

Angelman Sendromuna Bakış; Non-Mendelian Kalıtıma Örnek

A SHORT REVIEW OF ANGELMAN SYNDROME;
A SAMPLE TO NON-MENDELIAN INHERITANCE

Elçin BORA, Ayfer ÜLGENALP, Özlem GİRAY

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Genetik Bilim Dalı (DEGETAM)

ÖZET

Son 10 yılda alışıldığımız Mendel kalıtımı ile izah edilemeyen pek çok genetik fenomen için bilgi birikimi olmuştur. Angelman sendromu bu gruba örnektir. Sadece delesyon tipi mutasyon ile kalıtıldığı düşünülürken, bugün bu sendromun etyolojisi altında pek çok farklı mekanizmanın rol oynadığı düşünülmüş ve bir kısmı gösterilebilmiştir. Bu yazı ile, Angelman sendromu ışığında uniparental dizomi ve genomik damgalanma mekanizmalarını tartışmayı amaçladık.

Anahtar sözcükler: Angelman sendromu, uniparental dizomi, genomik damgalanma

SUMMARY

During the last ten years, a lot of evidence has accumulated, suggesting that many kinds of genetic phenomena are not explained by traditional Mendelian concepts. Angelman syndrome is an example to this group. Once it was thought to be inherited as a result of deletion type mutation, today it is thought that several mechanisms play a role in its etiology and only some of them are presented. The purpose of this paper is to bring an attention to the genetic phenomena of uniparental disomy, and genomic imprinting using Angelman syndrome(AS).

Key words: Angelman syndrome(AS), uniparental disomy, genomic imprinting

Elçin BORA

Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Genetik BD (DEGETAM)
İnciraltı/İZMİR
Tel: 232 412 36 68
e-mail: elcinbora@yahoo.com

Angelman sendromu, ilk kez 1965 yılında Harry Angelman tarafından 3 hastasında tariflendi (1). Bu hastalarda belirgin öğrenme bozukluğu, ataksi, silkinme hareketi, konuşamama ve kolay provoke edilen gülme atakları, dismorfik yüz bulguları, epilepsi ve tipik EEG bulguları vardı (1). İlk yıllarda "happy puppet" olarak bildirilen vakalar sonraları literatürde Angelman sendromu olarak kabul edilmiştir (2-7).

Bu sendromda genetik geçişi ilk kez 1987 yılında Magenis ve ark (5), 2 hastada 15q11-13'de mikrodelsiyon olduğunu bularak göstermişlerdir. Ayrıca bu gen bölgesinde farklı mekanizmaların da etkin olabileceğini ilk kez söylemişlerdir. Gerçek insidans bilinmese de 1/10 000-1/30 000 arasında olduğu düşünülür (6) (MIM 105830).

KLİNİK

Yeni doğanlarda normal fenotip vardır ve gelişme geriliği altıncı ayda ortaya çıkmaya başlar. Kliniğin belirginleşmesi genellikle 1 yaşından önce olmaz. Tamamı sık 3-7 yaşta karakteristik bulgu ve davranışlarla konur. Bu çocukların metabolik, hematolojik ve biyokimyasal laboratuvar analizleri normaldir. Kranial manyetik rezonans görüntüleme ve tomografi'de bazen hafif kortikal atrofi veya dismyelinizasyon görülse de beyin yapısal olarak normaldir (7).

1995 yılına kadar çıkan çeşitli yayınlardan sonra, Angelman sendromu vakfı tarafından aynı yıl hastalığın tanı kriterleri oluşturulmuştur (8). Bu kriterlere göre tanısal yaklaşım yapıldığında;

Hastaların %100'ünde görülenler (8);

- Ciddi gelişme gecikmesi
- Konuşma bozukluğu (az veya hiç kelime kullanamama, reseptif ve sözsüz iletişim yetenekleri daha gelişmiş)
- Hareket ve denge bozuklukları (ataksi, ekstremiteelerde tremor tarzı hareketler)
- Davranışsal değişiklikler: sık gülme atağı, güleç yüz, hızlı kişilik değişimi, genelde ellerde "flapping", hiperaktif davranış, kısa dikkat,

%80'den fazla görülenler (8);

- Mikrosefali (genelde 2 yaş civarı)
- Nöbetler (genelde 3 yaş altı)
- EEG'de karakteristik bulgular

%20-80 Arası Görülenler (8);

- Düz oksiput
- Dışa sarkık dil
- İmme ve yutma problemleri
- Bebeklikte beslenme problemleri
- Prognatizm
- Geniş ağız, yayılmış dişler
- Salya akması
- Aşırı çiğneme davranışı
- Şaşılık (hipopigmentasyonu olanda daha sık)
- Hipopigmente deri, açık saç ve göz rengi (sadece delasyonlularda görülür)
- Alt ekstremitele artmış derin tendon refleksleri
- Kollarda fleksiyon
- Isıya aşırı hassasiyet
- Uyku bozukluğu

Angelman sendromunda kriterlerden de anlaşılacağı gibi klinik olarak karakteristik bulguları fazla olsa da her olgu farklı bulgulara sahip olabilir. Bazı olgularda dismorfik bulgular tam olarak bulunurken, bazılarında sadece minimal ataksi olabilir. Tam genellikle tipik davranış özellikleri ile konur. Davranış bozuklukları genetik tiplerine bağlı olmadan tüm olgularda vardır (9). Çok çabuk uyarılabilen kontrolsüz gülme atakları bu sendroma özgüdür. Yürümeye genellikle 2 ½-6 yaş arası başlarlar, hiper motorik aktivitede, robot gibi, sallantılı, eller fleksiyonda, dik postürde yürürler. Vakaların yaklaşık %10'u yürüyemez. Dikkat zamanları

oldukça kısalmıştır, hiperaktiflerdir (7,10). Uykuları azdır ve anormal uyku döngüleri vardır. Konuşma ise farklı derecelerde olsa da mutlaka sınırlıdır. Sadece basit emirleri anlayabilirler, iletişim güçlüğü nedeniyle büyüdükçe agresif olabilirler. Tehlikeyi ayırt edemedikleri için daima gözetim altında tutulmalıdırlar (9). Puberteye zamanında girerler ve doğurganlıkları vardır (10).

NÖROLOJİK BULGULAR

Ağır mental retardasyon, motor hareketlerde gecikme [12. ayda desteksiz oturur, 18-24 ayda emekler, 4 yaşında yürür (2% -6 yıl arası)] vardır. Yürümeye yavaş, sert adımlarla, ataksik, kollar yukarıda, bilek ve dirsek fleksiyonda olur. Yürürken ve heyecanlandığında ellerde "flapping" görülebilir. Kas tonusu anormal (trunkal hipotoni ve ekstremiteelerde hipertoniye) ve refleksler canlıdır.

Özellikle yaş ilerledikçe artan skolyoz %10 gözlenir.

Kortikal miyoklonusa bağlı parmaklarda tremor ve sarımsı hareket vardır. Bu olay streste ve erişkinde daha fazla görülür (9).

Epilepsi %80 görülür, 1-5 yaşta başlar, bebeklikte febril konvülsiyon gözlenebilir.

Çocuklukta farklı nöbetler: tonik-klonik konvülsiyon, atipik absans, kompleks parsiyal, miyoklonik, atonik ve tonik kasılmadan status epileptikusa kadar değişken olabilir.

EEG Bulguları:

1. 4-6c/s aktivite 200µV fazla olabilen devamlı ritmik dalgalar
2. Uzamış ritmik (trifazik) 2-3 c/s aktivite 200-500 µV amplitüdünde, frontalde maksimum, karışık, keskin veya sivri dalgalar şeklinde olabilir.
3. Sivri dalgalar 3-4 c/s komponentlerle karışır, genelde 200 µV'tan fazla, posteriora ve göz hareketleriyle ortaya çıkar.

EEG bulguları AS'a spesifik ve önemli bir tanı yöntemidir. Ancak bu 3 komponent hastada aynı EEG'de her zaman görülmez ve aynı hastada farklı zamanlarda görülebilir (11).

GENETİĞİ

Genetik 5 farklı mekanizması olduğu kabul edilir. Angelman sendromundaki ana bulguların nedeni anneden geçen Ubiquitin-protein ligaz E3A (UBE3A) allelindeki yetersiz sunum veya fonksiyondur (12).

I. Grup; %70-75 oranında 15q11-13'de interstisyel delesyon vardır (Resim 1). Çoğu benzer uzunlukta (3-5Mb) olup ortak kırılma noktasına sahiptir. Delesyonların çoğu de novo ve maternaldir. Delete bölgedeki genler kromozomun anne veya babadan gelme durumuna göre, sırasıyla aktif veya inaktif olur (13). Bu ebeveyne özgü gen aktivasyonuna GENOMİK DAMGALANMA (GENETIC IMPRINTING) denir. Damgalanmış genler fonksiyon olarak hemizigottur.



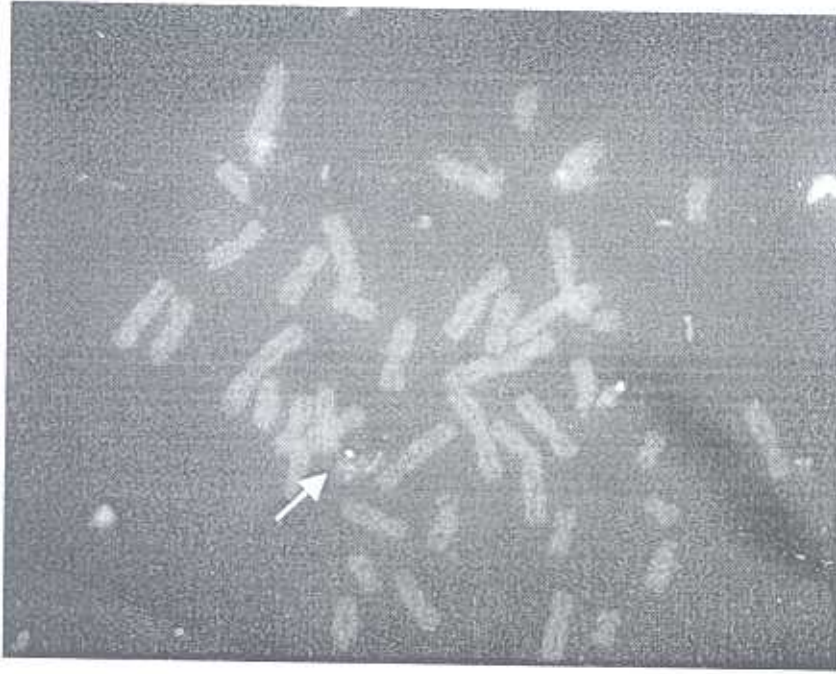
Resim 1. GTG bantlama ile yapılan karyotip çalışmasında 15q11-13 bölgesindeki delesyon.

Sık olan delesyon Floresan İn situ Hibridizasyon (FISH) ve "Small Nükleer Ribonükleo Protein N" promotörünün (SNRPN) metilasyon analizi ile saptanır (Resim 2). Annede delesyon varsa babadaki metile olmamış yapı saptanabilir. SNRPN lokusundaki CpG adaları (Guanin ve Sitozin bazından zengin bölgeler) aşırı derecede metile olurken, babadan geçen metile olmaz ve bu test % 80 tanı koydurur (9).

II. Grup; %2-3 uniparental dizomi (UPD) vardır. Çocuktaki her iki 15. kromozom babadan gelir. Sporadikdir, delesyon veya mutasyon yoktur. Anneden UBE3A kopyası kalıtsal olarak geçemez. Babadan gelen kromozomlarda beyinde inaktive olan UBE3A geni vardır. Hata post zigotik veya mayotik ayrılmama (non-disjunction) sonucudur. Genel popülasyona göre UPD'lilerde parental yaş yüksektir (14).

III. Grup; %3-5 oranında görülür. Burada anne ve babadan kalıtım vardır ancak kromozom 15'de anormal metilasyon oluşmuştur. Bu durum damgalanmış genlerin defekümü gösterir. Embriyogenezis boyunca büyüme ve gelişmeyi regüle eden damgalanma (imprinting); normal bir işlemdir ve bu işlem sırasında genellikle babadan gelen kromozomlar plasenta gelişiminde, anneden gelenler ise embriyo gelişiminde rol oynar (15,16). Bu tinge, 15q11-13'de kromatin yapısı, DNA metilasyonu ve gen ekspresyonunu, cis tarzi hareket eden elementlerle düzenleyen bir damgalanma (imprinting) bölgesi (IC) tarif etmiştir (17) (Şekil 1). IC, UBE3A'nın aktivitesini uzaktan düzenler ve merkezinde küçük delesyonlar vardır. Genellikle spontan olmasına rağmen bu delesyon ailede birden fazla kişide de olabilir. Atıpkı klinik bulguları olan bazı hastalarda IC bozukluğu düşünülmelidir. Bu grupta genelde hipotoni, obezite görülür (17).

IV. Grup; %5-7 oranında görülür. Ubiquitin protein ligazı kodlayan gende mutasyon vardır. UBE3A; 16 exonludur ve kodlama yeri 8-16 exonlar arasındadır. Özellikle nokta mutasyonu sık görülür. 16. exonda yüksek korunmuş HECT bölgesi taşır (bu bölge birçok mutasyonun olduğu yerdir) (18,19).



Resim 2. 15q11-13 bölgesindeki delesyonun Flöresan İn situ Hibridizasyon (FISH) ile görüntüsü

Normal metilasyonlu sporadik hastaların %20 ve hasta ailelerin %75'inde mutasyon saptanabilir. UBE3A geni beyinde damgalanır ve beyinde proteinlerin ubiquitinlenmesini yapan Ubiquitin protein ligazı kodlar (UBE3A kompleks bir protein degregasyon sisteminin enzimatik bir parçasıdır). Özellikle hipokampusta ve serebellumun purkinje hücrelerinde sunulur ve dokuya spesifik damgalanmaz. Yani beyinde sadece anneden gelen allelde ekspresye olur, babadan gelen UBE3A inaktif olup, diğer dokularda ise biallelik (hem anneden, hem de babadan gelen allel aktif) ekspresyonu vardır. Maternal UBE3A alleli eksik farelerde, motor yeteneklerde ve öğrenmede bozukluk, EEG'de anormallik saptanmıştır.

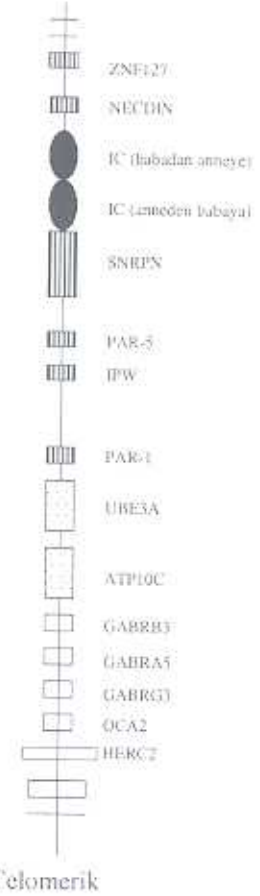
V. Grup; Bu grupta klinik bulgu vardır ancak sitogenetik veya moleküler olarak 15q11-13'de herhangi bir bozukluk saptanamaz. Bu gruba, UBE3A'nın düzenleyici bölgelerinde bilinen yöntemlerle saptanamayan mutasyonların neden olabileceği düşünülür (9).

FENOTİP-GENOTİP KORELASYONU

Fenotip olarak, I. Grup (delesyonlular) en fazla etkilenenlerdir. Nedeni buradaki genlerin delesyon sonucunda haplo yetmezlikleridir.

Delesyonlu AS'de ağır epilepsi nedeni, GABA reseptör geninin bir kopyasının delesyon nedeniyle bulunmamasıdır (20). Tip II okulokutanöz albinizmden sorumlu P gen lokusu da burada bulunur. P geni, tirozin taşıyıcı geni olup deri, saç ve iriste pigment gelişiminde gereklidir. AS de-

Sentromerik



Şekil 1. Krömozom 15q11-13'de yer alan 4Mb(megabaz)'lık Angelman gen bölgesi. Anneden veya babadan gelen genlerle uyumlu çalışan birbirine yakın iki IC(Imprinting Center) görülmektedir. Sentromerik bölgeye yakın ve damgalanmadan sorumlu bu merkezleri kapsayan delesyonlar AS'na neden olur.

lesyonlu ve hipopigmentasyonlu hastalarda sıklıkla P geninde de mutasyon vardır.

UPID'de; kasılma, mikrosefali, hipopigmentasyon az görülür. Büyüme parametreleri iyidir (normalin %50'si civarında). Davranış özellikleri ise AG için tipiktir.

Genomik damgalama defekti olanlarda; mikrosefali, hipopigmentasyon, nöbet daha az görülürken; büyüme, motor hareketler, iletişim iyidir. Ancak bu grupta obesite daha fazla görülür.

UBE3A mutasyonlularda; daha çok nöbet ve mikrosefali olurken, hipopigmentasyon yoktur, delesyon grubuna göre iyi motor gelişim ve iletişim görülür. Bu grup yaşlandıkça en obez olan gruptur (9).

TANI

Kliniğinden Angelman sendromu düşünüldüğünde ilk olarak metilasyon analizi yapılır. Bu test %80 tanı koydurur. Anormal bulunur ise FISH tekniği ile 15q11-13 bölgesinde delesyon aranır. Ancak olgu 5 yaşından büyük ve bulgulara hipopigmentasyon eşlik ediyorsa metilasyon analizi yapmadan direkt FISH yapılabilir. Eğer delesyon saptanamaz ise DNA polimorfizim analizleri ile Uniparental dizomi araştırılır. Bulunamazsa damgalanma defekti olabileceği için mutlaka IC mutasyonu taranmalıdır.

Metilasyon analizi sonucunda herhangi bir ipucu elde edilemez ancak klinik tanıyı destekliyorsa mutlaka UBE3A mutasyonu aranmalıdır. Olguda hiçbir delesyon saptanamasa bile klinik destekliyorsa Grup V olabileceği akıldan çıkmamalıdır.

AYIRICI TANI

Ayırıcı tanıda Rett sendromu, serebral palsy, mitokondrial sendromlar gibi hastalıklar düşünülmelidir. Rett sendromunda kolay provoke edilen gülme yoktur, ayrıca bu grup gitikçe ellerini kullanamaz. Serebral palsy'de de titreme, sallantı tarzı hareketler olabilir bu sendromdan ayrılmalıdır. Lennox-Gastaut sendromu, Mitokondrial bozukluklar, Alfa talasemi mental retardasyon sendromu, kromozom 2'deki ZFXIB geninde nokta mutasyon veya delesyonu gibi hastalıklardan ayrılmalıdır.

TEKRARLAMA RİSKİ VE GENETİK DANIŞMA

AS'na büyük delesyonlar (%70), uniparental dizomi (%2), gen içi mutasyonlar (%20), damgalanma (imprinting) mutasyonları (%5'ten az) ve dengeli

translokasyonlar (%0,1 den az) neden olabilir. Yaklaşık %11 kadarının ise genetik mekanizması ve 15q11.2-q13 bölgesi ile ilişkisi saptanamamıştır.

AS'lu hastaların %80'i tanı alır ve bu durum hastalığın tekrarlama riskinin hesaplanmasına katkıda bulunur.

De novo mutasyonlarla meydana gelen büyük delesyonlar veya paternal uniparental dizomide tekrarlama riski çok düşüktür (%1'den az). Kromozom 15'in yapısal bozukluğu olan durumlarda (örn. kromozomal translokasyonlar) tekrarlama riski her zaman yüksektir ve genetik danışma kromozom anomalisinin durumuna göre düşünülmelidir. Bunların prenatal tanısı sitogenetik veya moleküler testlerle mümkündür.

IC mutasyonu veya UBE3A mutasyonu, anneden kalıtıldığı zaman %50, spontan mutasyon ise düşük (%1'den az) tekrarlama riski gösterir. Mutasyonlar ancak moleküler genetik testlerle karakterize edildiğinde prenatal tanısı mümkündür.

Yukarıda açıklanandan farklı etyolojilerdeki tekrarlama risklerinin hesaplanması çok zordur. Bu tür danışmalarda risk %50'ye kadar çıkabileceğinden çok dikkatli olmak gerekir (AS'na sebep olan ve bulunamayan mutasyonun anneden geldiği varsayılarak).

Rutin prenatal tanı testlerinden olan sitogenetik analiz yeterli olmayacağı için FISH çalışması yapılır. Bu sendromda Fetal ultrasonografi, amniyotik sıvı hacmi alfa-feto-protein seviyeleri normaldir. AS'nun tekrarlama riskinin değerlendirilmesi karmaşıklık gösterdiğinden genetik danışmanlığın verilmesi zorunludur (14,21,22).

TEDAVİ

En çok davranış problemleri üzerinde durulur. Ayrıca bu sendromda görülen epilepsinin tedavisi oldukça zordur. Eğitim programlarına katılımları sağlanmalıdır. Konuşma tedavisi özellikle sözsüz iletişimde geliştirilmesi önemlidir. Uyku problemleri için melatonin yararlıdır. Tedavi görülen fiziksel ve nörolojik problemlerin yok edilmesine yöneliktir.

KAYNAKLAR

1. Angelman H. "Puppet" children: A report on three cases. *Dev Med Child Neurol* 1965;7:681-688.
2. Bower BD, Jeavons PM. The "happy puppet" syndrome. *Arch Dis Child* 1967;42:298-302.
3. Berg JM, Pakula Z. Angelman's ("happy puppet") syndrome. *Am J Dis Child* 1972;123:72-74.
4. Berggreen S. [The "Happy Puppet" syndrome]. *Ugeskr Laeger* 1972;134:1174.
5. Magenis RE, Brown MG, Lacy DA et al. Is Angelman syndrome an alternate result of del(15)(q11q13)? *Am J MED Genet* 1987;28:829-838.
6. Steffenburg S, Gillberg CL, Steffenburg U et al. Autism in Angelman syndrome: a population-based study. *Pediatr Neurol* 1996;14:131-136.
7. Zori RT, Hendrickson J, Woolven S et al. Angelman syndrome: clinical profile. *J Child Neurol* 1992;7:270-280.
8. Williams CA, Angelman H, Clayton-Smith J et al. Angelman syndrome: consensus for diagnostic criteria. Angelman Syndrome Foundation. *Am J Med Genet* 1995;56:237-238.
9. Clayton-Smith J, Laan L. Angelman syndrome: a review of the clinical and genetic aspects. *J Med Genet* 2003;40:87-95.
10. Williams CA, Zori RT, Hendrickson J et al. Angelman syndrome. *Curr Probl Pediatr* 1995;25:216-231.
11. Laan L, Renier WO, Arts WF et al. Evaluation of epilepsy and EEG findings in Angelman syndrome. *Epilepsia* 1997;38:195-199.
12. Jang Y, Lev-Lehman E, Bressler J et al. Genetics of Angelman syndrome. *Am J Hum Genet* 1999;65:1-6.
13. Knoll JH, Nicholls RD, Magenis RE et al. Angelman and Prader-Willi syndromes share a common chromosome 15 deletion but differ in parental origin of the deletion. *Am J Med Genet* 1989;32:285-290.
14. Robinson WP, Lotda-Sanchez I, Malcolm S et al. Increased parental ages and uniparental disomy 15: a paternal age effect? *Eur J Hum Genet* 1993;1:280-286.
15. Stalker HJ, Williams CA. Genetic counselling in Angelman syndrome: the challenge of multiple causes. *Am J Med Genet* 1998;77:54-59.
16. Khan NL, Wood NW. Prader-Willi and Angelman syndromes: update on genetic mechanisms and diagnostic complexities. *Current Opin Neurol* 1999;12:149-154.
17. Buiting K, Saitoh S, Gross S et al. Inherited microdeletions in the Angelman and Prader-Willi syndromes define an imprinting centre on human chromosome 15. *Nat Genet* 1995;9:395-400.
18. Kishino T, Lalonde M, Wagstaff J. UBE3A/156-AP mutations cause Angelman syndrome. *Nat Genet* 1997;15:70-73.
19. Matsuura T, Sutcliffe JS, Fang P et al. De novo truncating mutations in E6-AP ubiquitin-protein ligase gene (UBE3A) in Angelman syndrome. *Nat Genet* 1997;15:74-77.
20. Mnassian BA, Deleroy TM, Olsen RW et al. Angelman syndrome: correlations between epilepsy phenotypes and genotypes. *Ann Neurol* 1998;43:485-493.
21. Burger J, Buiting K, Dittrich B et al. Different mechanisms and recurrence risks of imprinting defects in Angelman syndrome. *Am J Med Genet* 1997;61:88-93.
22. Buiting K, Dittrich B, Gross S et al. Sporadic imprinting defects in Prader-Willi and Angelman syndrome: implications for imprint-switch models; genetic counselling and prenatal diagnosis. *Am J Med Genet* 1998;63:170-180.