

<sup>1</sup>ANGELA CRACEA, <sup>1,2</sup>MARIANA SPRÎNCEAN, <sup>1,2</sup>SILVIA FOCA, <sup>1,2</sup>NINEL REVENCO

## SINDROMUL ANGELMAN: CONSIDERAȚII ÎN BAZA UNUI CAZ CLINIC

<sup>1</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

<sup>2</sup>IMSP Institutul Mamei și Copilului

### SUMMARY

#### ANGELMAN SYNDROM: CONSIDERATIONS BASED ON A CLINICAL CASE

**Key- words:** child, Angelman syndrom

Angelman's Syndrome is a rare complex genetic disorder that affects the nervous system.

*Material and methods.* In the Department of Rheumatology of the Institute of Mother and Child was admitted the patient V. with the following complaints: headache, unmotivated smiles, unproductive verbal contact, she does not understand simple instructions and questions, she is inattentive, she has not the sense of danger, she does not communicate with other children, lowered memory, underdeveloped speech, quiet sleep, extensions in the fingers IV-V of both hands are limited, swelling of the joints is absent, arthralgia – it is difficult to appreciate, fast tired, complete punches, low appetite.

*Results.* The child was clinically and paraclinically examined (laboratory and instrumental investigations). Consultation of the geneticist was performed – The child presents mental retardation, physical retardation, behavioral disorders, laughter. Mother gave birth at the age of 34 years. Phenotypic: cranio-facial dysmorphism, small eyes, narrow eyes, thick eyebrows, unmotivated laughter, mental retardation, symmetrical palpebral gaps, full-volume eyeball movements, she does not follow after hammering, symmetrical face, retained swallowing, palmar hypertrichosis. Diagnosis – Angelman syndrome. Severe mental retardation. Physical retardation. Behavioral disorders. Raynaud's syndrome.

*Conclusions.* Due to the fact that Angelman syndrome is a rare neuro-genetic disorder, early detection of these patients will improve the quality of their lives and their families.

### РЕЗЮМЕ

#### СИНДРОМ АНГЕЛЬМАНА: РАССМОТРЕНИЕ НА ОСНОВЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

**Ключевые слова:** ребёнок, синдром Ангельмана

Синдром Ангельмана – редкое комплексное генетическое расстройство, которое поражает нервную систему. *Материал и метод.* В отделение Ревматологии Института Матери и Ребёнка поступил больной В. со следующими жалобами: головные боли, немотивированная улыбка, непродуктивный словесный контакт, не понимает простые вопросы и инструкции, невнимательно, не имеет чувства опасности, не общается с другими детьми, низкая память, неупорядоченное мышление, неразвитая речь, спокойный сон, растягивающие движения IV-V пальцах обеих рук ограничены, опухание суставов отсутствует, артралгия, быстрая усталость, делает полный кулак, сниженный аппетит.

*Результаты.* Ребенок проходил клинический и параклинический осмотр (лабораторные и инструментальные исследования). Проводилась консультация генетика – Ребенок представляет умственную отсталость, физическую отсталость, поведенческие расстройства, смех. Возраст матери при рождении – 34 года. Фенотипически: кранио-фациальный дисморфизм, глаза маленькие, узкие, густые брови, немотивированный смех, умственная отсталость, движение глазного яблока в полном объеме, симметричное лицо, гипертрихоз ладони. Диагноз – Синдром Ангельмана. Тяжелая умственная отсталость. Физическая отсталость. Поведенческие расстройства. Синдром Рейно.

*Заключение.* Из-за того, что синдром Ангельмана является редким нейрогенетическим заболеванием, раннее выявление этих пациентов улучшит качество их жизни и их семей.

### REZUMAT

**Cuvinte-cheie:** copil, sindrom Angelman.

Sindromul Angelman este o afecțiune genetică complexă rară care afectează sistemul nervos. *Material și metode.* În secția Reumatologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului s-a internat pacienta V. cu simptomele: cefalee periodică, zâmbet nemotivat, contact verbal neproductiv, nu înțelege instrucțiuni și întrebări simple, neatentă, nu are simțul pe-

ricolului, nu comunică cu alți copii, memoria scăzută, gândirea dereglată, vorbirea nedezvoltată, mișcările de extensie în degetele IV-V ale ambelor mâini limitate, fatigabilitate, apetit scăzut. **Rezultate.** Copilul a fost examinat clinic și paraclinic (investigații de laborator și instrumentale). Consultul medicului neurogenetician denotă: copilul prezintă retard mental, retard fizic, tulburări de comportament, răs nemotivat. Vârsta mamei la nașterea copilului – 34 ani. Fenotipic: dismorfism cranio-facial, ochi mici, înguști, sprâncene groase, răs nemotivat, retard mental, fantele palpebrale simetrice, mișcările globilor oculari în volum deplin, după ciocănaș nu urmărește, fața simetrică, deglutiția păstrată, hipertrihoză palmară. Diagnostic – Sindromul Angelman. Retard mental sever. Retard fizic gradul I. Tulburări de comportament. Sindrom Raynaud. **Concluzii.** Dat fiind faptul că sindromul Angelman reprezintă o afecțiune neurogenetică rară, depistarea precoce a acestor pacienți va îmbunătăți calitatea vieții lor și a familiilor lor.

### Introducere.

Medicul englez Harry Angelman, în anul 1965, a descris 3 cazuri ale unor copii cu trăsături atât fizice, cât și comportamentale asemănătoare. După ce a vizitat muzeul Castelvecchio din Italia, unde a admirat un tablou intitulat "A boy with a puppet", a scris un articol numit Puppet Children în care a prezentat cele 3 cazuri. Mai târziu, aceste manifestări clinice au fost reunite sub denumirea de sindrom Angelman.

Sindromul Angelman este o afecțiune genetică complexă rară care afectează sistemul nervos (afecțiune neurogenetică) cu o incidență de 1:15000-1:20000 de nou-născuți.

**Aspecte genetice.** În sindromul Angelman este afectat cromozomul 15. Gena implicată este de origine maternă. În majoritatea cazurilor (60%) are loc deleția *de novo*, în 7% cazuri – disomia uniparentală paternă (ambii cromozomi 15 de origine paternă), în 2–5% cazuri – mutații în centrul de amprentare, în 10% cazuri – mutații ale genei UBE3A. Are loc pierderea contribuției materne din regiunea amprentată 15q11-q13 și este atribuit lipsei de expresie sau funcție a alelei materne UBE3A (*ubiquitin protein ligase E3A*). Rearanjamente cromozomiale care implică regiunea critică (translocație, inversie) se pot identifica la 1% din acești pacienți.

### Criteriile de diagnostic ale sindromului Angelman (conform Consensus Criteria, 2005)

Manifestări prezente la toți pacienții cu sindrom Angelman:

- întârziere în dezvoltarea psihomotorie severă;
- tulburări de mers și echilibru (ataxie), tremor al membrului;
- comportament specific cu zâmbet/răs frecvent, personalitate excitabilă, aparent veselă, hiperactivitate;
- absența limbajului (maxim 2-3 cuvinte).

Manifestări frecvent întâlnite în sindromul Angelman (80%):

- microcefalie (cap mic) – crize convulsive cu debut sub 3 ani;
- anomalii pe electroencefalogramă – model caracteristic.

Manifestări asociate sindromului Angelman (20-80%):

- occiput plat, scolioză;
- protruzia limbii, dificultăți de alimentare;
- prognatism;
- strabism;
- piele hipopigmentată;
- constipație.

Pacienții cu deleții au afectarea cea mai severă (microcefalie, crize convulsive, ataxie, hipotonie, retard mental im-

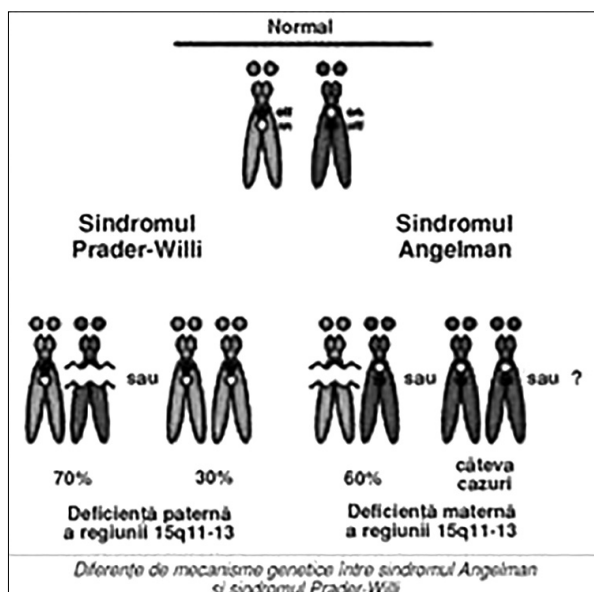


Fig. 1. Diferențe de mecanisme genetice între sindromul Angelman și sindromul Prader-Willi.



Fig. 2. Aspectul fenotipic al unui copil cu sindrom Angelman

portant), cei cu disomie uniparentală sau mutații în centrul de amprentare au o dezvoltare fizică mai bună, tulburări motorii mai puțin severe și o prevalență mai mică a crizelor convulsive. În cazul copiilor cu mutații în centrul de amprentare se determină prezența abilităților cognitive și de limbaj mai bune (un vocabular de ~ 50-60 de cuvinte, pot folosi propoziții simple). Pacienții cu mutații în gena UBE3A prezintă un grad de afectare intermediar.

În cazul delețiilor cromozomului 15 matern sau disomiei uniparentale, modificările genetice apar accidental în timpul formării gameților sau în etapa embrionară precoce. În cazul mutațiilor în gena UBE3A sau în regiuni ale AND-ului care controlează activarea acestei gene, modificările genetice pot fi moștenite.

**Semne clinice. La sugar.** Nou-născuții cu sindrom Angelman pot avea dificultăți în alimentarea la sân sau cu biberonul (dificultăți de supt, refluxul gastroesofagian), manifestă hipotonie musculară. Întârzie mersul și limbajul. Unii sugari au dispoziție afectivă fericită cu chicotit excesiv și crize paroxistice de râs, comportament hiperkinetic cu spectrul atenției scăzut. Până la vârsta de 12 luni, 50% dintre copii dezvoltă microcefalie. Pacienții au limba protruzionată, cu tendința de salivare excesivă. Prezintă strabism, mișcări cu reflexe osteotendinoase exagerate.

**La copilul mic (1-3 ani).** Crizele convulsive pot fi tonico-clonice, convulsii mioclonice, crize de absență, status epilepticus și status mioclonic major, precum și crize minore. Mersul este realizat între 2,5 și 6 ani, este sacadat, cu membrele superioare în flexie și pronație. 10% din copii nu merg niciodată. Afectarea limbajului este severă (limbajul receptiv este mai dezvoltat decât cel expresiv).

**Copiii de vârstă mai mare.** Comunică prin arătarea obiectelor sau gesticulând și folosind cartonașe de comunicare. Instalarea pubertății are loc în mod fiziologic. Fertilitatea este normală.

**Diagnosticul diferențial** se efectuează cu următoarele afecțiuni:

- suferința perinatală, encefalopatia idiopatică, paralizia cerebrală, sindromul Lennox-Gastaut sau sindromul West (caracteristici comune: retardul psihomotor și paraplegia spastică);
- Sindromul Rett (evoluție neurodegradantă și pierderea îndemânării);
- Sindromul Mowat-Wilson;
- Sindromul alfa-talasemie/retard mental X-linkat și sindromul Phelan-McDermid (trăsături comune: retard mental sever, absența limbajului și convulsii);
- Sindromul Prader-Willi (caracteristici comune: hipotonia, masa musculară redusă).

**Evoluție și prognostic.** Durata de viață este în limite normale, dar pacienții nu vor fi capabili să se întrețină singuri. Nu există tratament pentru sindromul Angelman. În cazul crizelor convulsive se administrează medicație anticonvulsivantă. Strabismul poate fi corectat chirurgical. Pentru managementul constipației se recomandă medicație laxativă. Se indică terapie comportamentală, terapie fizică, ocupațională și logopedia. La necesitate se indică

tratament ortopedic, utilizarea ortezelor. Școlarizarea trebuie să fie particularizată și flexibilă.

### Material și metode.

Fetiță, 11 ani, din mediu rural prezentată pentru diagnostic și tratament în secția Reumatologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului cu suspiciune la Artrită reactivă. La internare pacienta prezenta simptomele: cefalee periodică, zămbet nemotivat, contact verbal neproductiv, nu înțelege instrucțiuni și întrebări simple, neatentă, nu are simțul pericolului, nu comunică cu alți copii, memoria scăzută, gândirea dereglată, vorbirea nedevelopată, mișcările de extensie în degetele IV-V ale ambelor mâini limitate, fatigabilitate, apetit scăzut. **Istoricul bolii.** Din spusele mamei, timp de 1 an a observat limitarea mișcărilor de extensie în degetele IV-V ale ambelor mâini. Din XI-2010 se află în evidența medicului psihiatru cu Retard psihomotor. În V-2011 este primar internată în IMSP IP Bălți cu Tulburare organică de personalitate în urma disfuncției cerebrale cu reținere în dezvoltarea psihică, Retard verbal gradul I-II, Sindrom hiperdinamic. În IV-2015 – Fractură închisă a corpului sternului. În XI-2016 se internează a II-a oară în IMSP IP Bălți cu Retard mental sever pe fond rezidual organic, Sindrom cerebroastenic pronunțat. În VI-2017 a fost internată ultima dată în IMSP IP Bălți cu Retard mental sever pe fond organic, Sindrom cerebroastenic.

Anamneza familială: fratele mai mare a fetei are patologie neurologică și reumatologică (mama nu cunoaște diagnosticul), mama este cu patologie cardiacă.

**Istoricul vieții bolnavei.** Evoluția sarcinii la mamă: mama suferă de Cardiopatie dismetabolică, la 4 luni de sarcină mama s-a aflat în staționar, la 7 luni de sarcină – risc de pierdere a sarcinii. Sarcina IV, Nașterea III, la termenul de 38-39 săptămâni, cu masa 3300 g, talia 50 cm, circulară de cordon ombilical în jurul gâtului o dată, strâns, copilul s-a născut cu anemie.

Dezvoltarea fizică – Retard motor (a stat greu pe șezute, a mers la 1,2 ani). Dezvoltarea psihică – Retard psihoverbal (la 4 ani nu vorbea).

### Rezultate.

Copilul a fost examinat complex (teste biochimice de degradare musculară, reactanții de fază acută a inflamației, biomarkerii maladiilor de sistem, radiografia palmară). Starea generală grav-medie. Conștiința clară. Atitudinea neadecvată, dispoziția bună. Reflexele osteotendinoase sunt scăzute. Sindromul meningeal negativ. Dezvoltare fizică întârziată. Masa 29 kg (P=10-25%), talia 142 cm (P=25-50%), Indicele ponderal=0,85 (malnutriție gradul I), Indicele statural=0,97 (în limite normale), IMC=14,5 (P=5). Conștiința astenică. Tegumentele palide, uscate, țesutul adipos subcutanat slab dezvoltat. Mucoasele roze, umede, curate. Sistemul limfatic – ganglionii limfatici submandibulari 0,8 cm, mobili, indolori. Forma craniului obișnuită. Cutia toracică cilindrică. Extremitățile: mâinile reci, cianotice, umede – sindrom Raynaud. Coloana vertebrală – dereglări de ținută. Sistemul muscular – mialgii greu de apreciat. Statica

și mișcarea obișnuită, repede obosește. Organele senzitive: Ochii – conjunctiva roză. Auzul intact. Nasul – respirație liberă. Sistemul respirator: frecvența respirației – 20 respirații/min. Tuse nu prezintă. Pulmonii – auscultativ respirație aspră, raluri nu se auscultă. Sistemul cardiovascular: frecvența contracțiilor cardiace – 80 bătăi/min. Șocul apexian amplasat în spațiul V intercostal stâng pe linia medioclaviculară. Tensiunea arterială 90/55 mmHg la ambele mâini. Limitele cordului nu sunt deplasate. Zgomotele cardiace ritmice, sonore. Sistemul digestiv: vestibulul faringian imposibil de examinat din cauza necompliancei. Limba saburală. Abdomenul moale, indolor, ficatul +0,5 cm de la rebordul costal drept, elastic, indolor, splina nu se palpează. Scaunul o dată în 3 zile. Sistemul renourinar: micțiunile libere. Sm Pasternatchi negativ bilateral.

#### Date paraclinice.

*Examenul biochimic al sângelui* – fără modificări patologice. *Radiografia mâinii în două incidențe în regim digital:* Indicele radiocarpal=0,54. Eroziuni osoase și spații articulare îngustate nu se determină. Indicele osteoporotic=0,43. Se atestă o ușoară flexie în articulațiile interfalangiene proximale IV, V bilateral.

*Radiografia plantei în două incidențe în regim digital:* Structura osoasă osteopenică. Eroziuni sau pensări ale suprafețelor articulare nu se atestă. Ușoară tumefiere periarticulară la nivelul art. metatarsofalangiene I pe stânga. *Ultrasonografia abdominală și a tractului urinar* – fără modificări patologice. *Ultrasonografia cardiacă M-mode și bidimensională în timp real:* Cavitățile cordului nu sunt dilatate. Funcția de pompă a miocardului ventriculului stâng în limitele normei. Frația de ejeție a ventriculului stâng 71%. Frația de scurtare a ventriculului stâng 39%. Cordaj fals în cavitatea ventriculului stâng. Valva mitrală ușor indurată. Prolaps valvular mitral gradul I (4 mm). Insuficiența valvei tricuspide gradul I. Presiunea în artera pulmonară 25 mmHg.

*Consultația medicului neurolog:* Diagnosticul – Sindromul Angelman, Retard mental sever, Retard fizic.

Examenul clinic, anamneza bolii, studiul paraclinic a înfirmat o maladie reumatică. A fost suspectată o maladie neuromusculară genetică. Consultul medicului neurogenetician denotă: retard mental, retard fizic, tulburări de comportament, răs nemotivat. Fenotipic: dismorfism cranio-facial, ochi mici, înguști, sprâncene groase, răs nemotivat, retard mental, fantele palpebrale simetrice, mișcările globilor oculari în volum deplin, după ciocănaș nu urmărește, fața simetrică, deglutiția păstrată, hipertrihoză palmară. Suspectat: Sindromul Angelman, retard mental sever, retard fizic gradul I, tulburări de comportament,

tulburare de dezvoltare a vorbirii și limbajului, sindrom Raynaud, dereglarea mineralizării osoase. S-a recomandat studiul genetic planificat.

#### Discuții.

Cazul clinic descris mai sus s-ar putea include în sindromul Angelman prin prezența criteriilor de diagnostic: debut pediatric; întârziere în dezvoltarea psiho-motorie severă; comportament specific cu zâmbet/răs frecvent, personalitate excitabilă, aparent veselă, hiperactivitate; tulburare de vorbire și limbaj; scolioză; constipație.

#### Concluzie.

La un copil cu retard psihomotor, verbal, fizic în prezența artralgiilor se recomandă consultul medicului genetician pentru diagnosticul diferențial cu o patologie neuromusculară ereditară.

#### Bibliografie

1. Buiting K. Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.*, 2010, 154C(3), pp. 365-76. doi: 10.1002/ajmg.c.30273. Review.
2. Gentile J. K., Tan W. H., Horowitz L. T., Bacino C. A., Skinner S. A., Barbieri-Welge R., Bauer-Carlin A., Beaudet A. L., Bichell T. J., Lee H. S., Sahoo T., Waisbren S. E., Bird L. M., Peters S. U. A neurodevelopmental survey of Angelman syndrome with genotype-phenotype correlations. *J Dev Behav Pediatr.*, 2010, 31(7), pp. 592-601. doi: 10.1097/DBP.0b013e3181ee408e.
3. Tan W. H., Bacino C. A., Skinner S. A., Anselm I., Barbieri-Welge R., Bauer-Carlin A., Beaudet A. L., Bichell T. J., Gentile J. K., Glaze D. G., Horowitz L. T., Kothare S. V., Lee H. S., Nespeca M. P., Peters S. U., Sahoo T., Sarco D., Waisbren S. E., Bird L. M. Angelman syndrome: mutations influence features in early childhood. *Am J Med Genet A.*, 2011, 155A(1), pp. 81-90. doi: 10.1002/ajmg.a.33775.
4. Williams C. A. The behavioral phenotype of the Angelman syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.*, 2010, 154C(4), pp. 432-7. doi: 10.1002/ajmg.c.30278. Review.
5. Dagli A., Buiting K., Williams C. A. Molecular and clinical aspects of Angelman syndrome. *Mol Syndromol.*, 2012, 2(3-5), pp. 100-112.
6. Williams C. A. The behavioral phenotype of the Angelman syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.*, 2012, 154C(4), pp. 432-7.
7. Williams C. A., Driscoll D. J., Dagli A. I. Clinical and genetic aspects of Angelman syndrome. *Genet Med.*, 2010, 12(7), pp. 385-95.