

| | | |
|--|--|---|
| e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i> | Medical Sciences Official website: www.medicosciences.com |  |
|--|--|---|

A literature review on Angelman syndrome: etiopathogenesis, clinical features, diagnosis and treatment

Guoda Jemeljanovaitė¹

¹Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania

Abstract

Background. Angelman syndrome is a neurological developmental disorder that causes severe functional and behavioral impairments. The prevalence of the disease worldwide ranges from approximately 1 in 12 000 to 1 in 20 000 individuals. Angelman syndrome can be caused by various genetic mechanisms related to the genomic imprinting process. Although this syndrome is rare, it is important to understand the causes, symptoms, diagnosis, and treatment of the disease in order to provide appropriate care to individuals with Angelman syndrome and information to their families.

Aim. To conduct a literature review on Angelman syndrome, focusing on its' etiology, diagnostics, and treatment options.

Methods. A literature review was conducted on the PubMed and Clinical Key databases, using the keywords: "Angelman syndrome", "UBE3A", "deletion of 15q11–q13", "epilepsy". Articles published in the last 10 years in English were selected for the analysis.

Results. Angelman syndrome can be caused by one of six identified etiological mechanisms, most commonly - maternal deletion of 15q11-q13 chromosome. However, in cases where the mechanism is not identified and genetic test results are negative, diagnosis can be made based on clinical signs and criteria. The clinical manifestation of the syndrome is diverse, typically showing speech, movement, sleep disorders, hyperactive and happy demeanor, seizures and microcephaly. Treatment for Angelman syndrome is symptomatic, including management of epilepsy, sleep disorders, and behavioral therapy.

Conclusions. With appropriate symptomatic treatment and various therapies, the life prognosis for individuals with Angelman syndrome can be good. Although there are currently no disease-modifying treatment methods, in the future, more specific treatments for Angelman syndrome are expected.

Keywords: Angelman syndrome, UBE3A, deletion of 15q11–q13, epilepsy.

Angelmano sindromo literatūros apžvalga: etiopatogenezė, diagnostika ir gydymas

Guoda Jemeljanovaitė¹

¹*Medicinos fakultetas, Vilniaus universitetas, Vilnius, Lietuva*

Santrauka

Įvadas. Angelmano sindromas yra neurologinis raidos sutrikimas, sukiantis sunkius funkcinius ir elgesio sutrikimus. Ligos paplitimas pasaulyje svyruoja maždaug nuo 1:12 000 iki 1:20 000 asmenų. Angelmano sindromą gali sukelti įvairūs genetiniai mechanizmai, susiję su genomo imprintingo procesu. Nors šis sindromas yra retas, svarbu susipažinti su ligos priežastimis, simptomais, diagnostika ir gydymu, kad būtų galima suteikti tinkamą pagalbą Angelmano sindromu sergantiems asmenims ir informaciją jų artimiesiems.

Tikslas. Atlikti Angelmano sindromo literatūros apžvalgą, aptariant etiopatogenezę, kliniką, diagnostiką ir gydymo galimybes.

Metodika. Literatūros paieška atlikta „PubMed“ ir „Clinical Key“ duomenų bazėse, naudojant raktažodžius: „Angelmano sindromas“, „UBE3A“, „15q11–q13 delecija“, „epilepsija“. Iš mokslinės literatūros šaltinių atrinktos temą atitinkančios publikacijos, paskelbtos per paskutinius 10 metų anglų kalba.

Rezultatai. Angelmano sindromą gali sukelti vienas iš šešių nustatytų etiologinių mechanizmų, dažniausiai - motininės 15q11-q13 chromosomos delecija. Tačiau atvejais, kai nenustatomas mechanizmas ir yra neigiami genetinių tyrimų rezultatai, diagnozuoti galima pagal klinikinius požymius ir kriterijus. Klinikinis pasireiškimas įvairus, dažniausiai stebimi kalbos, judesių, miego sutrikimai, hiperaktyvus ir linksmas elgesys, traukuliai bei mikrocefalija. Angelmano gydymas yra simptominis, apimantis epilepsijos, miego sutrikimų gydymą ir elgesio terapiją.

Išvados. Angelmano sindromu sergantiems asmenims taikant tinkamą simptominį gydymą ir įvairias terapijas gyvenimo prognozė gali būti gera. Nors šiuo metu nėra ligą modifikuojančių gydymo metodų, ateityje tikimasi specifiskesnio Angelmano sindromo gydymo.

Raktažodžiai: Angelmano sindromas, UBE3A, 15q11–q13 delecija, epilepsija.

1. Įvadas

Angelmano sindromas (AS) yra retas neurologinis raidos sutrikimas, kuriam būdingi specifiniai veido bruožai, sunkus raidos atsilikimas, kalbos, pusiausvyros ir judesių sutrikimai, linksmas elgesys. Daugumai iki 3 metų amžiaus pasireiškia traukuliai ir stebima mikrocefalija (1). Gali pasireikšti ir kitų požymių, pavyzdžiui, miego ir valgymo sutrikimų (2). AS iškart po gimimo nėra diagnozuojamas, nes gimdymo ir gimimo parametrai (gimimo svoris, galvos apimtis) dažniausiai yra normos ribose (1). 1965 m. anglų gydytojas Haris Angelmanas aprašė 3 pacientus, kuriems pasireiškė statiška eiseną, kalbos nebuvimas, perdėtas juokas ir traukuliai (3). Šiais laikais manoma, kad AS serga maždaug 1 iš 12 000-20 000 asmenų (4). Tačiau ligos paplitimo skaičius gali būti netikslus, nes neteisingai diagnozuojama arba nepakankamai įvertinami požymiai, kurie gali būti subtilūs, ypač ankstyvame amžiuje (5). Ligos etiologija - įvairios genetinės anomalijos, atsirandančios de novo 15q11-q13 chromosomoje, susijusios su epigenetinės reguliacijos defektais. Taip pat gali pasireikšti motininė delecija, vienatėvė disomija tėvo chromosomoje, imprintingo anomalijos ar mažos delecijos (taškinės mutacijos) UBE3A geno, esančio šios chromosomos, srityje (1). AS diagnozė patvirtinama molekulinio būdu, yra suteikiama tiksli informacija apie prognozę, komplikacijas ir pasikartojimo riziką (3). Tačiau kartais ligos diagnostika remiasi klinikiniais duomenimis, nenustačius genetinių pakitimų (10-20 % atvejų) (6). Nors kuriami nauji genų terapijos metodai, šiuo metu AS gydymas yra tik simptominis, kuriuo siekiama sumažinti priepuolių skaičių, pagerinti miegą ar elgesį (7). Tėvų tikslinėse grupėse buvo nustatytos prioritetinės tyrimų sritys, susijusios su simptomų mažinimu - ypač priepuolių. Kiti prioritetai apėmė bendravimo, dėmesio ir miego problemas (8).

2. Metodika

Literatūros apžvalga atlikta medicininėse duomenų bazėse „PubMed“ ir „Clinical Key“. Paieškai naudoti raktažodžiai: „Angelmano sindromas“ (angl. Angelman syndrome), „UBE3A“, „15q11-q13 delecija“ (angl. deletion of 15q11-q13), „epilepsija“ (angl. epilepsy). Atrinktos temą atitinkančios publikacijos, parašytos anglų kalba ir publikuotos 2014 - 2024 metais. Atsižvelgus į visus kriterijus, šioje literatūros apžvalgoje remtasi 34-iais moksliniais straipsniais.

3. Rezultatai

3.1. Etiologija ir patogenezė

AS molekulinis pagrindas yra genomo imprintingo procesas (9). Imprintingas yra epigenetinis reiškinys, nepaveldimas deoksiribonukleorūgšties (DNR) pokytis, sukiantis genų raiškos pokyčius, priklausančius nuo geno tėvų kilmės (10). Genai, esantys imprintingo centre yra pasiskirstę į tėvo išreikšus genus, motinos išreikštus genus ir bialeliškai išreikštus genus (11). Vienas iš svarbiausių pavyzdžių yra 15q11-q13 chromosomos sritis, kurioje yra keletas imprintintų genų, kurių pakitimai sukelia fizinius ir elgesio sutrikimus (12). Šios chromosomos sritys, kilusios iš tėvo pusės, nebuvimas sukelia Prader-Willi sindromą, o iš motinos – AS (11). Šiuo metu nustatyti šeši AS mechanizmai. Dažniausiai (68 % atvejų) pasireiškia 15q11-q13 chromosomos delecija, kuri apima kritinį Angelmano regioną motinos 15-oje chromosomoje. Taip pat gali įvykti struktūrinė chromosomų translokacija, apimanti 15q11-q13 chromosomos sritį. Kitas etiologinis mechanizmas – ubikvitino baltymo ligazės geno (UBE3A), esančio 15q11-q13 chromosomos srityje, raiškos trūkumas (11 % atvejų) (12). Įprastai UBE3A ekspresija vyksta tik motinos 15-oje chromosomoje. Nors UBE3A yra 15-oje tėvo chromosomoje, genas yra metilinamas ir jo raiška blokuojama. Dėl to, jei panaikinama

motinos 15-os chromosomos kritinė sritis, arba įvyksta tėvo chromosomos vienatėvė disomija, individui pasireiškia AS simptomai. AS taip pat gali atsirasti dėl tėvo vienatėvės disomijos, kai yra dvi tėvo 15-os chromosomos kopijos ir dėl to nėra motinos UBE3A raiškos. Vienatėvė disomija sudaro apie 7 % visų AS atvejų ir dažniausiai pasireiškia postzigotiškai, todėl taip pat gali atsirasti mozaikiškumas (13). Imprintingo sutrikimai 15q11-q13 chromosomos centre lemia maždaug 3 % AS atvejų. Nedidelės delecijos arba taškinės mutacijos imprintingo centre keičia genų raišką. Taip pat, 11 % atvejų, kai nenustatytas etiologinis mechanizmas, diagnozė nustatoma pagal klinikinį vaizdą ir kriterijus (klasikinį fenotipą). Manoma, kad AS nėra paveldimas ir genetiniai pokyčiai atsiranda atsitiktinai. Tačiau įmanoma, kad UBE3A geno ar DNR srities, kontroliuojančios geno aktyvavimą, mutacija gali būti perduota iš kartos į kartą (10, 12, 14). Dėl etiologinio kintamumo ir diagnostikos proceso sudėtingumo vaikų, kuriems įtariamas AS, šeimos turėtų būti nukreipiamos atlikti genetinį įvertinimą ir diagnostinius tyrimus siekiant užtikrinti kuo tikslesnį etiologinio mechanizmo ir ligos pasikartojimo rizikos nustatymą (12).

3.2. Klinikinis pasireiškimas

Raidos sutrikimas

Daugumai kūdikių, sergančių AS, gimimo metu nepasireiškia jokie ligos požymiai. Jie įprastai išryškėja pirmaisiais gyvenimo metais, kai vėluoja stambiosios ir smulkiosios motorikos, kalbos ir socialinių įgūdžių vystymasis (15).

Asmenų, sergančių AS, kalbos raida yra labai sutrikusi. Net taikant terapiją dauguma pacientų visiškai nekalba, kai kurie kalba pavieniais žodžiais ir retais atvejais asmuo gali vartoti frazes. Suaugusieji vartoja vidutiniškai penkis žodžius. Nemažai daliai pacientų pavyksta bendrauti neverbaliai, naudojant įvairias sistemas (kortelės su

paveikslėliais, modifikuota gestų kalba). Kalbos sutrikimai yra sunkesni, nei būtų galima tikėtis pagal raidos ar pažinimo lygį. Manoma, kad didelę reikšmę turi dispraksija. Asmenims, kurie vartoja antiepileptinius vaistus ir (arba) pasižymi dideliu hiperaktyvumu, dažnai vėluoja bendravimo įgūdžių raida. Taip pat manoma, kad bendravimo sutrikimai prisideda prie padidėjusios agresijos bei nerimo (15, 16). Kalbos sutrikimas aiškiai pasireiškia iki 2-3 metų amžiaus, tačiau požymių galima pastebėti ir anksčiau – AS sergantys kūdikiai rečiau verkia ir mažiau guguoja. Nustatyta, kad beveik pusė AS sergančių vaikų sugeba prasmingai, simboliškai gestais išreikšti jausmą ar idėją. Dauguma suaugusiųjų geba išreikšti poreikius ir norus keliais bendravimo būdais. Nedaugelis AS sergančių asmenų naudoja komunikacinius gestus daiktams žymėti arba imituoti. Nors AS sergančiųjų ir ekspresyvioji, ir receptyvioji kalba yra sutrikusi, pastebėta, kad receptyvieji įgūdžiai yra gerokai stipresni nei ekspresyvieji. Dėl to, nors asmenys negali žodžiais išreikšti savęs, jie gali suprasti aukštesnio raidos lygio verbalinę kalbą, kurią į juos nukreipia kiti. Dažnai atrodo, jog AS sergantis asmenys geba geriau reaguoti į kitų žmonių pasiūlymus nei patys inicijuoti (16–18).

Vaikams, sergantiems AS, neretai gali būti nustatyta gretutinė autizmo diagnozė. Yra nustatyta, kad 15q11-q13 kopijų skaičiaus variantai gali būti susiję su autizmu. Tai leidžia manyti, kad UBE3A mutacija gali turėti įtakos AS etiologijai, tačiau nėra pakankamai įrodymų, jog vien UBE3A raiškos pokyčių pakanka autizmui sukelti (3). Asmenys su didesnėmis pirmo tipo delecijomis ir tie, kurių sutrikimai sunkesni, dažniausiai atitinka autizmo spektro sutrikimo kriterijus pagal Autizmo diagnostikos stebėjimo schemos algoritmus (19). AS sergantiems asmenims, kuriems nustatyta gretutinė autizmo spektro sutrikimo diagnozė, labiau išreikšti

kalbos, adaptyvaus elgesio ir pažinimo vystymosi sutrikimai (16).

Elgesio sutrikimai

AS būdingi tokie elgesio bruožai kaip linksmas elgesys, lengvai provokuojamas juokas ir trumpa dėmesio koncentracija. AS sergantys asmenys labiau nori socialiai bendrauti. Vaikai apibūdinami kaip lengvai susijaudinantys. Juokas dažnai yra perdėtas ar neadekvatus jį sukėlusiam dirgikliui. Dauguma vaikų yra hiperaktyvūs, paauglystėje ir suaugus tampa ramesni. AS sergantys asmenys pasižymi trikdančiu elgesiu (kandžiojimas, smauginimas, plaukų tempimas ir griebimas), tačiau retai tokiu elgesiu siekiama pakenkti. Įprastai jis pasireiškia dėl lengvo susijaudinimo, dėmesio troškimo, prastos judesių kontrolės, sumažėjusios poreikių išraiškos ar nesugebėjimo veiksmingai bendrauti. Taip pat aprašomi pykčio priepuoliai, pasikartojantis ar stereotipinis elgesys (15, 20).

Epilepsija

Epilepsija pasireiškia 80-90 % AS sergančių asmenų. Epilepsijos priepuoliai sergant AS dažnai yra sunkiai kontroliuojami dėl atsparumo gydymui tradiciniais antiepileptiniais vaistais (21). Dažniausiai epilepsija pasireiškia 1-3 metų vaikams, tačiau apie 25 % pacientų epilepsija išsivysto iki vienerių metų. Ankstyva epilepsijos priepuolių pradžia gali būti susijusi su autizmo simptomais. Epilepsija yra sunkesnė ankstyvoje vaikystėje, dažnai palengvėja, kai vaikai sulaukia paauglystės, nors rizika išlieka ir suaugus (22). Daugiau nei 95 % asmenų, sergančių AS epilepsija, ankstyvoje vaikystėje tam tikrą laiką kasdien patiria priepuolius, o dviem trečdaliams išsivysto negalį sukelti priepuoliai (23). AS įprastai yra susijęs su generalizuota epilepsija, tačiau trečdaliui pacientų pasitaiko ir židinių priepuolių, kartu su kitais priepuolių tipais (22). Dažniausiai

pasitaikantys priepuolių tipai yra generalizuoti toniniai-kloniniai, atoniniai arba miokloniniai, ir epilepsinė būseną (angl. status epilepticus). Kūdikystėje būdingi miokloniniai priepuoliai. Karščiavimo sukelti priepuoliai gali pasireikšti 50 % atvejų (23). Daugiau nei vieno tipo priepuoliai pasireiškia maždaug 50 % asmenų, turinčių UBE3A delecijos fenotipą (21).

Epilepsinė būseną (angl. status epilepticus) yra dažna ir pasitaiko 35-85 % atvejų. Gali pasireikšti generalizuoti toniniai-kloniniai traukuliai. Būdingas miokloninis statusas, kai vaikui įvyksta nepertraukiamas ir (arba) pusiau nepertraukiamas fragmentiškas mioklonusas (ritmiški arba aritmiški simetriniai ir asimetriniai trūkčiojimai, apimantys galūnes, liemenį ir veidą) su pakitusia psichikos būkle ir seilėtekio. Ši būseną dažniau stebima 15q11-13 delecijos ir UBE3A mutacijos potipių atvejais. Taip pat gali būti padidėjęs traukulių aktyvumas kartu su nereguliariu akių mirksėjimu, vokų virpėjimu, galvos linkimu, nuovargiu, mieguistumu, raidos regresu ir sumažėjusiu bendravimu. Įprastai AS sergantiems pacientams po brendimo epilepsinės būsenos epizodai yra retesni (23).

Miego sutrikimai

Nustatyta, kad 70-80% AS sergančių asmenų gali turėti miego sutrikimų, kurie dažniausiai pasireiškia ankstyvoje vaikystėje, tačiau daugeliui asmenų šie sutrikimai gali išlikti ir paauglystėje bei suaugus (24,25). Dažniausiai pasitaikanti miego problema yra nemiga - nuo 35% iki 60% AS sergančių asmenų patiria sunkumų užmiegant ir (arba) dažnai prabunda naktį (16). Taip pat sutrumpėja bendra miego trukmė ir poreikis. Literatūroje aprašoma, kad su AS susijusios miego problemos neturi įtakos pacientų būklei dienos metu, jų sveikatai ir elgsenai (24).

Kiti sutrikimai

AS sergantiems asmenims ilgainiui susiformuoja subtilus kaukolės ir veido fenotipas - veido vidurio įdubimas, prognatizmas ir plati burna. Stebimos refrakcijos ydos (dažniausiai toliaregystė ir astigmatizmas), rainelės ir gyslainės hipopigmentacija, ezotropija arba egzotropija (15). Daugumai asmenų, sergančių AS, pasireiškia bent vienas virškinamojo trakto simptomas, dažniausiai - vidurių užkietėjimas ir refluksas (26). Tėvai nurodo, kad maždaug trečdaliui AS sergančių vaikų būdinga hiperfagija (27). Nutukimas dažniausiai pasireiškia paauglystėje, tačiau morbidinis nutukimas AS sergantiems asmenims diagnozuojamas retai (7). Judesių, tonuso ir pusiausvyros sutrikimai lemia vėlyvą motorinių įgūdžių išsivystymą (sėdėjimas nuo 12 mėnesių, vaikščiojimas nuo 2 iki 6 metų). Judesių sutrikimams priskiriamas trūkčiojimas, ataksinė eisena ir drebulys (15). Vaikų, sergančių AS, skoliozės dažnis yra iki 20 %, suaugusiųjų - iki 50 % (13).

3.3. Diagnostika

AS diagnozuojamas atlikus 15q11-q13 chromosomos DNR metilinimo tyrimus. 78 % pacientų, turinčių šios chromosomos deleciją, vienatėvę disomiją ar imprintingo centro mutacijas, nustatomi metilinimo sutrikimai. Jei metilinimo tyrimai yra neigiami, galima atlikti UBE3A mutacijos (sekos) analizę (1,3). Kai DNR metilinimo analizės ir UBE3A mutacijos tyrimo rezultatai yra neigiami, tikimybė, kad asmuo serga AS, yra maža (15). AS fenotipo pacientams, kurių tyrimų rezultatai normoje, reikėtų apsvarstyti alternatyvią diagnozę, pavyzdžiui, Pitt–Hopkins sindromą, Mowat–Wilson sindromą, Kleefstra sindromą, Phelan–McDermid sindromą, Koolen–de Vries sindromą, Christianson sindromą, ir MBD5 haplonepakankamumą (28).

Psichomotoriniu sutrikimu ir autizmu pasižymintys vaikai turėtų būti tiriami dėl AS, ypač jei sergama

epilepsija. AS taip pat reikėtų įtarti tiems, kuriems pasireiškia į ataksiją ir hipotoninį cerebrinį paralyžių panašus sindromas (1).

3.4. Gydymas

Nors kuriami nauji genų terapijos metodai, šiuo metu specifinio AS gydymo nėra. Taikomas multidisciplininis gydymas, apimantis visų simptomų, susijusių su AS, gydymą. Taip pat taikoma ergoterapija, logoterapija ir ugdymas, skirtas raidos atsilikimui ir intelekto sutrikimams (1). Gydymu siekiama sumažinti stambiosios ir smulkiosios motorikos atsilikimą, pagerinti komunikaciją, pavyzdžiui, skatinti neverbalinius įgūdžius bendravimo prietaisų, paveikslėlių ar modifikuotos gestų kalbos pagalba (3). Su elgesiu susiję sutrikimai (agresyvus arba save žalojantis elgesys) gali būti gydomi raminamaisiais vaistais, antidepresantais ar kitais neuroleptikais. Kitiems simptomams, pavyzdžiui, AS virškinimo trakto sutrikimams (refliuksas, vidurių užkietėjimas) ir nutukimui, skiriamas standartinis gydymas. Skoliozė gali būti gydoma chirurginiais metodais (7). Tikėtina, kad antiepilepsiniai vaistai, gydant epilepsiją AS sergantiems asmenims, gali būti naudingi, pavyzdžiui, klobazamas, levetiracetamas ir klonazepamas. Rekomenduojami pirmo pasirinkimo vaistai yra klobazamas arba levetiracetamas (29). Valproato reikėtų vengti, nes jis gali sukelti tremorų sustiprėjimą ir motorinių įgūdžių regresiją (6). Įrodyta, kad ketogeninė dieta (KD) ir mažo glikeminio indekso terapija (MGIT) veiksminga esant refrakterinės epilepsijos atvejams. KD rekomenduojama kūdikiams ir vaikams, kurie maitinami zondų. MGIT taikoma, kai nėra sutrikusi rijimo funkcija ir vaikas maitinamas peroraliai. Jei MGIT nėra veiksminga, terapija turėtų būti pakeista į KD (29–31). Nors vyresniame amžiuje priepuolių sunkumas ir dažnis sumažėja, priepuoliai pasikartoja, todėl ir suaugusiems asmenims

taikomas ilgalaikis gydymas antikonvulsiniais vaistais (7).

Elgesio terapija yra pirmo pasirinkimo priemonė, gydant miego sutrikimus AS sergančiam pacientui, ir lemia ilgalaikius pokyčius daugiau nei 80% vaikų. Esminiai kokybiško miego elementai yra tėvų mokymas, kaip sukurti kokybišką miego aplinką, miego ir budrumo grafikų koregavimas, bei tėvų ir vaikų bendravimo valdymas, kuriuo siekiama sustiprinti tinkamą elgesį prieš miegą ir skatinti savarankišką miego pradžią (24). Jei nėra neurologinių ar kitų gretutinių ligų ir elgesio terapija yra neveiksminga, gali būti skiriamas melatoninas, kuris sutrumpina užmigimo laiką ir gali sumažinti naktinių prabudimų skaičių (15, 32). Gali būti vartojami ir migdomieji vaistai: klonidinas, klonazepamas, difenhidraminas ir chloralhidratas (1). Mirtazapinas yra vienas iš antidepresantų, dažniausiai vartojamų miego sutrikimams gydyti. Nustatyta, kad jis yra labai veiksmingas, nes pagerina miego trukmę, sumažina naktinių prabudimų skaičių ir sutrumpina AS sergančių asmenų užmigimo laiką (33). Tačiau reikalingi papildomi kontrolės tyrimai, kad būtų galima patvirtinti mirtazapino veiksmingumą gydant su AS susijusius miego sutrikimus (24). Taikant elgesio terapiją ir (arba) medikamentinį gydymą, daugumai pacientų galima sumažinti miego sunkumus, o su amžiumi miego režimas gerėja (15).

Svarbu paminėti, kad pacientai, sergantys AS, neturi imunodeficito požymių. Rekomenduojama reguliariai skiepytis, įtraukiant skiepus nuo sezoninių ligų sukėlėjų ir COVID-19 vakcina (29).

3.5. Prognozė

Anksti diagnozavus, pritaikius tinkamą gydymą, AS sergančių asmenų gyvenimo kokybė gali būti gera. Taip pat, prognozę galima pagerinti kuo anksčiau pradėdant ir tęsiant įvairias terapijas bei simptominį gydymą. AS nėra degeneracinis sutrikimas ir

daugelis pacientų, esant tinkamai priežiūrai ir pagalbai, pagerina savo gyvenimo įgūdžius (5). Dauguma geba naudotis maitinimosi reikmenimis ir atlikti kai kuriuos namų ruošos darbus su priežiūra (15). Taip pat, dauguma asmenų išmoksta vaikščioti be pagalbos, gali išreikšti savo pomėgius. Tualetu naudotis išmoksta maždaug 30% asmenų, tačiau daugumai naktimis reikia sauskelnių (16).

AS simptomai priklauso nuo amžiaus ir daugumai pacientų su amžiumi sumažėja priepuolių dažnumas, hiperaktyvumas ir pagerėja miegas (34). Be to, nors pasireiškiantys mioklonijų epizodai nėra pavojingi gyvybei, AS sergantys asmenys gali prarasti anksčiau įgytus savipagalbos įgūdžius (maitinimasis ir savarankiškas judėjimas) (16). Taip pat nutukimo sukelta skoliozė gali sumažinti judrumą (34). Tikėtina, kad dėl to padidėja asmenų nusivylimas ir blogėja gyvenimo kokybė (16).

AS sergančių asmenų gyvenimo trukmė yra normali, asmenys gali gyventi iki 70 metų ir ilgiau. Nors literatūroje aptariami ryšiai tarp įvairių genetinių veiksnių ir ligos sunkumo, kitų žinomų prognostinių veiksnių nėra (14). Tobulėjant genų terapijos mokslui, tikimasi specifiskesnio AS gydymo (1).

4. Išvados

Angelmano sindromas (AS) yra reta neurologinė liga, kuriai būdingas raidos atsilikimas, reikšmingi kalbos sutrikimai, pusiausvyros ar judesių sutrikimai, traukuliai, specifiniai veido bruožai ir linksmas elgesys. Stebimi genomo imprintingo sutrikimai, atsirandantys dėl tėvo arba motinos skirtingai išreikštų genų, esančių 15q11-q13 chromosomos srityje, nebuvimo arba sumažėjusios jų raiškos. Molekuliniiais metilavimo tyrimais galima diagnozuoti daugumą AS atvejų. Šiuo metu nėra jokio standartinio ar patvirtinto AS gydymo, o dabartiniai gydymo būdai yra tik simptominiai.

Literatūros šaltiniai:

1. Greydanus DE, Pratt HD, Pryson M. Angelman Syndrome. In: Rubin IL, Merrick J, Patel DR, editors. Health Care for People with Intellectual and Developmental Disabilities across the Lifespan. Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 815–9.
2. Bindels-de Heus KGCB, Hagenaar DA, Dekker I, van der Kaay DCM, Kerkhof GF, ENCORE Expertise Center for AS, et al. Hyperphagia, Growth, and Puberty in Children with Angelman Syndrome. *J Clin Med*. 2023 Jan;12(18):5981.
3. Margolis SS, Sell GL, Zbinden MA, Bird LM. Angelman Syndrome. *Neurother J Am Soc Exp Neurother*. 2015 Jul;12(3):641–50.
4. Markati T, Duis J, Servais L. Therapies in preclinical and clinical development for Angelman syndrome. *Expert Opin Investig Drugs*. 2021 Jul 3;30(7):709–20.
5. Bonello D, Camilleri F, Calleja-Agius J. Angelman Syndrome: Identification and Management. *Neonatal Netw*. 2017;36(3):142–51.
6. Shaaya EA, Grocott OR, Laing O, Thibert RL. Seizure treatment in Angelman syndrome: A case series from the Angelman Syndrome Clinic at Massachusetts General Hospital. *Epilepsy Amp Behav*. 2016 Jul;60:138–41.
7. Buiting K, Williams C, Horsthemke B. Angelman syndrome — insights into a rare neurogenetic disorder. *Nat Rev Neurol*. 2016 Oct;12(10):584–93.
8. Heussler HS. Emerging Therapies and challenges for individuals with Angelman syndrome. *Curr Opin Psychiatry*. 2021 Mar;34(2):123.
9. Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. Genetic Disorders. In: Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease. 10th ed. Elsevier; 2021. p. 141–88.
10. Karen J. Marcadante MD, Robert M. Kliegman MD and Abigail M. Schuh MD, MMHPE. Patterns of Inheritance. In: Nelson Essentials of Pediatrics. 9th ed. Elsevier; 2022. p. 177–85.
11. Yang L, Shu X, Mao S, Wang Y, Du X, Zou C. Genotype–Phenotype Correlations in Angelman Syndrome. *Genes*. 2021 Jun 28;12(7):987.
12. Suneeta Madan-Khetarpal, Georgianne Arnold and Damara Ortiz. Genetic Disorders and Dysmorphic Conditions. In: Zitelli and Davis’ Atlas of Pediatric Physical Diagnosis. Eighth. Philadelphia, PA: Elsevier; 2021. p. 1–42.
13. Ma VK, Mao R, Toth JN, Fulmer ML, Egense AS, Shankar SP. Prader-Willi and Angelman Syndromes: Mechanisms and Management. *Appl Clin Genet*. 2023 Apr 6;16:41–52.
14. Sachdeva R, Donkers SJ, Kim SY. Angelman syndrome: A review highlighting musculoskeletal and anatomical aberrations. *Clin Anat*. 2016;29(5):561–7.
15. Bird LM. Angelman syndrome: review of clinical and molecular aspects. *Appl Clin Genet*. 2014 May 16;7:93–104.
16. Wheeler AC, Sacco P, Cabo R. Unmet clinical needs and burden in Angelman syndrome: a review of the literature. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 Oct 16;12(1):164.
17. Mertz LGB, Thaulov P, Trillingsgaard A, Christensen R, Vogel I, Hertz JM, et al. Neurodevelopmental outcome in Angelman syndrome: Genotype–phenotype correlations. *Res Dev Disabil*. 2014 Jul 1;35(7):1742–7.
18. Calculator SN. Parents’ Perceptions of Communication Patterns and Effectiveness of Use of Augmentative and Alternative Communication Systems by Their Children With Angelman Syndrome. *Am J Speech Lang Pathol*. 2014 Nov;23(4):562–73.
19. Wink LK, Fitzpatrick S, Shaffer R, Melnyk S, Begtrup AH, Fox E, et al. The neurobehavioral and molecular phenotype of Angelman Syndrome. *Am J Med Genet A*. 2015;167(11):2623–8.

20. Larson AM, Shinnick JE, Shaaya EA, Thiele EA, Thibert RL. Angelman syndrome in adulthood. *Am J Med Genet A*. 2015;167(2):331–44.
21. Fitzgerald PJ. Neural hyperexcitability in Angelman syndrome: Genetic factors and pharmacologic treatment approaches. *Epilepsy Res*. 2024 Feb;200:107286.
22. Kalsner L, Chamberlain SJ. Prader-Willi, Angelman, and 15q11-q13 Duplication Syndromes. *Pediatr Clin North Am*. 2015 Jun;62(3):587–606.
23. Samanta D. Epilepsy in Angelman syndrome: A scoping review. *Brain Dev*. 2021 Jan 1;43(1):32–44.
24. Qu S, Wang J, Guan X, Song C, Wang Y. Sleep disturbance in Angelman syndrome patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2024 Apr 5;19(1):146.
25. Pereira JA, Ravichandran CT, Mullett J, McDougle CJ, Keary CJ. Characterization of sleep habits and medication outcomes for sleep disturbance in children and adults with Angelman syndrome. *Am J Med Genet A*. 2020;182(8):1913–22.
26. Glassman LW, Grocott OR, Kunz PA, Larson AM, Zella G, Ganguli K, et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms in Angelman syndrome. *Am J Med Genet A*. 2017;173(10):2703–9.
27. Bindels-de Heus KGCB, Mous SE, ten Hooven-Radstaake M, van Iperen-Kolk BM, Navis C, Rietman AB, et al. An overview of health issues and development in a large clinical cohort of children with Angelman syndrome. *Am J Med Genet A*. 2020;182(1):53–63.
28. Tan WH, Bird LM, Thibert RL, Williams CA. If not Angelman, what is it? a review of Angelman-like syndromes. *Am J Med Genet A*. 2014;164(4):975–92.
29. Duis J, Nespeca M, Summers J, Bird L, Bindels-de Heus KGCB, Valstar MJ, et al. A multidisciplinary approach and consensus statement to establish standards of care for Angelman syndrome. *Mol Genet Genomic Med*. 2022;10(3):e1843.
30. Melikishvili G, Bienvenu T, Tabatadze N, Gachechiladze T, Kurua E, Gverdtiteli S, et al. Novel *UBE3A* pathogenic variant in a large Georgian family produces non-convulsive status epilepticus responsive to ketogenic diet. *Seizure*. 2022 Jan 1;94:70–3.
31. Grocott OR, Herrington KS, Pfeifer HH, Thiele EA, Thibert RL. Low glycemic index treatment for seizure control in Angelman syndrome: A case series from the Center for Dietary Therapy of Epilepsy at the Massachusetts General Hospital. *Epilepsy Behav*. 2017 Mar 1;68:45–50.
32. Robinson-Shelton A, Malow BA. Sleep Disturbances in Neurodevelopmental Disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2015 Dec 30;18(1):6.
33. Hanzlik E, Klinger SA, Carson R, Duis J. Mirtazapine for sleep disturbances in Angelman syndrome: a retrospective chart review of 8 pediatric cases. *J Clin Sleep Med*. 16(4):591–5.
34. Madaan M, Mendez MD. Angelman Syndrome. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.