

GÜLEN YÜZLERİN ARDINDAN: ANGELMAN SENDROMU

Behind smiling faces: Angelman Syndrome

Ünal AKÇA (0000-0001-5480-1805), Aslıhan SANRI (0000-0003-1898-0898), Gülfer AKÇA (0000-0002-7139-3521), Merve Hilal DOLU(0000-0003-0278-6484), Haydar Ali TAŞDEMİR(0000-0002-8082-3773)

ÖZET

Amaç: Nörogelişimsel gerilik, epilepsi nedeniyle polikliniğimize başvuran Angelman Sendromu kliniği taşıyan hastalarımızın genetik ve klinik özelliklerini sunmaktır.

Gereç ve Yöntem: Angelman/ Prader-Willi Sendromu tanısı koyduğumuz hastaların verileri retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: Mikrosefalisi, sürekli gülme atakları,hipotonisitesi,gelişimsel geriliği olan iki kız, üç erkek hastamızın floresan in situ hibridizasyon (FISH) incelemeleri 15q11-q13 delesyonu olarak sonuçlandı. Yaşları 1-4 yaş aralığındaydı. 3 hastamızın epilepsisi mevcuttu. Elektroensefalografilerinde (EEG) zemin aktivite bozukluğu ve diken dalgalarından oluşan epileptik aktivite saptandı. Antiepileptiklerle kontrol altına alındılar. Tüm hastalarda konuşma bozukluğu mevcutken, en sık görülen dismorfik bulgu geniş ağız, sonrasında sırasıyla frontal bossing, geniş aralıklı dişler ve burun kökü basıklığıydı. Prader-Willi tanısı alan nazogastrik (NG) ile beslenen 1 yaşındaki erkek hastada antenatal polihidramniöz ve inmemiş testis operasyonu hikayesi mevcuttu.Sık enfeksiyon geçiren bir hastada immün yetmezlik saptandı, intravenöz immunglobulin (iViG) tedavisi alıyor. Kranial görüntüleme bir hastada terminal zon, bir hastada corpuscallozum inceliği saptandı. Diğer hastaların görüntülemeleri normaldi. Görme ve işitme geriliği izlenmedi. Tüm hastalarımız fizik tedavi ve konuşma terapisi almaktadır.

Sonuç: Angelman Sendromu(AS) 15q11-q13 lokusunu içeren delesyon, uniparentaldizomi, imprintlenme defekti veya UBE3A gen defektinden kaynaklanan, nadir görülen bir genetik hastalıktır. 15q11q13 bölge delesyonu, AS' unun yaklaşık %70 inden sorumludur. Etkilenmiş kişilerde şiddetli mental retardasyon, motor gelişimde gerilik, konuşma bozukluğu, karakteristik yüz görünümü bulunmaktadır. 15q11-q13 delesyonlu kromozom anneden kalıtıldığında AS'u, babadan kalıtıldığında Prader-Willi sendromu oluşmaktadır

Anahtar Kelimeler: *Angelman Sendromu; mutlu kukla sendromu; maternal kalıtım*

ABSTRACT

Aim: The aim of our study is to present the genetic and clinical aspects of patients diagnosed with Angelman Syndrom admitted to our clinic with neuro developmental retardand aepilepsy.

Material and Methods: Retrospective clinical, genetic and laboratory data evaluated of the patients diagnosed with Angelman/ Prader- Willi Syndrome in our clinic.

Results: 2 female and 3 male patients presenting with microcephaly, recurrent laughing attacks, hypotonicity and neuro-developmental retard was admitted to our clinic. Fluorescence In Situ Hybridisation (FISH) chromosomal evaluation was performed and revealed that all 5 patients had 15q11-q13 deletion. The ages of these patients ranged from 1 to 4. 3 patient has been previously diagnosed with epilepsy. Electroencephalography (EEG) recordings showed that these patients had abnormal basal activity and epileptic discharges composed of spike waves. Upon these recordings anti-epileptic therapy was initiated to control epilepsy. All patientshad disturbed speech of varying degrees. The most common dysmorphic finding was widened mouth followed by frontal bossing, malocclusion of the teeth and compressed nasal root. One of our male patients diagnosed with Prader-Willi Syndrome who has been fed by a nasogastric tube also had history for polyhydramnios and operation for undescended testis. Another patient of our swashaving recurrent infections and was diagnosed as immuno-deficient and started receiving iViG therapy. Cranial imaging reveale done terminal zone thinning and one corpus callosum thinning in 2 different patients while all the other radiologic scans of remaining 3 patients were found to be normal. No visual or hearing abnormality was found in our patients. These patients are under going speech therapy and are on physical therapy and rehabilitation program.

Conclusion: Angelman Syndrome is a rarely seen genetic disorder caused by15q11-q13 loci deletion, uniparental disomia, genetic imprinting and/or UBE3A gene defect. 15q11-q13 deletion is responsible on %70 of the cases with Angelman Syndrome. Affected individuals present with severe mental retardation, speech disturbances, motor and neuro-developmental retardand characteristic facial abnormalities. 15q11-q13 deletion is called Angelman Syndrome when transmitted maternally and the same deletion is called Prader-Willi Syndrome when transmitted paternally.

Keywords: *Angelman Syndrome; happy puppet syndrome; maternal heredity*

Pediyatrik Nöroloji Bilim Dalı,
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi ,
Samsun

Ünal AKÇA, Uzm.Dr.
Aslıhan SANRI, Uzm.Dr.
Gülfer AKÇA, Uzm.Dr.
Merve Hilal DOLU, Uzm.Dr.
Haydar Ali TAŞDEMİR,Prof. Dr.

İletişim:

Dr. Ünal AKÇA
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp
Fakültesi çocuk Hastanesi 55139
Atakum - Samsun / Turkey
Tel: +90 362 3121919
e-mail:
drunalakca@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 16.08.2019
Kabul tarihi/Accepted:19.02.2020
DOI: 10.16919/bozoktip.605836

Bozok Tıp Derg 2020;10(2):100-4
Bozok Med J 2020;10(2):100-4

GİRİŞ

Angelman Sendromu (AS), maternal kalıtlı 15q11-13 bölgesinin mikrodelesyonu ile karakterize nöro-genetik bir hastalıktır. İlk defa 1965 yılında İngiliz pediatrist Dr. Harry Angelman tarafından tanımlanan sendrom 1/15,000- 1/20,000 sıklıkta görülmektedir (1,2).

Hastalığın önde gelen bulguları zeka ve gelişme geriliği, belirgin konuşma bozukluğu, epileptik nöbetler, sürekli gülümseyen yüz ifadesidir. Bu tipik yüz görünümünden dolayı "Happy Puppet Syndrome" (Mutlu Kukla Sendromu) diye de adlandırılmaktadır. Hastaların %80'inde epileptik nöbet, mikrosefali ve skolyoz bulunmaktadır (3).

AS'nin diğer önemli bir nedeni, mikrodelesyon bölgesinde bulunan UBE3A (ubiquitin protein ligase E3A) gen mutasyonudur ve sendromun yaklaşık % 5-10'undan sorumludur. Diğer nedenler % 3-5 imprintlenme defekti ve % 2-3 paternal uniparental dizomidir (4,5).

Hastalığın en sık nedeni olan mikrodelesyonun tanısı moleküler sitogenetik bir yöntem olan fluorescence in-situ hybridization (FISH) tekniği ile konmaktadır (6). AS'nin genetik mekanizmaları ve sıklığı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo1: Angelman Sendromunun genetik mekanizmasının farklı sınıflandırmaları⁵

Sınıf	Genetik mekanizma	Sıklık(%)
I	Delesyon	70-75
II	Uniparenteral disomi	2-3
III	Imprinting defekti	3-5
IV	UBE3A mutasyonu	5-10
V	Bilinmeyen	10-15
VI	Diğer kromozom yeniden düzenlemesi	1-2

GEREÇ ve YÖNTEM

Nörogelişimsel gerilik ve epilepsi nedeniyle Ondokuz Mayıs Üniversitesi Çocuk Nörolojisi polikliniğine başvuran hastalardan Angelman Sendromu kliniğine uyan hastaların fenotipik, nörolojik ve genetik özellikleri kaydedildi. Çocuk Genetik bölümü ile konsülte

edilerek FISH tekniği ile genetik çalışma yapıldı. En sık görülen fenotipik özellikler, epilepsi hastalığı olanlarda nöbetlerin tipleri ve elektroensefalografi (EEG) kayıtları, kranial görüntüleme sonuçları, görme ve işitme fonksiyonları varsa eşlik eden hastalıkları kaydedildi. Hastalarımızın fotoğraflarının bilimsel ortamda kullanılabilmesi için hasta velilerinden izin alındı.

BULGULAR

Mikrosefali, sürekli gülme atakları, hipotonisitesi, gelişimsel geriliği olan beş hastamızın FISH analizleri 15q11-q13 delesyonu olarak sonuçlandı. Bu hastaların 2'si kız 3'ü erkek idi. Yaşları 1-4 yaş aralığındaydı. 3 hastamızın epilepsisi mevcuttu. EEG'lerinde zemin aktivite bozukluğu, yavaşlama ve keskin dalgalardan oluşan epileptik aktivite saptandı (Resim 1). Epilepsili olgulardan ikisi tekli, birisi ise ikili antiepileptik kullanıyordu. Nöbetler antiepileptiklerle kontrol altındaydı. Tüm hastalarda konuşma bozukluğu mevcutken, en sık görülen fasyal dismorfik bulgu geniş ağız (%100), frontal bossing (%80), geniş aralıklı dişler (%60) ve burun kökü basıklığıydı (%60). Nazogastrik tüp ile beslenen 1 yaşındaki erkek hastanın antenatal polihidramnios ve inmemiş testis operasyonu hikayesi mevcuttu. Aynı mikrodelesyonların baba kaynaklı olması sebebiyle Prader-Willi Sendromu tanısı aldı.



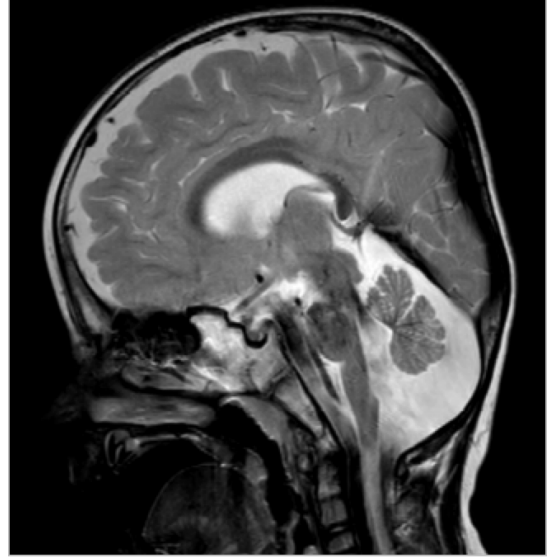
Resim 1. EEG'de zemin aktivite bozukluğu, yavaşlama ve keskin dalgalardan oluşan epileptik aktivite

Sık enfeksiyon geçiren bir hastada immün yetmezlik saptandı, intravenöz immunglobulin tedavisi alıyordu, tedaviye devam edildi. Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde bir hastada terminal zon (Resim 2), bir hastada da korpus kallozum inceliği saptandı (Resim 3). Diğer hastaların santral sinir sistemi görüntülemeleri normaldi.

Hiçbir hastamızda görme ve işitme geriliği izlenmedi. Tüm hastalarımız fizik tedavi ve konuşma terapisi almaktaydı. Tüm hastalarımızda karyotip normal (46 XX/46 XY) ve 15q11-q13 delesyonu mevcuttu (%100). Hepsinde mikrosefali, konuşma bozukluğu, gelişimsel gerilik, geniş ağız vardı. Hastaların genetik, klinik ve tedavi bilgileri tablo 2' de özetlenmiştir. İki hastamızın fenotipik görünümüleri resim 4-5'de gösterilmiştir.



Resim 2. Beyin MRG koronal kesitte terminal zon varlığı



Resim 3. Korpus kallosumun gövde kısmında incelleme



Resim 4. Angelman Sendromuna fenotipik özelliği sürekli gülme atağı örneği



Resim 5. Angelman Sendromuna fenotipik özelliği mikrosefali, frontal bossing, mutlu kukla görüntüsü

Tablo 2: Hastaların genetik, klinik ve tedavi bilgileri

Olgu	1	2	3	4	5
Yaş	4	2	2	1	1
Karyotip	46,XX	46,XY	46,XY	46,XY	46,XX
Sürekli gülme atağı	+	+	+		
Hipotonisite		+	+	+	+
Frontal bossing	+	+		+	+
Epilepsi	+		+		+
AEi	Levetirasetam		Valproik asit		Fenobarbital Valproik asit
Geniş aralıklı dişler	+	+	+		
Beslenme sorunları		+			
Ekokardiyografi	TY	PDA VSD		MY	
İmmün yetmezlik		+			
Tanı	Angelman	Angelman	Angelman	Prader-Willi	Angelman

AEi: Anti-epileptik ilaç; TY: Triküspit Yetmezlik; PDA: Patent Duktus Arteriozus; VSD: Ventriküler Septal Defekt; MY: Mitral Yetmezlik.

TARTIŞMA

Angelman Sendromu (AS) 15q11-q13 lokusunu içeren delesyon, uniparental dizomi, imprintlenme defekti veya UBE3A gen defektinden kaynaklanan, nadir görülen bir genetik hastalıktır. 15q11q13 bölge delesyonu, AS'nin yaklaşık %70'inden sorumludur. Bizim serimizdeki tüm hastalarda 15q11-q13 lokusunu içeren delesyon izlendi.

15q11-q13 delesyonlukromozomanneden kalıtıldığında Angelman Sendromu, babadan kalıtıldığında Prader-Willi Sendromu oluşmaktadır. Bizim serimizde de 4. hastanın delesyon kalıtımı babadan olduğu için klinik Prader-Willi ile uyumlu bulundu. Prader-Willi sendromlu hastamızda tipik gülen yüz görünümü yoktu. Angelman Sendromlu diğer hastalara kıyasla daha hipotonikti. Yutma fonksiyonu ve beslenme isteği belirgin olarak daha geriydi. Hasta orogastrik beslenme kateteriyle beslenmekteydi. Angelman Sendromlu hastalardan daha erken yaşta tanısı konuldu.

2006 yılında Williams ve arkadaşları 1995 te yayınladıkları Angelman Sendromu tanı kriterlerini yeniden revize ettiler:

- Normal prenatal ve doğum öyküsü olması,
- 6-12. aydan sonra gelişim geriliğinin ortaya çıkması,

c) Metabolik, hematolojik ve biyokimyasal laboratuvar değerlerinin normal olması,

d) Beyin Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve Bilgisayarlı Tomografi (BT)'de normal görünüm (hafif bir kortikal atrofi olabilir) olması şeklinde fikir birliği sağlandı (7,8).

Hastalarımızın hepsinde miadında ve normal bir doğum hikayesi mevcuttu. Gelişim gerilikleri 6. aydan sonra ortaya çıkmış, metabolik ve hematolojik tetkikleri normaldi. Sadece bir hastada beyin görüntüleme terminal zon görünümü ve bir hastada da korpus kallozum inceliği dışında majör kranial görüntüleme anormalliği saptanmadı. Angelman Sendromu ve epilepsi birlikteliği yaklaşık % 80 olarak bildirilmiştir (9). Bizim serimizde de dört Angelman sendromlu hastanın üçünde epilepsi mevcuttu (%75), bu durum literatürle uyumludur. AS'de ilk nöbet çoğunlukla yaşamın ilk üç yılı içerisinde görülür (7,8,9), epileptik hastalarımızın hepsinde nöbetler ilk iki yıl içerisinde izlenmiştir. Literatürde valproat en sık kullanılan antiepileptik iken sonrasında nitrazepam ve klonazepam kullanımı gelmektedir (9). Bizim serimizde de valproat en sık kullanılan antiepileptiktir. Myoklonik nöbetleri olan hastalarda karbamazepin, okskarbamazepin ve vigabatrin nöbetlerde kötüleşmeye neden

olduğu gösterilmiştir (10). Bizim çalışmamızda bu antiepileptikleri alan hastamız yoktu. Etkilenmiş kişilerde şiddetli mental retardasyon, motor gelişimde gerilik, konuşma bozukluğu, karakteristik yüz görünümü bulunmaktadır. Hastaların hepsinde ciddi gelişim geriliği, konuşma bozukluğu, hareket kısıtlılığı, ataksik yürüme, güleç görünüm, el sallama hareketleri görülmektedir.

Hastaların %80' inden fazlasında mikrosefali izlenirken, 3 yaşın altında nöbetlerin izlenmesi, EEG' de geniş amplitüdü yavaş diken dalgalar ve trifazik dalgalar görülmektedir. %20-%80 arasında düz oksiput, protrüze dil, yutma zorlukları, infant döneminde beslenme problemleri, trunkal hipotoni, strabismus, hiperaktivite, uyku bozuklukları, skolyoz, kabızlık, obezite görülebilir 11. Bizim serimizde de hastaların tümünde mikrosefali, geniş ağız, konuşma zorluğu, gelişimsel gerilik izlendi. Hipotonisite ve frontal bossing %80 olarak saptandı. AS'li üç hastamızda sürekli gülme yüz fenotipi ve geniş aralıklı dişler mevcuttu. AS'li bir hastamız da immün yetmezlik tanısı aldı.

Günümüzde halen kromozomal defektin tamiri ve mutant gen restorasyonunu sağlayan bir tedavi yoktur. Sonuçta tedavi ve yönetim hastaların nörolojik ve fiziksel problemlerine odaklanmaktadır. Tedavi semptomatiktir. Hastaların hayat konforunu arttırmak için verilen eğitimler ve rehabilitasyon en önemli tedavi şekilleridir 11. Multidisipliner yaklaşım gerekmektedir (10). Tüm hastalarımız fizik tedavi ve yaşına uygun konuşma terapisi almaktaydı. Masaj ve aromaterapi gibi alternatif terapiler konsantrasyonu arttırmaya ve hiperaktiviteyi azaltmaya yarayabilir (12). Hipoterapi, hidroterapi ve müzikoterapi Angelman Sendromlu hastaların tedavisinde faydalı bulunmuştur (12).

SONUÇ

Angelman Sendromu 15q11-q13 lokusunu içeren delesyon, uniparental dizomi, imprintlenme defektive veya UBE3A gen defektinden kaynaklanan, nadir görülen bir genetik hastalıktır. 15q11q13 bölge delesyonu, AS'nin yaklaşık %70'inden sorumludur. Etkilenmiş kişilerde şiddetli mental retardasyon, motor gelişimde gerilik, konuşma bozukluğu, karakteristik yüz görünümü bulunmaktadır. 15q11-q13 delesyonlu kromozom

anneden kalıtıldığında Angelman Sendromu, babadan kalıtıldığında Prader-Willi sendromu oluşmaktadır. Bizde tipik yüz ifadesi, epilepsi ve otizm spektrum bozukluğu ile seyredilen bu antitenin hastalarımızdaki ortak özelliklerini ve tedavilerini literatüre sunduk, bu sendroma farkındalığı arttırmayı amaç edindik. Nöbet etiyojisi ve genetik malformasyonun nörolojik komplikasyonlara etkisi daha kapsamlı ve ileri araştırmalar gerektirmektedir.

KAYNAKLAR

1. Clayton-smith J, laan I. Angelmansyndrome: a review of the clinical and genetic aspects. *J MedGenet.* 2003;40:87-95.
2. Kyllerman M. On the prevalence of Angelmansyndrome. *Am J MedGenet* 1995; 59: 405
3. Guerrini R, Carrozzo R, Rinaldi R, Bonanni P. Angelmansyndrome: etiology, clinical features, diagnosis, and management of symptoms. *Paediatr Drugs* 2003; 5: 647 – 66
4. Fang P, Lev-Lehman E, Tsai TF, ve ark. The spectrum of mutations in UBE3A causing Angelmansyndrome. *Hum MolGenet* 1999; 8: 129 -135.
5. Williams CA, Peters s, Calculator s. Facts about Angelmansyndrome. Angelmansyndrome Foundation website. http://www.angelman.org/wpcontent/uploads/2015/11/facts_about_as_2009_3-19-10.pdf. Accessed January 12, 2014.
6. Capková CP, Vrtěl R, Santavá A, ve ark. Molecular genetic study of causes of the Prader-Willi and Angelmansyndrome. *Cas Lek Cesk* 2005; 144: 113 – 118.
7. Charles A. Williams, Harry Angelman, Jill Clayton-Smith, Daniel J. Driscoll, Jill E. Hendrickson, Joan H.M. Knoll, R. Ellen Magenis, Albert Schinzel, Joseph Wagstaff, Elaine M. Midden, and Roberto T. Zori. Angelman Syndrome: Consensus for Diagnostic Criteria. *American Journal of Medical Genetics* 56:237-238 (1995)
8. Charles A. Williams, Arthur L. Beaudet, Jill Clayton-Smith, Joan H. Knoll, Martin Kyllerman, Laura A. Laan, R. Ellen Magenis, Ann Moncla, Albert A. Schinzel, Jane A. Summers, Joseph Wagstaff. Angelman Syndrome 2005: Updated Consensus for Diagnostic Criteria. *American Journal of Medical Genetics* 140A:413-418 (2006)
9. Bakke KA, Howlin P, Retterstøl L, Kanavin ØJ, Heiberg A, Nærlund T. Effect of epilepsy on autism symptoms in Angelman syndrome. *Mol Autism.* 2018 Jan 8;9:2. doi: 10.1186/s13229-017-0185-1. eCollection 2018.
10. Clayton-Smith J, Adams D, Dan B, Emerson F, Hood K. Management of Angelmansyndrome: a clinical guideline. Orphanet website. <https://www.orpha.net/data/patho/Pro/en/AngelmanGuidelines2011.pdf>. Accessed January 14, 2014
11. Bonello D, Camilleri F, Calleja-Agius J. Angelman Syndrome: Management. *Neonatal Netw.* 2017 May 1;36(3):142-151. doi: 10.1891/0730-0832.36.3.142.
12. Fiumara A, Pittalà A, Cocuzza M, Sorge G. Epilepsy in patients with Angelmansyndrome. *Ital J Pediatr.* 2010;36:31. <http://dx.doi.org/10.1186/1824-7288-36-3>