

Клинические проявления синдрома Ангельмана

Е.А. Курмаева, С.Я. Волгина, Н.А. Соловьева, Г.А. Кулакова

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Clinical manifestations of Angelman syndrome

E.A. Kurmaeva, S.Ya. Volgina, N.A. Solovyeva, G.A. Kulakova

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Диагностика генетических нарушений всегда представляет затруднение. Раннее выявление синдрома Ангельмана осложняет сходство клинических проявлений с другими заболеваниями. В статье представлено описание клинических проявлений синдрома Ангельмана у детей для выделения ранних и характерных клинических признаков. При исследовании пациентов выявлено, что наследственный анамнез отягощен у одного пациента, акушерский анамнез — у всех женщин. Клинические проявления дебютировали у детей в раннем возрасте, лишь у одного пациента с рождения. У всех детей регистрировались изменения на электроэнцефалограмме и магнитно-резонансной томограмме головного мозга. Пациенты были консультированы генетиком. Информированность медицинского сообщества способствует своевременному выявлению признаков болезни и установлению диагноза. Чем раньше будет установлен диагноз, тем выше шансы обеспечить пациенту эффективную помощь.

Ключевые слова: дети, синдром Ангельмана, хромосома, ген *UBE3A*, задержка психоречевого развития.

Для цитирования: Курмаева Е.А., Волгина С.Я., Соловьева Н.А., Кулакова Г.А. Клинические проявления синдрома Ангельмана. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2022; 67:(5): 216–219. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-5-216-219

The diagnosis of genetic disorders is always difficult. Early detection of Angelman syndrome is complicated by the similarity of its clinical manifestations with other diseases. The purpose of the study was to describe the clinical manifestations in children with Angelman syndrome in order to identify early and characteristic clinical signs. In the study of patients, it was revealed that the hereditary history was aggravated in one patient, the obstetric history — in all women. Clinical manifestations debuted in children at an early age, only in one patient from birth. In all children, changes were recorded on the electroencephalogram and magnetic resonance imaging of the brain. The patients were consulted by a geneticist. Awareness of the medical community contributes to the timely detection of signs of the disease and the establishment of a diagnosis. The sooner the diagnosis is established, the higher the chances of providing the patient with effective care.

Key words: children, Angelman syndrome, chromosome, *UBE3A* gene, psycho-speech delay.

For citation: Kurmaeva E.A., Volgina S.Ya., Solovyeva N.A., Kulakova G.A. Clinical manifestations of Angelman syndrome. *Vestn Perinatol i Pediatr* 2022; 67:(5): 216–219 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-5-216-219

Синдром Ангельмана (Angelman syndrome; МКБ 10 — Q93.5; OMIM: #105830) — редкое генетическое заболевание, которое вызвано потерей участка 15q11.2–q13 хромосомы 15, полученной от матери. Распространенность составляет 1 случай на 10 000–20 000 новорожденных. Точных статистических данных о числе больных с данным синдромом нет [1]. Заболевание обусловлено различными генетическими механизмами с участием хромосомы

15q11–13 по типу материнской делеции, отцовской дисомии, дефекта импринтинга, точечных мутаций или небольших делеций в пределах гена *UBE3A* [2, 3]. *UBE3A* — один из небольшой группы генов человека, связанных с импринтингом, т.е. имеется выраженная зависимость от родительского происхождения, высокая тканеспецифичность [2, 3]. Делеция этого сегмента в материнской хромосоме, как и отцовская дисомия по хромосоме 15 (когда обе хромосомы 15 у пациента от отца), приводят к синдрому Ангельмана [3]. В то время как в большинстве тканей выраженность экспрессии *UBE3A* с обоих аллелей одинакова, в головном мозге активна только материнская копия [3, 4]. В большинстве случаев синдрома Ангельмана эти генетические изменения происходят, по всей видимости, спорадически, но примерно в 3–5% случаев могут быть унаследованы [4].

Первые признаки синдрома Ангельмана проявляются в раннем возрасте и характеризуются нарушениями в нервно-психическом и физическом развитии. В клинической картине заболевания отмечаются судорожные приступы, нарушение сна, гиперкинезы, беспричинный смех, потому пациенты всегда

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Курмаева Елена Анатольевна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-0873-8037
e-mail: kurmaelena@rambler.ru

Волгина Светлана Яковлевна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-4147-2309

Соловьева Наиля Анасовна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID 0000-0002-9687-4583

Кулакова Галина Александровна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-1741-2629

420012 Казань, ул. Бултерова, д. 49

рекомендации по развитию речи, улучшения не отмечали. В 3 года установлен диагноз: задержка психоречевого развития. Невроз навязчивых движений.

Максимальные проявления заболевания, по мнению родителей, наблюдались в возрасте 3 лет: неловкость пальцев рук, неусидчивость, отсутствие концентрации внимания, скудный словарный запас (25–30 слов), плохая переносимость жары (приходя домой, ребенок снимал с себя всю одежду). При осмотре невролога отмечены диффузная гипотония мышц, атаксическая походка с приподнятыми плечами и полусогнутыми в локтевых суставах руками (как марионетка — кукла на канатиках, «дерганная»), гиперактивность, частый беспричинный смех. Из фенотипических признаков: заостренный подбородок, широкие межзубные промежутки, гипопигментация кожи, светлые волосы и глаза (очень похож на отца). Пытались посещать детский сад, в связи с трудностью выполнения программы перешли на индивидуальные занятия с педагогом-дефектологом.

Клиническое наблюдение 2. Родители пациента Б., 6 лет, обратились с жалобами на задержку психоречевого развития. Из анамнеза жизни: ребенок от первой беременности от возрастной первородящей (матери 39 лет, отцу 34 года), протекавшей на фоне анемии и угрозы невынашивания на сроке 14–16 нед. Родился на 38-й неделе гестации. Из наследственного анамнеза не удалось получить сведений об отце ребенка, так как брак не зарегистрирован и вместе не проживали. По материнской линии наследственные и психические заболевания мать отрицала. В первые месяцы жизни отмечались частые срыгивания. Показатели нервно-психического развития: начал поднимать и удерживать голову в 3,5 мес, сидеть в 8 мес, ходить в 20 мес. В дальнейшем отмечалась задержка речевого развития: к 3 годам словарный запас составлял 15–20 слов, ребенок использовал преимущественно жестовую речь. Мама обратила внимание на особенность движения руками «крутит кисти рук», тягу ребенка к игре с водой, отсутствие усидчивости, частые падения при ходьбе, невнимательность, беспричинный смех, короткий ночной сон с пробуждениями, склонность к запорам. При осмотре неврологом отмечались нарушение координации и падения при быстрой ходьбе, стереотипии (повторяющиеся движения в виде кручения кистями рук), частый беспричинный смех, преобладание жестовой речи, гиперактивность. Фенотипические проявления: глубоко посаженные глаза, выступающая вперед нижняя челюсть. В характеристике педагога указано, что не справляется с программой детского дошкольного учреждения. В 3 года установлен диагноз: задержка психоречевого развития. Посещали занятия в логопедической группе, у нейропсихолога — улучшения не отмечали. С 5 лет наблюдался с диагнозом синдром дефицита внимания с гиперактивностью.

Клиническое наблюдение 3. Пациентка В., 2 года 4 мес. Жалобы на нарушения психоречевого развития, судороги, проблема с глотанием. Родилась от 4-й беременности (первые 3 закончились выкидышами), протекавшей на фоне тяжелого гестоза, от молодых и здоровых родителей (матери 28 лет, отцу 30 лет). Роды путем кесарева сечения на сроке гестации 38 нед. Наследственный анамнез не отягощен. С первых месяцев жизни наблюдались срыгивания, начала поднимать голову лишь в возрасте 6 мес, сидеть — с 13 мес, в возрасте 2 лет 4 мес самостоятельно не ходит, речь отсутствует. В возрасте 9 мес госпитализирована в педиатрическое отделение с диагнозом: острый бронхит. Фебрильные судороги. Выписана домой с выздоровлением. Через несколько дней обратились к врачу по месту жительства с повторяющимися в течение дня судорожными состояниями (приступ судорог в виде подергиваний в левой руке, с потерей сознания, закатыванием глаз). Направлена в неврологическое отделение детской городской больницы, при выписке был выставлен диагноз: детский церебральный паралич, атонически-астатическая форма. G40.0 Эпилепсия фокальная с вторичной генерализацией. На электроэнцефалограмме регистрировались абнормальная биоэлектрическая активность, выраженное замедление основной активности; эпилептиформная активность — на фоне высокоамплитудной медленноволновой активности регистрировались диффузные пик-волновые комплексы частотой 2,5–5,8 Гц; представленность пик-волновой активности выражена больше по затылочным отведениям. При осмотре выявлено: плоский затылок с канавкой, высунутый язык, широкий рот, слюнотечение, косоглазие. Мышечный тонус диффузно снижен, сухожильные рефлексы с конечностей повышены, атаксия.

Всем детям проводились электроэнцефалографический мониторинг и магнитно-резонансная томография головного мозга. На электроэнцефалограмме у пациентов А. и Б. в отсутствие эпилепсии имелось замедление основной активности. При магнитно-резонансной томографии головного мозга у пациента В. определялись перивентрикулярные нарушения в виде умеренного снижения плотности белого вещества вокруг боковых желудочков, у пациентов А. и Б. выявлена умеренная дилатация ликворных систем.

Консультация генетика была проведена всем пациентам. Синдром Ангельмана (пациенты А. и В.) установлен в соответствии с клиническими критериями, разработанными Научно-консультативным комитетом Фонда «Синдром Ангельмана» (The ASF Scientific Advisory Committee, ASF-SAC) [1, 2, 9, 10]. У 2 детей (пациентов А. и В.) диагноз генетически подтвержден: выявлено метилирование ДНК хромосомы 15 в области 15q11–q13. В случае с пациентом Б. констатировано отсутствие метилированного материнского аллеля промоторной области гена *SNRPN*.

кажутся очень счастливыми и позитивными [1, 5]. Развитие заболевания связывают с хромосомными аномалиями, а именно: делеция региона 15q11.2–q13 хромосомы 15 материнского происхождения — более 70% случаев; мутация гена *UBE3A* (локус 15q11.2), расположенного на хромосоме 15, полученной от матери, — 20–25% случаев; унипарентальная дисомия региона 15q11.2–q13 отцовского происхождения — 5–7% случаев; дефект центра импринтинга — около 3% случаев [2, 3]. Известно, что в хромосомах 15 только материнская аллель гена *UBE3A* функционально активна и только она экспрессируется в головном мозге. Отцовский ген *UBE3A* подвергается функциональному молчанию за счет процесса антисмысловой транскрипции [2–4]. Большие делеции 15q11–13, содержащие ген *UBE3A* в материнском аллеле, вызывают недостаточную продукцию специфичных для нейронов головного мозга белков Ube3a [4]. Эти белки (ферменты) необходимы для функционирования системы убиквитин–протеасома, регулирующей многие клеточные процессы, в частности обеспечивающей деградацию и устранение поврежденных белков [5]. Для подтверждения диагноза синдрома Ангельмана проводится молекулярно-генетическое исследование: анализ метилирования ДНК хромосомы 15 в области 15q11–q13 [3, 4]. В норме у здоровых людей метилирован материнский аллель и не метилирован отцовский аллель в регионе 15q11–q13, что можно определить с помощью исследования промоторной области гена *SNRPN* (малого ядерного рибонуклеопротеина полипептида N) путем полимеразной цепной реакции [6].

Клинические проявления у детей с синдрома Ангельмана включают обязательные симптомы: выраженная задержка психического развития; речевые нарушения в виде отсутствия речи или скудного словарного запаса; возможно невербальное общение; атаксия; тремор конечностей; специфические особенности поведения (гиперактивность, стереотипии в виде размахивания руками); частый беспричинный смех. Кроме того, к часто встречающимся симптомам относят постнатальную микроцефалию, эпилепсию, такие электроэнцефалографические феномены, как высокоамплитудные разряды медленных комплексов острая–медленная волна с частотой 2–3 Гц, часто провоцируемые закрывание глаз [1, 6–8]. Описаны также дополнительные клинические критерии: плоский затылок с канавкой; высунутый язык, приводящий к проблемам при сосании и жевании; слюнотечение; широкий рот с широкими редкими зубами; прогнатия (выступающая вперед нижняя челюсть); косоглазие; гипопигментация кожи, светлые волосы и глаза (только в случае делеции); усиление сухожильных рефлексов с ног; приподнятые плечи и полусогнутые в локтевых суставах руки при ходьбе; плохая переносимость душных помещений; нарушения сна; повышенное внимание и притяжение к воде.

Внешний вид людей с синдромом Ангельмана характеризуется черепно-лицевым и скелетным дисморфизмом: микроцефалия, гипоплазия средней части лица, глубоко посаженные глаза, выступающая вперед нижняя челюсть, протрузия языка (язык высунут и широкий), заостренный подбородок, широкие межзубные промежутки, часто бледная кожа, светлые волосы, голубые глаза, укорочение сухожилий, сколиоз. У больных с синдромом Ангельмана часто встречаются соматические и вегетативные расстройства, такие как склонность к запорам, пищеводный рефлюкс, диффузная гипотония мышц, плохая переносимость жары. При неврологическом осмотре выявляются следующие признаки:

- косоглазие, диффузно сниженный мышечный тонус, повышение сухожильных рефлексов с конечностей, атаксия;
- умеренная и тяжелая задержка моторного и психоречевого развития;
- специфическая атаксическая походка: как марионетка — кукла на канатиках, «дерганная». Резкие движения руками помогают удерживать тело в пространстве, балансировать;
- гиперкинезы;
- стереотипии — характерны необычные для здоровых повторяющиеся движения в виде взмахов рук, хлопанье в ладоши, кручения кистями;
- неэпилептический миоклонус — подергивания (вздрагивания) в конечностях [6–8].

В связи с неспецифичностью проявлений данного синдрома диагноз ставится в возрасте 3–7 лет. К этому возрасту проявления заболевания становятся заметны и дети наблюдаются с другими диагнозами (синдром дефицита внимания с гиперактивностью, детский церебральный паралич, эпилепсия, аутизм и др.). В зависимости от характера поврежденной хромосомы 15 симптомы варьируют, одни пациенты социализированы, другие нуждаются в постоянной помощи.

Клиническое наблюдение 1. Родители пациента А., 7 лет, обратились по поводу возможности обучения в общеобразовательной школе. Из анамнеза жизни: ребенок от второй беременности, протекавшей на фоне гестоза в I триместре. Роды на 40-й неделе, от молодых здоровых родителей (матери 29 лет, отцу 31 год). Наследственность: у матери ребенка имеется сводный брат (общая мать), который находится в специализированном психоневрологическом интернате с диагнозом умственная отсталость. Эпилепсия, абсансная форма, установленным в шестилетнем возрасте. Показатели нервно-психического развития: начал поднимать и удерживать голову с 4 мес жизни, сидеть с 11 мес, ходить с 18 мес, неуверенно, с широкой базой опоры. В 2 года 10 мес родители отметили, что у ребенка отсутствует прогресс в речевом развитии (к 2 годам словарный запас 12–15 слов). Были даны лечебно-коррекционные

Акушерский анамнез отягощен у всех женщин, наследственный анамнез — лишь в одном случае. Все дети при рождении имели нормальные антропометрические данные. Клинические изменения дебютировали в раннем возрасте, у одного пациента (В.) практически с рождения. При магнитно-резонансной томографии выявлены изменения головного мозга, на электроэнцефалограмме — эпилептиформная активность зарегистрирована только в одном случае. Все пациенты получали симптоматическую терапию, занимались с логопедом, педагогом-дефектологом, посещали реабилитационный центр.

Таким образом, диагностический процесс затрудняется в связи со схожестью клинических проявлений синдрома Ангельмана с заболеваниями нервной системы, наследственными нарушениями обмена веществ и различными хромосомными аномалиями. Проблему также составляет малая информированность врачей о синдроме Ангельмана. В ряде случаев пациенты наблюдаются с различными диагнозами у неврологов, эпилептологов, психиатров.

Своевременное выявление синдрома Ангельмана позволит увеличить шансы пациентов

на эффективную помощь. В настоящее время не существует патогенетической терапии, больные получают симптоматическое лечение. Организация помощи предполагает составление индивидуального плана лечебно-реабилитационных мероприятий в зависимости от тяжести клинических проявлений. Специалисты по коррекционной педагогике обучают родителей освоению детьми определенных навыков самообслуживания и дальнейшей возможной социализации.

Прогноз зависит от тяжести симптомов синдрома Ангельмана. При легкой форме заболевания у пациентов имеется достаточный словарный запас и уровень самоконтроля [5]. Клинические признаки синдрома Ангельмана с возрастом меняются, и можно наблюдать улучшение по некоторым показателям. Общее состояние здоровья достаточно хорошее, продолжительность жизни средняя.

Ранняя диагностика в настоящее время актуальна в связи с интенсивными изысканиями в области генной терапии. Понимание импринтинга гена *UBE3A* открывает путь к этиологическому лечению пациентов с синдромом Ангельмана [9, 10].

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Горчханова З.К., Николаева Е.А., Боченков С.В., Белоусова Е.Д. Анализ клинических проявлений синдрома Ангельмана у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2021; 66(6): 63–70. [Gorchkhanova Z.K., Nikolaeva E.A., Bochenkov S.V., Belousova E.D. Analysis of clinical manifestations of Angelman syndrome in children. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii 2021; 66(6): 63–70. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–6–63–70
2. Baker E.K., Butler M.G., Hartin S.N., Ling L., Bui M., Francis D. et al. Relationships between UBE3A and SNORD116 expression and features of autism in chromosome 15 imprinting disorders. *Transl Psychiatry* 2020; 10(1): 362. DOI: 10.1038/s41398–020–01034–7
3. Khatri N., Man H.Y. The Autism and Angelman Syndrome Protein Ube3A/E6AP: The Gene, E3 Ligase Ubiquitination Targets and Neurobiological Functions. *Front Mol Neurosci* 2019; 12: 109. DOI: 10.3389/fnmol.2019.00109
4. Meng L., Person R.E., Beaudet A.L. Ube3a-ATS is an atypical RNA polymerase II transcript that represses the paternal expression of Ube3a. *Hum Mol Genet* 2012; 21(13): 3001–3012. DOI: 10.1093/hmg/ddsl30
5. Миронов М.Б., Мухин К.Ю., Кузина Н.Ю., Боровиков К.С., Гоева И.А., Красильщикова Т.М. и др. Синдром Ангельмана. Клинический случай. Русский журнал детской неврологии 2009; 1(4): 52–62. [Mironov M.B., Muhin K.Yu., Kuzina N.Yu., Borovikov K.S., Goeva I.A., Krasil'shnikova T.M. et al. Angelman syndrome. A case report. Russkii zhurnal detskoi nevrologii 2009; 1(4): 52–62. (in Russ.)]
6. Михайлова Н.В., Савинов С.В., Акчурина Я.Е., Аведимова Р.А., Бондарева И.В. Синдром Ангельмана как иллюстрация дифференцированного подхода к диагностике причин аутизма, задержки психомоторного развития и ДЦП. Нейрохирургия и неврология Казахстана 2017; 1(46): 60–63 [Mihajlova N.V., Savinov S.V., Akchurina Ya.E., Abedimova R.A., Bondareva I.V. Angelman syndrome as an illustration of a differentiated approach to the diagnosis of the causes of autism, delayed psychomotor development and cerebral palsy. *Neirokhirurgiya i nevrologiya Kazahstana* 2017; 1(46): 60–63. (in Russ.)]
7. Debopam S. Epilepsy in Angelman syndrome: A scoping review. *Brain Dev* 2021; 43(1): 32–44. DOI: 10.1016/j.braindev.2020.08.014
8. Aghakhanyan G., Bonanni P., Randazzo G., Nappi S., Tessarotto F., De Martin L. et al. From Cortical and Subcortical Grey Matter Abnormalities to Neurobehavioral Phenotype of Angelman Syndrome: A Voxel-Based Morphometry Study. *PLoS One* 2016; 11(9): 0162817. DOI: 10.1371/journal.pone.0162817
9. Tsagkaris C., Papakosta V., Miranda A.V., Zacharopoulou L., Danilchenko V., Matiashova L., Dhar A. Gene Therapy for Angelman Syndrome: Contemporary Approaches and Future Endeavors. *Curr Gene Ther* 2020; 19(6): 359–366. DOI: 10.2174/1566523220666200107151025
10. Baloghova N., Lidak T., Cermak L. Ubiquitin Ligases Involved in the Regulation of Wnt, TGF- β , and Notch Signaling Pathways and Their Roles in Mouse Development and Homeostasis. *Genes (Basel)* 2019; 10(10): 815. DOI: 10.3390/genes10100815

Поступила: 14.06.22

Received on: 2022.06.14

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.