” |
| Adrian Rotari | Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu” |

CUPRINS

| | |
|---|----|
| Abrevierile folosite în document | 4 |
| Prefață | 4 |
| A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ..... | 4 |
| A.1. Diagnosticul | 4 |
| A.2. Codul bolii (CIM 10) | 4 |
| A.3. Utilizatorii | 4 |
| A.4.Scopul protocolului..... | 5 |
| A.5. Elaborat..... | 5 |
| A.6. Revizuire..... | 5 |
| A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborare..... | 5 |
| A.8. Definițiile folosite în document | 6 |
| A.9.Informația epidemiologică | 6 |
| B. PARTEA GENERALĂ | 7 |
| B.1 Nivelul de asistență medicală primară..... | 7 |
| B.2 Nivelul de asistență medicală specializată de ambulator | 8 |
| B.3 Nivelul de asistență medicală spitalicească | 9 |
| C. 1. ALGORITMI DE CONDUCĂRE | 11 |
| C.1.1.Algoritmul pentru diagnosticul molecular al sindromului Angelman..... | 11 |
| C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR | 12 |
| C.2.1.Genetica moleculară | 12 |
| C.2.2. Profilaxia | 12 |
| C.2.2.1. Sfat genetic | 12 |
| C.2.2.2. Defectele moleculare și recurența riscului în SA | 13 |
| C.2.2.3. Diagnostic prenatal..... | 13 |
| C.2.3. Conduita pacientului | 13 |
| C.2.4. Diagnosticul..... | 13 |
| C.2.4.1. Criteriile de diagnostic | 14 |
| C.2.4.2. Examenul fizic | 14 |
| C.2.5. Investigațiile paraclinice | 15 |
| C.2.6. Diagnosticul diferențiat..... | 16 |
| C.2.7. Pronosticul..... | 17 |
| C.2.8. Conduita terapeutică | 17 |
| C.2.8.1. Criteriile de spitalizare | 17 |
| C.2.8.2. Tratamentul:..... | 18 |
| C.2.9. Evoluția | 18 |
| C.2.10. Supravegherea | 18 |
| D.RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI..... | 19 |
| E.INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI CONFORM SCOPURILOR | 21 |
| ANEXE | 22 |
| Anexa 1. Fișa standardizată de audit medical | 22 |
| Anexa 2. Informații pentru părinți | 23 |
| BIBLIOGRAFIE..... | 24 |

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

| | |
|-----------|---|
| ADN | Acid deoxiribonucleic |
| ALT | Alaninaminotransferaza |
| AST | Aspartataminotransferaza |
| AO | Asociația obștească |
| CMA | Analiza microarray cromozomial |
| FISH | Hibridizarea fluorescentă in situ |
| IC | Imprinting centru |
| IMC | Indicele de masă corporală |
| IMSP IMȘC | Instituția medico-sanitaro publică Institutul Mamei și Copilului |
| MLPA | Tehnica <i>MLPA</i> (<i>multiplex ligation-dependent probe amplification</i>) |
| MSMPS RM | Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova |
| ORL | Otorinolaringolog |
| SA | Sindrom Angelman |
| SNP | <i>Single nucleotide polymorphism</i> |
| SNRPN | <i>small nuclear ribonucleoprotein polypeptide N</i> |
| SPW | Sindromul Prader-Willi |
| USMF | Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie |

PREFAȚĂ

Protocolul național a fost elaborat de către grupul de lucru al Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova (MSMPS RM), constituit din specialiștii IMSP Institutul Mamei și Copilului și USMF „Nicolae Testemițanu”. Protocolul de față a fost elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind „Sindromul Angelman” și va servi drept matrice pentru elaborarea protocoalelor instituționale. La recomandarea MSMPS RM pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în PCN.

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A.1. Diagnosticul

- Sindromul Angelman

A.2. Codul bolii (CIM 10): Q87.1

| | |
|-------|---|
| Q93 | Monosomii sau deleții ale autosomilor neclasificați altundeva |
| Q93.5 | Alte forme de absență a unei părți a cromozomului. Include sindromul Angelman |

A.3. Utilizatorii

- Prestatorii de servicii medicale la nivel de AMP;
- Prestatori de servicii specializate de ambulatoriu (medici otorinolaringologi, endocrinologi-pediatri, neurologi pediatri);
- Secțiile de copii ale spitalelor raionale și municipale (medic pediatru, medic endocrinolog, medic otorinolaringolog, medic neurolog pediatru);
- IMSP Institutul Mamei și Copilului (medic pediatru, medic endocrinolog, medic otorinolaringolog, medic neurolog pediatru, medic ortoped, medic cardiolog).

A.4.Scopul protocolului

- Diagnosticul precoce.
- Monitorizarea continuă
- Depistarea complicațiilor la fazele subclinice.
- Prevenirea instalării complicațiilor cu risc sporit de dizabilitate.

A.5. Elaborat: 2020

A.6. Revizuire: 2025

A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborare.

| Nume, prenume | Funcția |
|---------------------------|--|
| Ninel Revenco | d.h.ș.m., profesor universitar, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu” |
| Ina Palii | d.h.ș.m., profesor universitar, IMSP Institutul Mamei și Copilului |
| Svetlana Hadjiu | d.h.ș.m., profesor universitar Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu” |
| Jana Chihai | doctor în științe psihologice, conferențiar universitar Catedra de psihiatrie, narcologie și psihologie medicală, USMF „Nicolae Testemițanu” |
| Mariana Sprîncean | doctor în științe psihologice, conferențiar universitar Catedra de biologie moleculară și genetică umană, USMF „Nicolae Testemițanu” |
| Rodica Eremciuc | asistent universitar, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”. |
| Smaranda Diaconescu | Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T.Popa”, Iași, România |
| Aliona Dumitraș-Gorincioi | Asociația Obștească «SOS AUTISM» |

Protocolul a fost discutat, avizat și aprobat

| Denumirea instituției | Persoana responsabilă – semnătura |
|--|-----------------------------------|
| Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”, 18.03.2019 | Ninel Revenco |
| Comisia Științifico-Metodică de profil „Pediatrie și neonatologie”, 18.04.2019 | Ion Mihu |
| Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale | Silvia Cibotari |
| Consiliul de experți al MSMPS RM | Aurel Grosu |
| Compania Națională de Asigurări în Medicină | Iurie Osoianu |

A.8. Definițiile folosite în document

Sindromul Angelman sau sindromul de păpușă veselă este o boală genetică și neurologică rară, descrisă pentru prima dată în 1965 de Dr. Harry Angelman, și se caracterizează prin: întârziere în dezvoltare, lipsa totală sau parțială a capacității de a vorbi, ataxie cu mișcări bruște ale brațelor și picioarelor și temperament fericit cu episoade de râs și zâmbet. Semnele caracteristice ale sindromului Angelman nu se manifestă de obicei la naștere, iar tulburarea este, de regulă, diagnosticată la vârsta între 1 și 4 ani.

Ataxie - o incapacitate de a coordona activitatea musculară în timpul mișcării voluntare, în absența oricărui deficit al forței musculare; pot fi afectate ritmul, amplitudinea, coordonarea, direcția și forța mișcării.

A.9. Informația epidemiologică

Raportul între sexe este de 1:1. Prevalența sindromului Angelman este estimată la aproximativ 1 la 12.000-20.000 persoane din populația generală.

Anomaliile UBE3A care pot provoca sindromul Angelman includ: lipsa genei, modificări ale structurii genei sau modificări ale funcției sau expresiei genei. Sindromul Angelman este cauzat de deleția sau expresia anormală a genei E3 ubiquitin proteinază (UBE3A). Gena este localizată în regiunea cromozomului 15 (15q11-q13). Mecanismele genetice care pot afecta UBE3A includ: eliminarea cromozomilor, eroare de imprimare, disomie paternă și/sau mutația UBE3A.

Totodată, unele diferențe clinice corelează cu genotipul. Conform [Tan et al 2011], delețiile în gena de la 5 la 7 Mb cauzează cel mai sever fenotip cu microcefalie, convulsii, ataxie, hipotonie musculară, probleme de alimentare și tulburări de limbaj. Pacienții cu deleție prezintă tulburări severe de limbaj sau semne de autism [Sahoo et al 2006]. Pacienții cu deleții cromozomiale care conțin OCA2 au adesea iris, piele și păr hipopigmentat. Gena UBE3A modulează activitatea receptorului melanocortinei 1 (MC1R) în țesuturile somatice [LowD, ChenKS, 2011].

B. PARTEA GENERALĂ

B.1 Nivelul de asistență medicală primară

| B.1 Nivelul de asistență medicală primară | | |
|---|--|--|
| Descrierea măsurilor | Motivele | Pașii |
| I | II | III |
| 1. Profilaxia | | |
| 1.1. Profilaxia primară C.2.2.1- C.2.2.2 | <ul style="list-style-type: none"> Metode de profilaxie primară se întreprind în cazul familiilor cu predispoziției genetice. | Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Planificarea familiei (<i>casetele 2,3,4</i>) |
| 1.2. Profilaxia secundară C.2.2.1- C.2.2.2 | <ul style="list-style-type: none"> Profilaxia secundară constă în prevenirea complicațiilor. | Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Înlăturarea factorilor de risc (<i>caseta 5, tabel 2</i>) |
| 1.3 Screening-ul C.2.3. | <ul style="list-style-type: none"> Evaluarea semnelor clinice sugestive pentru aprecierea necesității testării genetice. | Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Criterii sugestive pentru inițierea analizei genetice (<i>caseta 5</i>). |
| 2. Diagnosticul | | |
| Suspectarea diagnosticului de sindrom Angelman C.2.1.-C.2.5. | <ul style="list-style-type: none"> Particularitățile de anamneză conform vârstei copilului, în vederea depistării semnelor sugestive pentru SA. Manifestările clinice sunt grupate în criterii majore, minore și semne sugestive. Investigațiile de laborator includ: hemoleucograma, teste biochimice, sumarul urinei. | Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Anamneza (<i>caseta 6</i>) Examenul fizic (<i>caseta 7</i>) Examenul paraclinic obligatoriu și recomandabil (<i>tabel 3</i>) Diagnosticul diferențiat (<i>casetele 8,9, tabel 4</i>) etc. |
| Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării C.2.3. | <ul style="list-style-type: none"> Confirmarea diagnosticului și evaluarea comorbidităților | Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Toți pacienții cu suspecție la SA vor fi îndreptați la consultația geneticului (<i>casetele 3,4,5</i>). |
| 3. Tratamentul | | |
| 3.1.Tratamentul nemedicamentos C.2.8.2 | <ul style="list-style-type: none"> Regimul igieno-dietetic este direcționat spre diminuarea masei ponderale | Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Respectarea regimului igieno-dietetic (<i>casetele 11,13,14,15</i>) |
| 3.2.Tratamentul medicamentos C.2.8.2 | <ul style="list-style-type: none"> Protocolul terapeutic necesită gestionarea conform simptomatologiei de comun cu medicii-specialiști din cadrul serviciilor specializate. | Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Direcționarea pacienților pentru corectarea tratamentului medicamentos către medicii specialiști. (<i>casetele 16,17, tabel 5</i>) |

| | | |
|-----------------------------------|--|---|
| 4. Supravegherea C.2.11 | Supravegherea pacienților se efectuează în comun cu medicul de familie, neonatolog, genetician, pediatru, asistent social. | Obligatori: ▪ Se va elabora un plan individual de supraveghere în funcție de evoluția clinică și complicații. (<i>casetele 18,19,20</i>) |
|-----------------------------------|--|---|

B.2 Nivelul de asistență medicală specializată de ambulator

| Descrierea măsurilor | Motivele | Pașii |
|---|--|--|
| I | II | III |
| 1. Profilaxia | | |
| 1.1. Profilaxia primară C.2.2.1- C.2.2.2 | ▪ Metode de profilaxie primară se întreprind în cazul familiilor cu predispoziției genetice. | Obligatori: ▪ Planificarea familiei (<i>casetele 2,3,4</i>) |
| 1.2. Profilaxia secundară C.2.2.1- C.2.2.2 | ▪ Profilaxia secundară constă în prevenirea complicațiilor. | Obligatori: ▪ Înlăturarea factorilor de risc(<i>caseta 5, tabel 2</i>) |
| 1.3. Screening-ul C.2.3. | ▪ Evaluarea semnelor clinice sugestive pentru aprecierea necesității testării genetice. | Obligatori: ▪ Criterii sugestive pentru inițierea analizei genetice. (<i>caseta 5</i>). |
| 2. Diagnosticul | | |
| Suspectarea diagnosticului de sindrom Angelman C.2.1.-C.2.5. | ▪ Particularitățile de anamneză conform vârstei copilului, în vederea depistării semnelor sugestive pentru SA. ▪ Manifestările clinice sunt grupate în criterii majore, minore și semne sugestive. ▪ Investigațiile de laborator includ: hemoleucograma, teste biochimice, sumarul urinei. ▪ Investigațiile instrumentale: ecografia abdominală, radiografia palmelor, osteodensitometria DEXA, oftalmoscopia, screening audiologic, polisomnografia. | Obligatori: ▪ Anamneza (<i>caseta 6</i>) ▪ Examenul fizic (<i>caseta 7</i>) ▪ Examenul paraclinic obligatoriu și recomandabil (<i>tabel 3</i>) ▪ Diagnosticul diferențiat (<i>casetele 8,9, tabel 4</i>) etc. |
| Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării C.2.3. | ▪ Confirmarea diagnosticului și evaluarea comorbidităților | Obligatori: Toți pacienții cu suspecție la SA vor fi îndreptați la consultația geneticului. (<i>casetele 3,4,5</i>). |
| 3. Tratamentul | | |
| 3.1. Tratamentul nemedicamentos C.2.8.2 | ▪ Regimul igieno-dietetic este direcționat spre diminuarea masei ponderale | Obligatori: ▪ Respectarea regimului igieno-dietetic. (<i>casetele 11,13,14,15</i>) |

| | | |
|---|---|--|
| 3.2. Tratatamentul medicamentos C.2.8.2 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Protocolul terapeutic necesită gestionarea conform simptomatologiei de comun cu medicii-specialiști din cadrul serviciilor specializate. | <p>Obligatori:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Direcționarea pacienților pentru corijarea tratamentului medicamentos către medicii specialiști. (casetele 16,17, tabel 5) |
| 3.3. Supravegherea 3.4. C.2.11 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Supravegherea pacienților se efectuează în comun cu medicul de familie, neonatolog, genetician, pediatru, pediatru-endocrinolog, gastroenterolog, pneumolog, neuropediatru, oftalmolog, medic ORL, psihiatru, ortoped, chirurg pediatru, stomatolog, logoped, somnolog, dietician, psiholog, kinetoterapeut, asistent social. | <p>Obligatori:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Se va elabora un plan individual de supraveghere în funcție de evoluția clinică și complicații. (casetele 18,19,20) |

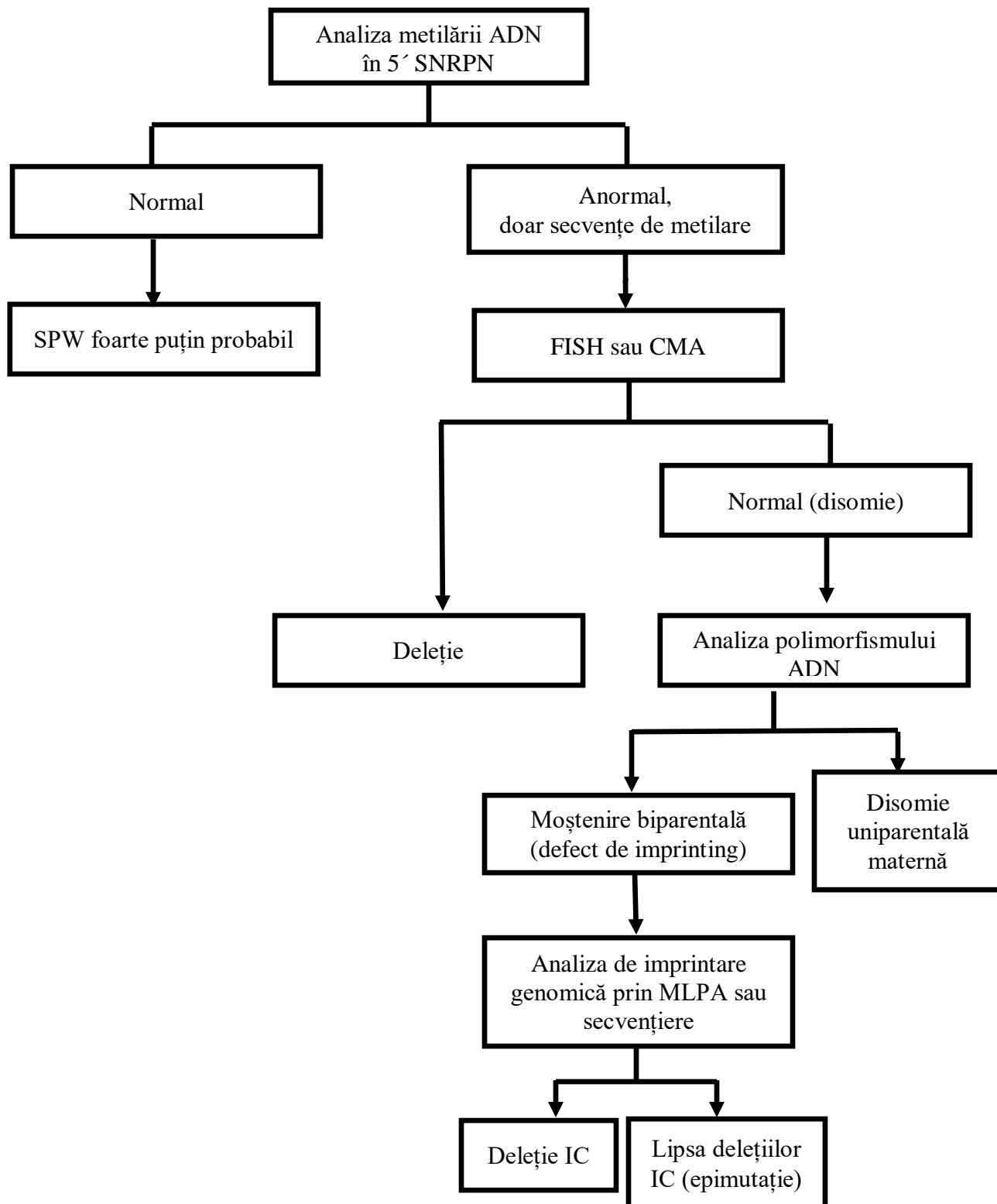
B.3 Nivelul de asistență medicală spitalicească

| Descrierea măsurilor | Motivele | Pașii |
|--|---|---|
| I | II | III |
| 1. Spitalizare C.2.8.1 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Spitalizarea este necesară pentru confirmarea diagnosticului, efectuarea procedurilor diagnostice și terapeutice care nu pot fi efectuate în condiții de ambulator. | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Criteriile de spitalizare. (casete 12) |
| 2. Diagnostic | | |
| 2.1. Confirmarea diagnosticului de sindrom Angelman C.2.2.2. | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Particularitățile de anamneză conform vârstei copilului, în vederea depistării semnelor sugestive pentru SA. ▪ Manifestările clinice sunt grupate în criterii majore, minore și semne sugestive. ▪ Investigațiile de laborator includ: hemoleucograma, teste biochimice, sumarul urinei. ▪ Investigațiile instrumentale suplimentare necesare pentru confirmarea/infirmarea comorbidităților asociate. | <p>Obligatori:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (casete 6) • Examenul fizic (casete 7) • Examenul paraclinic obligatoriu și recomandat (tabel 3) • Diagnosticul diferențiat (casetele 8,9, tabel 4) |
| 3. Tratatament | | |
| 3.1. Tratatament, inclusiv de recuperare C.2.8.2 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Protocolul terapeutic necesită gestionare conform simptomatologiei sub supravegherea medicului specialist vizat. | <p>Obligatori:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Utilizarea protocoalelor clinice naționale și instituționale pentru comorbiditățile asociate SPW. (casetele 21,22) |

| | | |
|--|---|---|
| <p>4. Externare C.2.10-C.2.11.</p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Durata aflării în staționar poate fi până la 7-14 zile, în funcție de evoluția bolii, complicații și eficacitatea tratamentului. ▪ Supravegherea pacientului se face în comun cu medicul de familie, neonatolog, genetician, pediatru, pediatru-endocrinolog, gastroenterolog, pneumolog, neuropediatru, oftalmolog, medic ORL, psihiatru, ortoped, chirurg pediatru, stomatolog, logoped, somnolog, dietician, psiholog, kinetoterapeut, asistent social. | <p>Extrasul <i>obligatoriu</i> va conține:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diagnosticul precizat desfășurat - Rezultatele investigațiilor și tratamentului efectuat. - Recomandări explicite pentru pacient și medicul de familie. <p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aplicarea criteriilor de externare ▪ Elaborarea planului individual de supraveghere în funcție de evoluția bolii conform planului tip de supraveghere. ▪ Oferirea informației pentru pacient. |
| | | |

C. 1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

C.1.1. Algoritm pentru diagnosticul molecular al sindromului Angelman



C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

C.2.1. Genetica moleculară

Caseta 1. Anomaliile genetice la baza SA

Anomaliile UBE3A care pot provoca sindromul Angelman includ:

- lipsa genei
- modificări ale structurii genei
- modificări ale funcției sau expresiei genei. Sindromul Angelman este cauzat de deleția sau expresia anormală a genei E3 ubiquitin proteinază (UBE3A). Gena este localizată în regiunea cromozomului 15 (15q11-q13).

Mecanismele genetice care pot afecta UBE3A includ:

- eliminarea cromozomilor
- eroare de imprimare
- disomie paternă
- mutația UBE3A.

Caseta 2. Corelații fenotipic-genotipice în SA

Toate mecanismele genetice care provoacă sindromul Angelman conduc la un tablou clinic ce include:

- retard mental (de diferită severitate),
- tulburări motorii,
- comportament caracteristic și
- perturbări severe ale vorbirii și limbajului.

Totodată, unele diferențe clinice corelează cu genotipul. Conform [Tan et al 2011], delețiile în gena de la 5 la 7 Mb cauzează cel mai sever fenotip cu microcefalie, convulsii, ataxie, hipotonie musculară, probleme de alimentare și tulburări de limbaj. Pacienții cu deleție prezintă tulburări severe de limbaj sau semne de autism [Sahoo et al 2006].

Pacienții cu deleții cromozomiale care conțin OCA2 au adesea iris, piele și păr hipopigmentat. Gena UBE3A modulează activitatea receptorului melanocortinei 1 (MC1R) în țesuturile somatice [LowD, ChenKS, 2011].

C.2.2. Profilaxia

Caseta 3. Metode de profilaxie în SA

| | |
|----------------------|--|
| Profilaxia primară | Testarea promptă a ADN-lui pentru SA. |
| Profilaxia secundară | Vizează prevenirea manifestărilor primare și complicațiilor. |

C.2.2.1. Sfat genetic

Caseta 4. Sfatul genetic în SPW

- Părinții pacientului cu SA sunt sănătoși.
- Riscul de recurență depinde de mecanismul cauzal al sindromului; datorită complexității cauzale a sindromului este necesar un sfat genetic individualizat fiecărui caz în parte.
- Părinții cu un copil cu SA cauzat de deleția regiunii critice sau de disomia uniparentală paternă a cromozomului 15 au un risc mai mic de 1% de a mai avea încă un copil afectat.
- În cazul unui defect al centrului de amprentare riscul de recurență este de 50%.
- Majoritatea pacienților cu SA nu se reproduc, dar riscul de a avea un copil afectat cu sindrom Angelman (dacă mama este afectată) este de 50%.

C.2.2.2. Defectele moleculare și recurența riscului în SA

| Tabel 1. Diagnosticul molecular genetic în SA | | |
|---|---|---|
| <i>Defectul genetic</i> | <i>Proporția de cazuri</i> | <i>Riscul recurenței</i> |
| Deleția <i>de novo</i> a 15q11-q13 pe cromozomul matern | 75 % | <1 % |
| Disomia uniparentală paternă a crs 15 | 1-2 % | <1 % |
| Defect de imprinting (cu excluderea unei deleții de pe centrul de imprinting) | 3 % | <1 % |
| Deleții ale centrului de imprinting | ~ 10-15 % dintre pacienții cu un defect de imprinting | Până la 50% (dacă este prezent la mamă) |
| Mutația UBE3A | 5-10 % | Până la 50% (dacă este prezent la mamă) |
| Nu a fost constată abnormalitatea moleculară | 10-15 % | Necunoscut (până la 50%) |

C.2.2.3. Diagnostic prenatal

| Caseta 5. Diagnosticul prenatal în SA |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">▪ Diagnosticul prenatal al SA este posibil și este indicat doar după elucidarea mecanismului genetic al cazului index și acordarea sfatului genetic privind riscul de recurență.▪ Diagnosticul prenatal se indică pentru cuplul cu un copil afectat prin defecte de amprentare și în cazul translocațiilor echilibrate cu punct de ruptură în regiunea critică, datorită riscului crescut de recurență. |

C.2.3. Conduita pacientului

Efectuarea unui diagnostic clinic al sindromului Angelman poate fi dificilă deoarece semnele și simptomele evoluează odată cu vârsta și se suprapun cu cele ale altor tulburări. Criteriile clinice de diagnostic aprobate prin consens au fost elaborate pentru a ajuta la realizarea unui diagnostic clinic. Este important de menționat că, deși criteriile de diagnostic pot fi utilizate ca ghid, vor exista pacienți excepționali care nu le îndeplinesc. Îndeplinirea criteriilor clinice pentru SA nu este o dovadă absolută a diagnosticului și, odată făcut un diagnostic clinic de SA, acesta trebuie confirmat prin testarea genetică.

C.2.4. Diagnosticul

| Caseta 6. Principiile de diagnostic în SA |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• anamneza detaliată• tabloul clinic• metilarea ADN-ului (80%)• analiza cromozomială microcip poate detecta deleția caracteristică (70% din cazuri) a cromozomului 15q11-q13.• mutații ale genei UBE3A |

C.2.4.1. Criteriile de diagnostic

| Caseta 7. Criteriile clinice de diagnostic prin Sindromul Angelman aprobate prin consens (Williams et al, 2006) | |
|--|---|
| Manifestări clinice obligatorii (constate în 100%) | Întârziere de dezvoltare severă Deregări a motilității (ataxie/tremor) Comportament specific (râs frecvent, excitabil, hipermotoric) Deregări de vorbire (minimal sau lipsa cuvintelor) |
| Manifestări clinice frecvente (constate în 80%) | Cap disproporțional/microcefalic Convulsii (debut de obicei până la 3 ani) Caracteristici EEG (neasociate cu convulsiile) |
| Manifestări clinice suplimentare (constate în 20-80%) | Ceafă plată Protruzia limbii Perturbarea capacității de a suga / înghiți Hipotonie în pruncie Prognatism Gură largă, dinți larg distanțați Hipersalivație Mestecare excesivă Strabism Piele hipopigmentată, păr și ochi de culoare deschisă, reflexe tendinoase profunde hiperactive ale membrelor inferioare Poziție îndoită a brațului, în special, în timpul mișcării Mers larg Hipersensibilitate la căldură Cicluri anormale de somn /veghe și nevoi reduse de somn. Obezitate (la copiii mai mari) Scolioză Constipație |

C.2.4.2. Examenul fizic

| Caseta 8. Datele obiective în SA |
|--|
| <p>Cele mai frecvente simptome și sindroame:</p> <ul style="list-style-type: none">• întârziere în dezvoltare, abilitatea de a merge apare la vârsta de 2-3 ani, iar la unii - la 5-10 ani.• dificultăți de învățare• dificultăți de comunicare.• lipsa capacității de vorbire sau capacitate de vorbire slab dezvoltată• pot comunica prin gesturi• deregări motorii sau ale echilibrului, ataxie• tremor ușoral brațelor și picioarelor (aproximativ la 6-12 luni).• hipotonia trunchiului, hipertonia mâinilor și picioarelor, precum și hiperreflexie• comportament specific ("comportament fericit cu episoade frecvente și neadecvate de râs și zâmbet neprovocat, prelungit").• copiii sunt ușor excitați, hipermotorii și hiperactivi, în permanentă mișcare. |

- microcefalie (50%)
- sunt posibile crize epileptice. Crizele încep, de obicei, la vârsta între 1 și 5 ani și deseori scad în timpul adolescenței.
- probleme de alimentare (dificultăți de a suge, înghiți).
- reflux gastro-esofagian.

Caseta 9. Simptome și sindroame suplimentare în SA:

- salivare excesivă
- strabism
- hipopigmentarea pielii, ochilor și părului din cauza lipsei de melanină
- scolioza
- prognatismul maxilarului inferior
- keratoconus
- contractura articulațiilor
- predispunere spre obezitate
- tulburări ale somnului (reducerea nevoii de somn și perturbarea ciclului de somn / veghe)
- copiii cu sindromul Angelman pot, de asemenea, fi pasionați de apă, obiecte strălucitoare, iubi muzica
- unii copii pot avea o sensibilitate sporită la căldură.

C.2.5. Investigațiile paraclinice

Tabel 2. Investigațiile de laborator și imagistice la diferite nivele de asistență medicală

| Investigația | Asistența medicală primară | Asistența medicală specializată de ambulator | Asistența medicală spitalicească |
|---------------------------------|-----------------------------------|---|---|
| Hemoleucograma | O | O | O |
| Sumarul urinei | O | O | O |
| ALT, AST | O | O | O |
| Bilirubina și fracții | O | O | O |
| Glucoza | O | O | O |
| Echilibrul acido-bazic | | | O |
| Ionograma | | R | O |
| Examen oftalmologic | | O | O |
| Radiografia coloanei vertebrale | | R | O |
| EEG | | R | O |
| RMN cerebral | | | O |
| CT cerebral | | | R |
| Osteodensitometria DEXA | | | R |
| Teste molecular genetice | | R | O |

C.2.6. Diagnosticul diferențiat

| Caseta 10. Recomandările de diagnostic diferențiat în baza manifestărilor clinice predominante | |
|--|--|
| Hipotonie | Distrofia miotonică congenitală Atrofia musculară spinală Sindrom Prader Willi Sindromul Rett Sindrom FRAX |
| Tremorul și mișcările bruște ale membrelor în sindromul Angelman pot ajuta la diferențierea acestuia de paralizia cerebrală, encefalopatia statică sau encefalomiopatia mitocondrială. | |

- Pacienții testați pentru sindromul Angelman cu rezultate negative trebuie să fie investigați și pentru alte deleții și duplicări cromozomiale, precum și pentru posibile defecte monogenice care sunt asociate caracteristicilor acestui sindrom.
- Testul FISH poate stabili diagnosticul diferențiat între sindromul Angelman și sindromul Prader-Willi, deoarece și acesta prezintă trăsături asemănătoare, respectiv hipotonie și dificultăți de hrănire. Dacă în cazul sindromului Angelman deleția are cauză maternă, în cazul sindromului Prader Willi defectul genetic se datorează unei deleții pe cromozomul 15q11.2-q13 patern.

| Tabel 3. Diagnosticul diferențiat al SA cu alte nozologii și/sau sindroame genetice | |
|--|--|
| <i>Sindromul Mowat-Wilson</i> | se poate manifesta clinic prin: afect fericit, prognatie, tulburări de vorbire, microcefalie, constipații. Diferențierea se face în funcție de prezența mutațiilor genei ZEB2. |
| <i>Sindromul Christianson</i> | este o tulburare asociată cu cromozomul X, asemănătoare cu sindromul Angelman, care se diferențiază prin prezența mutațiilor în gena SLC9A6. Semnele clinice includ: temperament fericit, dereglarea funcțiilor cognitive, ataxie, microcefalie, sindrom convulsiv, unii copii pot pierde mobilitatea după vârsta de 10 ani. |
| <i>Deficiența de adenilosuccinat liază</i> | este o boală asociată cu acumularea de succinilpurine, ceea ce duce la: întârziere în dezvoltarea psihomotorie, semne de autism, hipotonie și sindromul convulsiv. Tabloul clinic este similar cu cel al sindromului Angelman, fiind posibile: apraxie, deficiență de vorbire, râs excesiv, temperament fericit, hiperactivitate, tulburări de atenție, isterii și mișcări stereotipice. |
| <i>Sindromului Pitt-Hopkins</i> | Semnele caracteristice sunt: retardul mintal, trăsăturile specifice ale feței, hiperventilația, apneea. Ca și în cazul sindromului Angelman, sunt prezente: microcefalia, sindromul convulsiv, ataxia, expresia facială fericită. Diferențierea se face în funcție de prezența mutațiilor și a delețiilor genei TCF4. |
| <i>Sindrom Rett</i> | Testarea mutațiilor MECP2 ajută la diferențierea de sindromul Rett. |
| <i>Sindrom Prader Willi</i> | Sindromul Prader-Willi (SPW) este cauzat de pierderea zonei paterne 15q11.2-q13. Sindromul Prader-Willi și sindromul Angelman se disting clinic la copiii mai mari, dar ambele includ simptome similare (dificultăți de alimentare, hipotonie, întârziere în dezvoltare la copiii sub doi ani) [Cassidy et al 2000]. La o persoană fără patologie, alela maternă este activă, iar alela paternă nu este activă. Dacă alela |

| | |
|--|--|
| | maternă este pierdută sau modificată, apare fenotipul sindromului Angelman, iar dacă este pierdută sau modificată alela paternă, apare fenotipul SPW[18]. |
| <i>Sindromul Phelan-McDermid</i> | Această boală (o tulburare cu deleție 22q13.3) se caracterizează prin: trăsături specifice ale feței, tulburări de vorbire, retard mintal, trăsături comportamentale ale spectrului de autism. |
| <i>Microdelețiile din zona 2q23.1</i> | pot determina: întârziere în dezvoltarea vorbirii, sindrom convulsiv, tulburări comportamentale și microcefalie. Unele persoane au un fenotip de tip sindrom Angelman. |
| Alte afecțiuni care imită sindromul Angelman: sindromul KANSL1-Koolen-deVries; sindromul Kleefstra; sindromul deficitului de HERC2; sindromul de duplicare MECP2 la bărbați; sindromul MEF2 cu retard mintal, sindromul WAC de deficiență intelectuală relativă. | |

C.2.7. Pronosticul

Caseta 11. Pronosticul pacienților cu SA

- retardul mintal nu progresează, dar există diferite nivele de severitate
- râsul este provocat nu de emoții pozitive, ci de o leziune la nivelul trunchiului cerebral.
- pacienții au nevoi reduse de somn (mai ales la vârsta de 2-6 ani).
- crizele epileptice sunt deosebit de frecvente și severe la vârsta de aproximativ 4 ani, pot dispărea la vârsta de 10-14 ani.
- capacitatea de vorbire nu este dezvoltată, dar pacienții pot comunica prin gesturi, capacitatea de a îndeplini cereri verbale elementare se dezvoltă odată cu vârsta
- unele persoane pot folosi oala pe la vârsta de 4-5 ani.
- pacienții nu pot să trăiască fără îngrijiri și sprijin permanent.

C.2.8. Conduita terapeutică

Caseta 12. Managementul terapeutic al pacienților cu SA

- Este necesară o intervenție cât mai timpurie pentru a descoperi potențialul pacienților. Trebuie de organizat un suport social special, terapie fizică, a vorbirii (logoped) și ocupațională.
- Terapia comportamentală este obligatorie pentru a preveni comportamentul nedorit.
- Utilizarea mijloacelor tehnice speciale - computere, dispozitive de transmitere a vocii, tehnologii vizuale – le ajută pacienților cu sindromul Angelman să-și îmbunătățească calitatea instruirii și comunicării.
- Se recomandă consilierea genetică pentru familiile cu sindromul Angelman.
- Evaluarea dezvoltării se concentrează pe abilitățile de comunicare non-verbală, strategiile educaționale și pedagogice; fizioterapie.

C.2.8.1. Criteriile de spitalizare

Caseta 13. Criteriile de spitalizare a copiilor cu SA

- Confirmarea sau infirmarea diagnosticului
- Prezența complicațiilor
- Necesitatea investigațiilor invazive

C.2.8.2. Tratamentul:

Tratamentul sindromului Angelman este simptomatic și de susținere.

| Caseta 14. Recomandări terapeutice pentru managementul SA | |
|--|---|
| 1. | Anticonvulsivantele sunt utilizate în caz de activitate convulsivă. Este recomandată monoterapia, iar în cazuri rezistente este posibilă o combinație de medicamente. Carbamazepina, Vigabatrinul și Tigabina pot agrava convulsiile. Potrivit autorilor Thibert et al. (2009), acidul valproic, clonazepamă, topiramatul, lamotrigina, etosuximida sunt prescrise mai des, decât difenilhidantoina, fenobarbitalul. Carbamazepina nu este contraindicată, dar este utilizată mai puțin frecvent, decât alte anticonvulsivante. |
| 2. | Risperidona sau alte antipsihotice atipice pot provoca efecte secundare negative. |
| 3. | Majorității copiilor nu le este administrat tratament medicamentos pentru hiperactivitate, deși pentru unii este recomandată utilizarea medicamentelor stimulante, așa ca metilfenidatul. |
| 4. | Tulburările de somn sunt frecvente, pot fi necesare sedative. Se recomandă introducerea a 0,3 mg de melatonină cu o oră înainte de somn. |
| 5. | Pentru hrănire, se utilizează biberone speciale. Este necesară monitorizarea în caz de obezitate la copiii mai mari. |
| 6. | Se recomandă tratamentul refluxului gastro-esofagian. |
| 7. | Pentru a trata constipația pot fi utilizate laxativele. |

C.2.9. Evoluția

| Caseta 15. Evoluția pacienților cu SA |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">▪ În perioada de sugar hipotonia se soldează cu supt dificil și retard motor. Tehnici speciale de alăptat, gavajul trebuie adaptate pentru a asigura o nutriție adecvată. Terapia fizică poate îmbunătăți statusul muscular. Strabismul necesită corecție oftalmologică.▪ La vârsta adultă obezitatea este elementul principal al morbidității fiind răspunzătoare de deficiențele cardio-pulmonare, diabetul zaharat tip II, tromboflebite, edeme cronice. |

C.2.10. Supravegherea

| Caseta 16. Recomandări de supraveghere: |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Examinare clinică anuală de evaluare a scoliozei• Pentru copii mai mari, screening activ de depistare și prevenire a obezității (din cauza apetitului excesiv și lipsei activității fizice) |

D.RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

| | |
|--|--|
| <p><i>D.1. Instituțiile de asistență medicală primară</i></p> | <p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic de familie certificat; • asistenta medicală. |
| | <p>Aparataj, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • panglica–centimetru; • cântar; • taliometru; • fonendoscop; • tonometru; • electrocardiograf; • laborator clinic standard pentru realizare de: (hemoleucogramă, sumar al urinei; pentru determinare de: VSH, proteină C reactivă). |
| | <p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hormon de creștere • Preparate de calciu, vitamina D. |
| <p><i>D.2. Instituțiile/ secțiile de asistență medicală specializată de ambulatoriu</i></p> | <p>Personal (de verificat)</p> <ul style="list-style-type: none"> • pediatru, neonatolog, endocrinolog, psiholog, ORL, chirurg • asistente medicale; • asistente sociale • medic de laborator. |
| | <p>Aparataj, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • panglica–centimetru; • cântar; • taliometru; • fonendoscop; • tonometru; • electrocardiograf; • cabinet de diagnostic funcțional; • cabinet radiologic; • laborator clinic standard pentru realizare de: (hemoleucogramă, proteină totală și fracțiile ei, fibrinogen, sumar al urinei; pentru determinare de:ALAT,ASAT, bilirubină și fracțiile ei, creatinină serică, fosfatază alcalină, profil lipidic, ionogramă (Ca, Mg, P, Cu), hormoni tiroidieni. |
| | <p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hormon de creștere; preparate de calciu, vitamina D. |

| | |
|---|---|
| <i>D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească</i> | Personal: <ul style="list-style-type: none"> • neonatolog, genetician, pediatru, pediatru-endocrinolog, gastroenterolog, pneumolog, neuropediatru, oftalmolog, medic ORL, psihiatru, ortoped, chirurg pediatru, stomatolog, logoped, somnolog, dietician, psiholog, kinetoterapeut, asistent social. • asistente medicale; |
| | Aparataj, utilaj: <ul style="list-style-type: none"> • tonometru; • fonendoscop; • electrocardiograf; • taliometru; • panglica – centimetru; • cântar; • cabinet de diagnostic funcțional; • cabinet radiologic; • laborator clinic standard pentru realizare de: hemoleucogramă, sumar al urinei, proteină totală și fracțiile ei, fibrinogen, creatinină serică; pentru determinare de: ALAT, ASAT, bilirubină totală și fracțiile ei, fosfatază alcalină, profil lipidic, ionogramă (Ca, Mg, P, Cu), hormoni tiroidieni. • Testul de toleranță orală la glucoză |
| | Medicamente: <ul style="list-style-type: none"> • Hormon de creștere; preparate de calciu, vitamina D. |

E.INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI CONFORM SCOPURILOR

| Nr. | Scopul | Indicatorul | Metoda de calculare a indicatorului | |
|-----|---|--|--|---|
| | | | Numărător | Numitor |
| 1. | Sporirea numărului de pacienți, cărora li s-a stabilit în primii ani de viață diagnosticul de <i>Sindrom Angelman</i> | Proporția pacienților cu diagnosticul de <i>Sindrom Angelman</i> , în vârstă de până la 18ani, cărora li s-a stabilit diagnosticul în primii 3 ani de viață | Numărul de pacienți cu diagnosticul de <i>Sindrom Angelman</i> , în vârstă de până la 18ani, cărora li s-a stabilit diagnosticul în primii 3 ani de viață, pe parcursul ultimului an x 100 | Numărul total de pacienți cu diagnosticul de <i>Sindrom Angelman</i> , în vârstă de până la 18 ani, care se află la supravegherea medicului de familie, pe parcursul ultimului an |
| 2. | Îmbunătățirea calității în examinările clinice și paraclinice ale pacienților cu <i>Sindrom Angelman</i> | Proporția pacienților cu diagnosticul de <i>Sindrom Angelman</i> , în vârstă de până la 18 ani, cărora li s-a efectuat examenele clinice și paraclinice obligatoriu, conform recomandărilor din Protocolul clinic național <i>Sindrom Angelman</i> | Numărul de pacienți cu diagnosticul de <i>Sindrom Angelman</i> , în vârstă de până la 18ani,cărora li s-a efectuat examenele clinice și paraclinice obligatoriu, conform recomandărilor din Protocolul clinic național <i>Sindrom Angelman</i> , pe parcursul ultimului an x 100 | Numărul total de pacienți cu diagnosticul de <i>Sindrom Angelman</i> , în vârstă de până la 18 ani, care s-au aflat la tratament de staționar în secțiile specializate, pe parcursul ultimului an |
| 3. | Ameliorarea calității tratamentului la pacienții cu <i>Sindrom Angelman</i> | Proporția pacienților cu diagnosticul de <i>Sindrom Angelman</i> , în vârstă de până la 18 ani, cărora li s-a indicat tratament conform recomandărilor din Protocolul clinic național <i>Sindrom Angelman</i> | Numărul de pacienți cu diagnosticul de <i>Sindrom Angelman</i> , în vârstă de până la 18 ani, cărora li s-a indicat tratament conform recomandărilor din Protocolul clinic național <i>Sindrom Angelman</i> pe parcursul ultimului an x 100 | Numărul total de pacienți cu diagnosticul de <i>Sindrom Angelman</i> , în vârstă de până la 18 ani, care s-au aflat la tratament de staționar în secțiile specializate, pe parcursul ultimului an |

ANEXE**Anexa1. Fișa standardizată de audit medical**

| FIȘA STANDARDIZATA DE AUDIT BAZAT PE CRITERII PENTRU PCN SINDROMUL ANGELMAN | | |
|--|--|---|
| | Domeniul Prompt | Definiții și note |
| 1 | Denumirea IMSP evaluată prin audit | |
| 2 | Persoana responsabilă de completarea fișe | Nume, prenume, telefon de contact |
| 3 | Nr. de înregistrare a pacientului din "Registrul de evidență a bolilor infecțioase f.060/e" | |
| 4 | Nr.fișei medicale a bolnavului staționar f.300/e | |
| 5 | Data de naștere a pacientului | DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscută |
| 6 | Mediul de reședință | 0=urban; 1=rural; 9=nu știu. |
| 7 | Genul/sexul pacientului | 0 = masculin; 1 = feminin; 9 = nu este specificat. |
| 9 | Numele medicului curant | |
| 10 | Categoria Sindromul Angelman | |
| INTERNAREA | | |
| 11 | Data debutului simptomelor | Data (DD: MM: AAAA) sau 9 = necunoscută |
| 12 | Data internării în spital | DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscut |
| 13 | Timpul/ora internării la spital | Timpul (HH: MM) sau 9 = necunoscut |
| 14 | Secția de internare | Secția de profil terapeutic = 0; Secția de profil chirurgical = 1; Secția de terapie intensivă = 2; |
| 15 | Transferul pacientului pe parcursul internării în secția de terapie intensivă în legătură cu agravarea stării generale a copilului | A fost efectuat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9 |
| DIAGNOSTICUL | | |
| 16 | Evaluarea semnelor critice clinice | A fost efectuată după internare: nu = 0; da =1; nu se cunoaște=9 |
| 17 | Anamneza | A fost efectuată după internare: nu = 0; da=1; nu se cunoaște=9 |
| 18 | Examenul fizic, incluzând evaluarea statutului funcțional | A fost efectuată după internare: nu = 0; da=1; nu se cunoaște=9 |
| 19 | Investigații paraclinice | Au fost efectuate: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9 |
| 21 | Aprecierea factorilor de risc | Au fost estimați după internare: nu = 0; da = 1 |
| ISTORICUL MEDICAL AL PACIENȚILOR (pentru HCAP) | | |
| 22 | Pacienții internați de urgență în staționar | Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9 |
| 23 | Pacienții internați programat cu îndreptare de la medicul de familie | Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9 |
| TRATAMENTUL | | |
| 24 | Tratament cu hormone de creștere | Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9 |
| 25 | Tratament cu preparate de calciu, vit. D | Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9 |
| 26 | Tratament simptomatic | Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9 |
| EXTERNAREA ȘI MEDICAȚIA | | |
| 27 | Data externării sau decesului | Include data transferului la alt spital, precum și data decesului. |
| DECESUL PACIENTULUI LA 30 DE ZILE DE LA INTERNARE | | |
| 29 | Decesul în spital | Nu = 0; Deces al persoanei cu VS = 1; Deces favorizat de VS= 2; Alte cauze de deces = 3; nu se știe = 9 |

Anexa 2. Informații pentru părinți

Sindromul Angelman - Informații pentru părinți

Sindromul Angelman reprezintă o afecțiune genetică rară care conduce la întârzieri în dezvoltare, tulburări neurologice (de echilibru, de vorbire și de mers) și, uneori, crize epileptice. Persoanele care suferă de această boală au o personalitate veselă, râd și zâmbesc frecvent.

Întârzierile în dezvoltare între 6 și 12 luni sunt primul indicator al acestei boli, iar crizele epileptice apar între 2 și 3 ani.

Tratamentul este orientat asupra gestionării simptomelor, boala nefiind vindecabilă.

Frecvența bolii: sindromul Angelman are o frecvență de 1:12000-20000 de nou născuți.

Simptome:

- întârzieri în dezvoltare care apar între 6 și 12 luni
- întârzieri în dezvoltarea cognitivă
- vorbire redusă sau incapacitatea de a vorbi
- dificultăți de mers și de echilibru (ataxie)
- râs, zâmbit frecvent
- fire veselă, expansivă
- crize epileptice care încep între 2 și 3 ani
- mișcări rigide sau spasmodice
- microbrahicefalie (cap de dimensiuni reduse, aplatizat la spate)
- hipopigmentare (piele, păr și ochi deschiși la culoare)
- comportamente anormale, precum fluturatul din mâini în timpul mersului etc.

Cauze

- factori genetici
- istoricul familial

Cum se stabilește diagnosticul?

- examen fizic
- observarea comportamentului
- analize de sânge

Tratament convențional pentru sindromul Angelman

- medicamente antiepileptice
- fizioterapie
- logopedie
- terapie comportamentală

Viața cotidiană

- Deși comunicarea este foarte dificilă (maximum 10 cuvinte) pacienții cu sindrom Angelman agreează contactul cu alte persoane.
- Pubertatea este în general normală la adolescenții cu sindrom Angelman.
- Adulții au de regulă o stare generală bună, dar nu pot avea o viață independentă, necesitând îngrijire permanentă din partea familiei.

Evoluție și prognostic

- Gradul de severitate al simptomelor asociate sindromului Angelman este diferit de la un pacient la altul și este corelat cu mecanismul molecular cauzal.
- Durata de viață este una normală și reproducerea este posibilă. Terapia motorie și logoterapia îmbunătățesc considerabil prognosticul.
- Evolutiv, o parte din trăsăturile sindromului (hiperreactivitatea, convulsiile) pot diminua în intensitate și frecvență.

BIBLIOGRAFIE

1. Sarkar PA¹, Shigli A, Patidar C. Happy Puppet syndrome.BMJ Case Rep. 2011 Oct 28;2011. pii: bcr0920114747. doi: 10.1136/bcr.09.2011.4747.
2. Aditi I Dagli, MD, Jennifer Mueller, MS, CGC, and Charles A Williams, MD. Angelman Syndrome. **Full text of GeneReview**. Initial Posting: September 15, 1998; Last Revision: December 21, 2017.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1144/>
3. Ramsden S.C., Clayton-Smith J., Birch R., Buiting K., Practice guidelines for the molecular analysis of Prader-Willi and Angelman syndromes, BMC Medical Genetics 2010, 11:70, <http://www.biomedcentral.com/1471-2350/11/70>
4. Thibert RL, Pfeifer HH, Larson AM, Raby AR, Reynolds AA, Morgan AK, Thiele EA. Low glycemic index treatment for seizures in Angelman syndrome. *Epilepsia*. 2012;53:1498–502. [[PubMed](#)]
5. Charles A Williams, , Daniel J Driscoll, Aditi I Dagli. Clinical and genetic aspects of Angelman syndrome & *Genetics in Medicine* **volume** 12, pages 385–395 (2010)
6. Jasmin Beygo, Karin Buiting, Simon C. Ramsden, Rachael Ellis, Jill Clayton-Smith, Deniz Kanber, Update of the EMQN/ACGS best practice guidelines for molecular analysis of Prader-Willi and Angelman syndromes, *European Journal of Human Genetics* (2019) 27:1326–1340
7. Forster-Gibson, Berg and Korossy Health Watch Table — Angelman Syndrome (AS), 2015