

Mikrodelecije - Angelmanov sindrom

Microdeletions - Angelman syndrome

Miroslav Marković,¹ Olivera Marković,²
Marija Marković³

1-Vojnomedicinska akademija, Beograd

2-Osnovna škola „Momčilo Živojinović“, Mladenovac

3-Akademija strukovnih studija Beograd, Odsek Visoka zdravstvena škola, Beograd

PRIMLJEN: 15.08.2024.

PRIHVAĆEN: 28.01.2025.

Miroslav Markovic,¹ Olivera Markovic,²
Marija Markovic³

1-Military Medical Academy, Belgrade, Serbia

2-Elementary School "Momčilo Živojinović", Mladenovac, Serbia

3-The Academy of Applied Studies Belgrade, The College of Health Sciences, Belgrade, Serbia

RECEIVED: 15.08.2024.

ACCEPTED: 28.01.2025.

APSTRAKT

Rad ima za cilj da prikaže strukturalne promene u vidu mikrodelecijskih malformacija i mehanizme nastanka Angelmanovog sindroma. Pored molekularnih mehanizama nastanka obuhvaćeni su i neki od najpoznatijih mikrodelecijskih sindroma, njihove kliničke, genetičke i fenotipske osobenosti. Pored šire slike brojnih sindroma koji nastaju kao posledica mikrodelecionih promena posebno su predstavljeni Angelmanov i Prader-Vilijev sindrom. Rad upućuje na nalaze iz literature u kojima se ekspliciraju specifičnosti ovih sindroma, kako u genotipu, fenotipu i kliničkoj slici, tako i u drugim aspektima psihomotornog, govorno-jezičkog i opšteg zdravstvenog toka dece i odraslih. Metode molekularne genetike u okviru prenatalne dijagnostike predstavljene su kao značajne preventivne mere u okviru genetskog savetovanja i prevalenci javljanja ovih sveprožimajućih teških oblika sindroma. Takođe, dat je pregled savremenih metoda i tehnika koje se koriste u postavljanju diferencijalne dijagnoze i unapređuju genetsko savetovanje. Praćenjem značajnih kašnjenja u svim modalitetima razvoja i problemima sa opštim zdravstvenim funkcionisanjem obuhvaćeni su neki od vidova terapijskih intervencija holističkog i farmakološkog - simptomatološkog tipa.

Ključne reči: delecija hromozoma; Angelmanov sindrom, prenatalna dijagnoza; terapija; rehabilitacija.

ABSTRACT

The aim of the paper is to show the structural changes in the form of microdeletion malformations and the mechanisms of the origin of these Angelman and Prader-Willi syndromes, especially Angelman syndrome. In addition to the molecular mechanisms of origin, some of the most well-known microdeletion syndromes, their clinical, genetic and phenotypic characteristics are included. In addition to the broader picture of numerous syndromes that arise as a result of microdeletion changes, Angelman and Prader-Willi syndromes are particularly presented. The work refers to findings from the literature that explain the specificities of these syndromes, both in genotype, phenotype and clinical picture, as well as in other aspects of the psychomotor, speech-language and general health course of children and adults. The methods of molecular genetics within prenatal diagnostics are presented as significant preventive measures within the framework of genetic counseling and the prevalence of the occurrence of these all-pervading severe forms of the syndrome. Also, an overview of modern methods and techniques used in differential diagnosis and improving genetic counseling is given. By monitoring significant delays in all modalities of development and problems with general health functioning, some of the types of therapeutic interventions of the holistic and pharmacological-symptomatic type are included.

Key words: chromosome deletion; Angelman syndrome; prenatal diagnosis; therapeutics; rehabilitation.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Olivera Marković, Nikole Tesle 77B, 11400 Mladenovac, Tel. 064 157 28 00, I-mejl: oliveratarmar@gmail.com

Olivera Markovic, Nikole Tesle 77B, 11400 Mladenovac, Serbia, Phone +381 64 157 28 00, E-mail: oliveratarmar@gmail.com

UVOD

Hromozomski poremećaji uzrokuju višak, manjak ili restrukturiranje genetičkog materijala zahvaćaju većoj ili manjoj grupi gena. Aberacija može zahvati bilo koji hromozomski tip ili hromozomsku regiju, a kliničke posede zavise od prirode genetičkog materijala i opsega zahvaćene regije, odnosno broja i prirode zahvaćenih gena. Detekcija hromozomskog poremećaja, precizno određivanje mesta prekida i ispitivanje povezanosti hromozomske aberacije i fenotipa doprinelo je otkrivanju specifičnih hromosomskih sindroma. Posebnu pažnju privlači grupa sindroma koji su posledica delecije ili duplikacije sitnih segmenata genoma specifične hromozomske lokalizacije. Mogućnost detekcija takvih hromozomskih poremećaja zavisi od danas raspoloživih citogenetskih i molekularnih metoda ispitivanja genoma. Precizna analiza i identifikacija hromosomskog poremećaja je od velikog značaja u postavljanju dijagnoze i od posebne važnosti jer omogućuje istraživanje povezanosti genetičkog disbalansa i pridruženih kliničkih osobina, novog prenošenja kroz generacije, kao i tretmana u toku života prenatalno savetovanje, tretman kognitivnog, jezičkog i psihomotornog razvoja, rehabilitacije, kao i farmakološke potpore. Angelman sindrom je retko genetsko oboljenje, uzrokovano delecijom regije na proksimalnom delu dugog kraka hromozoma 15q11-q13. Dakle, genetski uzrok Angelman sindroma je gubitak ekspresije ili gubitak funkcije majčinog nasleđenog alela protein ligaze UBE3A u neuronima centralnog nervnog sistema, što dovodi do pojave složenog fenotipa koji veoma utiče na kogniciju i ponašanje. Kliničku sliku Angelman sindroma opisuje britanski pedijatar Harry Angelman (1915-1996.) 1965. godine u troje dece koja su imala karakterističan fenotip sa neurorazvojem poteškoćama i poremećajem ponašanja i funkcionisanja. Teški intelektualni deficit, veselo ponašanje sa čestim napadima smeha koji nije ničim izazvan, ataksičan hod i teško oštećenje komunikacije. Incidenca Angelman sindroma iznosi 1:15000 do 20000 rođenih. Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničke slike, elektroencefalografije (nadalje EEG) i laboratorijskih metoda molekularne genetike. Za Angelmanov sindrom ne postoji specifična terapija. Epilepsija se leči antikonvulzivima. Ostalo je simptomatska terapija: fizikalna, bihevioralna, radna, terapija govora i dr. Osnovni cilj terapije je da se postigne što bolji rezultat radi poboljšanja kvaliteta života obolele dece, kao i cele porodice (podrška u vidu savetodavnog rada).

MIKRODELECIJSKI SINDROMI

Mikrodelecijski sindromi su rezultat gubitka malog segmenta DNK, kojeg je veoma teško ili nemoguće otkriti metodom klasične citogenetike. Kao što i sam naziv naglašava, poremećaj genoma je kod većine danas poznatih sindroma posledica delecije specifične hromozomske regije uz gubitak gena u zahvaćenom hromozomskom segmentu. Kliničke osobine sindroma su posledica disbalansa različitih gena susedne lokalizacije te je Šmikel 1986. g. takve poremećaje nazivao „contiguous gene syndromes” ili sindromi susednih

gena.¹ U literaturi se pored naziva mikrodelecijski sindromi susreće naziv segmentna aneuzomija, a kako bi se naglasilo da poremećaj genoma uzrokuje strukturnu i funkcijsku monozomiju zahvaćenog hromozomskog segmenta².

Tabela 1. Pregled mikrodelecionih sindroma.³

Sindrom	Hromozom	Kliničke osobine
Delecija 1p36	1p36	kraniofacijalne anomalije, mikrocefalija, klinodaktilija, kardiomiopatija, hipotireoza, gluvoća, autoagresivnost, hipotonija, intelektualna ometenost
Wolf-Hiršhorn sindrom	4p16.3	prenatalni i postnatalni zastoj rasta, intelektualna ometenost, dismorfija, mikrocefalija, kongenitalne anomalije
Delecija 4p15	4p15	laka intelektualna ometenost, izduženo trokutasto lice, dismorfija
Leženov sindrom	5p15.2-p15.3	mikrocefalija, dismorfija, teška intelektualna ometenost
Delecija 6p22.3-p25	6p22.3-p25	hidrocefalus, kraniofacijalne malformacije, kratak vrat, kongenitalne srčane anomalije, anomalije bubrega, intelektualna ometenost, hipotonija
Vilijams sindrom	7q11.23	dismorfija, hiperkalcemija, kongenitalna srčana anomalija, umiljata narav, preuranjeno starenje kože, intelektualna ometenost
Langer-Gidon sindrom	8q24.1	retka kosa, čunjaste epifize falangi, multiple egzostoze, intelektualna ometenost, dismorfija
Delecija 10p13	10p13	kraniofacijalne anomalije, kratak vrat, srčane anomalije, anomalije urotakta, anomalije gornjih ekstremiteta, intelektualna ometenost, gluvoća
WAGR	11p13	Vilms tumor, aniridija, genitourinarna displazija, intelektualna ometenost
Džekobson sindrom	11q23.3	telesno i duševno zaostajanje, kraniofacijalne anomalije, srčane anomalije, poremećaj mijelinizacije
Angelmanov sindrom	15q11-13	hipotonija, mikrocefalija, hipopigmentacija, ataktičan hod, epileptički napadi, bezrazložan smeh, intelektualna ometenost
Prader-Vili sindrom	15q11-13	hipotonija, hiperfagija, niski rast, male šake i stopala, hipopigmentacija, intelektualna omet.
Smit-Magenis sindrom	17p11.23	dismorfija, poremećaji ponašanja, autoagresivnost, periferna neuropatija, intelektualna ometenost
Miller-Diker sindrom	17p13.3	lisencefalija I, dismorfija
Aladile sindrom	20p11.23-p12.2	blaga dismorfija, hronična kolestaza, kardiovaskularne anomalije
Sindrom delecije 22q11	22q11	dismorfija, kongenitalne srčane malformacije (konotrunkalne anomalije), rascep nepca, hipoplazija timusa, hipokalcemija, laka intelektualna ometenost
Distalna 22q mikrodelecija	22q13-22qter	Hipotonija, nerazvijen govor, blaga dismorfija
Delecija Xp22.3	Xp22.3	X-vezana ihtioza, intelektualna ometenost, epilepsija, očni albinizam, Kalman sindrom
Delecija Xp21	Xp21	mišićna distrofija, kongenitalna adrenalna hipoplazija, intelektualna ometenost
Delecija Y xpo030ma	Yq13	unilateralni kriptorhizam, infertilitet

Molekularni mehanizmi nastanka mikrodelecijskih sindroma

Distribucija mikrodelecija u genomu čoveka nije slučajna već su aberacijama češće zahvaćene specifične hromozomske regije. To se posebno odnosi na grupu mikrodelecijskih sindroma. Mikrodelecijski sindromi su posledica gubitka genetičkog materijala specifične hromozomske lokalizacije na specifičnim mestima prekida. Mikrodelecije mogu biti intersticijske koje zahvataju krajeve hromozomskih krakova. Kod većine sindroma „susednih gena“ deletirane regije su omeđene relativno dugim homogenim ponavljajućim nizovima nukleotida⁴. Te su regije podložne rekombinaciji i u tim su regijama identifikovana mesta prekida hromozoma kod većine mikrodelecijskih sindroma. Pretpostavlja se da, nejednaki intra/inter hromozomski krosingover između graničnih ponavljajućih nizova nukleotida uzrokuje gubitak i recipročnu mikroduplikaciju intersticijskog hromozomskog mehanizma nastanka, pa se smatra bitnim u etiologiji čestih mikrodelecijskih sindroma (Smit-Magenis, Vilijams, Prader-Vili sindrom). Mikrodelecije mogu biti posledica prekida u nestabilnim hromozomskim lokusima kao što su retka fragilna mesta.⁵ Pojedini mikrodelecijski sindromi uključuju gene čija je funkcionalna aktivnost zavisna od njihovog roditeljskog porekla. Poznato je da su pojedini geni ili grupe gena aktivni kada se nasleđuju od jednog roditelja, a inaktivni kada se nasleđuju od drugog. Fenomen je poznat pod nazivom „genomic imprinting“ ili genomsko ili roditeljsko utiskivanje. Genomsko utiskivanje je danas predmet mnogih ispitivanja⁶. Fenotipsko ispoljavanje Prader-Vilijevog i Angelmanovog sindroma je rezultat gubitka aktivne kopije gena. Gubitak aktivne kopije gena može biti posledica delecije segmenta koji sadrži aktivan alel, uniparentalne dizomije ili poremećaja genomskog utiskivanja kao što je delecija ili mutacije centra za genomsko utiskivanje⁷.

Fenotipske karakteristike mikrodelecijskih sindroma

Većina mikrodelecijskih sindroma je posledica gubitka hromozomskog segmenta i pridruženih genskih lokusa te je obično prisutna strukturna i funkcijska monozomija. Mikrodelecijski sindromi su heterogena grupa sindroma i predstavljaju prepoznatljive entitete sa specifičnim kliničkim ispoljavanjem. Fenotip je kod većine mikrodelecijskih sindroma posledica poremećaja nekoliko gena, dok kod nekih može biti posledica poremećaja, mutacije ili gubitka funkcije jednog gena uz autozomno dominantan način nasleđivanja (vaskularni poremećaji posebno stenoza velikih krvnih žila). Za razliku od mikrodelecijskog sindroma, izolovana delecija ili tačkasta mutacija elastin gena ispoljava se izolovanom autozomno dominantnom supravulvarnom stenozom aorte. Za razliku od spomenutih sindroma za sada nije poznato da li je fenotip Prader-Vili, Smit-Magenis ili sindroma delecije 22q11 posledica gubitka jednog ili više gena⁸.

Kliničke karakteristike mikrodelecijskih sindroma

Danas je poznato više od 20 mikrodelecijskih sindroma (Tabela 1). Incidencija sindroma je veoma varijabilna. Pojedini sindromi su veoma retki, dok se drugi češće sreću u humanoј patologiji. Angelmanov sindrom se prema danas prihvaćenim procenama javlja u 1:15000 novorođenčadi. U kliničkoј slici prisutni su mikrocefalija, dismorfija, hipopigmentacija, hipotonija trupa uz hipertoniju i hiperrefleksiju udova, teška intelektualna ometenost, nerazvijen govor, epilepsija uz specifične promene elektroencefalograma, paroksizmalni smeh i poremećaji spavanja. Genetika Angelmanovog sindroma je složena. Kod 65-75% bolesnika prisutna je de novo intersticijska delecija 15q11-13. Poremećaj je majčinog porekla, i otkriva se FISH metodom. Procenjuje se da je uniparentalna dizomija uz gubitak hromozoma 15 majčinog porekla prisutan u 3-7% ispitanika, poremećaj genomskog prepisa u 3-9%, a tačkasta mutacija UBE3A gena za ubikvitin ligazu 3A kod 4-6% bolesnika. Kod oko 10% bolesnika sa kliničkom slikom Angelmanovog sindroma nije moguće odrediti mehanizam nastanka poremećaja genoma⁹.

Dijagnostičke metode

Fluorescentna in situ hibridizacija (FISH) je metoda molekularne citogenetike koja sjedinjuje prednosti citogenetičkih i molekularnih metoda ispitivanja, a zasniva se (kao i sve metode molekularne genetike) na hibridizaciji komplementarnih sekvenci nukleinskih kiselina FISH metodom se mogu identifikovati različite sekvence DNK, a identifikacija zavisi od upotrebljene DNK sonde. Danas se na raspolaganju citogenetičara nalaze različiti tipovi DNK sondi. Široku primenu u dijagnostici našle su sonde za obeležavanje čitavih hromozoma, centromerne, subtelomerne i lokus specifične sonde. Koriste se za procenu numeričkih poremećaja pojedinih hromozomskih tipova i preciznu identifikaciju strukturnih aberacija. Sonde za obeležavanje čitavih hromozoma su hromozom-specifične sonde koje otkrivaju euhromatske regije uzduž krakova pojedinih hromozomskih tipova. Sonde se koriste za ispitivanje metafaznih hromozoma, identifikaciju hromozoma u složenim strukturnim poremećajima, analizu marker hromozoma, otkrivanje translokacija i duplikacija. Danas se na raspolaganju nalaze FISH metode za probir subtelomernih regija i rutinski se koriste u dijagnostici bolesnika sa intelektualnom ometenošću nepoznate etiologije. Za analizu strukturnih hromozomskih poremećaja često je neophodno koristiti različite tipove DNK sondi, a kako bi se precizno identifikovao aberantan hromozom, mesta prekida i ustanovio mehanizam njegova nastanka. FISH metoda nije zavisna od proliferativne aktivnosti ćelija, već je identifikacija specifičnih segmenata genoma moguća u interfaznim ćelijama. Ispitivanjem je stoga moguće obuhvatiti veći broj ćelija te se metoda koristi za ispitivanje i procenu mozaicizma⁹. Većina mikrodelecijskih sindroma ima varijabilnu kliničku sliku te ih je ponekad teško prepoznati na osnovu fenotipa. Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničkih obeležja i laboratorijske analize. Laboratorijska analiza obuhvata ispitivanje metodama klasične i

molekularne citogenetike, a često se koriste složene metode molekularne DNK analize. Svrha takvih ispitivanja jest precizno postavljanje dijagnoze i otkrivanje mehanizma nastanka poremećaja genoma, a kako bi se omogućilo odgovarajuće praćenje bolesnika i davanje genetičkog saveta.

Klasična citogenetika

Analiza morfološkog izgleda hromozoma odigrala je važnu ulogu u otkrivanju kritičnih regija za mnoge danas poznate mikrodelecijske sindrome. Analiza je u mnogim slučajevima omogućila identifikaciju delecija ili identifikaciju mesta prekid hromozoma u bolesnika sa translokacijom ili inverzijom. Aberacije koje zahvataju manje segmente DNK nije moguće sa sigurnošću otkriti metodama klasične citogenetike.

Metode molekularne genetike

Imajući u vidu da je značajan broj kongenitalnih anomalija uzrokovan hromozomskim aberacijama, u savremenoj perinatologiji skriningu hromozomopatija posvećuje se velika pažnja i postojeće metode se stalno unapređuju. Skrining hromozomopatija predstavlja neinvazivne metode za procenu individualnog rizika u svakoj trudnoći. Osim starosti majke, u proceni rizika za hromozomopatije koriste se neinvazivni biohemijski skrining i ultrazvučni pregled fetusa, kao i kombinacija ove dve metode. Efikasnost skrininga hromozomopatija se znatno poboljšala tokom poslednjih dvadeset godina i to poboljšanjem tehničkih mogućnosti, ali i izmenama koncepta skrininga. Metode molekularne citogenetike dale su značajan doprinos u ispitivanju i otkrivanju submikroskopskih poremećaja genoma kao što su poremećaji vezani za sindrome susednih gena. Molekularna citogenetika obuhvata danas širok spektar različitih metoda ispitivanja¹⁰. U dijagnostici Angelmanovog i Prader-Vilijevog sindroma značajnu ulogu imaju metode molekularne genetike za dokazivanje gubitka aktivnih lokusa u proksimalnom segmentu dugog kraka 15. hromozoma. Kada je nalaz testa pozitivan, analizu je neophodno nadopuniti citogenetičkim ispitivanjem i/ili ispitivanjem DNK polimorfizma, a kako bi se razlikovale delecije od uniparentalne dizomije. Metode se međusobno ne isključuju već se korisno nadopunjuju i omogućuju precizniji uvid u poremećaje genoma bolesnika sa mikrodelecijskim sindromima.

ANGELMANOV SINDROM

Angelmanov sindrom je neurogenetski poremećaj izazvan deficitom funkcije gena sa dugog kraka 15. hromozoma od majke na lokusu 11 do 13. Karakteriše se teškom intelektualnom ometenošću, epilepsijom, nedostatkom razvijenog govora, ataksičnim pokretima, paroksizmalnim smehom i dizmorfijom lica. Prevalenca Angelmanovog sindroma u opštoj populacije je 0,008% ili 1:12 000 dece uzrasta od 6 do 13 godina izračunata u epidemiološkoj studiji u Geteborgu. Najveći broj slučajeva je sporadičan, ali se on može ponoviti u porodici i incidencija familijarnih slučajeva Angelman sindroma pro-

cenjena je na 7%. Dijagnoza Angelmanovog sindroma se postavlja na osnovu anamneze, kliničkih osobina i EEG nalaza i/ili laboratorijskog nalaza (citogenetskom analizom ili metodama molekularne genetike). Dijagnoza je teška u dece u prve dve godine života jer se karakteristične osobine ovog sindroma razvijaju u starijem uzrastu. Takođe postoji i nepoznat broj atipičnih slučajeva sa blažim kliničkim karakteristikama i bez epilepsije. Ipak u poslednjim studijama dijagnoza Angelmanov sindrom se sve češće postavlja između 1. i 4. godine života^{11,12}.

Prve bolesnike opisao je 1965. godine dr Hari Angelman i zbog hoda ove dece koji ga je podsećao na hod marionete upotrebio izraz „deca lutke“, opisujući sledeće slučajeve predložili su izraz „Happy puppet syndrome“ (sindrom srećne lutke), naglašavajući time lako provocirane epizode smeha u ovih pacijenata¹³. Do 1987. godine dijagnoza Angelman sindrom je retko postavljana, a tada je otkriveno da jedan deo pacijenata ima malu deleciju na dugom kraku 15. hromozoma na lokusu 11 od 13. Od tada je poraslo interesovanje za Angelman sindrom što je dovelo do češćeg dijagnostikovanja i svesti o kliničkim karakteristikama sindroma.

Genetičke odlike sindroma

Smatra se da Angelmanov sindrom nastaje zbog izostanka doprinosa normalno aktivnih gena sa majčine strane na hromozomu 15q11-13 regionu kao krajnji rezultat nekoliko različitih genetskih mehanizama. Na osnovu molekularenih i citogenetskih kriterijuma utvrđeno je da šest različitih mehanizama dovode do Angelmanovog sindroma. Najčešće nastaje zbog de novo majčine intersticijalne delecije 15q 11-13 regiona (grupa 1), a rede kompleksnih strukturalnih hromozomskih rearanžmana istog regiona, kao što su de novo mikroduplikacije, mali dodatni pseudocentrični hromozomi ili translokacije na druge hromozome (grupa 2). Ove dve grupe čine 60-70% slučajeva Angelmanovog sindroma. U 5% slučajeva sindrom je izazvan paternalnom uniparentalnom dizomijom kada su oba hromozoma 15 nasleđena od oca. U ovom slučaju kao i kod delecije, Angelmanov sindrom nastaje zbog nedostatka majčine kopije 15q11-13 hromozoma. Zatim, Angelmanov sindrom može biti uzrokovan mutacijom imprintovanog kontrolnog centra, što se otkriva preko abnormalne metilacione šeme u 2-3% slučajeva. Imprinting genoma je pojava različite ekspresije gena u zavisnosti od porekla DNK od majke ili oca. Humani hromozom 15 u regionu 11-13 na dugom kraku sadrži niz suprotno imprintovanih gena. Oko 20-25% slučajeva Angelmanovog sindroma pokazuje nasleđivanje 15. hromozoma od oba roditelja i normalnu metilacionu šemu alela u regionu 11q11-13. U ovoj grupi utvrđena je mutacija gena E6-AR za ubikvitin protein ligazu tzv. UBE3A mutacija što rezultira u disfunkciji ovog proteolitičkog puta (grupa 5). Kod ostalih slučajeva koji čine 10% (grupa 6) nisu za sada identifikovane molekularne abnormalnosti i dijagnoza Angelmanovog sindroma se oslanja na klinička ispoljavanja i karakteristike^{14,9}.

Klinička slika

Godine 1995, Vilijams i Angelman utvrđuju konsenzus o kliničkim karakteristikama Angelman sindroma kod pojedinačnih pacijenata. Kao stalne su označene sledeće karakteristike: težak zastoj u psihomotornom razvoju, hod ili tremor ekstremiteta, jedinstveno ponašanje u vidu kombinacije čestog smejanja i smeškanja, lako ekscitabilne ličnosti sa čestim tapšanjem rukama i hipermotoričnim ponašanjem, vigilne pažnje. Kao česte i zastupljene u 80% slučajeva Angelman sindroma, utvrđene su sledeće karakteristike: usporen neproporcionalan rast glave koji dovodi do relativne i apsolutne mikrocefalije do 2. godine života, abnormalan EEG sa karakterističnom šemom visoko voltiranih sporih šiljak-talas kompleksa koji se češće javljaju pri zatvaranju očiju. Kao udružene sa učestalošću javljanja od 20-80% utvrđene su sledeće karakteristike: ravan okcipitalni deo lobanje, okcipitalni žleb, protruzija jezika, teškoće u sisanju i gutanju (disfagija), problemi ishrane u doba odojčeta, prognacija, široka usta, retki zubi, često baljenje i žvakanje (hipersalivacija), strabizam, hipopigmentovana koža, svetla kosa i boja očiju (u odnosu na ostale članove porodice) što se vidi kod Angelman sindroma sa delecijom, hiperaktivni tetivni refleksi, flektirane i podignute ruke naročito pri hodanju, povećana osetljivost na zvuke, poremećaji spavanja i zainteresovanost za vodu¹⁵.

Put do postavljanja dijagnoze je uglavnom otežan, budući da beba na samom rođenju najčešće izgleda tipično i nema znakova upozorenja. U određenom broju slučajeva se već na rođenju može primetiti mikrocefalija (mala glava). Prvi simptomi se odnose na zastoj u razvoju, uključujući otežano hranjenje (nemogućnost koordinacije sisanja i gutanja). Vremenom se pojavljuju dodatni simptomi: poremećaj govora (ponekad koriste samo par reči), spastičan hod (grčenje mišića), problemi s ravnotežom, drhtavo kretanje ruku i nogu, poremećaji spavanja, hiperaktivnost i često smeškanje i napadi smeha (otuda naziv „sindrom srećne lutke”), opšte zaostajanje u razvoju.

Psihomotorni razvoj i neurološki status

Dete sa Angelman sindromom se rađa iz normalne trudnoće sa nešto manjom porođajnom težinom od braće i sestara. U novorođenačkom periodu česti su poremećaji ishrane sa teškoćama uspostavljanja dojenja, gastroezofagealnim refluksom i slabim dobijanjem u težini. U uzrastu odojčeta može se javiti tremor ruku sa povremenim trzajućim pokretima. Socijalni osmeh se javlja u uobičajeno vreme, ali postoji zastoj u motornom razvoju. U prvoj godini života deca su hipotonična, a motorni miljokazi kasne. Hipotonija se navodi u 70% bolesnika i može trajati do 3. godine života. Deca sa Angelman sindromom počinju da sede od 12. do 18. meseca. Najraniji uzrast pri prohodavanju je 19 meseci dok 69% njih može da hoda između 2. i 3. godine života. Mali broj nikada ne prohoda, a njihov neurološki status karakteriše spasticitet ekstremiteta dok često imaju kortikalni mioklonus-tremorozne trzaje distalnih delova ekstremiteta i facijalne muskulature koji su pri

neurofiziološkom ispitivanju praćeni kortikalnim šiljcima. Hod je ataksičan na širokoj osnovi i ukrućenim nogama dok su ruke abducirane i flektirane u laktovima zbog čega je prvih godina po opisu Angelman sindroma upotrebljavan izraz „sindrom srećne lutke“. Kod onih koji ne hodaju postoje trzajući pokreti ekstremiteta, a na fotografijama slučaja može se videti karakterističan položaj ruku. Pojačani tetivni refleksi se mogu utvrditi u 38-79% slučajeva. Prikazi starijih bolesnika govore o povišenom tonusu naročito donjih ekstremiteta^{15,16}.

Intelektualna ometenost i odsustvo govora i jezika

Teška intelektualna ometenost sa odsustvom ili tek naznačenim govorom stalna je karakteristika Angelman sindroma i nalazi se u 100% bolesnika. Ova deca ne mogu da steknu više od 2 do 3 reči i ona komuniciraju govorom znakova i gestova, sistemom neverbalne komunikacije. Receptivne govorne sposobnosti su znatno bolje od ekspresivnog govora i ova deca mogu da razumeju jednostavne naloge.

Ponašanja i dismorfija lica

Posebne osobine ponašanja su ključ za dijagnozu Angelman sindroma mlađe dece kod kojih dismorfija lica nije očigledna. Ova deca su vesela, društvena i često se smeju. Smeh je ipak najčešće provociran mada minimalnim stimulusima i može biti praćen respiratornim afektivnim krizama. Deca sa Angelman sindromom često tapšu rukama kada su vesela ili uzbuđena. U toku paroksizama smeha nisu snimljena specifična moždana pražnjenja te ne pripadaju obliku gelastične epilepsije. Smatra se da je kod ovih bolesnika verovatno došlo do gubitka kontrole kortikalnog uticaja na neuronske strukture hipotalamusa, talamusa i moždanog stabla. Uznemirenost se navodi u 88% slučajeva, a stereotipni pokreti u 44%. U pojedinačnim izveštajima pominje se asocijalnost i uprkos epizodama smeha viđaju se i pokušaji heteroagresije (bodenje, ujedanje). Takođe je karakterističan poremećaj spavanja u vidu insomnije^{16,17}. Dismorfija lica je suptilna u ranom uzrastu, a postaje upadljivija posle 2. godine života. Obim glave je na rođenju normalan, a potom se razvijaju mikrocefalija u toku života u 83% pacijenata. Obim glave se spušta na donju polovinu normalnog raspona, a 25% bolesnika je apsolutno mikrocefalično. Lobanja je brachicefalična i može postojati horizontalni žleb iznad okcipitalne protuberancije. Usta su velika sa tankom gornjom usnom. Brada je istaknuta, a jezik ispružen preko široko usađenih zuba¹⁷.

Epilepsija

Više od 90% dece sa Angelman sindromom ima epilepsiju. Napadi počinju u 17% u prvoj godini života, a u ostalih između 2. i 4. godine. U početku su to febrilne konvulzije ili infantilni spazmi, a kasnije se razvija mešoviti epileptični sindrom sa atipičnim apsansima, astatskim, atoničnim i miklioničnim napadima i mioklioničnim epileptičnim statusom. Mogu se javiti i generalizovani klonični i parcijalni kompleksni napadi. Napadi se javljaju u epizodama sa periodima sa periodima

pogoršanja od nekoliko nedelja, između kojih su slobodni intervali. U adultnom dobu najčešći su apsansi i mioklonični napadi ili kombinacija ova 2 tipa napada. Smatralo se da težina epilepsije slabi sa uzrastom, ali novije studije pokazuju da se kod 92% odraslih osoba sa Angelman sindromom nastavljaju epileptični napdi koji imaju značajnu ulogu u njihovom svakodnevnom životu¹⁹. EEG je važan za dijagnozu Angelman sindroma, a njegove karakteristike opisao je Bojd sa saradnicima. To su:

1. Poremećaj osnovne aktivnosti u vidu ritmične visoko voltirane često generalizovane aktivnosti frekvence 4-6 herca za vreme aktivne igre deteta, nevezane za pospanost. Ovaj vid osnovne aktivnosti registruje se u dece do 4. godine života.
2. Spora aktivnost visokih amplituda pretežno anteriorno snimljena u praznjenjima ponekad sa interponiranim ostrim talasima i šiljcima kada formira oštar talas i šiljak talas komplekse
3. Oštar talas i šiljak talas kompleksi posteriorno koji mogu da budu izazvani zatvaranjem očiju i obično se jedino i mogu izazvati pri ponavljanom zatvaranju očiju²⁰.

Ove karakteristike su prisutne bez obzira na ispoljavanje epilepsije, a potrebno je snimiti više EEG nalaza da bi se ispoljile. Promene na EEG-u su manje izražene kod starije dece, a mogu i potpuno nestati. Kompjuterizovana tomografija mozga obično pokazuje normalan nalaz ili cerebralnu atrofiju i blagu ventrikularnu dilataciju. Kompjuterizovana tomografija sa emisijom jednog fotona pokazala je smanjen protok krvi u frontalnom lobusu^{20,21}

Farmakoterapija

Napadi epilepsije se leče lekovima iz grupe antiepileptika koji su simptomatska terapija. Cilj je prestanak napada i to bez neželjenih efekata leka. Antiepileptici se daju u vidu monoterapije ili politerapije. Često bolesnici još uzimaju i lekove za neka druga stanja i bolesti što znači da potencijalno može da dođe do interakcije svih ovih lekova i promene njihove koncentracije u krvi. O ovome mora da se vodi računa. Lečenje se obično počinje posle dva neprovocirana epileptička napada ili jednog sa dokazanim abnormalnostima na EEG (epileptiformna aktivnost) i MR (oboljenje mozga). U lečenju fokalne (parcijalne) epilepsije primenjuje se karbamazepin i fenitoin, dok su alternative ili dodatni lekovi okskarbazepin, lamotrigin, levetiracetam, topiramet, gabapentin, fenobarbiton i drugi. U generalizovanim napadima se koristi valproat, lamotrigin kao prva linija i potom fenitoin, fenobarbiton. Kod generalizovanih napada po tipu apsansa koriste se valproat i etosuksimid. Mioklonički napadi se leče valproatima, lamotriginom ili topiramatom. Lečenje se počinje sa malim dozama koje se potom postepeno povećavaju prema maksimalnim do uspostavljanja kontrole napada ili do razvoja nedopustivog stepena neželjenih efekata. Najefikasniji antiepileptik je valproat kao monoterapija ili u kombinaciji sa klobazamom kako u slučaju izolovanih napada tako i u miokloničnom epileptičnom statusu. Efikasna je i kombinacija valproata sa

klonazepamom kao i lamotrigin i topiramet kao monoterapija ili sa benzodijazepinima. Fenobarbiton je efikasan za generalizovane klonične napade. U slučaju kortikalnog miklonusa primenjivan je piracetam u kombinaciji sa valproatom ili benzodijazepinima. Na osnovu iskustva nekoliko studija smatra se da karbamazepin i vigabatrin dovode do povećanja broja napada pri monoterapijskoj upotrebi ili kombinaciji sa drugim antiepilepticima.²¹⁻²³

Diferencijalna dijagnoza i genetsko savetovanje

Diferencijalna dijagnoza Angelman sindroma u prvim godinama života obuhvata Retov sindrom, H-vezanu alfa talasemiju i intelektualnu ometenost, ataksičnu cerebralnu paralizu, statičnu encefalopatiju sa mentalnom insuficijencijom i infantilni autizam. Neke devojčice sa Retovim sindromom imaju u početku slične kliničke karakteristike tako da glavna osobina koja ih razlikuje od Angelman sindroma je regresija sa gubitkom stečenih veština¹¹. Genetska heterogenost Angelman sindroma čini veoma važnim, ali i kompleksnim davanje informacije o riziku za ponavljanje sindroma u porodici. Smatra se da slučajevi Angelman sindroma kod kojih se nalazi de novo delecija hromozomu 15q11-q13 ili uniparentalna dizomija imaju mali (< 1%) rizik za ponavljanje u porodici. Kako prenošenje nebalansiranih hromozomskih delova od strane roditelja može dovesti do delecije i uniparentalne dizomije neophodno je i roditeljima uraditi kariotip i isključiti takvu mogućnost. U ovim porodicama potrebno je ekstenzivno istraživanje majčine familije na Angelman sindrom i ženske prenosioce mutacije da bi se dao tačan genetski savet. U osoba sa Angelman sindromom bez do sada poznatih genetskih defekata genetsko savetovanje je komplikovano. Za sve poznate genetske tipove Angelman sindroma vrše se ili su u toku razvoja metode molekularne genetike koje služe za prenatalnu dijagnostiku. Takođe su u toku brojna istraživanja genetike Angelman sindroma koja u skoroj budućnosti utvrđivanjem gena odgovornih za Angelman sindrom i razumevanjem kako je regulisana njihova ekspresija, mogu doprineti povećanju mogućnosti za dijagnostiku i tačnu procenu rizika za ponavljanje i rizika za druge članove porodice^{15,19}.

Defektološko-logopedski tretman, rehabilitacija i savetovanje porodica

Za Angelmanov sindrom ne postoji specifična terapija. Epilepsija se leči antikonvulzivima. Ostalo je simptomatska terapija: fizikalna, bihejvioralna, radna, terapija govora i dr. Osnovni cilj terapije je da se postigne što bolji rezultat radi poboljšanja kvaliteta života obolele dece. Edukacijski i rehabilitacijski postupci kod Angelman sindroma uključuju bazičnu perceptivnu stimulaciju, primijenjenu analizu ponašanja te fizikalnu, logopedsku i radnu terapiju. U logopedskom tretmanu naglasak je na neverbalnim oblicima komunikacije. Osobama sa Angelmanovim sindromom potrebna je pomoć čitavog života. Najčešće, deca sa Angelman sindromom u Srbiji, pohađaju škole ili odeljenja za decu sa smetnjama u razvoju i invaliditetom. Obrazuju se po Individualnom obrazovnom

program, koji se prilagođava mogućnostima deteta. Glavni fokus je na socijalizaciji, reedukaciji psihomotorike, korektivnoj gimnastici, neverbalnoj komunikaciji, kratkim naložima, uz pozadinsku muziku i jednostavne ritmičke brojalice ²⁶.. Velika pomoć je i usluga lični pratilac deteta, koji je medijator između defektologa, deteta i porodice. Sve navedene aktivnosti se tako lakše realizuju ²⁶. Posle osnovne škole, nemaju sposobnosti za profesionalno osposobljavanje, te najčešće borave u dnevnim centrima za decu i odrasle.

ZAKLJUČAK

Angelmanov sindrom je redak genetski poremećaj sa teškim intelektualnim deficitom i predstavlja veliki izazov od postavljanja dijagnoze do primene adekvatnih stimulacionih postupaka. Većina novorođene dece ima uredan intrauterini rast i razvoj, osim blage hipotonije na rođenju. Problemi se javljaju u period odojčeta, kada zbog slabijeg sisanja slabije napreduju. Dolazi do pojave usporenog razvoja motorike, receptivnog i ekspresivnog govora i socijalnih veština. Tokom perioda malog deteta dolazi do loše kontrole pokreta, nemogućnosti efikasne komunikacije što dovodi do neželjenog ponašanja: grizenje, štipšanje, čupanje kose, šamaranje, udaranje, grebanje. U 80% slučajeva javljaju se epileptični napadi, u 70% hiperaktivnost. I pored ograničenih sposobnosti, mogu da savladaju određene zadatke pod nadzorom (mogu da se obuku, koriste pribor za jelo). Generalno imaju dobro opšte zdravstveno stanje. Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničke slike, EEG ispitivanja i laboratorijskih metoda molekularne genetike. Ne postoji lek za Angelmanov sindrom, niti specifična terapija, te se lečenju pristupa simptomatski. Epilepsija se najčešće tretira antikonvulzivima. Poremećaji spavanja se takođe mogu držati pod kontrolom određenim medikamentima. U ceo proces se uglavnom uključuju fizikalna terapija, radna i terapija govora, a sve u cilju unapređenja kvaliteta života i ublažavanja simptoma bolesti. Komunikacijska terapija može doneti benefite, posebno ako je detetu veoma teško da se verbalno izrazi. U tim slučajevima se pojačano radi na razvoju neverbalne komunikacije, pomoću slika i znakova. U tretmanu hiperaktivnosti i izrazito kratkog raspona pažnje, od velike koristi može biti bihejvioralna terapija.

LITERATURA

1. Greenberg F, Guzzetta V, Montes de Oca-Luna R, Magenis RE, Smith AC, Richter SE, Kondo I, Dobyns WB, Patel PI, Lupski JR. Molecular analysis of the Smith-Magenis syndrome: a possible contiguous-gene syndrome associated with del(17)(p11.2). *Am J Hum Genet* 1991; 49: 1207-18.
2. Dallapiccola B, R Mingarelli R, G Novelli G. The link between cytogenetics and mendelism, *Biomed Pharmacother* 1995; 49: 83-93.
3. Ninković D. Medicinska genetika. Beograd: Fasper, 2011.
4. Chen KS, Manian P, Koeuth T, Potocki L, Zhao Q, Chinault AC, Lee CC, Lupski JR. Homologous recombination of a flanking repeat gene cluster is a mechanism for a common contiguous gene deletion syndrome. *Nat Genet* 1997; 17: 154-63.
5. Shaw C, Weimin Bi, Lupski J. Genetic proof of unequal meiotic crossovers in reciprocal deletion and duplication of 17p11.2. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 1072-81.
6. Vogels A, Fryns JP. The Prader-Willi syndrome and the Angelman syndrome. *Genet Couns* 2002; 13: 385-96.
7. Cassidy SB, Dykens E, Williams CA. Prader-Willi and Angelman syndromes: sister imprinted disorders. *Am J Med Genet* 2000; 97: 136-46.
8. Petković G, Marušić Della Marina B, Lui-Peranić J, Petković I, Barišić I. Angelmanov sindrom: prikaz dječaka s mikrolecijom i blagom kliničkom slikom. 6. kongres Hrvatskog pedijatrijskog društva, Zagreb, 22.-27.06.2004. U: Barišić, I. (ur.). Zagreb: Paediatrica Croatica 2024. (Poster; Sažetak).
9. Barišić I, Marušić Della Marina B. Genetske osnove razvojnog zaostajanja/mentalne retardacije. *Paediatr Croat* 2007; 51: 191-200.
10. Petrović B. Značaj kariotipizacije fetusa sa izolovanom anomalijom otkrivenom ultrazvučnim pregledom. Doktorska disertacija. Beograd: Univerzitet u Beogradu Medicinski fakultet, 2018.
11. Clayton-Smith J, Laan L. Angelman syndrome: a review of the clinical and genetic aspects. *Med Genet* 2003; 40: 87-95.
12. Yang L, Shu X, Mao S, Wang Y, Du X, Zou C. Genotype-phenotype correlations in Angelman syndrome. *Genes (Basel)* 2021; 12: 987.
13. Bower BD, Jeavons PM. The "happy puppet" syndrome. *Arch Dis Child* 1967; 42: 298-302.
14. Moncla A, Malzac P. Angelman syndrome resulting from UBE3A mutations in 14 patients from eight families: clinical manifestations and genetic counseling. *J Med Genet* 1999; 36: 554-60.
15. Williams CA, Zori RT, Hendrickson J, Stalker H, Marum T, Whidden E, Driscoll DJ. Angelman syndrome. *Curr Probl Pediatr* 1995; 25: 216-31.
16. Rebrović Čančarević M. Klinički i rehabilitacijski aspekti Angelmanovog sindroma. *Hrvatska revija za rehabilitacijska istraživanja* 2015; 51: 87-95.
17. Ashrafzadeh F, Arianeh Sadrnabavi A, Akhondian J, Beiraghi Toosi M, Mohammadi M, Hassanpour K. Angelman Syndrome: a case report. *Iran J Child Neurol* 2016; 10: 86-9.
18. Samanta D. Epilepsy in Angelman syndrome: a scoping review. *Brain Dev* 2021; 43: 32-44.
19. Ruggieri M, McShane MA. Parental view of epilepsy in Angelman syndrome: a questionnaire study. *Arch Dis Child* 1998; 79: 423-6.
20. S G Boyd SG, A Harden A, M A Patton MA. The EEG in early diagnosis of the Angelman (happy puppet) syndrome. *Eur J Pediatr* 1988; 147: 508-13.
21. Dragica O, Čukalović M., Katanić N., Odalović A., Jakšić D. Faktori rizika za pojavu febrilnog napada. *Prax Med* 2014; 43: 35-9.
22. Stanojević M, Parezanović M, Popović A, i sar. Preispitivanje uloge magnezijuma u istraživanjima epilepsije I zbrinjavanja pacijenata sa epilepsijom. *Srpski medicinski časopis Lekarske komore Srbije* 2023; 4: 175-87.
23. Janković S, Lukić S. Antiepileptički potencijal gaksolona. *Vojnosanit Pregl* 2017; 74: 467-75.
24. Marković O. Brojalice u radu sa mladom decom sa smetnjama u razvoju. VII stručno-naučni skup sa međunarodnim učešćem "Aktuelnosti u edukaciji i rehabilitaciji osoba sa smetnjama u razvoju". Beograd, 27-28.11.2021. Beograd: Resursni centar za specijalnu edukaciju, 2021. (Zbornik sažetaka).
25. Marković O. Mi to ovako (lični pratilac deteta u školi). Dani defektologa Srbije, Beograd, 11-14.02.2016. Beograd: Društvo defektologa Srbije, 2016. (Zbornik sažetaka).