

# Mental-Motor Retardasyon, Yüz Bulguları ve EEG Düzensizlikleri ile Tanı Konulabilen Nörogenetik Bir Hastalık: Angelman Sendromu

*ANGELMAN SYNDROME: A NEUROGENETIC DISEASE WHICH CAN BE DIAGNOSED WITH MENTAL-MOTOR RETARDATION, FACIAL FEATURES AND EEG ABNORMALITIES*

Bülent ÜNAY\*, Muhterem BAHÇE\*\*, Kaan ATAÇ\*\*\*, Davut GÜL\*\*, Rıdvan AKIN\*\*\*\*, Erdal GÖKÇAY\*\*\*\*\*

\* Yrd.Doç.Dr., Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,

\*\* Doç.Dr., Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Tıbbi Genetik BD,

\*\*\* Dr., Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Radyoloji AD,

\*\*\*\* Doç.Dr., Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,

\*\*\*\*\* Prof.Dr., Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, ANKARA

## Özet

Bu makalede Angelman sendromu tanısı alan bir hastanın sitogenetik ve klinik bulgularını takdim ediyoruz. Hastamızın dikkati çeken bulguları üçgen şeklinde yüz, belirgin mandibula, geniş ağız ve geniş aralıklı diş yapısıydı. Ataksik hareketler, konuşamama, mental retardasyon, mutlu yüz görünümü ve konvülsiyonları olan hastaya tanı klinik bulgular ile High-Resolution-Banding (HRB) ve fluorescence in situ hybridization (FISH) inceleme yöntemleri eşliğinde konuldu.

**Anahtar Kelimeler:** Angelman sendromu, HRB, FISH

**Türkiye Klinikleri J Pediatr 2004, 13:145-149**

## Summary

We present cytogenetic and clinical findings in a case of Angelman syndrome. Manifestations of our patient were triangular face, prominent mandible, wide mouth, wide spaced teeth. He also has ataxic movements, absent language, mental retardation, happy disposition and epilepsy. The diagnosis confirmed with clinical findings, and using High-resolution-banding (HRB) and fluorescence in situ hybridization (FISH) analysis.

**Key Words:** Angelman syndrome, HRB, FISH

Mental retarde bireylerde kromozom düzensizliği görülme olasılığı yüksektir. Bu nedenle mental olarak etkilenmiş ve belli bir neden saptanamamış bireylerin araştırılmasında sitogenetik çalışma önemli bir yer tutar. Rutin kromozom çalışmalarında konvansiyonel yöntemler ile elde edilen metafazlarda G-bandlaması yapılarak incelemeler gerçekleştirilmekte ve bu yöntemle 200-400 band gözlenmektedir. Eğer spesifik bir tanı düşünülüyorsa teknik olarak daha yorucu ve daha pahalı bir yöntem olan High-Resolution-Banding (HRB) yapılmaktadır. HRB çalışması ile bu band sayısı 600-800 hatta 1200'e kadar çıkarılabilmektedir. Bu yöntemle 4.000 kilobazlık kromozomal kayıplar (delesyon) ortaya konabilmektedir. Ancak Prader-Willi, Angelman, Smith-Magenis, Velocardiofacial, Williams sendromları

gibi mikrolelesyon sendromlarında çoğu zaman bu yöntemle dahi tanı konulamamaktadır. Biz burada klinik ve laboratuvar değerlendirmelerinden sonra Angelman sendromu düşündüğümüz ve moleküler sitogenetik yöntem ile tanısı konan bir erkek çocuğunu sunmaktayız.

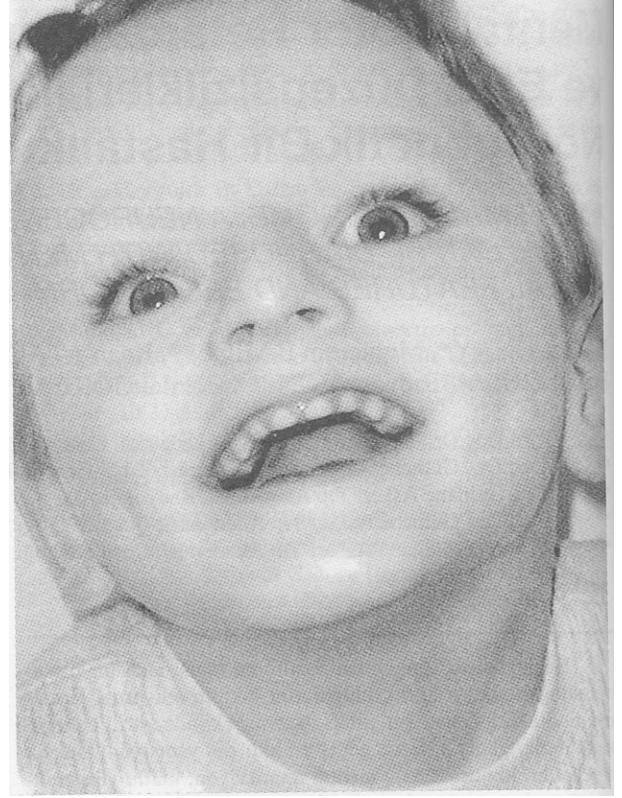
Angelman sendromu (OMIM 105830) 1/20.000 sıklıkta görülen nörogenetik bir hastalıktır (1). İlk kez 35 yıl önce Angelman tarafından üç hastada tarif edildikten sonra başka klinik bulguların da bulunduğu hastalar bildirilmiştir (2). Hastalığın dört majör bulgusu vardır: İleri derecede gelişme geriliği, belirgin konuşma bozukluğu, hareket ve denge bozuklukları, davranış ve kişilik bozuklukları (3). Klinik bulguların yanında genetik inceleme ile kesin tanı konulabilmektedir. Angelman sendromunda görülen genetik değişikliklik

submikroskopik delesyon olup genellikle de novo oluştuğu gözlenmektedir. Hastalık için kritik bölge 200 kb daha küçük olup HRB-sitogenetik inceleme yöntemi ile dahi her zaman tanı konulamamaktadır. Ancak delesyonlu olgularda 15 nolu kromozomun q11-q13 bölgesine özgü fluorescence in situ hybridisation (FISH) problemleri ile ortaya konabilmektedir. Olguların sadece % 70 inde gözlenen bu delesyon anneden gelmektedir. Geriye kalan olguların %2'sinde paternal uniparental dizomi (UPD), %3'ünde imprinting merkezinde defekt, %25'inde ise 15q11-13 bölgesindeki UBE3A (Ubiquitin-protein ligase) geninde defekt vardır (4). Tanı metilasyon çalışmaları ile daha yüksek oranda konulabilmekte; ancak UBE3A'nın mutasyon analizi ise ticari olarak henüz piyasada bulunmamaktadır. Bu makalede seyrek görülen ancak klinik ve genetik değerlendirmeler ile tanı konabilen Angelman sendromunda gözününde bulundurulacak noktaları vurgulamayı amaçlamaktayız.

### Olgu Takdimi

Otuz aylık erkek hasta konuşamama ve yürüyememe şikayeti ile getirildi. Aralarında akrabalık olmayan anne ve babanın ilk ve tek çocuğuydu. Problemsiz normal doğum öyküsü olan ve doğumda normal sınırlarda fizik ölçümleri olan hastanın özgeçmişinde ciddi bir hastalık öyküsü yoktu. Başını 6 aylıkken dik tutabilen hasta, 12 aylıkken desteksiz oturabilmişti ve halen yürüyemiyordu. Ondört aylıkken iki kez jeneralize tonik klonik nöbet geçirme öyküsü vardı ve valproik asit tedavisi alıyordu. Tedavi ile nöbetleri kontrol altındaydı.

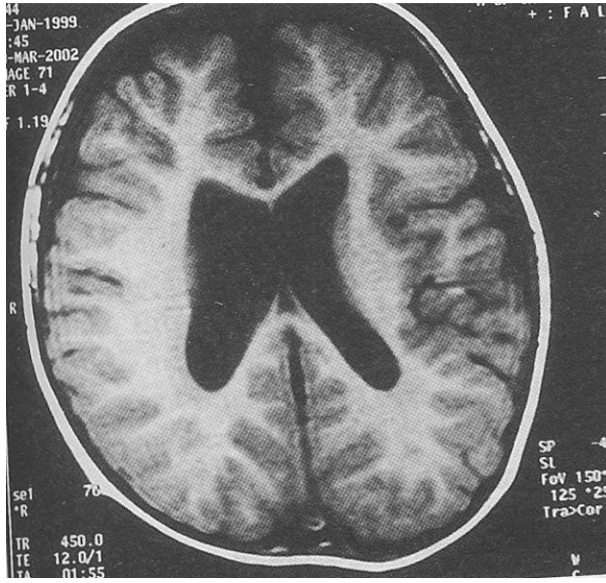
Fizik muayenede boy 92 cm (50-75 persentil), kilo 13.500g (25-50 persentil), baş çevresi 51 cm (25-50 persentil) saptandı. Dismorfik yüz görünümü olan hastada kranium asimetrik, oksiput düz olup saçlar sarı idi. Üçgen yapıda yüz, geniş ve çıkık alın, açık renkli kaşlar, yeşil renkli gözler, düşük kulaklar, kısa filtrum, geniş aralıklı diş yapısı ve mandibuler prognatizm diğer fasial bulguları oluşturuyordu (Şekil 1). Konuşamayan ve yürüyemeyen hastanın üst ve alt ekstremitelerinde ani jerkler tarzında hareket bozuklukları dikkat çek-



Şekil 1. Hastanın tipik yüz görünümü.

mekteydi. Ayrıca uygunsuz gülme atakları da vardı. Göz muayenesinde hipermetrop astigmatizm saptandı. Diğer sistem muayeneleri ve nörolojik muayene bulguları normaldi. Anne-babanın saç ve kaş yapısı koyu renkli idi ve ailede benzer bir hastalık bulunmuyordu.

Laboratuvar incelemelerinde tam kan, rutin biokimya ve metabolik inceleme sonuçları normaldi. Denver Gelişim Testi anormal olan hastada kaba motor değerlendirme 12 ay, ince motor değerlendirme 14 ay, dil gelişimi 9 ay ile uyumluydu. Elektroensefalogramda düzensiz zemin aktivitesinde jeneralize yavaş keskin dalga paroksizmleri saptandı. Beyin MR incelemesinde T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde 3. ve lateral ventriküllerde hafif genişleme izlendi. Her iki frontoparyetal bölgede serebral sulkuslarda ve sağda daha belirgin bilateral temporal loblarda atrofi vardı (Şekil 2).



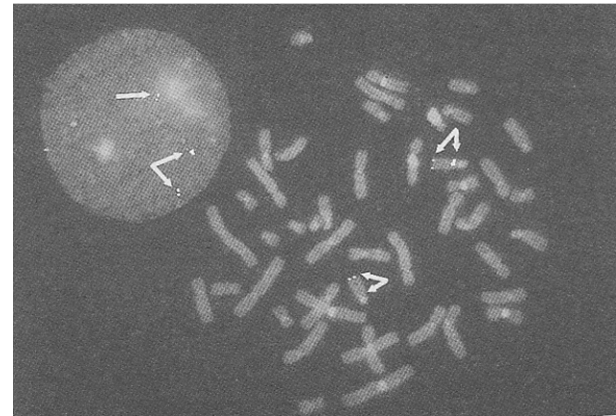
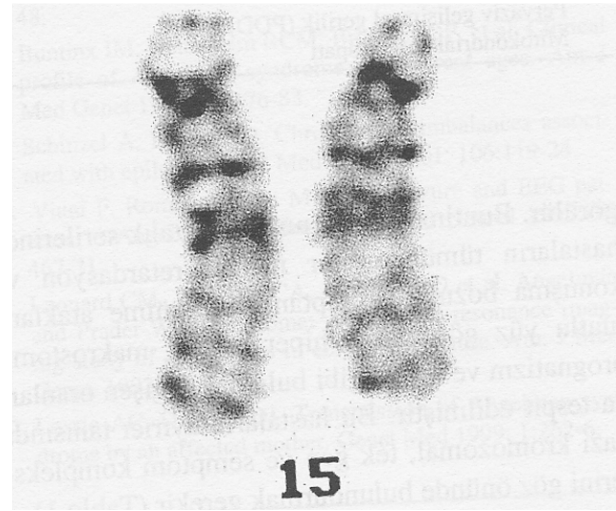
**Şekil 2.** Beyin MR T1 ağırlıklı kesitlerde lateral ventriküllerde genişleme ile her iki frontoparietal bölgede serebral sulkuslarda ve sağda daha belirgin bilateral temporal loblarda atrofi görünümü.

Kromozom analizi High Resolution Banding yöntemi ile elde edilen metafazlarda gerçekleştirilmiş, sayısal ya da yapısal bir değişiklik saptanmadı (Şekil 3-A). Ancak klinik tanı ve diğer laboratuvar bulgularının Angelman sendromunu desteklemesi nedeni ile FISH yöntemi çalışıldı. Cytocell'in 15q11-13 bölgesine direkt işaretli dual colour probu (Prader-Willi/Angelman probu) kullanılarak incelenen tüm alanlarda 15. kromozomlardan bir tanesinin uzun kolunun q11.1-q13 bölgesinde delesyon saptandı, ish del (15) (q11.1q13) (SNRP-, 1C-) (Şekil 3-B).

### Tartışma

Angelman sendromu tanısı temel olarak klinik bulgularla konulmaktadır. Ancak yaşamın ilk yıllarında tanı koymak kolay değildir. Smith ve ark. nın (5) sunduğu 27 Angelman sendromlu olguda tanı koyma yaşı 8.8 idi. Hastalığın tipik bulguları mental retardasyon, epilepsi, konuşma bozukluğu, ataksik hareketler, uygunsuz gülme atakları ve karakteristik yüz bulgularıdır (6). Kraniofasial bulgular ise mikrosefali, geniş ve büyük ağız, maksiller hipoplazi, mandibuler prognatizmdir. Özellikle süt çocukluğu döneminde beslenme bo-

zukluğu ve anormal uyku paterni dikkat çekicidir. Neonatal dönemde hipotoni dışında bulgu vermemekte ve doğumda fizik ölçümler normal sınırlarda bulunmaktadır. Gelişme geriliği 6-12 aylarda farkedilir ve gittikçe belirgin hale gelir. Genellikle oturma 12-20 aylarda, yürüme 3-5 yaşlarında, tuvalet terbiyesi ise 3-4 yaşlarında olmaktadır. Erken çocukluk döneminde ciddi gelişme geriliği, istemli hareketlerde kontrol güçlüğü, ataksik yürüyüş ve jerk tarzında ekstremitte hareketleri tabloya eklenir. Hastalarda konuşma bozukluğu çok belirgindir, ancak bir iki kelime söyleyebilirler. Bu hastalarda yaşamı tehdit eden malformasyonlar son derece az



**Şekil 3. A.** Parsiyel karyotip. HRB yöntemi ile elde edilen metafaz plaklarında 600-800 band gözlenmiş ancak 15 nolu kromozomda q11-q13 bölgesinde delesyon gözlenmemiştir. **B.** Moleküler sitogenetik yöntem (FISH) ile q11-13 bölgesine özgün probalar kullanıldığında eş kromozomlardan bir tanesinde sinyal alınırken diğerinde sinyal alınmamıştır.

**Tablo 1.** Angelman sendromunu taklit eden nitelik ve fenotipler

Kromozomal hastalıklar
22q13.3 terminal delesyonları
15q12 delesyonu (Prader-Willi)
15q12 duplikasyonu
2q22-q23 delesyonu
Diğerleri (4q15.2, 4q12 delesyonu, 17q23.2 delesyonu)
Tek gen hastalıkları
Metilen tetrahidrofolat redüktaz eksikliği (MTHFR)
Rett sendromu
X'e bağlı alfa talassemi-mental retardasyon (ATR-X) sendromu
Gurrieri sendromu
Semptom kompleksleri
Serebral palsi
Lennox-Gastaut sendromu
Otizm
Pervaziv gelişimsel gerilik (PDD)
Mitokondrial ensefalopati

görülmür. Buntinx ve ark.'nın 47 hastalık serilerinde hastaların tümünde ağır mental retardasyon ve konuşma bozukluğu saptanırken; gülme atakları, mutlu yüz görünümü, hiperaktivite, makrostomi, prognatizm ve ataksi gibi bulgular değişen oranlarda tespit edilmiştir. Bu hastaların ayırıcı tanısında bazı kromozomal, tek gen ve semptom komplekslerini göz önünde bulundurmak gerekir (Tablo 1).

Bizim hastamızda da mental-motor retardasyon ve sendromun özelliklerini taşıyan tipik yüz görünümü en belirgin bulgular olarak göze çarpmaktaydı. Miyoklonus ile ilişkili olabilecek jerk tarzında hareket bozuklukları vardı. İki kez jeneralize tonik-klonik nöbet gözlenmişti; ancak tipik miyoklonik nöbet yoktu (Tablo 2).

Angelman sendromunda anormal motor patern kompleks bir yapıdadır ve genellikle jerk tarzında, distonik titreme hareketleri şeklindedir. Nöbetler genellikle 6-18 aylarda gözlenir. Guerrini ve ark. hastalardaki motor paternin kortikal orijinli miyoklonus ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir (8). Bu hastalarda nöbet % 80 gibi çok yüksek oranda görülmektedir. Nöbetler bütün tiplerde olabilmekte ancak en sık gözlenen atipik absanslar ve miyoklonik olanlardır. Kural olarak nöbet, 15q11-13 delesyonu olan bireylerde UPE3A gen

**Tablo 2.** Angelman sendromu tanı kriterleri ile hastamızdaki bulguların karşılaştırılması

	Hastamız
Tüm hastalarda gözlenenler (% 100)	
Ağır mental retardasyon	+
Konuşamama	+
Ataksik hareketler	+
Davranışsal bozukluklar	+
Gülme atakları	+
Mutlu yüz ifadesi	+
El çırpma	-
Sık görülen bulgular (% 80 den fazla)	
Erken çocukluk döneminde mikrosefali	-
Nöbet	+
EEG düzensizliği	+
Daha az sıklıkla gözlenenler (% 20-80)	
Dilde pamukçuk, yutma güçlükleri	-
Beslenme sorunları	+
Belirgin alt çene	+
Açık ağız, geniş aralıklı dişler	+
Ağız suyunun akması	+
Aşırı çiğneme	-
Hipopigmente cilt ve gözler	+
Tendon reflekslerinde artış	-
Isıya duyarlılık	-
Uyku bozukluğu	-
Düz oksiput	+

mutasyonlu ya da UPD'li hastalardan daha ağır görülmektedir (9,10). Bu nöbet muhtemelen, GABRB3 gibi üç GABA reseptöründen bir tanesinin delesyonu sonucu olmaktadır. Nöbetleri antiepileptik tedavi ile kontrol etmek güçtür (9). Pirasetam tedavisinin miyoklonik nöbetleri azalttığı bildirilmiştir (8).

Hastalarda interiktal EEG'nin karakteristik olduğu da bilinmektedir. Nöbet olmaksızın da EEG düzensizlikleri gözlenebilmektedir. Hastalardaki EEG bulguları yavaş dalga komponenti olan, senkronize, simetrik, bilateral, yüksek amplitüdü diken ve dalga kompleksleri olarak belirtilmiştir. Hastamızda görülen EEG anormalliği de düzensiz zemin aktivitesinde ortaya çıkan jeneralize yavaş keskin dalga paroksizmleri olmuştur.

Angelman sendromunda nöroradyolojik olarak nonspesifik atrofi, mikrosefali, ventriküler dilatasyon ve unilateral serebellar atrofi tarif edilmiştir (11,12). Altı Angelman ve dört Prader-Willi

sendromu hastasının Silvan fissür morfolojilerinin magnetik rezonans ile karşılaştırıldığı bir çalışmada 6 Angelman sendromlu hastanın 5 inde Silvan fissürde asimetri tespit edilmiştir. Asimetri gösterilen hastalarda solda supramarginal girusda belirgin katlantı artışı ve buna bağlı solda giral yapılarda anormal genişleme gösterilmiştir. Wernicke alanından orijin alan intrahemisferik projeksiyon aksonlarının Broka alanındaki nöronal hedeflerini tanımadaki moleküler defektlerin bu bölgede anormal aksonal yönelmelere yol açabileceği belirtilmiştir. Sunulan hastada sağda temporal bölgede Silvan fissürün daha belirgin olması ve temporal lobdaki hacim azalması bu tarafta oluşmuş atrofiden çok solda aynı bölgede artmış supramarginal girus hacmi nedeniyle oluşan asimetriye bağlanmıştır. İnce kesitlerle yapılacak bir MR incelemesinde Silvan fissür daha ayrıntılı karakterize edilebilir.

Klinik bulgular belirginleşmeden tanı konulamamakla birlikte EEG anomalisi bize erken dönemde yol gösterebilir. Bu nedenle mental-motor retardasyonun, fasial bulgular ve EEG anomalilerinin eşlik ettiği hastalarda Angelman sendromu akla getirilmelidir. Bu hastalarda HRB yöntemi ile sitogenetik incelemeden sonra Angelman sendromuna özgü problemlerle FISH çalışması yapılmalıdır. Eğer delesyon saptanamamışsa moleküler genetik çalışmalar planlanmalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Kyllerman M. On the prevalence of Angelman syndrome. Am J Med Genet 1995; 59:405.

2. Angelman H."Puppet children": a report of three cases. Dev Med Child Neurol 1965; 7:681-5.
3. Lossie AC, Whitney MM, Amidon D, et al. Distinct phenotypes distinguish the molecular classes of Angelman syndrome. J Med Genet 2001; 38:834-5.
4. Kishino T, Lalande M, Wagstaff J. UBE3A/E6-AP mutations cause Angelman syndrome (published erratum appears in Nat Genet 1997; 15:411). Nat Genet 1997; 15:70-3.
5. Smith A, Wiles C, Haan E, et al. Clinical features in 27 patients with Angelman syndrome resulting from DNA deletion. J Med genet 1996; 22:107-12.
6. Williams CA, Angelman H, Clayton-Smith J, et al. Angelman syndrome: consensus for diagnostic criteria. Angelman Syndrome Foundation. Am J Med Genet 1995; 56:237-8.
7. Guerrini R, DeLorey TM, Bonanni P, et al. Cortical myoclonus in Angelman syndrome. Ann Neurol 1996; 40:39-48.
8. Buntinx IM, Hennekam RCM, Brouwer OF, et al. Clinical profile of Angelman syndrome at different ages. Am J Med Genet 1995; 56:176-83.
9. Schinzel A, Niedrist D. Chromosome imbalances associated with epilepsy. Am J Med Genet 2001; 106:119-24.
10. Viani F, Romeo A, Viri M, et al. Seizure and EEG patterns in Angelman's syndrome. J Child Neurol 1995;10: 467-71.
11. Leonard CM, Williams CA, Nicholls RD et al. Angelman and Prader-Willi syndrome: A magnetic resonance imaging study of differences in cerebral structure. Am. J Med Genet. 1993; 46: 26-33.
12. Lossie AC, Driscoll DJ, Transmission of Angelman syndrome by an affected mother. Genet Med 1999; 1:262-6.

**Geliş Tarihi:** 23.08.2002

**Yazışma Adresi:** Dr.Bülent ÜNAY

GATA Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD  
06018, Etlik, ANKARA  
bunay@gata.edu.tr