

Rozszerzony opis choroby

Nazwa choroby: zespół Angelmana

Synonimy: (ang. Angelman Syndrome –AS)

„Happy puppet” syndrome(nazwa historyczna)

OMIM: #105830

ORPHA kod: 72

ICD-10: Q93.51

Definicja choroby

Zespół Angelmana (AS) jest ciężką, genetycznie uwarunkowaną chorobą neurorozwojową, manifestującą się szerokim spektrum objawów globalnym opóźnieniem rozwoju psychoruchowego, znacznego stopnia niepełnosprawnością intelektualną, brakiem rozwoju mowy, małogłowie, zaburzeniami chodu, padaczką, cechami dysmorfii twarzy oraz specyficznym typem zaburzeń zachowania („szczęśliwe usposobienie”, stereotypie ruchowe). Objawy kliniczne obserwowane w przebiegu choroby są spowodowane utratą funkcji matczynej kopii genu ligazy ubikwitynowo-białkowej E3A (UBE3A) i innych genów w regionie chromosomu 15q11–13. Choroba uznawana jest jako modelowy (obok zespołu Pradera i Willi’ego) przykład choroby uwarunkowanej zaburzeniem mechanizmu rodzicielskiego piętnowania „naznaczenia” genomowego (ang. genomic imprinting). obraz kliniczny choroby jest zmienny z wiekiem i zróżnicowany u poszczególnych chorych.

Etiologia. Podłoże genetyczne. Sposób dziedziczenia

W patogenezie zespołu Angelmana szczególną rolę odgrywa brak ekspresji genu UBE3A, co jest wynikiem fizycznego braku kopii genu na chromosomie matczynym lub funkcjonalnym brakiem jego ekspresji wynikającym z nieprawidłowego nałożenia wzoru piętna na chromosomie matczynym. Gen UBE3A ma kluczowe znaczenie dla funkcjonowania synaps w

ośrodkowym układzie nerwowym, a jego ekspresja zachodzi wyłączenie z chromosomu matczynego. Brak ekspresji białka UBE3A w mózgu prowadzi do nieprawidłowej ubikwitynacji w komórkach Purkinjego w mózdzku

Typy defektów molekularnych: delecje w regionie 15q11.2-13 na chromosomie matczynym (~70%), ojcowska disomia chromosomu 15 (2-7%), defekty piętnowania na matczynej kopii chromosomu 15 (3-5%), mutacje patogenne w genie UBE3A odziedziczone po matce (~10%). Warunkiem ujawnienia się objawów AS jest obecność mutacji na matczynej kopii chromosomu 15. Etiologia nieznana u około ~10%

Epidemiologia

Choroba występuje z częstością 1 / 10 000 - 24 000 wśród żywo urodzonych, we wszystkich grupach etnicznych u obu płci.

Opis kliniczny

Wywiad prenatalny, okołoporodowy, wyniki badań metabolicznych i laboratoryjnych nie wykazują nieprawidłowości. Parametry rozwoju fizycznego są prawidłowe. U niektórych noworodków występuje słaby odruch ssania, trudności w karmieniu, zakrzuszenie się pokarmem, ulewanie przez nos, hipotonia. W okresie niemowlęcym obserwuje się drżenie ciała, nieprawidłowy rytm snu i czuwania (zmniejszona potrzeba snu, częste wybudzanie w nocy), zwiększoną wrażliwość na wysokie temperatury oraz powolny przyrost obwodu głowy (powyżej 2 r.ż. małogłowie jest stałym objawem). Rozwój ruchowy jest znacznie opóźniony: siadanie (1-3 r.ż.), chodzenie (2,5- 6 lat). Chód jest zaburzony (szarpany, sztywny, z ataksją, zgiętymi w stawach łokciowych kończynami i uniesieniem ramion). Umiejętności chodzenia nie uzyskuje około 10% chorych. U 80 - 95% chorych pomiędzy 2 - 3 r.ż. pojawiają się drgawki (miokloniczne, wyłączenia, uogólnione toniczno-kloniczne, atoniczne). Zapisie EEG wykazuje obecność specyficznych zmian. Znaczne upośledzenie ekspresji mowy dotyczy wszystkich chorych (sporadycznie użycie 1-2 słów), z możliwością niewerbalnej komunikacji). Obraz choroby dopełniają zaburzenia zachowania (nadpobudliwość, stereotypie ruchowe, wkładanie rąk do ust, klaskanie dłońmi, fascynacja wodą, szeleszczącymi przedmiotami, napady śmiechu (u ok. 80% chorych) oraz cechy dysmorfii (makrostomia, szerokie rozstawienie zębów, wysuwanie języka, prognatyzm). Obraz kliniczny jest zmienny, zależny od genotypu. Cięższy fenotyp związany jest zwykle z delecją regionu 15q11.2, łagodniejszy w przypadkach UPD i defektami imprintingu.

Diagnostyka

- analiza metylacji w regionie 15q11.2-13 techniką MS-PCR lub MS-MLPA. Stwierdzenie nieprawidłowego wyniku metylacji i delecji 15q11-13 lub patUPD15 potwierdza rozpoznanie AS.
- Delecje 15q11.2-13 identyfikują również inne techniki: MLPA, aCGH, FISH lub w przypadku dużych delecji badanie kariotypu (met.HRT).
- W przypadku wykluczenia delecji: analiza polimorfizmu mikrosatelitów w regionie 15q11.2-13 (umożliwia identyfikację patUPD15 lub podejrzenie defektu imprintingowego (w przypadku kiedy nie stwierdzono delecji ani patUPD15).
- W przypadku prawidłowego wyniku testu metylacji: sekwencjonowanie genu UBE3A (panel NGS lub sekwencjonowanie met. Sanger). Brak mutacji lub delecji genu wyklucza AS.
- W przypadku delecji 15: kariotyp u matki (wykluczenie nosicielstwa zrównoważonej rearanzacji, chromosomu 15, celem oceny ryzyka genetycznego).
- W przypadku patUPD15: badanie kariotypu (wykluczenie translokacji zrównoważonej 15/15 u ojca, celem oceny ryzyka genetycznego).

Leczenie

Wieloprofilowa opieka: pediatryczna, neurologiczna, ortopedyczna, psychologiczna, rehabilitacja, i stymulacja rozwoju.

- leczenie objawów refluksu żołądkowo-przłykowego

- - leczenie zaparć
- - kontrola odżywiania (odpowiednie metody karmienia) / kontrola rozwoju somatycznego
- - okresowe badania diagnostyczne: EEG, MRI/CT głowy
- - okresowe badania okulistyczne (zez, astygmatyzm, zaburzenia refrakcji)

Leki stosowane w zaburzeniach snu: melatonina 1 godz. przed zaśnięciem w dawce 0,3mg

Leczenie chirurgiczne: dotyczy powikłań ortopedycznych w szczególności podwichnięcia stawów skokowych, przykurczów ścięgien Achillesa, lub sporadycznie leczenia skoliozy odcinka piersiowo-lędźwiowego.

- - stymulacja rozwoju psychoruchowego oraz w miarę możliwości jak najszybsza stymulacja rozwoju mowy ukierunkowanej na niewerbalne metody komunikacji. Konieczna jest indywidualna terapia dostosowana do możliwości chorego i jego rodziny, w tym: terapia behawioralna, muzykoterapia, hydroterapia, hipoterapia.
- - leczenie dietetyczne: niektórzy chorzy z AS w szczególności w wieku dojrzałym wymagają diety niskokalorycznej w profilaktyce rozwoju otyłości. Predyspozycja do rozwoju otyłości występuje szczególnie u chorych z UPD15
- - dieta ketogenna: zalecane jest wprowadzenie diety ketogennej z niskim indeksem glikemicznym u chorych w ciężka oporną na leczenie padaczką
-

- - leczenie p/padaczkowe: preferowana jest monoterapia. W leczeniu małych napadów drgawek ruchowych najczęściej stosowane są: kwas walproinowy, klonazepam, topiramata, lamotrygina. W leczeniu dużych napadów drgawkowych stosowane są m.in. diphenylhydantoina, fenobarbital. Pochodne karbamazepiny choć nie są przeciwwskazane, ich stosowanie jest ograniczone
- [?] - koncerny farmaceutyczne na świecie ogłosiły podczas FAST Global Summit w Chicago, że w 2020r rozpoczynają fazę kliniczną badań nad terapiami genowymi i terapiami ASO w z. Angelmana.

Badania zmierzają w kierunku:

- -odblokowania ekspresji genu UBE3A (na razie badania na zwierzętach doświadczalnych (inhibitory topioizomerazy)
- - zastosowania antysensownych nukleotydów (3 badania kliniczne obecnie na etapie badań I i II fazy)

Szczepienia ochronne

przeciwwskazania do szczepień ochronnych w zależności od stanu neurologicznego.

Zalecenia szczególne

W przypadku decyzji o leczeniu p/drgawkowym:

Leki przeciwwskazane: Vigabatrin, tigabin (zwiększają stężenie GABA w mózgu)

Leki sedacyjne, leki stymulacyjne stosowane w zależności od indywidualnych potrzeb pacjenta (np. Ritalin)

Rokowanie

Napady padaczkowe, objawy ataksji, ograniczenia w poruszaniu się, zaburzenia zachowania mogą utrzymywać się przez całe dorosłe życie, choć w mniejszym nasileniu. W odniesieniu do innych problemów zdrowotnych dorośli z AS mają populacyjne ryzyko wystąpienia ch. nowotworowych i tzw. powszechnych. Brak jest możliwości samodzielnej egzystencji. Dane dotyczące długości życia nie są dostępne, ale długość życia wydaje się odpowiadać średniej przeżycia dla populacji ogólnej.

Ulotki dla pacjenta

www.angelman.org.pl

**FUNDACJA ANGELMANA DLA TERAPEUTÓW Zagadnienia dotyczące Zespołu Angelmana;
Autor: Erin Sheldon**

**w A-BOM (The Angelman Biomarkers and Outcome Measures) – to stowarzyszenie założone przez fundacje FAST i ASF, wspólnie z badaczami, lekarzami i firmami farmaceutycznymi, które zajmuje się wdrażaniem nowych terapii w fazy badań klinicznych, tworzeniem rzetelnych wskaźników oceny skuteczności terapii i pośredniczy w przekazywaniu informacji między rodzicami, lekarzami i naukowcami.
www.ncbi.nlm.nih.gov/books**

Organizacje pacjenckie

Fundacja Angelmana adres ul. Perla 9 m 14; 94-209 Łódź fundacja.angelmana@gmail.com
(Thibertet i wsp.) 2012;

Ważne strony internetowe

<https://www.angelman.org>

<http://www.angelmanuk.org>

<http://www.CureAngelman.org>

www.orpha.net - Orphanet: Angelman syndrome

Poradnie Genetyczne

Ośrodki eksperckie chorób rzadkich

Autor/autorzy opisu:

Ewa Obersztyn Zakład Genetyki Medycznej Instytut matki i dziecka Warszawa, Kasprzaka
17A

Zawarte informacje mają charakter ogólny. Decyzje dotyczące metod i sposobu leczenia podejmuje każdorazowo lekarz leczący pacjenta, w sposób dostosowany indywidualnie do aktualnych potrzeb danego pacjenta, omówiony i prowadzony przez lekarza. Zgodnie z art.

4 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodzie lekarza i lekarza dentysty (Dz.U. z 2022 r. poz. 1731) lekarz ma obowiązek wykonywać zawód, zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej, dostępnymi mu metodami i środkami zapobiegania, rozpoznawania i leczenia chorób, zgodnie z zasadami etyki zawodowej oraz z należytą starannością.