

Zespół Angelmana

"Zdarzyło mi się zobaczyć obraz (...) zatytułowany (...) Chłopiec z marionetką. Uśmiechnięta twarz chłopca i fakt wykonywania dziwacznych ruchów przez moich pacjentów skłonił mnie do opatrzenia napisanego przeze mnie artykułu tytułem "Dzieci marionetki"."

dr Harry Angelman -odkrywca Zespołu Angelmana

Zespół Angelmana (ang. Angelman syndrome, AS, happy puppet syndrome) jest to genetycznie uwarunkowany zespół spowodowany najczęściej delecją fragmentu chromosomu 15 w regionie 15q11-q13.

Dzieci chore rodzą się z ciąży i porodu o powikłanym przebiegu, z prawidłową długością i masą ciała (z reguły jednak niższą o około 200 – 300 g od masy urodzeniowej zdrowego rodzeństwa) oraz pozostającymi w granicach normy obwodami głowy i klatki piersiowej. U około 72% chorych występują zaburzenia w odżywianiu. Obserwuje się trudności w ssaniu (dotyczy to zwłaszcza karmienia naturalnego), wymioty po posiłkach (często przez nos) oraz mały przyrost masy ciała. Zakrztuszenie się pokarmem (niekiedy rozpoznaje się refluks przełykowo – żołądkowy) często prowadzi do zaburzeń oddechowych. U około 15% chorych noworodków wymienione zaburzenia są przyczyną hospitalizacji. We wczesnym okresie życia dzieci te sprawiają wrażenie nadmiernie spokojnych, są wiotkie, przy trzymani na rękach wyczuwa się drżenie ich ciała, u niektórych z nich występuje, wkrótce zresztą ustępujący, oczopląs.

Widoczne opóźnienie rozwoju psychoruchowego obserwuje się ok. 9 mies. ż., u niektórych chorych rozwój psychoruchowy do końca 1 r. ż. wydaje się prawidłowy. Opóźnienie rozwoju ruchowego spowodowane jest wiotkością mięśni tułowia, nadmiernym napięciem mięśniowym w kończynach dolnych oraz zaburzeniami równowagi. Dzieci te siadają samodzielnie pomiędzy 1 a 3 r. ż. Z powodu hipotonii tułowia, siedzą w charakterystyczny sposób, podpierając się jedną ręką; kończyny dolne, w których jest nadmierne napięcie mięśniowe, trzymają szeroko rozsunięte i sztywne. W nietypowy sposób, około 22 mies. ż. następuje raczkowanie, które przypomina czołganie się w stylu „komando”, albo przemieszczanie się na poślądkach. Generalnie nie lubią pozycji brzusznej, jednak niektóre z nich opierając sztywne kończyny o podłogę właśnie z tej pozycji, usiłują oderwać ramiona od podłogi i robią to znacznie wcześniej niż zdrowe dzieci. Samodzielnie chodzą między 18 mies. a 7 r., przeważnie od 5 r. ż. Mają bardzo charakterystyczny chód: chwiejny (ataktyczny), na szerokiej podstawie i sztywnych dolnych kończynach. Niestety ok. 30% nie chodzi, co powoduje najczęściej boczne skrzywienie kręgosłupa obecne dosyć często od urodzenia, a także znaczna wiotkość tułowia i nasilona spastyczność kończyn dolnych. Szczególnie charakterystycznym objawem choroby jest sposób bycia chorych, którzy sprawiają wrażenie szczęśliwych, gdyż są towarzyscy i często się uśmiechają. Pierwszy uśmiech pojawia się we właściwym czasie (4 – 6 tydz. ż.) i jest łatwym do sprowokowania chichotem, który wymyka się z pod kontroli. Śmiech jest nieadekwatny do sytuacji (np.

występuje w czasie iniekcji). W młodszym wieku napadom śmiechu towarzyszy machanie lub klaskanie rękami, nadmierna pobudliwość ruchowa i krótka koncentracja. Napady śmiechu nie są warunkiem koniecznym rozpoznawania tego zespołu, jednak ich występowanie u 96% chorych pomaga w ustaleniu rozpoznania. Innym charakterystycznym symptomem omawianego zespołu jest brak mowy u około 35% dzieci. Pozostałe dzieci wymawiają zaledwie pojedyncze słowa, zwykle: mama, tata, baba. Porozumiewają się z rodzicami używając gestów lub za pomocą wskazywania czy też pociągania za rękę bądź odzież. Uwielbiają, kąpiel, załamujące się refleksy świetlne oraz hałas np. wywołany podczas zabawy wydającymi dźwięki zabawkami.

Do stałych objawów zespołów genetycznych należy krótkogłowie i małogłowie (poniżej 25 centyla) u dzieci powyżej 2 roku życia. U niektórych z nich (około 35 %) występuje poziome zagłębienie w postaci bruzdy w okolicy potylicznej. Zmiany w wyglądzie twarzy związane są przede wszystkim ze stałym wysuwaniem języka oraz postępującym prognatyzmem. Dziecko zazwyczaj trzyma język między zębami lub, w późniejszym wieku wyklada język na wargi a nawet na brodę. Prawdopodobnie spowodowane to jest małą żuchwą i stromym ustawieniem podstawy czaszki. Rysy twarzy są delikatne, oczy mogą być osadzone głęboko. Zęby są rozstawione szeroko, a u starszych dzieci powierzchnie górne koron zębów są łukowato wycięte z powodu wysuwania języka. Usta są bardzo duże. Broda jest wydatna, a dolna część twarzy może wydawać się „chomicza” (szeroka). Pomimo odrębności w wyglądzie, dzieci są bardzo podobne do swoich rodziców. U dużej populacji (70% chorych) obserwuje się hipopigmentację skóry, włosów i oczu. Włosy są jasne lub rude, a skóra jasna i wrażliwa na promienie słoneczne. W warstwie przedniej zrębu tęczówki oraz w naczyniówce stwierdza się niedobór barwnika. Dotyczy to dzieci z udokumentowaną badaniami molekularnymi delecją regionu 15q11-q13.

Objawy neurologiczne

Dzieci urodzone z zespołem Angelmana są na ogół niespokojne od urodzenia, cechuje je „pełna niepokoju aktywność”. Przez cały czas wykonują ruchy rękami. W okresie późniejszym (u około 44% chorych) występują stereotypie, rzadziej atetotyczne ruchy palców rąk, obserwuje się również atetyczną postawę. Zauważyć można też charakterystyczne objawy w postaci mimowolnych ruchów szarpiących mięśni tułowia i kończyn górnych. Dzieci często lubią wkładać palce do ust i nadmiernie się ślinią. Stale poruszają ustami jakby coś żuły. Jednym z najbardziej stałych objawów neurologicznych jest ataksja (100%) najłatwiejsza do zaobserwowania u dzieci chodzących. Hipotonia tułowia i hipertonia kończyn dolnych ze wzmożeniem odruchów głębokich, zwłaszcza z mięśnia czworogłowego uda, występuje u ponad 90% dzieci. W każdym wieku mogą pojawić się drgawki zanotowane u około 80% chorych, które z reguły jednak ustępują około 10 r. ż. Pierwsze drgawki pomiędzy 18 a 24 mies. ż. najczęściej towarzysza wyrzynaniu się zębów lub gorączce. Okres drgawek występuje z reguły przez 3 – 4 tygodnie, potem okresy bez drgawek mogą trwać przez kilka miesięcy, po czym drgawki znów się pojawiają. Nasilenie drgawek następuje około 4 r. ż. i trudno poddaje się leczeniu. Najlepszy efekty lecznicze osiąga stosując klonazepam, albo kwas walproinowy.

Kryteria diagnostyczne zespołu Angelmana

(wg Williamsa i współników)

Ogólne dane dotyczące rozwoju

1. Prawidłowy przebieg ciąży i porodu, prawidłowy obwód głowy po urodzeniu. Nie ma widocznych wad rozwojowych.
2. Wyraźne opóźnienie rozwoju pomiędzy 6 a 12 mies. ż.
3. Opóźniony rozwój bez widocznego okresu pogorszenia (nie stwierdza się czynności nabytych uprzednio).
4. Prawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (prawidłowe profile metaboliczne, hematologiczne i chemiczne)
5. Prawidłowy obraz mózgu w tomografii komputerowej i / lub w rezonansie magnetycznym (niekiedy umiarkowany zanik kory mózgu)

Charakterystyka kliniczna

Objawy stałe (100 % chorych)

1. 1. Opóźniony rozwój zwłaszcza ruchowy
2. 2. Zaburzenia mowy: brak mowy albo wymawianie zaledwie kilku słów, komunikowanie się z otoczeniem za pomocą gestów.
3. 3. Zaburzenia równowagi; zazwyczaj ataktyczny chód i / lub drgawkowe ruchy kończyn
4. 4. Unikalny (niezwykły) sposób bycia: częste napady śmiechu lub częste uśmiechanie się, radość z życia, wzmożony nastrój, któremu towarzyszy machanie rękami, nadmierna pobudliwość ruchowa, krótka koncentracja uwagi

Objawy często występujące (powyżej 80 % chorych)

1. 1. Zahamowanie wzrostu obwodu głowy, prowadzące około 2 r. ż. do małogłowia.
2. 2. Napady padaczkowe, ujawniające się zazwyczaj przed 3 r. ż .
3. 3. Nieprawidłowy, charakterystyczny zapis EEG: czynność wolna (2 – 3 c/s) o bardzo wysokiej amplitudzie, liczne zespoły iglica – fala.

Objawy towarzyszące (20 – 80% chorych)

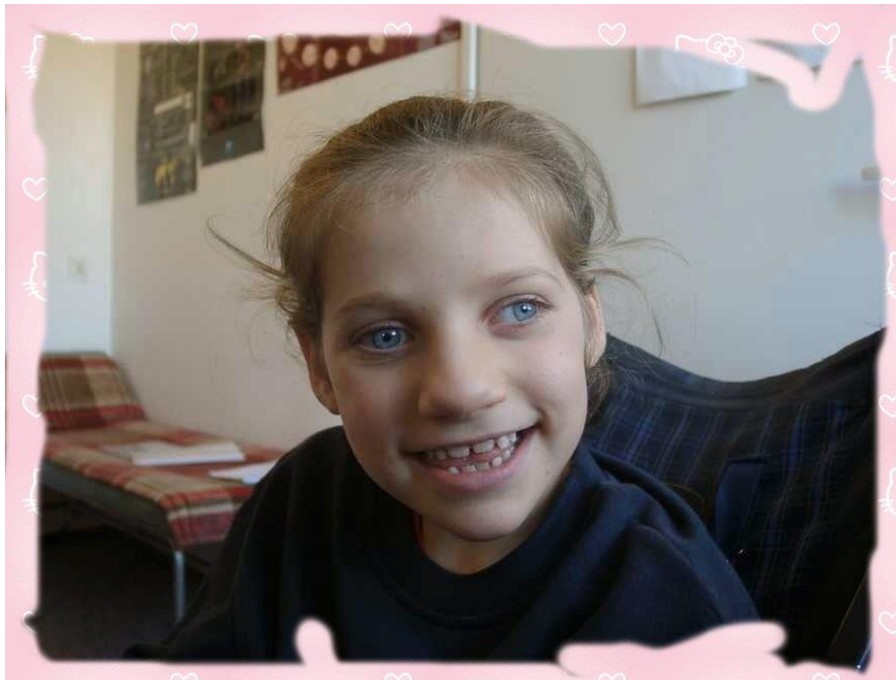
1. 1. Płaska potylica.
2. 2. Zagłębienie w potylicy.
3. 3. Wysuwanie języka.
4. 4. Wypychanie języka.
5. 5. Zaburzenia odżywiania w niemowlęctwie.

6. 6. Prognatyzm.
7. 7. Szerokie usta, szeroko ustawione zęby.
8. 8. Nadmierne ślinienie się.
9. 9. Nadmierne ruchy warg (żucie).
10. Zez.
11. Hipopigmentacja skóry, włosów i oczu (tylko u pacjentów z delecją 15q11-q13).
12. Wzmoczone odruchy ścięgniste głębokie z dolnych kończyn.
13. Podniesione i zgięte ramiona, zwłaszcza u chodzących.
14. Nadmierna wrażliwość na wysoką temperaturę.
15. Zaburzenia snu.
16. Fascynacja wodą.

Rokowania

Przeżycie osób z AS sięga 50-60 lat (najstarsze opisywane przypadki). Rozwój płciowy i płodność są prawidłowe.

Możliwości osiągnięcia samodzielności przez osobę z AS są wciąż ograniczone. Jednak dzięki umiejętnie pokierowanej i wczesnej terapii, nastawionej zwłaszcza na rozwijanie kompetencji komunikacyjnych, można w sposób znaczący zredukować skutki defektu genetycznego. Dając dziecku możliwość porozumiewania się, dajemy mu szansę rozwoju intelektualnego. Doświadczenia w tym zakresie są bardzo obiecujące.







Typowe objawy Zespołu Angelmana:

- charakterystyczne ruchy przypominające marionetkę
 - napady śmiechu bez powodu jasna karnacja i niebieskie oczy
 - liczne sensoryzmy w tym fascynacja wodą i wkładanie palców do ust
 - zaburzenia koordynacji ruchowej ciała (ataksja)
 - obniżone napięcie mięśniowe
 - opóźnienie rozwoju mowy
-
- opóźnienie rozwoju psychoruchowego

Cechy dysmorficzne w Zespole Anglemana:

- Krótkogłowie i małogłowie (poniżej 25 centyla) u dzieci powyżej 2 r.ż
- wystający język
- duże usta
- szeroki rozstaw zębów
- poziome zagłębienie (bruzda) w okolicy potylicznej

Na ogół dzieci z Zespołem Angelmana mają bardzo ładne, delikatne twarze. Pomimo cech dysmorficznych, dzieci są wyraźnie podobne do rodziców.

Rokowania

Przeżycie osób z AS sięga 50-60 lat (najstarsze opisywane przypadki). Rozwój płciowy i płodność są prawidłowe.

Możliwości osiągnięcia samodzielności przez osobę z AS są wciąż ograniczone. Jednak dzięki umiejętnej pokierowanej i wczesnej terapii, nastawionej zwłaszcza na rozwijanie kompetencji komunikacyjnych, można w sposób znaczący zredukować skutki defektu genetycznego. Dając dziecku możliwość porozumiewania się, dajemy mu szansę rozwoju intelektualnego. Doświadczenia w tym zakresie są bardzo obiecujące.