

**Angelman sendromu: bir olgu sunumu****A case with angelman syndrome**Hazan F<sup>1</sup> Aykut A<sup>2</sup> Serdaroğlu G<sup>2</sup> Gökben S<sup>2</sup> Akın H<sup>1</sup> Çoğullu Ö<sup>2</sup> Özkınay F<sup>2</sup><sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Bornova-İzmir, Türkiye<sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bornova-İzmir, Türkiye**Özet**

Angelman Sendromu(AS) 15q11-13 lokusunu içeren delesyon, uniparental dizomi, imprintlenme defekti ya da 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. Biz burada şiddetli konuşma bozukluğunu da içeren gelişme geriliği olan, mutlu yüz ifadesi, büyük ağız, geniş aralıklı dişler, geniş tabanlı yürüyüş, uyku bozukluğu ve nöbetleri olan olguyu sunuyoruz. Hastanın karyotipi normaldi. Prader Willi/Angelman sendromu için spesifik prob kullanılarak Fluorescence in situ hybridization (FISH) tekniği ile 15q11-13 bölge delesyonu gösterildi.

**Anahtar Kelimeler:** Angelman sendromu.**Summary**

*Angelman syndrome(AS) is a rare genetic disorder characterized by various abnormalities at the 15q11-q13 locus including deletions, uniparental disomy, methylation imprinting abnormalities, or a mutation in the UBE3A gene. Deletions of the 15q11q13 region are found in approximately 70% of AS patients. Affected individuals show severe mental retardation, delayed motor development, language impairment, and characteristic facies. Deletions of 15q11-q13 typically result in Angelman syndrome when inherited from the mother and Prader-Willi syndrome when inherited from the father. We present a child with developmental delay including severe speech impairment, happy disposition, wide-based gait, a wide mouth, widely-spaced teeth, sleep disturbance and seizures. The karyotype was normal. Fluorescence in situ hybridization (FISH) was used for the detection of chromosome 15(q11-13) deletions (with probes from the PWS/AS region).*

**Keywords:** Angelman syndrome.**Giriş**

Angelman Sendrom'u (AS), maternal kalıtılan 15q11-13 bölgesinin mikrodelesyonu ile karakterize nörojenetik bir hastalıktır. İlk defa 1966 yılında tanımlanan sendrom, 1/20,000-52,000 sıklıkta görülmektedir (1,2). Hastalığın önde gelen bulguları zeka ve gelişme geriliği, belirgin konuşma bozukluğu, epileptik nöbetler, sürekli gülümseyen yüz ifadesidir (3-7). Bu ifadeden dolayı "Happy Puppet Syndrome" (Mutlu Kukla Sendromu) diye de adlandırılmaktadır (8,9). Hastaların %80'inde epileptik nöbet, mikrosefali, skolyoz bulunur.

Mental retardasyon ve epilepsi olan çocuklarda AS'u %6 oranında görülmektedir (5). AS'nun diğer önemli bir nedeni, mikrodelesyon bölgesinde bulunan UBE3A (ubiquitin protein ligase E3A) gen mutasyonlarıdır ve sendromun %25'inden sorumludur. Diğer nedenler imprintlenme defekti (% 2-3) ve paternal uniparental dizomidir (% 2) (3,4,10)

Hastalığın en sık nedeni olan mikrodelesyonun tanısı moleküler-sitogenetik bir yöntem olan fluorescence in situ hybridization (FISH) tekniği ile konmaktadır (4, 11-14). Bu makalede klinik bulgular ile AS'u düşünülen ve tanısı FISH yöntemi ile kanıtlanan bir olgu sunuldu.

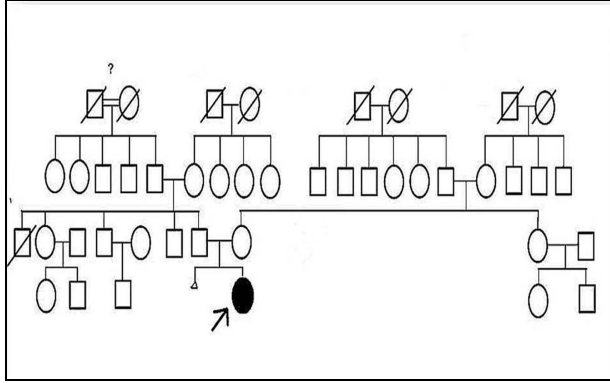
Yazışma Adresi: Filiz HAZAN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Bornova-İZMİR-TÜRKİYE

Makalenin Geliş Tarihi: 21.10.2008 Kabul Tarihi: 04.03.2009

## Olgu

Çocuk nöroloji bilim dalı tarafından takip edilen, AS'u ön tanısı ile genetik bölümden konsültasyon istenmesi ile değerlendirilen 7.5 yaşındaki hastanın anne ve babası arasında akrabalık yoktu. Başka bir kardeşi olmayan olgunun annesinin 2 aylık bir düşük öyküsü vardı. (Resim 1)



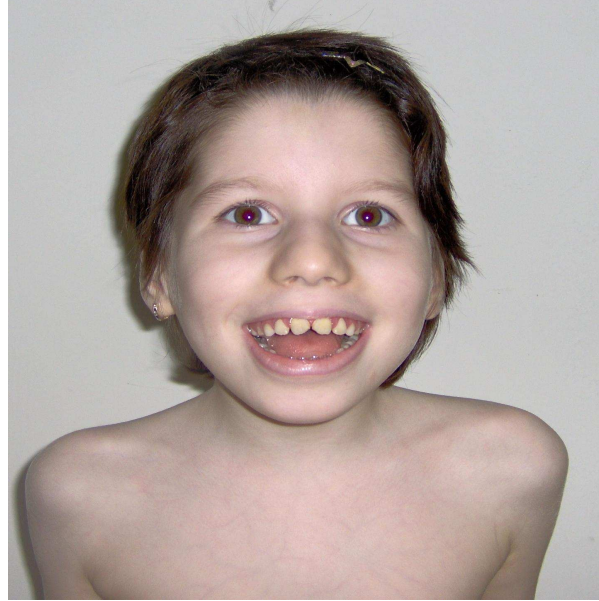
Resim 1. Aile Ağacı

Miadında normal doğum ile dünyaya gelen hastanın doğum ağırlığı 3220 gr, doğum boyu 49 cm idi. Gelişim evrelerinden baş tutma 6.ay, emekleme 13.ay, desteksiz oturma 16.ayda gerçekleşmişti. Dil gelişimi çok geri olan hasta konuşamıyordu.

İlk kez 13 aylık iken fleksör spazm tarzı nöbetler ile hastaneye başvuran hastanın EEG'sinde hipsaritmi paterninin görülmesi üzerine infantil spazm tanısı ile Na Valproat (35 mg/kg/gün) başlanmıştır. Nöbetlerin kontrol altına alınamaması, zaman zaman miyoklonik sıçramalarının olması üzerine tedaviye fenobarbital (5 mg/kg/gün) eklenmişti. İkili antiepileptik tedaviye yanıt vermemesi, baş düşme nöbetlerinin artması nedeni ile tedaviye ACTH eklenerek hastada kısmi yanıt elde edildi. Hastada o dönemlerde oldukça dirençli olan myoklonik nöbetler nedeniyle klonozepam (0.1 mg/kg/gün) da verildi. Nöbet semiyolojisi yıllar içinde değişen hastada daha sonra jeneralize tonik klonik nöbetler de görülmesi üzerine 2 yaşında fenobarbital, dozu azaltılarak kesildi. Lamotrijin (0.5 mg/kg/gün) kullanıldı.

Hasta 7.5 yaşında iken fizik muayenesinde boy 122 cm (50-75 persantil), ağırlık 19 kg (25-50 persantil) ve baş çevresi 52 cm (25-50 persantil) idi. Dismorfik yüz görünümü olan hastada semer burun, kalın dudaklar, uzun filtrum, oksipital bölgede düzleşme, kısa boyun bulunmaktaydı. Dili çoğunlukla dışarda olan hastanın

büyük ağız ve geniş aralıklı dişleri bulunmaktaydı. (Resim 2)



Resim 2. Hastada dismorfik bulgu olarak; semer burun, kalın dudaklar, büyük ağız, ayırık dişler, uzun filtrum, düz oksiput, kısa boyun, vardı.

Skolyoz ve pes planusu bulunan hastada yürüme ancak destekle olacak şekilde 3-4 adım şeklindeydi ve hastada geniş tabanlı yürüyüş bulunmaktaydı. Konuşması anlamsız olan hastanın nörolojik muayenesinde kranial sinirler normaldi. Kas gücü tüm extremitelerde 5/5, Kas tonusu 4 yanlı artmış idi. Derin tendon refleksleri normal olan hastada istemsiz hareket yoktu. Hasta ayakta durduğunda el bileği ve dirseklerinde fleksiyon postürü bulunmaktaydı (Resim 3).

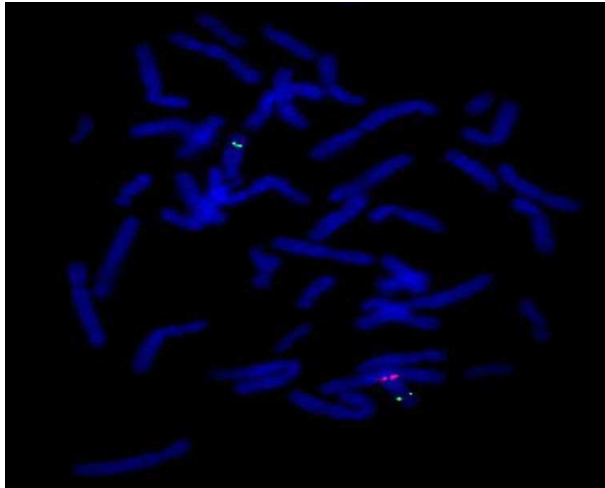


Resim 3. Hastada el bileği-dirsek fleksiyon postürü bulunmaktaydı.

Ailenin verdiği bilgiye göre hastada uyku bozukluğu bulunmaktaydı. Günde ortalama 4-6 saat uyuyan hastada ses çıkaran kağıt, plastik gibi eşyalara ilgisinin artmış olduğu öğrenildi.

Metabolik hastalık açısından yapılan tahlillerinde idrardan aminoasit kromatografisi, laktik asit, pirüvik asit, biotinidaz, aril sülfataz A, tiroid fonksiyon testleri normal idi. Hastanın 13 aylık iken EEG incelemesinde başlangıçta hipsaritmi paterni görüldü. Altı ay sonra tekrarlanan EEG'sinde sol hemisferin temporosanal bölümünde keskin yavaş dalgalardan oluşan epileptik aktivite saptandı. 20 aylık iken yapılan Ankara Gelişim Tarama Envanterinde (AGTE) kaba motor alanında 8-9 aylık, dil gelişim ve sosyal alanlarda 6-8 aylık bebek düzeyinde gelişim gösterdiği ağır gelişim geriliği olduğu saptandı. Üç yaşında çekilen kranial manyetik rezonans incelenmesinde, frontotemporal bölgede kortikal atrofi saptandı. Üç yaşında iken başka bir merkezde yapılan kromozom analizi sonucu 46,XX olarak saptanmıştı. Klinik bulgular ile AS'u düşünülen olgu, 7.5 yaşında iken genetik konsültasyonu istenmesi üzerine tarafımızdan değerlendirildi.

Klinik olarak AS ile uyumlu olguda tanıyı doğrulamak için FISH analizi yapıldı. 15q11-13 bölgesine spesifik dual colour prob (angelman /prader willi probu) kullanıldı. Hastada delesyonun olduğu gösterildi.(Resim 4)



**Resim 4.** Hastada Fluorescence in situ hybridization (FISH) tekniği ile 15q11-13 delesyonunun gösterilmesi. yeşil prob: lokus spesifik. 15. kromozom varlığını gösteriyor. kırmızı prob: 15q11-13 bölgesine spesifik. delesyonlu kromozomda görülüyor.

Hastanın sadece annesinden kan alınabildi ve FISH analizinde delesyon saptanmadı.

## Tartışma

Bir nörodejeneratif hastalık olan AS'da yaşamın ilk yıllarında tanı koymak kolay değildir. Yirmiyedi AS'lu hastada yapılan çalışmada tanı yaşı ortalama 8.8 olarak saptanmış (15). Hastamızın tanı yaşı 7.5 idi ve literatür ile uyumluydu. Hastalığın tipik bulguları, motor-mental retardasyon, epilepsi, konuşma bozukluğu, konuşma yokluğu ve karakteristik yüz bulgularıdır. Mental retardasyon ve epilepsisi bulunan hastalarda %6 oranında AS görülmektedir (5). Kırkyedi AS'lu hastanın incelendiği bir çalışmada hastaların hepsinde ağır mental retardasyon ve konuşma bozukluğu bulunurken sendromun diğer bulguları değişik oranlarda saptanmıştır (16). Laan LA ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AS'lu hastaların %80'inde epileptik nöbet, mikrosefali ve skolyoz saptanmıştır (4). Bizim hastamızda ağır mental retardasyon, epilepsi, ağır konuşma bozukluğu skolyoz ve sendromun tipik özelliklerini taşıyan yüz görünümü bulunmaktaydı.

AS'lu hastalarda sıklıkla jeneralize tonik-klonik nöbet görülür. Valente ve ark. 19 AS'lu hastayı incelemişler. Bu çalışmada, tüm hastalarda jeneralize tonik-klonik tarzı nöbet görülmüş, %53 kadarında ise multipl nöbet görülmüş. Ortalama nöbet başlangıç yaşı 13 ay olarak saptanan çalışmada nöbet kontrol yaşı 5.3 yıl olarak bulunmuştur (17). AS'lu hastalarda EEG bulguları, yavaş dalga komponenti olan senkronize, simetrik, bilateral, yüksek amplitüdü diken ve dalga kompleksleri olarak belirtilmektedir (7,18). Multipl nöbetler görülen hastamızda, 13 aylık iken ilk görülen nöbet infantil spazm tarzındaydı. AS'da infantil spazm oldukça nadir görülmektedir (17). EEG'sinde sol hemisfer temporosanal bölümünde fokus düşündürülen deşarjlar ve subkortikal epileptiform deşarjlar olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda, delesyonlu vakalarda, UBE3A mutasyonlu ya da UPD li hastalara göre nöbetler daha ağır olmaktadır (19). Hastamızda flexor spazm tarzı nöbetler, elde ve başta myoklonik atımlar, baş düşmesi, jeneralize tonik-klonik tarzı nöbetler görülmüştü En iyi nöbet kontrolü, nöbet tipinden bakılmaksızın valproik asid, fenobarbital, klonazepam ilaçları ile sağlanmaktadır (17). İki yıldır nöbet geçirmeyen hastamızda ise, nöbet kontrolü 6 yaşındayken lamotrijin tedavisi ile sağlanmıştır.

AS'da nöroradyolojik olarak non-spesifik atrofi, unilateral serebral atrofi, mikrosefali, ventriküler dilatasyon görülebilmektedir (19). Hastamızda da frontotemporal bölgede kortikal atrofi saptanmıştır.

Sonuç olarak bu olgu dolayısıyla ağır konuşma bozukluğu ve epileptik nöbetlerle birlikte dismorfik bulguları olan olgularda AS

moleküler-sitogenetik analiz ile tanının araştırılmasının uygun olduğunu düşünüyoruz.

#### Kaynaklar

1. Oiglane-Shlik E, Talvik T, Zordania R, ve ark. Prevalence of Angelman syndrome and Prader-Willi syndrome in Estonian children: sister syndromes not equally represented. *Am J Med Genet A* 2006; 140: 1936 -1943.
2. Kyllerman M. On the prevalence of Angelman syndrome. *Am J Med Genet* 1995; 59: 405.
3. Fang P, Lev-Lehman E, Tsai TF, ve ark. The spectrum of mutations in UBE3A causing Angelman syndrome. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 129 -135.
4. Laan LA, v Haeringen A, Brouwer OF, Angelman syndrome: a review of clinical and genetic aspects. *Clin Neurol Neurosurg* 1999; 101: 161 -170
5. Guerrini R, Carrozzo R, Rinaldi R, Bonanni P. Angelman syndrome: etiology, clinical features, diagnosis, and management of symptoms. *Paediatr Drugs* 2003; 5: 647 - 661
6. De Molfetta GA, Felix TM, Riegel M, ve ark. A further case of a Prader-Willi syndrome phenotype in a patient with Angelman syndrome molecular defect. *Arq Neuropsiquiatr* 2002; 60: 1011 - 1014.
7. Uemura N, Matsumoto A, Nakamura M, ve ark. Evolution of seizures and electroencephalographical findings in 23 cases of deletion type Angelman syndrome. *Brain Dev* 2005; 27: 383 – 388.
8. Schneider BB, Maino DM. Angelman syndrome. *J Am Optom Assoc* 1993; 64: 502 - 506.
9. Brouwer OF, Buntinx IM, Willems PJ, Dijkstra I. [Angelman's happy puppet syndrome] *Tijdschr Kindergeneesk* 1990; 58: 89-91.
10. Baumer A, Balmer D, Schinzel A. Screening for UBE3A gene mutations in a group of Angelman syndrome patients selected according to non-stringent clinical criteria. *Hum Genet* 1999; 105: 598 - 602.
11. Smith A, Robson L, St Heaps L. Use of two FISH probes provides a cost-effective, simple protocol to exclude an imprinting centre defect in routine laboratory testing for suspected Prader-Willi and Angelman syndrome. *Ann Genet* 2002; 45: 189 – 191.
12. Capková CP, Vrtěl R, Santavá A, ve ark. Molecular genetic study of causes of the Prader-Willi and Angelman syndrome. *Cas Lek Cesk* 2005; 144: 113 – 118.
13. Collinson MN, Roberts SE, Crolla JA, Dennis NRA. familial balanced inverted insertion ins(15)(q15q13q11.2) producing Prader-Willi syndrome, Angelman syndrome and duplication of 15q11.2-q13 in a single family: Importance of differentiation from a paracentric inversion. *Am J Med Genet A* 2004; 126: 27 – 32.
14. Bürger J, Horn D, Tönnies H, ve ark. Familial interstitial 570 kbp deletion of the UBE3A gene region causing Angelman syndrome but not Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet* 2002; 111: 233 – 237.
15. Smith A, Wiles C, Haan E, ve ark. Clinical features in 27 patients with Angelman syndrome resulting from DNA deletion. *J Med. genet* 1996; 22: 177 – 212.
16. Buntinx IM, Hennekam RC, Brouwer OF, ve ark. Clinical profile of Angelman syndrome at different ages. *Am J Med Genet* 1995; 56: 176 – 83.
17. Valente KD, Koiffmann CP, Fridman C, ve ark. Epilepsy in patients with angelman syndrome caused by deletion of the chromosome 15q11-13. *Arch Neurol* 2006; 63: 122 – 128.
18. Cersósimo R, Caraballo R, Espeche A, ve ark. Angelman syndrome: the electroclinical characteristics in 35 patients. *Rev Neurol* 2003; 37: 14-18.
19. Ünay B, Bahçe M, Ataç K, ve ark. Mental-motor Retardasyon, Yüz Bulguları ve EEG Düzensizlikleri İle Tanı Konulabilen Nörogenetik Bir Hastalık: Angelman Sendromu. *Türkiye Klinikleri J of Pediatr* 2004; 13: 145 – 149.