

# ДІАГНОСТИКА СИНДРОМУ АНГЕЛЬМАНА У ДІТЕЙ

Гончаренко Г.Б.<sup>1</sup>, Дудеріна Ю.В.<sup>1</sup>, Галаган В.О.<sup>2</sup>, Кульбалаєва Ш.А.<sup>2</sup>, Куракова В.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Національний медичний університет імені О.О.Богомольця,

<sup>2</sup> Медико-генетичний центр

Національної дитячої спеціалізованої лікарні “Охматдит” МОЗ України, м. Київ, Україна

**Ключові слова:** синдром Ангельмана, мікроделеція, затримка психо-передмовного та розумового розвитку.

**Вступ.** Група дітей із затримкою розумового та психо-передмовного розвитку є досить великою та різномірною за етіологією та патогенетичними механізмами. В основному, це пацієнти неврологічного та психіатричного профілю. Успіх в реабілітації таких дітей залежить від вчасно встановленого діагнозу, тому важливим є залучення до діагностичного процесу різних фахівців, у т. ч. генетиків.

Синдром Ангельмана (СА) – це нейрогенетичне захворювання, яке характеризується інтелектуальною та фізичною затримкою, порушеннями сну, нападами судом, різкими рухами (особливо рукоплесканням), частим безпричинним сміхом. Зазвичай пацієнти з даною патологією виглядають щасливими.

СА названий на честь британського педіатра, доктора Гарі Ангельмана, який першим у 1965 році описав синдром “щасливої маріонетки”. Пізніші згадки про хворобу почали з’являтися в США на початку 1980-х років. Згодом було встановлено, що СА виникає внаслідок делеції або інактивзації генів на успадкованій від матері копії хромосоми 15, у той час як діяльність батьківської копії (послідовність якої може бути нормальною) не впливає на процес функціонування організму та є прикладом тканинно-специфічного геномного імпринтингу. Рядом авторів [1-3] було визначено, що в основі патогенезу СА лежить порушення синтезу продукту гену UBE3A – E3 убіквітинлігази, яка відіграє роль в протеасомній дегра-

дації білків. Важливо, що ця особливість відмічається лише в нейронах, тоді як в усіх інших тканинах синтез продукту гену здійснюється біалельно.

За молекулярною етіологією розрізняють чотири основних варіанти СА. За даними авторів [4, 13] найбільша частка випадків припадає на хромосомну делецію в критичному регіоні хромосоми 15 материнського походження (60-83%), тоді як питома вага інших трьох механізмів є значно меншою (однобатьківська дисомія – 3-16%, мутація гену UBE3A – 10-13%, дефект центру імпринтингу – 4-6%). Частота синдрому знаходиться в межах 1:10000-20000 населення [5,6].

Для СА характерною є затримка розвитку, яка виявляється у віці 6-12 місяців і може поєднуватися з гіпотонусом. Можуть виникати труднощі з годуюванням у ранньому дитячому віці, відмічатися спонтанні рухи кінцівок; не спостерігається регрес набутих навичок. Зміни структури мозку при МРТ чи КТ дослідженні не визначаються (Таблиця 1) [7]. Відомо також, що превалювання певних ознак СА залежить від молекулярної етіології [8], а важкість прояву захворювання пов’язують з розміром делеції [9].

**Мета роботи.** Вивчення клініко-лабораторних даних у дітей з СА, яким проведено медико-генетичне консультування (МГК).

**Матеріали та методи.** Робота виконувалась на базі Медико-генетичного центру (МГЦ) НДСЛ “Охматдит”

Таблиця 1

Основні клінічні ознаки СА [7].

Обов’язкові (100%)	Часті (близько 80%)	Поєднані (20-80%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Тяжка функціональна затримка розвитку.</li> <li>Моторні розлади: атаксія при ходьбі і/або тремтіння кінцівок.</li> <li>Поведінкові особливості: поєднання безпричинного сміху (посмішки), вираженого щасливого стану, легкої збудливості, частого плескання в долоні, розмахуючих рухів, гіпермоторної поведінки.</li> <li>Порушення мови (повна відсутність або мінімальне використання слів), невербальні навички розвинені краще, ніж вербальні.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Затримка, диспропорційне збільшення обводу голови, що зазвичай призводить до розвитку мікроцефалії до двохрічного віку.</li> <li>Судомні напади, що з’являються у віці до 3-х років.</li> <li>Відхилення на ЕЕГ з характерними змінами, що можуть виникати у віці до 2-х років і передувати клінічним проявам, але вони часто не корелюють з важкістю останніх.</li> </ul>	<p>Пласка потилиця, порушення контролю над рухами язика, труднощі при смоктанні та ковтанні, прогнатія, широкий рот, широкий інтервал між зубами, часті слинотечі, висунутий язик, посилені жувальні рухи, косоокість, гіпопигментація шкіри, волосся та очей, посилені глибокі сухожилкові рефлексії з нижніх кінцівок, підняті, зігнуті під час ходи руки, підвищена чутливість до тепла, порушення сну, зменшення потреби у сні, захоплення водою, пластичними елементами (папір, пластик), ожиріння (у дітей старшого віку), сколіоз, закрепи.</p>

МОЗ України. За період 2011-2012 рр. проведено первинне МГК і лабораторно обстежено 15 пацієнтів з підозрою на СА, віком від 11 міс до 9 років з різних регіонів країни. Всі діти були направлені в МГЦ лікарем-неврологом з діагнозом: затримка психо-передмовного та стато-кінетичного розвитку неясного генезу. При первинному консультуванні диференційна діагностика проводилася з лейкодистрофією, хворобою Краббе, СА та ін.

При проведенні МГК були використані наступні методи: клініко-генеалогічний, параклінічні, інструментальні, цитогенетичний, молекулярно-цитогенетичний (FISH). Для цитогенетичного методу використовувався непрямий метод культивування в поживному середовищі клітин периферичної крові пацієнта [10,11] з G-методом фарбування і аналізом не менше ніж 20 клітин у кожному випадку. Для гібридизації використовували локус специфічний зонд фірми "Vysis" (США) – Prader-Willi/Angelman Region Probe – 15q11-q13 LSI UBE3A (Spectrum orange)/ CEP15p11.2(D15Z1)(Spectrum aqua)/15q22 LSI PML (Spectrum green). FISH-метод проводився відповідно до інструкції до зондів. Запис каріотипу здійснено згідно міжнародної номенклатури [12].

**Результати та обговорення.** З 15 пацієнтів, направлених на уточнюючу діагностику (FISH-метод), діагноз СА підтвердився у чотирьох пробандів (26,7%). У них виявлена мікроделеція (15)(q11-q13)(UBE3A-, PML+), в одному випадку діагностовано збалансовану хромосомну патологію не пов'язану з хромосомою 15. Співвідношення пробандів за статтю 1:1.

При проведенні клініко-генеалогічного аналізу в сім'ях пробандів не було виявлено вродженої, хромосомної патології та розумового відставання. Не зафіксовано близькосторідних шлюбів. Немає свідчень щодо наявності хронічних, спадково обумовлених захворювань, шкідливих звичок та професійних шкідливостей. Вік батьків про-

бандів знаходився в межах: матері – 30–39 років, батька – 31–43 роки.

У 100% пробандів виявлено обов'язкові клінічні ознаки СА: затримка психо-передмовного, стато-кінетичного розвитку, атаксія при ходьбі, однотипні рухи верхніх кінцівок.

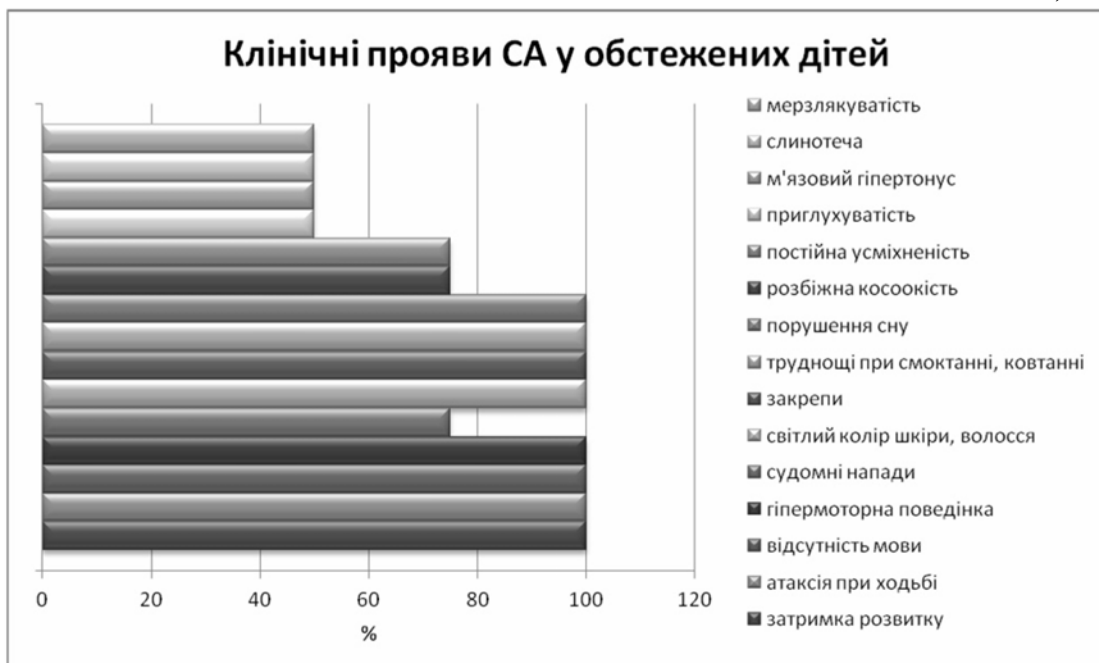
Всі пробанди народилися доношеними, маса немовлят при народженні складала в середньому 3,355 кг, довжина тіла – 50,5 см. Зі слів матерів пробандів до 6 місяців ніяких особливостей у розвитку дітей не було. Пізніше з'явилися труднощі з вигодовуванням, діти погано набирали вагу, відмічалось відставання у моторному розвитку (в 11 місяців діти самостійно не сиділи, не стояли), до року з'явилися судомні напади (75%). Об'єктивно антропометричних відхилень не виявлено, стигм дизембриогенезу не відмічається, статеве диференціювання не порушене. Всі діти мають світлий колір шкіри, волосся та очей, у них відмічаються закрепи, труднощі при смоктанні та ковтанні, порушення сну. У 75% – розбіжна косоокість, постійна усміхненість. У 50% пробандів виявлена приглухуватість, м'язовий гіпертонус, слинотеча, мерзлякуватість. В одному випадку виявлено високе піднебіння та 2-х стороння пахова кіла. Вище зазначені прояви фенотипу СА представлені в таблиці 2.

При проведенні інструментальних методів обстеження вроджених аномалій органів черевної порожнини не виявлено; на МРТ головного мозку вади не відмічались.

Серед результатів лабораторних досліджень, таких як тандеммаспектрометрія, тонкошарова хроматографія крові на амінокислоти, вуглеводи, гомоцистеїн, лактат, аміак крові, вальпроєва, фолієва кислоти, ціанокобаламін, тиреотропний гормон, тироксин відхилень не зафіксовано. Діагноз СА встановлено на підставі молекулярно-цитогенетичного дослідження.

При повторному МГК було проведено розрахунок ризиків народження другої дитини у родині пробанда.

Таблиця 2



Відомо, що він залежить від механізму порушень генетичного матеріалу. У більшості випадків делеційних варіантів СА має місце спонтанна мутація (98%) [7], тому ризик для такої родини складає менше 1%. У трьох подружніх пар, які мали дитину з СА, вже були старші здорові діти в родині, і народження наступної дитини не планувалося. Одна подружня пара (мама – 30 років, тато – 31 рік), у якої дитина з СА була першою, планувала народження здорової дитини. З метою виключення випадку мікроделеції в критичному регіоні материнської хромосоми 15 цій подружній парі було проведено FISH, який виключив дану патологію. Таким чином, підтвердилась мутація *de novo*, і ризик для даної пари був у межах загальнопопуляційного.

#### Висновки.

1. Діти із затримкою розумового та психо-передмовного розвитку потребують обов'язкового медико-генетичного консультування у спеціалізованих закладах.

2. Враховуючи наявність специфічних клінічних проявів при синдромі Ангельмана необхідним є проведення стандартного каріотипування, інструментальних та загальноприйнятих клінічних методів обстеження, консультацій фахівцями суміжних спеціальностей.

3. Враховуючи, що 60-83% випадків синдром Ангельмана припадає на хромосомну делецію в критичному регіоні хромосоми 15 материнського походження, необхідним є проведення молекулярно-цитогенетичного дослідження з наступним медико-генетичним консультуванням.

Рецензент: академік НАМН України, д.мед.н., професор Майданник В.Г.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Kishino T. *UBE3A/E6-AP mutations cause Angelman syndrome* / T. Kishino, M. Lalonde, J. Wagstaff // *Nat Genet*, 1997. – №15(1). – P.70–78.
2. *De novo truncating mutations in E6-AP ubiquitin-protein ligase gene (UBE3A) in Angelman syndrome* / T. Matsuura, J.S. Sutcliffe, P. Fang [et al.] // *Nat Genet*, 1997. – №15(1). – P.74–79.
3. *Angelman syndrome: advancing the research frontier of neurodevelopmental disorders* / Benjamin D. Philpot, Coral E. Thompson, Lisa Franco [et al.] // *Jornal Neurodevelop Disord*, 2011. – № 3. – P.50–56.
4. *Prader-Willi and Angelman syndromes: 21 years of experience* / D. Royo Perez, L. Monge Galindo, J. Lopez Pisona [et al.] // *An Pediatr (Barc)*, – 2012. – №77(3). – P.151–157.
5. Clayton-Smith J. *Angelman syndrome* / J. Clayton-Smith, M.E. Pembrey // *Jornal Med Genet*, 1992. – №29. – P.412–415.
6. *Autism in Angelman syndrome: a population-based study* / S. Steffenburg, C.L. Gillberg, U. Steffenburg, M. Kyllerman // *Pediatr Neurol*. – 1996. – № 14. – P.131–136.
7. *Angelman syndrome 2005: updated consensus for diagnostic criteria* / C.A. Williams, A.L. Beaudet, J. Clayton-Smith, J.H. Knoll, M. Kyllerman [et al.] // *Am J Med Genet*, 2006. – №(A) 140. – P. 413–418.
8. *Phenotypic variability in Angelman syndrome: Comparison among different deletion classes and between deletion and UPD subjects* / M.C. Varela, F. Kok, P.A. Otto, C.P. Koiffmann // *Eur J Hum Genet.*, 2004. – № 12. – P.987–992.
9. *Identification of novel deletions of 15q11q13 in Angelman syndrome by array-CGH: Molecular characterization and genotype-phenotype correlations* / T. Sahoo, C.A. Bacino, J.R. German [et al.] // *Eur J Hum Genet*. 2007. – №15. – P.943–949.
10. *Цитогенетичні дослідження хромосом людини: методичні рекомендації* / укладач Т.Е. Зерова-Любимова. – Київ, 2003. – 23с. – (Методичні рекомендації).
11. Ворсанова С.Г. *Медицинская цитогенетика* / С.Г. Ворсанова, Ю.Б. Юров, В.Н. Чернышов. – М.: Медпрактика – М, 2006. – 299с. – (учебное пособие).
12. *An International System for Human Cytogenetic Nomenclature (2005): (ISCN 2005)* / Lisa G. Shaffer, Neils Tommerup. – Karger: Publised in collaboration with Cytogenetics and Cell Genetics, 2005. – P.130. – (Cytogenetic Nomenclature).
13. *Dagli A. Molecular and Clinical Aspects of Angelman Syndrome* / A. Dagli, K. Buiting, C.A. Williams // *Mol Syndromol*, 2011. – №2. – P.100–112.

## ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА АНГЕЛЬМАНА У ДЕТЕЙ

Гончаренко Г.Б.<sup>1</sup>, Дудерина Ю.В.<sup>1</sup>, Галаган В.А.<sup>2</sup>,  
Кульбалаева Ш.А.<sup>2</sup>, Куракова В.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский университет  
имени А.А.Богомольца,

<sup>2</sup>Медико-генетический центр  
Национальной детской специализированной  
больницы "Охматдет" МЗ Украины,  
г. Киев, Украина

**Резюме.** Группа детей с задержкой умственного и психо-предречевого развития достаточно большая и разнородная по этиологии и патогенетическим механизмам. Успех в реабилитации таких детей зависит от своевременного установленного диагноза, поэтому важным является привлечение к диагностическому процессу различных специалистов, в т.ч. генетиков. Синдром Ангельмана (СА) – это нейрогенетическое заболевание, характеризующееся интеллектуальной и физической задержкой, нарушениями сна, приступами судорог, резкими движениями (особенно рукоплескания), частым беспричинным смехом. СА возникает вследствие делеции или инактивации генов на унаследованной от матери копии хромосомы 15 и является примером тканево-специфического геномного импринтинга. Частота синдрома находится в пределах 1:10000-20000 населения.

Из 15 пациентов, направленных на уточняющую диагностику (FISH-метод), диагноз СА подтвердился у четырех пробандов (26,7%). У них обнаружена микроделеция (15) (q11-q13) (UBE3A -, PML +). Половое соотношение пробандов 1:1. У 100% пробандов обнаружены обязательные клинические признаки СА: задержка психо-предречевого, стато-кинетиического развития, атаксия при ходьбе, однотипные движения верхних конечностей. Все пробанды родились доношенными, масса новорожденных при рождении составляла в среднем 3,355 кг, длина тела – 50,5 см. До 6 месяцев никаких особенностей в развитии детей не было. Позже появились трудности со вскармливанием, дети плохо поправлялись, отмечалось отставание в моторном развитии, до года появились судорожные припадки (75%).

1. Дети с задержкой умственного и психо-предречевого развития требуют обязательного медико-генетического консультирования в специализированных учреждениях.

2. Учитывая наличие специфических клинических проявлений при синдроме Ангельмана необходимо проведение стандартного кариотипирования, инструментальных и общепринятых клинических методов обследования, консультаций специалистами смежных специальностей.

3. Учитывая, что 60-83% случаев синдром Ангельмана приходится на хромосомную делецию в критическом регионе хромосомы 15 материнского происхождения, необходимо проведение молекулярно-цитогенетического исследования с последующим медико-генетическим консультированием.

**Ключевые слова:** синдром Ангельмана, микроделеция, задержка психо-предречевого и умственного развития.

## DIAGNOSTICS OF ANGELMAN SYNDROME IN CHILDREN

G. Goncharenko<sup>1</sup>, Yu. Duderina<sup>1</sup>, V. Galagan<sup>2</sup>,  
Sh. Kulbalaeva<sup>2</sup>, V.Kurakova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bogomolets National Medical University

<sup>2</sup>Medical Genetics Center of the National Specialized  
Children Hospital  
Kiev, Ukraine

**Summary.** Group of children with developmental delay and speech impairment is large and polyetiology. Success in the rehabilitation of these children depends on the correct diagnosis, so it is important to attract the various experts, including geneticists to the diagnostic process. Angelman syndrome (AS) – is a neurodevelopmental disorder which is characterized by intellectual and physical delay, sleep disturbance, seizures. AS is caused by deletion or inactivation of genes inherited from the mother's copy of chromosome 15. This is an example of tissue-specific genomic imprinting.

The diagnosis of AS was confirmed in four probands (26.7%) of the 15 patients which were referred for clarifying diagnosis (FISH-method). Del(15) (q11-q13) (UBE3A -, PML +) was found.

The consistent clinical features of AS were found in all probands: developmental delay, functionally severe, movement or balance disorder, behavioral uniqueness, hypermotoric behavior, speech impairment. All probands were born full-term. After 6 months, there were difficulties with feeding, children do not get better, it was noted lag in motor development, until the year there were seizures (75%).

1. Children with mental retardation and psychosocial development predrechevogo require that genetic counseling in institutions.

2. Given the presence of specific clinical manifestations of the syndrome Angelman necessary to carry out the standard karyotyping, tool and accepted clinical methods of examination, consultation, specialists from related disciplines.

3. Given that 60–83% of cases of Angelman syndrome accounts for the chromosomal deletion in the critical region of chromosome 15 maternal origin, is necessary to conduct molecular cytogenetic studies, followed by genetic counseling.

**Key words:** Angelman syndrome, microdeletion, developmental delay, speech impairment.