

ANGELMANI SÜNDROOM

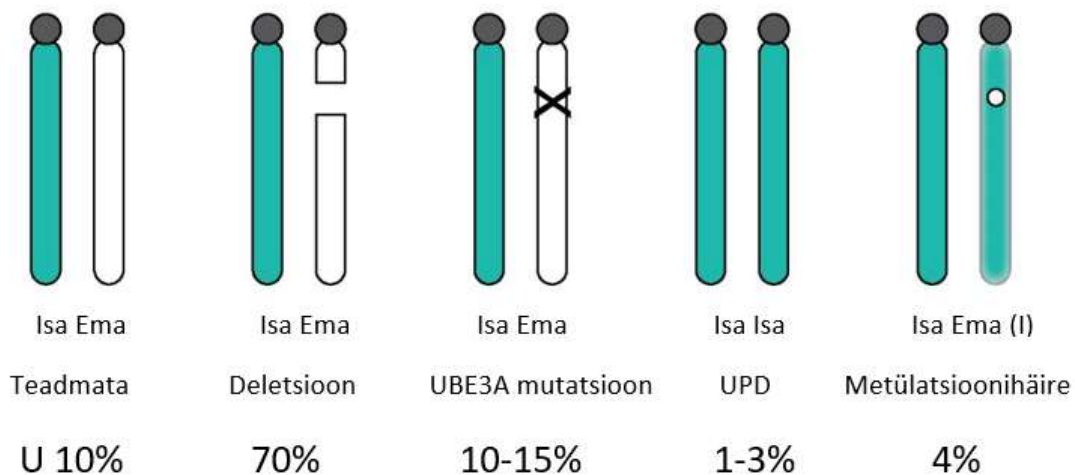
ORPHA: 72; OMIM: 105830

Ülevaade

Angelmani sündroom (AS) on harva esinev geneetiline haigus, millele on iseloomulik raske vaimse arengu mahajäämus, kõnepuue, tõsised liikumis- ja tasakaaluhäired ning sageli põhjendamatult rõõmus meeleolu. Lisaks võivad AS puhul esineda pisipeasus (mikrotsefaalia), krambihood ja hele nahatoon. Angelmani sündroomi nimetatakse sündroomi avastaja lastearst Harry Angelmani järgi.

Tekkepõhjus

Inimesel on normaalselt 23 kromosoomipaari ehk kokku 46 kromosoomi, mis asuvad rakutuumas. 46-st kromosoomist on kaks sugukromosoomid, mis määravad lapse soo – tütarlapsel kaks X-kromosoomi (46;XX) ja poisslapsel X ja Y kromosoomid (46;XY). Normaalselt pärib laps ühe kromosoomi isalt, teise emalt. Igal kromosoomil on tuhandeid geene, milles sisalduv informatsioon on vajalik organismi toimimiseks. Piltlikult öeldes on geenid nagu retsept, mis annab täpseid juhiseid, kuidas organism peab arenema, kasvama ja funktsioneerima. Et kõik toimiks, on enamasti vaja mõlema kromosoomi geneetilist materjali. Osa geene on aga sellised, kus on vajalik vaid ühelt vanemalt päritud geneetiline info, teiselt vanemalt saadud info vaigistatakse. Selliseks näiteks on 15. kromosoomil asetsev UBE3A geen, millel olev info saadakse vaid emalt, isa geneetiline materjal lapsel ei avaldu. Angelmani sündroomi kõige sagedasemaks põhjuseks (70%) on emalt saadud 15.kromosoomi väikse regiooni kustumine ehk deletsioon (15q11-13 deletsioon). Selles regioonis asetseva UBE3A geeni puudumine ajurakkudes põhjustab Angelmani sündroomi peamise kliinilise pildi. AS põhjused on kokkuvõtvalt toodud joonisel 1.



Joonis 1. AS geneetilised põhjused. Modifitseeritud. *Angelman Today*, 2013.

*UPD (uniparentaalne disoomia) – mõlemad kromosoomid pärinevad isalt, UBE3A geen inaktiivne

*Metülatsioonihäire – viga geeni avaldumises

Esinemissagedus

AS esinemissagedus ülemaailmselt on hinnanguliselt 1-9 juhtumit 100 000 elussünni kohta (*Orphanet*). Eestis on levimus 1984. – 2004. aastal sündinud isikute hulgas korraldatud epidemioloogiliste uuringu põhjal 1 juhtum 56 112 elussünni kohta.

Haiguse avaldumine

AS puhul võib olla palju erinevaid tervisekaebusi, mille avaldumine varieerub indiviiditi. Sündroom ei ole tavaliselt ilmne kohe sündides, kuid juba imikueas võivad esineda toitmisraskused ja lihasnõrkus. Üldjuhul kujuneb AS-i kliiniline pilt välja 2-4. eluaastaks. Allolevas tabelis on ära toodud võimalikud terviseprobleemid ja nende avaldumise sagedus.

VÄGA SAGE (>80%)

Väljendunud psühhomotoorse arengu peetus

Kõnni hilinemine, kõnniraskused	- Keskmine kõndima hakkamise vanus 2,5-6 aastat.
Motoorika ja/või tasakaaluhäire, kõnnaku ataksia e tasakaaluhäire, jäsemete treemor	- AS puhul olev liikumis- ja/või tasakaaluhäire väljendub võpatavates liigutustes, mis on tingitud tahtlike liigutuste koordineerimise puudulikkusest. Vead tekivad liigutuste ajastamises, ulatuses, kiiruses ja suunas (ataksia). Kõnnak võib välja näha robotlik.
Iseloomulikud käitumishäired	- Sagedased naeruhood - Heatujulisus - Kergesti erutatavus, sageli koos käte plaksutamise - Hüperaktiivsus - Püsivus (sage tegevuste vahetamine)
Kõnearengu hilinemine	- Kõne puudumine või üksikute sõnade esinemine - Retseptiivne kõne ja mitteverbaalne kommunikatsioon arenevad paremini, mis võimaldab suhelda piltide ja viibete abil.
Epilepsia e krampihoog	Algus tüüpiliselt enne 3. eluaastat, kuid võib avalduda ükskõik, mis vanuses. Võib leeveneda noorukieas.
Mikrotsefaalia e väike pea	Aeglane ja ebaühtlane peaümbermõõdu kasv. Mikrotsefaalia kujunemine 2. eluaastaks.
Spetsiifiline EEG (aju elektrilise aktiivsuse hindamise uuring) leid, sageli registreeritav enne epilepsia avaldumist	

SAGE (30-79%)

Iseloomulik välimus

- *Lame kukal*
- *Horisontaalne kuklavagu*
- *Esiletungiv keel*
- *Suur suu, laiade vahedega hambad*
- *Hele nahk, juuksed, silmad (deletsiooni korral)*
- *Etteulatuv alalõug (proгнаatia)*

15. kromosoomi kadunud regioonis asub ka geen OCA2, mis vastutab naha, silmade ja juuste jume (pigemendi) eest. Seetõttu on sündroomist haaratud isikutel tihti hele nahk, juuksed ja silmad.

Kirg vee ja krabisevate asjade järele

Strabism e kõörsilmsus

OCA2 geen on oluline ka nägemisfunktsiooni arengus, geeni puudumisel võib kujuneda strabism.

Toitmisprobleemid ja/või kehatüve hüpotoonia e nõrkus imikueas

Probleeme võib olla imikueas nii rinna kui pudeliga toitmisel, tuleneb lihaste nõrkusest ja imemisraskusest.

Suurenenud vajadus närida / asju suhu toppida

Agressiivne või ennastvigastav käitumine

Võib väljenduda näpistamise, hammustamise, löömisena. Selline käitumine võib viidata tähelepanu otsimisele ja frustratsioonile, mida tekitab suutmatuse ise kommunikeerida ja ennast selgelt väljendada.

Halb kuumataluvus

Une / ärkveloleku häire

- *Sage öine ärkamine*
- *Ebaregulaarsed une-ärkveloleku tsüklid*
- *Uinumishäired*

Unehäired võivad leeveneda lapse kasvades.

Seedetrakti poolsed kaebused

- *Reflukshaigus*
- *Kõhukinnisus*

Skolioos e lülisamba kõverdumine

Pärandumine

Kuna Angelmani sündroomil on erinevad põhjused, siis patsiendist sõltuvate tekkemehhanismide selgitamine ja harvem esinevate haigusvormide tuvastamine vajab lisauuringuid geneetiku poolt. Kordusrisk AS sündroomiga lapse saamiseks võib olla kuni 50% olenevalt põhjusest. Emapoolne 15q11.2-q13 deletsioon on üldjuhul *de novo* e uustekkeline, mis tähendab, et ema seda muutust ei kannu. Kordusrisk seega AS lapse saamiseks on võrreldav tavapopulatsiooniga.

Jälgimine ja ravi

Angelmani sündroom ei ole ravitav ja keskendub kaebuste leevendamisele. Üldiselt on AS-ga isikutel hea füüsiline üldtervis ja nad vajavad tavapärasest lastearsti jälgimist. On oluline meeles pidada, et Angelmani sündroomi korral mõjutab hilisemat elukvaliteeti varakult alustatud arendusravi, nii vaimse (tegevusterapeut, logopeed) kui ka füüsilise (füsioteraapia) arengu soodustamiseks. Epilepsia korral saab abi epilepsiavastastest preparaatidest, mille määrab laste neuroloog. Strabismi ja nägemisprobleemide korral on vajalik silmaarsti konsultatsioon.

Vaktsineerimisel piiranguid ei ole. Soovitused tavapopulatsioonile kehtivad ka Angelmani sündroomist haaratud isikutele.

Prognosis

Angelmani sündroomiga isikutel on üldiselt hea füüsiline tervis. Epilepsiahood, ebatavalised liigutused ja iseloomulik käitumine võivad olla eluaegsed, samuti on tavapopulatsioonist rohkem probleeme seedetrakti, une ja luu-lihaskonnaga (skolioos). Teised tervisekaebused on üldjuhul võrreldavad tavapopulatsiooniga. Enamik AS patsiente ei saa iseseisva eluga hakkama ja vajavad igapäeva toimetulekuteks abi. Puberteet on tavapärane, viljakus on võimalik. Eluiga lühenenud ei ole.

Kasutatud allikad

Genetic and Rare Diseases Information Center

Orpha.net

Eesti Arst