

УДК 616.8-056.76

*Н.В. Михайлова, С.В. Савинов, Я.Е. Акчурина, Р.А. Абедимова, И.В. Бондарева**Кафедра функциональной диагностики с курсом нейрофизиологии и реабилитологии КРМУ,
г. Алматы, Казахстан**SVS Клиника имени В.М. Савинова, г. Алматы, Казахстан*

СИНДРОМ АНГЕЛЬМАНА КАК ИЛЛЮСТРАЦИЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ПОДХОДА К ДИАГНОСТИКЕ ПРИЧИН АУТИЗМА, ЗАДЕРЖКИ ПСИХОМОТОРНОГО РАЗВИТИЯ И ДЦП

Многие заболевания имеют генетическую природу, которая может варьировать от минимальных мутаций в одном гене ДНК до хромосомных аномалий.

Часть из них наследуется от родителей, но всегда имеется риск спонтанного появления мутации.

Синдром Ангельмана относится к группе наследственных заболеваний, которое представляет собой расстройство развития нервной системы, основными особенностями являются интеллектуальный дефицит, отсутствие речи, судороги и поведенческие изменения (приступы беспричинного смеха, короткие промежутки внимания, нарушение сна, гипертормозное поведение).

Данный синдром связан с дефицитом экспрессии белка убиквитин лигазы ЕЗА (UBE3A) с участием хромосомы 15q11-13.

Правильная диагностика и прогноз заболевания необходимы семьям для понимания дальнейшей тактики поведения со своим ребенком с синдромом Ангельмана и для планирования семьи в будущем.

Ключевые слова: синдром Ангельмана, аутизм, ДЦП, ЗПР, хромосомы 15q11-13, UBE3A

Основная часть:

В 1965 году английский педиатр Гарри Ангельман впервые описал данный синдром у трех детей, которых он назвал «счастливыми марионетками» из-за необычной позиции рук и отрывистых движений [1]. За более чем 50 лет, прошедших после первого доклада, был описан определенный фенотип при синдроме Ангельмана. И идентифицирована этиология заболевания как различные генетические механизмы с участием хромосомы 15q11-13 по типу материнской делеции, отцовской дисомии, дефекта импринтинга, точечных мутаций или небольших делеций в пределах гена UBE3A [2, 3, 4].

UBE3A является одним из небольшой группы человеческих генов, связанных с импринтингом - то есть имеется выраженная зависимость от родительского происхождения, высокая тканеспецифичность. Делеция этого сегмента в материнской хромосоме, как и отцовская дисомия по хромосоме 15 (то есть когда обе 15 хромосомы у пациента от отца) приводят к синдрому Ангельмана [5, 6]. В то время как в большинстве тканей выраженность UBE3A с обоими аллелями одинакова, в головном мозге активна только материнская копия [7, 8].

В большинстве случаев синдрома Ангельмана, эти генетические изменения происходят, по всей видимости, случайно (спорадически), но примерно 3-5% они могут быть унаследованы [9].

Распространенность данного синдрома по разным источникам колеблется от 1:10 000 до 1:20 000 населения [10,11]. За период с 2004 по 2016 год в SVS Лаборатории изучения эпилепсии, судорожных состояний и семейного мониторинга им. В.М.Савинова (Казахстан, г.Алматы) наблюдается 28

пациентов с установленным диагнозом - синдром Ангельмана. Среди них 11 мальчиков и 17 девочек. Впервые обратившиеся в возрасте от 9 месяцев до 2 лет. Из всех наших пациентов только 3 пришли уже с установленным диагнозом – синдром Ангельмана. Остальные проходили под маской ДЦП и аутизма.

Самыми распространенными жалобами были:

- задержка моторного развития – 100% наших пациентов (по литературным данным, моторное развитие (например, ходьба), как правило, задерживается. В легких случаях дети могут начать ходить с 2-3 лет. В более тяжелых случаях, ходьба может быть заметно медленной, жесткой и прерывистой (кукольная походка). Некоторые дети начинают ходить не ранее чем в 5-10 лет. Примерно в 10% случаев, дети с синдромом Ангельмана не в состоянии передвигаться без посторонней помощи) [12, 13].

- эпизоды немотивированного смеха – 46,4% наших пациентов (у детей с синдромом Ангельмана отмечается счастливая манера поведения с частыми и часто неуместными эпизодами неспровоцированного, продолжительного смеха и улыбки. Дети могут быть легко возбудимы и гиперактивны) [12, 13, 14].

- судороги – 92,8% наших пациентов (во многих случаях могут иметь место эпилептические припадки. Приступы обычно начинаются от одного до пяти лет и часто уменьшаются в подростковом возрасте) [12, 13, 15].

- нарушение сна – 42,8% наших пациентов (нарушения сна такие как снижение потребности во сне и нарушение цикла сна /бодрствования (например, пробуждение ночью или ранние пробужде-



ния) частые симптомы у детей с синдромом Ангельмана) [16, 17, 18].

По данным ЭЭГ исследования у 71,4 % наших пациентов уже на первом ЭЭГ отмечался специфический паттерн, характерный для данного синдрома. Это были пациенты, старше года. У остальных изменения на ЭЭГ формировались с течением времени. У 100% пациентов после 1,5 лет картина на ЭЭГ становилась специфичной (по литературным данным, специфическими паттернами на ЭЭГ являются высокоамплитудные пики и медленные волны с частотой 2-3 Гц преимущественно в лобных отделах, высокоамплитудные медленные волны и пик в затылочных отделах, усиливающиеся при закрытых глазах и генерализованная высокоамплитудная медленная активность на протяжении почти всей записи – 92%) [19, 20, 21].

Клинический случай:

Девочка, возраст 1 год 8 месяцев, обратилась в SVS Клинику имени В.М. Савинова (г. Алматы) с

диагнозом: ДЦП, дискинетическая форма. Атипичные фебрильные судороги.

Ребенок от здоровых родителей, брак не родственный. Беременность протекала без осложнений. Роды в сроке 39 недель на фоне отслойки плаценты, в связи с чем проведено экстренное кесарево сечение, под общим наркозом. Состояние ребенка после рождения удовлетворительное. По Апгар 7/8 баллов.

Раннее развитие с задержкой: голову держит с 3 мес., переворачивается на живот с 4-5 мес., за игрушками не тянулась. В 7 мес. стали замечать постоянные движения ручками. Стали отмечаться трудности засыпания, вздрагивания во сне (без коррелята приступа на ЭЭГ). На ЭЭГ – Замедление фоновой активности с преобладанием в бодрствовании и сне медленноволновой, дельта активности со стойким извращением градиента. В составе медленноволновой активности в лобных отведениях асинхронные острые волны и пики. Физиологические паттерны сна отсутствуют (рис. 1., рис. 2).



Рисунок 1 - ЭЭГ бодрствования. Биполярный монтаж. Регистрируются частые вспышки медленноволновой активности с острыми волнами и пиками в своем составе

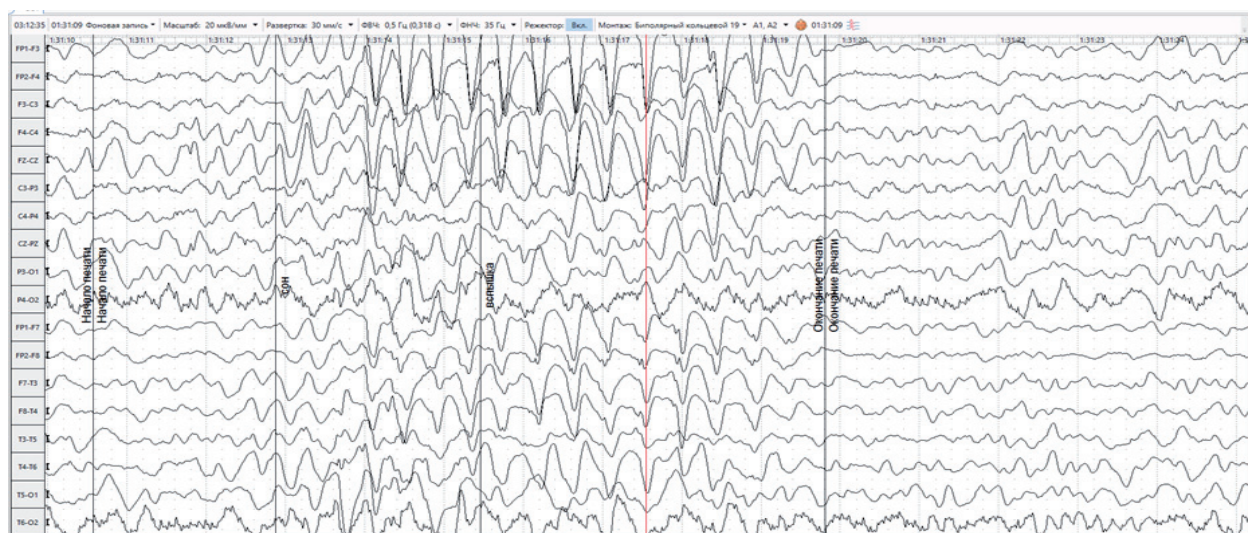


Рисунок 2 - ЭЭГ сна. Биполярный монтаж. Частые вспышки высокоамплитудных медленных волн. Транзиты сна отсутствуют

На ЭНМГ – Патологии периферических моторных нервов, мотонейронов поясничного утолщения не выявлено. МРТ (1,5 Тl) – резидуальная энцефалопатия. Вариант строения мозолистого тела (рис. 3, рис. 4).

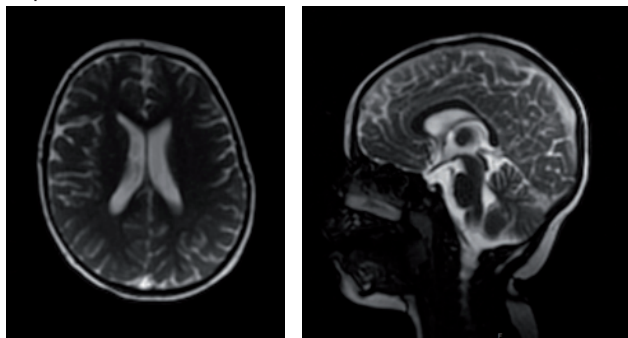


Рисунок 3 – МРТ (1,5 Тl) – органической патологии не выявлено

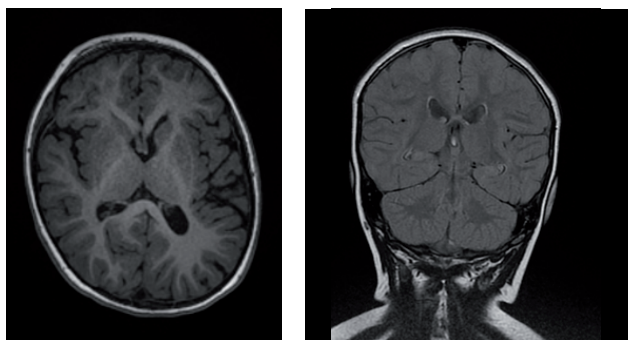


Рисунок 4 – МРТ (1,5 Тl) – структурных аномалий головного мозга не выявлено

В связи с несоответствием раннего анамнеза, данных нейровизуализации и тяжести состояния ребенка, несмотря на отсутствие выраженных фенотипических черт, подробно описанных в литературе, что может быть обусловлено принадлежностью ребенка к монголоидной расе, был рекомендован микроматричный генетический тест.

Заключение хромосомного микроматричного анализа (Институт молекулярной медицины, г. Алматы) – Выявлена микроделеция на длинном плече 15 хромосомы, захватывающая регион 15q11.2-q13.2 (синдром Ангельмана).

Выводы

Согласно последним мировым статистическим данным у одного из 68 детей школьного возраста (14,6 на 1000) выявлены расстройства аутистического спектра. Многие генетические заболевания, включая синдром Ангельмана, проходят под маской аутизма.

Опираясь на наш опыт, все дети с аутистическими нарушениями и несоответствием между неврологическим статусом (наличие умственной отсталости, судорог, нарушений сна) и пренатальным, натальным и постнатальным анамнезом должны быть обследованы на наличие генетической причины заболевания, в частности синдрома Ангельмана.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Angelman H. 'Puppet' children. A report on three cases // *Dev Med Child Neurol.* – 1965. – Vol. 7(6). – P. 681–688.
2. Kishino T., Lalonde M., Wagstaff J. UBE3A/E6-AP mutations cause Angelman syndrome // *Nat Genet.* – 1997. – Vol. 15(1). – P. 70–73.
3. Matsuura T., Sutcliffe J.S., Fang P., et al. De novo truncating mutations in E6-AP ubiquitin-protein ligase gene (UBE3A) in Angelman syndrome // *Nat Genet.* – 1997. – Vol. 15(1). – P. 74–77.
4. Clayton-Smith J., Laan L. Angelman syndrome: a review of the clinical and genetic aspects // *J Med Genet.* – 2003. Vol.40. – P. 87–95.
5. Reik W., Walter J. Genomic imprinting: parental influence on the genome // *Nat Rev Genet.* – 2001. Vol. 2(1). – P. 21–32.
6. Chamberlain S.J. RNAs of the human chromosome 15q11-q13 imprinted region // *Wiley Interdiscip Rev RNA.* – 2013. – Vol. 4(2). – P. 155–166.
7. Rougeulle C., Glatt H., Lalonde M. The Angelman syndrome candidate gene, UBE3A/E6-AP, is imprinted in brain // *Nat Genet.* – 1997. – Vol. 17(1). – P. 14–15.
8. Vu T.H., Hoffman A.R. Imprinting of the Angelman syndrome gene, UBE3A, is restricted to brain // *Nat Genet.* – 1997. – Vol. 17(1). – P. 12–13.
9. Albrecht U., Sutcliffe J.S., Cattanach B.M., et al. Imprinted expression of the murine Angelman syndrome gene, Ube3a, in hippocampal and Purkinje neurons // *Nat Genet.* – 1997. – Vol. 17(1). – P. 75–78.
10. Petersen M.B., Brøndum-Nielsen K., Hansen L.K., Wulff K. Clinical, cytogenetic, and molecular diagnosis of Angelman syndrome: estimated prevalence rate in a Danish county // *Am J Med Genet.* – 1995. – Vol. 60(3). – P.261–262.
11. Kyllerman M. On the prevalence of Angelman syndrome // *Am J Med Genet.* – 1995. – Vol. 59(3). – P. 405.
12. Peters S.U., Goddard-Finegold J., Beaudet A.L., Madduri N., Turcich M., Bacino C.A. Cognitive and adaptive behavior profiles of children with Angelman syndrome // *Am J Med Genet A.* – 2004. – Vol. 128A(2). – P. 110–113.
13. Andersen W.H., Rasmussen R.K., Strømme P. Levels of cognitive and linguistic development in Angelman syndrome: a study of 20 children // *Logoped Phoniatr Vocol.* – 2001. – Vol. 26(1). – P.2–9.



14. Gentile J.K., Tan W.H., Horowitz L.T., et al. A neurodevelopmental survey of Angelman syndrome with genotype-phenotype correlations // *J Dev Behav Pediatr.* – 2010. – Vol. 31(7). – P.592–601.

15. Trillingsgaard A., Stergaard J.R. Autism in Angelman syndrome: an exploration of comorbidity // *Autism.* – 2004. – Vol. 8(2). – P. 163–174.

16. Peters S.U., Beaudet A.L., Madduri N., Bacino C.A. Autism in Angelman syndrome: implications for autism research // *Clin Genet.* – 2004. – Vol. 66(6). – P. 530–536.

17. Hogart A., Wu D., LaSalle J.M., Schanen N.C. The comorbidity of autism with the genomic disorders of chromosome 15q11.2-q13 // *Neurobiol Dis.* – 2010. – Vol. 38(2). – P. 181–191.

18. Peters S.U., Horowitz L., Barbieri-Welge R., Taylor J.L., Hundley R.J. Longitudinal follow-up of autism spectrum features and sensory behaviors in Angelman syndrome by deletion class // *J Child Psychol Psychiatry.* – 2012. – Vol. 53(2). – P. 152–159.

19. Casara G.L., Vecchi M., Boniver C., Drigo P., Baccichetti C., Artifoni L., et al. Electroclinical diagnosis of Angelman syndrome: a study of seven cases // *Brain Dev.* – 1995. – Vol. 17. – P. 64–68.

20. Buoni S., Grosso S., Pucci L., Fois A. Diagnosis of Angelman syndrome: clinical and EEG criteria // *Brain Dev.* – 1999. – Vol. 21. – P. 296–302.

21. Laan L.A., Renier W.O., Arts W.F., Buntinx I.M., vd Burgt I.J., Stroink H., et al. Evolution of epilepsy and EEG findings in Angelman syndrome // *Epilepsia.* – 1997. – Vol.38. – P. 195–9.

22. Dagli A., Buiting K., Williams C.A. Molecular and Clinical Aspects of Angelman Syndrome // *Mol Syndromol.* – 2012. – Vol. 2(3-5). – P. 100–112.

23. Williams C.A. The behavioral phenotype of the Angelman syndrome // *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* – 2012. – Vol. 154C(4). – P. 432–7.

24. Williams C.A., Driscoll D.J., Dagli A.I. Clinical and genetic aspects of Angelman syndrome // *Genet Med.* – 2010. – Vol. 12(7). – P. 385–95.

ТҮЙІНДЕМЕ

Н.В. Михайлова, С.В. Савинов, Я.Е. Акчурина, Р.А. Абедимова, И.В. Бондарева

ҚРМУ Нейрофизиология және реабилитология курсы бар функционалдық диагностика кафедрасы, Алматы қ., Қазақстан

В.М. Савинов атындағы SVS клиникасы, Алматы қ., Қазақстан

АНГЕЛЬМАН СИНДРОМЫ АУТИЗМ, ПСИХОМОТОРЛЫҚ ДАМУДЫҢ БӨГЕЛУІ ЖӘНЕ БАЛАЛАРДЫҢ ЦЕРЕБРАЛДЫ САЛ АУРУЫ СЕБЕПТЕРІН ДИАГНОСТИКАЛАУДАҒЫ ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯЛАНҒАН ӘДІСТІҢ КӨРІНІСІ РЕТІНДЕ

Аурулардың көбі гендік табиғатқа ие, олар бір гендегі минималды мутациялардан бастап, хромосомалық аномалияларға дейін жетуі мүмкін.

Олардың бірқатары ата-анасынан тұқымқуалайды, алайда мутацияның өздігінен пайда болу қаупі әрдайым сақталады.

Ангельман синдромы тұқымқуалаушы аурулар тобына жатады, жүйке жүйесі дамуының бұзылуы түрінде көрініс табады. Негізгі ерекшеліктері интеллектуалды тапшылық, сөйлемеу, тырысулар (селкілдеу) және мінез-құлықтық өзгерістер (орынсыз күлкі шабуылдары, назардың қысқа уақыттығы, ұйқының

бұзылуы, гипермоторлық мінез-құлық) болып табылады.

Бұл синдром 15q11–13 хромосомдарының қатысуымен болатын (UBE3A) F3A убиквитин лигаза ақуызының экспрессиялану тапшылығымен тығыз байланысты.

Дұрыс диагностикалау мен ауруды болжау Ангельман синдромы бар отбасы үшін болашақта баланы тәрбиелеу мен отбасыны құру үшін өте маңызды.

Негізгі сөздер: Ангельман синдромы, аутизм, балалардың церебралды сал ауруы, психомоторлық дамудың бөгелуі, 15q11–13 хромосомдары, UBE3A.



SUMMARY

N.V. Mikhailova, S.V. Savinov, Ya.E. Akchurina, R.A. Abedimova, I.V. Bondareva

Department of Functional Diagnostics with the Course of Neurophysiology and Rehabilitation of the KRMU, Almaty, Republic of Kazakhstan

V.M. Savinov SVS Clinic, Almaty, Republic of Kazakhstan

ANGELMAN SYNDROME AS AN ILLUSTRATION OF A DIFFERENTIATED APPROACH TO DIAGNOSING CAUSES OF AUTISM, DELAYED PSYCHOMOTOR DEVELOPMENT, AND CEREBRAL PALSY

The majority of diseases have a genetic causes that could vary from the minimal mutations in the one gene of the DNA to the chromosomal abnormalities.

Part of them are inherited but there is always a possibility of de novo mutations. Angelman syndrome is inherited disorder with nervous system development involvement. Main features are intellectual deficit, absence of the speech, seizure and abnormal behavior (laughing episodes, attention deficit, sleep disturbance, hypermotor activity).

This syndrome connected with deficits of expression UBE3A protein on 15q11–13 chromosome.

Precise diagnostics and prognosis of the disease are necessary for understanding by the family members further rehabilitation tactic of a child with Angelman syndrome and for genetic counseling.

Keywords: Angelman syndrome, autism, pediatric cerebral palsy, delayed psychomotor development, 15q11-13 chromosome, UBE3A