

Angelmani ja Praderi-Willi sündroom – lühikälvade ja kliinilise fenotüübi iseärasused Eestis

Eve Õiglane-Šlik¹, Külli Muug¹, Kaidi Lunge², Aita Napa¹, Tiina Talvik¹, Katrin Õunap^{1,3} –

¹TÜ lastekliinik, ²Tallinna Lastehaigla, ³TÜ Kliinikumi ühendlabor

Angelmani sündroom, Praderi-Willi sündroom, sündroomispetsiifilised kliinilised iseärasused

Angelmani sündroom (AS) ja Praderi-Willi sündroom (PWS) on harva esinevad geneetilised haigused – õed-sündroomid –, mille tekkepõhjuseks on muutused 15. kromosoomi regioonis 15q11-13. ASi ja PWSi kujunemise aluseks on genoomi verimine ehk nähtus, kus geeni(de) avaldumine sõltub geeni(de) ema- või isapoolsest pärinemisest. Kliiniliselt on sündroomid väga erinevad, ASile on iseloomulik raske vaimse arengu mahajäämus ning PWSile rasvtõve kujunemine esimestel eluaastatel. Mõlema sündroomi varajane diagnoosimine võimaldab õigel ajal rakendada asjakohast ravi patsientide hilisema elukvaliteedi parandamiseks. Tänapäeval on mõlema sündroomi esialgseks ja kiireks diagnoosimiseks kasutusel PWSi verimiskeskuse DNA metülatsioonispetsiifiline PCR (ehk lihtsalt DNA metülatsioonitest).

Sündroomidest

Angelmani sündroom ja Praderi-Willi sündroom on tänapäeval geneetikas tuntud kui õed-sündroomid, sest mõlema sündroomi tekkepõhjuseks on muutused 15. kromosoomi pika ära regioonis 15q11-13. 1980. aastate alguses leiti, et PWS on põhjustatud väikesest interstiitsiaalsest deletsioonist (1), veidi hiljem selgus, et ka ASi korral on patsientide kromosoomianalüüsil võimalik avastada samasugune deletsioon (2). Alles restriksioonianalüüsi kasutuselevõtt võimaldas eristada kahte deletsiooni: ASi põhjustav deletsioon asus alati emalt päritud ja PWSi deletsioon isalt päritud 15. kromosoomis (3). AS ja PWS esindavad seega geneetilisi haigusi/sündroomi, mille tekke aluseks on genoomi verimine (*imprinting*) ehk nähtus, kus geeni(de) avaldumine (ekspressiivsus) sõltub geeni(de) ema- või isapoolsest pärinemisest (4). Molekulaar-geneetilisi mehhanisme, mis põhjustavad ASi ja PWSi, on mitu: 15q11-13 piirkonna deletsioon, uniparentaalne disoomia (UPD15) (mõlemad 15. kromosoomid ühelt vanemalt) (4), defektne verimine (5) ning ASi puhul ka mutatsioonid UBE3A (*ubiquitin protein ligase E3A*) geenis (6). Oluline on välja selgitada sündroomi tekkepõhjus, sest genoomi defektse verimise aluseks olevad

verimiskeskuse mutatsioonid, samuti ASi korral UBE3A geeni mutatsioonid suurendavad sündroomide kordusriski perekonnas 50%ni.

ASi kirjeldas esimest korda inglise pediaater Harry Angelman 1965. aastal, võttes kokku kolme sarnase patsiendi kliinilise leiu ja uuringute tulemused (7). Kolme patsiendi iseloomustasid sügav vaimupuue, sarnased näojooned, kõne puudumine, spontaansed naeruhood, (hüüpik)nukulikud liigutused, krambid ja EEG-leiu iseärasused. PWSi esmakirjeldus pärineb John Langdon Downilt, kes 1864. aastal avaldas ühe oma patsiendi põhjaliku kirjelduse ning nimetas haigust, mille all patsient kannatas, "*polysarca*'ks" (8). Haigus „avastati” uuesti 1956. aastal, kui Zürichi arstid Andrea Prader, Alexis Labhart ja Heinrich Willi kirjeldasid üheksat ülekaalulist lühikesekasvulist krüptorhismi ja oligofreeniaga patsienti, kes kõik olid olnud varases lapsepõlves hüpotoonilise lihaskonnaga (9). ASi diagnostilised kriteeriumid, mis põhinevad konsensusel, avaldati 1995. a ja on esitatud tabelis 1 (10, 11). PWSi diagnostilised kriteeriumid publitseeriti 1993. a ja on esitatud tabelis 2 (12). Mõlema sündroomi geneetilist diagnostikat on oluliselt lihtsustanud DNA metülatsioonispetsiifilise PCR meetodika juurutamine (13). DNA metülatsioonitest

Tabel 1. ASi kliinilised tunnused (Williams jt, 2006)

Kindlad (100%)	Sagedased (>80%)	Abistavad (20–80%)
Väljendunud psühhomotoorse arengu peetus	Aeglane ja düsproportsionaalne pea-ümberrõõdu kasv, mikrotsefaalia kujunemine 2. eluaastaks	Lame kukal Horisontaalne kuklavagu Esiletungiv keel
Motoorika- ja/või tasakaaluhäire, tavaliselt kõnnaku ataksia, jäsemete tremor	Krambid, algus enne 3. eluaastat	Keele väljasirutamine; imemis-neelamishäired Toitmisprobleemid ja/või kehatüve hüpotoonia imikueas Prognaatia
Iseloomulik käitumishäirete spekter: sagedased naeruhood/naeratamine; heatujulisus; kergesti erutatavus, hüperaktiivsus	Spetsiifiline EEG-leid, sageli registreeritav enne epilepsia vallandumist	Suur suu, laiade vahedega hambad Süljevoolus Ekstensiivne närimine / asjade suhu toppimine Strabism
Kõnearengu peetus, kõne puudumine või üksikud sõnad; retseptiivne kõne ja mitteverbaalne kommunikatsioon paremini arenenud		Hele nahk, juuksed ja silmad deletsiooniga patsientidel Elavad kõõlusperiostaalrefleksid Kõndimisel tõstetud ning küünarnukist painutatud käte hoid Halb kuumataluvus Laiabaasiline kõnd Une/ärkeloleku häire, vähene uni Kirg vee ja krabisevate asjade järele Häirunud toitumiskäitumine Adipoosus (vanematel lastel) Skolioos Kõhukinnisus

sobib patsientide esmaseks uuringuks, kuid ei erista erinevaid geneetilisi tekkepõhjusti. Täiendavad geneetilised analüüsid on vajalikud korrektseks diagnoosiks, millel põhineb perekondade nõustamine ja sündroomi kordusriski hindamine.

ASi ja PWSi klassikaline kliiniline pilt kujuneb välja 2.–4. eluaastaks (10–12). Mõlema sündroomi korral mõjutab hilisemat elukvaliteeti varakult alustatud arendusravi, PWSi puhul lisaks dieet ning asendusravi kasvuhormooniga. Ulatuslikku rakendust leidnud kasvuhormoonravi ja järjestikku avaldatud surmajuhtude kirjeldused PWSiga lastel

on tõstatanud küsimuse, kas surmad on seotud kasvuhormooni kasutamisega ja/või sündroomi kliiniliste eripäradega (14).

AS ja PWS on suhteliselt harva esinevad geneetilised sündroomid: ASi levimus Eestis 1984.–2004. aastal sündinud isikute hulgas korraldatud epidemioloogilise uuringu põhjal oli 1 : 56 112 (95% CI 1 : 1 : 25 780–1 : 152 899) ja PWSi levimus 1 : 30 606 (95% CI 1 : 17 105–1 : 61 311). Mõlema sündroomi levimus elussündide hulgas näitas sagenemistendentsi, prognoositav levimus 2005. aastaks

Tabel 2. PWSi kliinilised tunnused (Holm jt, 1993)

Peamised tunnused	Kaasuvad tunnused	Abistavad tunnused
Vastsündinu- ja imikuea tsentraalne lihashüpotoonia, imemisraskused	Looteliigutuste vähesus, vastsündinu/ imiku letargia, nõrk kisa	Kõrge valulävi
Imikuea toitmisraskused, abistavate toitmistehnikate vajadus, väike kaaluüve	Tüüpilised käitumishäired	Oksendamise kui sümptomi puudumine vastavas haiguspiidis
Kiire kaalutõus või ebaproportsionaalselt kiire kaalu lisandumine võrreldes pikkuskasvuga lühikeses ajaperioodil vältel pärast esimest 12 elukuud; adipoosuse kujunemine enne 6. eluaastat	Unehäired ja/või uneapnoe	Kehatemperatuuri säilitamise probleemid imikueas
Iseloomulikud näojooned	Lühike kasv	Skolioos ja/või küfoos
Hüpogonadism	Hüpopigmentatsioon	Varane adrenarhe
Vaimse arengu mahajäämus; õpiraskused	Pikkuskasvule mittevastavalt väikesed labakäed/-jalad	Osteoporoos
Hüperfaagia	Kitsas käsi sirge ulnaarjoonega	Ebatavaline võimekus puzzlede kokkupanekul
Sedastatav patoloogia 15. kromosoomi 15q11-13 regioonis	Okulomotoorsed häired Paks viskoosne sülg Kõne artikulatsiooni häired Naha nokkimine	Patoloogiliste niheteta neuromuskulaarsed uuringud

Peamised tunnused hinnatakse 1 punktiga, kaasuvad tunnused ½ punktiga ning abistavad tunnused punkte ei lisa, kuid toetavad diagnoosi. Diagnoosi kinnitab lastel kuni 36. elukuuni 5 punkti (4 punkti peamiste tunnuste järgi); vanematel lastel 8 punkti (vähemalt 5 punkti peamiste tunnuste järgi).

ASi puhul oli 1 : 23 640 (95% CI 1 : 6658–1 : 84 034) ja PWSi korral 1 : 12 574 (95% CI 1 : 540–1 : 29 154); viimati mainitu oli ka statistiliselt oluline muutus ($p = 0,032$) (15).

Töö **eesmärgiks** oli uurida geneetiliselt kinnitatud ASiga ja PWSiga patsientide kliinilist fenotüüpi, avastada sümptomeid sündroomide varasemaks diagnoosimiseks ja selgitada võimalike varase surma põhjusi.

Uurimisrühmad ja -meetodid

Aastatel 2000–2004 toimus kogu Eestit hõlmav prospektiivne ja retrospektiivne epidemioloogiline uuring, mille käigus uuriti Tartu ja Tallinna lastehaiglas ning Tartusse ja Tallinna geneetilisele konsultatsioonile pöördunud ASi ja PWSi kahtlusega lapsi vanuses 1 päev kuni 18 aastat. Retrospektiivse uuringu rühma (sündinud 1984–1999) moodustasid lapsed, kes olid välja valitud ASi (10) ja PWSi (11) diagnostiliste konsensuskriteeriumite järgi. Võimalike patsientide avastamiseks külastasime 2002. a jooksul kõiki Eesti puuetega laste lastekodusid ja õppeasutusi (28 asutust 1298 elanikuga). Prospektiivse uuringu rühma moodustasid 2000.–2004. a sün-

dinud lapsed, kelle uuringusse kaasamisel kasutati lihtsustatud valikukriteeriume: ebaselge põhjusega arengupeetus, lihastoonuse muutused ja/või krambisündroom. Kõigilt uuringusse arvatud lastelt võeti 2–5 ml verd DNA metüülatsioonitestiks. Kliiniliselt uuriti kõiki lapsi, kelle DNA metüülatsioonitest oli ASi või PWSi suhtes positiivne. TÜ Kliinikumi lastekliinikus tehti igale ASiga patsiendile EEG ja igale PWSiga patsiendile ENMG; kõigil uuringurühma lastel tehti vere- ja uriinianalüüs, EKG, MRT/KT, kõhuelundite ultraheliuuring ja luulise vanuse röntgenoloogiline hindamine. Kõik lapsed vaatas läbi lasteneuroloog, oftalmoloog, otorinolarüngoloog, füsioterapeut, logopeed ning psühholoog. Sündroomi geneetilise etioloogia väljaselgitamiseks tehti kõigil positiivse DNA-metüülatsioonitestiga patsientidel FISH ja kromosoomianalüüs, FISHi suhtes negatiivseid patsiente uuriti edasi UPD suhtes. Negatiivse DNA metüülatsioonitestiga, kuid ASile iseloomuliku kliinilise leiuga patsientide DNA saadeti UBE3A geeni mutatsiooni uuringule.

Uuringuks andis nõusoleku Tartu Ülikooli inim-uuringute eetika komitee. Kõigilt uuringualuste vanematelt või seaduslikelt hooldajatelt saadi

Tabel 3. ASiga patsientide kliiniline fenotüüp

Patsiendi tunnus	KK	MV	HE	MM	RS	NL	YK
Sugu	tüdruk	poiss	poiss	tüdruk	poiss	poiss	tüdruk
Vanus diagnoosimisel	13 a 8 k	2 a 9 k	10 a 7 k	2 a 6 k	1 a 2 k	1 a 1 k	8 a
Vanus istuma hakkamisel	9 k	1 a	teadmata	1 a 4 k	ei istu	ei istu	6–7 k
Vanus kõndima hakkamisel	ei kõnni	ei kõnni	3 a 4 k	ei kõndinud	–	–	1 a 2 k
Pea ümbermõõt	–2 SD	–1 SD	0 SD	–2 SD	–2 SD	–1 SD	0 SD
Kõne puudumine	+	+	3–4 sõna	+	–	–	üksikud sõnad
Hüperaktiivsus	–	–	+	–	+	–	+
Treemor	+	–	–	–	–	+	–
Kehatüve ataksia	+	+	+	+	+	+	–
Hüperkineesid	–	–	–	+	–	–	–
Istudes hüppamine	+	+	+	+	–	–	–
Epilepsia	–	+	+	+	–	–	–
Krampide algus	–	2 a	1 a 8 k	10 k	–	11k	–
Iseloomulik EEG	+	+	+	+	+	+	–
MRT/KT	külgvatsakeste asümmeetria	kerge vatsakeste laienemine ja kortikaalne atroofia	normileid	kerge vatsakeste laienemine ja frontaalne atroofia	kerge vatsakeste laienemine	normileid	normileid
Luuline vanus	hilistunud (–5 a 3 k)	teadmata	hilistunud (–10 k)	kiirenenud (+7 k)	kiirenenud (+5 k)	normis	teadmata
Muutused 15. kromosoomis	deletsioon	deletsioon	deletsioon	deletsioon	deletsioon	deletsioon	UPD

informeeritud nõusolek uuringus osalemiseks ning ühegi patsiendi pere või hooldaja ei keeldunud uuringus osalemast.

AS-patsiendid, kliiniline fenotüüp

Uuringus osales seitse ASiga patsienti (vt tabel 3), kuuel neist oli tegemist 15. kromosoomi 15q11-13 deletsiooniga ja ühel patsiendil oli sündroomi põhjuseks UPD15. Keskmine vanus sündroomi diagnoosimisel oli 6 a 1 k, kahel patsiendil prospektiivsest rühmast püstitati ASi hüpoteesi ja alustati esmaste uuringutega esimesel eluaastal, kuid diagnoos kinnitati, kui patsiendid olid vastavalt 13 ja 14 kuu vanused. Kõik patsiendid olid sündinud ajalistena, normaalse sünnikaalu, pikkuse ja Apgari hindega. Tüsistusteta sünnianamnees oli neljal patsiendil, kolme lapse sünnianamnees oli komplitseeritud. Kõik lapsed lahkusid sünnitusmajast koju ning esimese kuue elukuu vältel ei olnud neist ühtki terviseprobleemi tõttu hospitaliseeritud. Esimeste elukuude jooksul esinesid ühel lapsel toitmisraskused ning kaks last nutsid palju ja olid vähese unevajadusega. Kõik lapsed olid kuuendal elukuul suunatud laste-neuroloogi konsultatsioonile arengu mahajäämuse ja väikese peaümbermõõdu (PÜ) tõttu. Laste-neuroloogid kirjeldasid kehatüve hüpotooniat, düstooniat ja/või alajäsemete spastilisust, elavaid kõõlusperiostaalreflekse; kõigi laste kohta oli märgitud, et nad olid passiivsed, kuid naeratasid tihti; ühel lapsel täheldati sagedast keele suust väljaajamist. Neljal patsiendil oli epilepsia, kahel esinesid infantilsed spasmid vastavalt 6. ja 10. elukuul. Mõlema lapse elektroentsefalogramm (EEG) registreeriti hüpsarütmia. Antiepileptiline ravi valproaadiga osutus tõhusaks mõlemal juhul.

Kolmanda patsiendi epilepsia esmaseks avalduseks oli kaks febrilist krambihoo, hiljem ilmnesis müokloonilised absaansid. ASile iseloomulik EEG-leid registreeriti sel lapsel 2 a 7 k vanuselt. Valproaatravi oli edukas ka temal. Neljas patsient oli 1 a 8 k vanune, kui tekkisid generaliseerunud toonilis-kloonilised krambihood. 11 a 3 k vanuses registreeritud EEG-leius domineeris püsiv rütmiline 5 Hz teeta-aktiivsus. Antiepileptilise ravimina oli efektiivne klonasepaam. Kolmel patsiendil, kellel polnud epileptilisi hooge, ilmnnes EEGs aeglane desorganiseerunud aju bioelektriline aktiivsus.

MRT-/KT-uuringul oli neljal patsiendil kerge ajuatroofia. Kolmel patsiendil kahtlustati esimestel eluaastatel ainevahetushaigust: kahel neist esines generaliseerunud orgaaniline atsidiuria ja ühel primaarne laktatsidoos. Luuline vanus määrati viiel patsiendil ja ainult ühel vastas see Tanneri-Whitehouse'i luude skoori (TW-RUS) järgi kronoloogilisele eale. Ühel lapsel oli kaasuva leiuna osteoporoos, väljendunud jäsemedeformsused ning B-tüüpi brahhüdaktüülia. Kaks last olid võimelised iseseisvalt kõndima, kaks lastest olid aga uuringu ajal ainult 13 ja 14 kuu vanused (ASiga lapsed hakkavad kõndima 5. eluaastaks).

Treemor esines kahel patsiendil, neist ühel generaliseerunud rahuoleku treemor ja teisel oli treemor kätes alates 6. elukuust. Üks patsient oli atetootiliste hüperkineesidega, mis olid enam väljendunud alajäsemetes. Neljal patsiendil täheldasime omapärast liikumisviisi – istudes hüppamist.

Vaimset arengut oli võimalik hinnata kuuel patsiendil (vt tabel 4), kasutades Griffithsi vaimse arengu skaalat. Ükski meie patsient (vanus vahemikus 13 kuud kuni 13 aastat) ei ületanud oma soorituste poolest 10.–11. elukuu taset.

Üks ASiga patsient suri 3 aasta vanusena Reye sündroomiga sarnase ägeda haigestumise tõttu, kuid hilisem haiguse kliinilise kulu ja patoanatomilise leiu hindamine viitas võimalikule valproaadist (kasutas epilepsia tõttu) indutseeritud hüperammoneemilisele entsefalopaatialle.

Tabel 4. ASiga patsientide vaimne areng

Patsiendid	Tegelik vanus	Soorituslik vanus
KK	13 a 4 k	10–11 k
MV	2 a 10 k	10–11 k
HE	11 a	10–11 k
MM	3 a 2 k	8 k
RS	10 k	6 k
	13 k	7 k
NL	8 k	6–7 k
	13 k	7–8 k

Tabel 5. PWSiga patsientide kliiniline iseloomustus

Patsiendi tunnus	HV	KG	TP	MK	SK	AT
Sugu	tüdruk	tüdruk	poiss	tüdruk	poiss	tüdruk
Vanus	14 a	12 a	11 a	3 a 3 k	6 a	7 k
diagnoosimisel						
Ema vanus	23 a	39 a	29 a	22 a	36 a	18 a
Perinataalne anamnees	–	emal hüpertüreoidism	<i>abortus imminens</i> 24./25. m.	tuharseis	17-OH-progesteroonit, gemelli	<i>abortus imminens</i> tuharseis
Sünnitus	ajaline	enneaegne 34./35. rn.	ajaline/keisrilõige	ajaline	enneaegne 33. rn. /keisrilõige	ajaline/keisrilõige
Sünnikaal	2810 g	2000 g	3450 g	3000 g	1404 g	1900 g
Hospitaliseerimine	+	+	+	+	+	+
Vastsündinuas aju ultraheliuuring	sub-arahnoidaalne hemorraagia	–	sub-ependümaalne hemorraagia	–	N	peri-ventrikulaarsed tsüstid
Abistavad toitmis-tehnikad	–	–	1 k	17 päeva	2 k	1 ½ k
Iseseisev kõnd	2 a	1 ½ a	1 ½ a	1 ½ a	2 a 2 k	1 a 8 k
Kardiaalsed probleemid	–	müokardi vähenenud kontraktiilsus	pikenenud PQ-aeg EKGs	–	kardiomiopaatia	mitraalklapi prolaps
Krambid	vastsündinuas	vastsündinu treemor	febrilised krambid	–	–	–
EEG	–	aeglane põhifoon	–	spike-lainete puhangud	–	–
Aju MRT/KT	–	kerge frontaalne atroofia	kerge frontaalne atroofia	kerge ventrikulomegalia	–	kerge ventrikulomegalia
Luuline vanus	kiirenenud (1 a)	hilistunud (1 a)	hilistunud (6 k)	normis	teadmata	hilistunud (6 k)
KMI	44,6 (14 a 10 k)	40,4 (14 a 7 k)	26,1 (10 a 3 k)	27,1 (2 a 10 k)	26,5 (8 a)	22,5 (6 a 2 k)
Ülemäärane kaaluviive	–	3 a	5–6 a	3 a	2 a	2 a
Adenoidektoomia	+	–	–	–	+	+
Muu patoloogia	müopia	astigmatism	X-liiteline ihtüoos, müopia	narkolepsia-sarnased hood, <i>synechii vulvae</i>	<i>hypospadiapenosrotalis</i> , astigmatism	<i>dysplasia coxae congenita</i>
Muutused 15. kromosoomis	UPD	UPD	deletsioon	deletsioon	UPD	deletsioon

PWS-patsiendid, kliiniline fenotüüp

PWSiga laste uuringurühma moodustas üksteist last (vt tabel 5), kellest viis avastati prospektiivselt uuringu käigus. Viiel patsiendil oli sündroomi põhjuseks 15q11-13 deletsioon ja kuuel oli sündroomi põhjustajaks UPD15. Keskmine vanus sündroomi diagnoosimisel oli 4 a 3 k; prospektiivselt uuringu käigus avastatud viiel lapsel diagnoositi PWS esimese elukuu vältel, neist kolmel esimesel elunädalal. Kõik PWSiga lapsed olid sünni järel hospitaliseeritud vastsündinute patoloogia osakonda ebaselge etioloogiaga puuduliku ärkveloleku ning väljendunud lihashüpotoonia tõttu. Viie prospektiivselt avastatud patsiendi järjestikune sünd võimaldas üksikasjalikult uurida ja kirjeldada vastsündinua iseärasusi. Kuue retrospektiivse rühma

patsiendi sünnianamneesist selgus, et ainult ühe lapse looteperiood kulges emapoolsete tüsistusteta. Aju ultraheliuuringul oli tuvastatud kõrvalekaldeid kolmel kuuest, vastsündinuas olid ühel lapsel krambid ning ühel täheldati intensiivset treemorit. Kõik nad vajasisid abistavaid toitmistehnikaid, lühim sondiga toitmise periood oli 17 päeva. Motoorika areng oli aeglane, kõndima hakkasid lapsed keskmiselt 20. elukuul. Ühel lapsel olid febrilised krambid. EEG muutused leiti kahel lapsel: ühel oli madalavoltaažiline aju bioelektriline aktiivsus, teisel esinesid *spike*-lained. Neljal lapsel kuuest oli MRT-/KT-uuringul sedastatav kerge ajuatroofia. Luuline vanus oli normist erinev neljal lapsel (vt tabel 5). Ülemäärane kehakaalu lisandumine tekkis meie uuringurühma lastel suhteliselt hilja, keskmiselt

Tabel 6. PWSiga patsientide vaimne areng

Patsiendid	Tegelik vanus	Soorituslik vanus
HV	14 a	6–7 a
KG	13 a	5 a 3 k
	14 a 7 k	6–7 a
TP	10 a 9 k	6–7 a
AT	4 a 1 k	2 a 2 k
	5 a 1 k	2 a 9 k kuni 3 a
	6 a 2 k	3 a
	7 a 5 k	4 a
MA	1 a 6 k	10–11 k
	2 a 8 k	1 a 2k
LM	1 a 5 k	1 a 3 k kuni 2 a 4 k
	2 a 7 k	3 a
	4 a 3 k	
MN	6 k	3,5 k
IB	8 k	3 k

pärast kolmandat eluaastat. Kaks vanemat patsienti olid haiguslikult tüsedad (KMI >40), kolm kergelt ülekaalulised (KMI 25,0–29,9) ja üks laps oli uuringu ajal normi piires oleva kehamassi indeksiga. Kolmel patsiendil oli tehtud adenoidektoomia, neljal patsiendil avastati kardiovaskulaarse süsteemi häireid. Nägemishäired sedastati neljal patsiendil. Vaimset võimekust oli võimalik hinnata kaheksal patsiendil (vt tabel 6). Ühel PWSiga tüdrukul tekkis ootamatu varahommikune südameseiskus eriliste iseärasusteta kulgeva ägeda respiratoorse haigestumise foonil ning ta elustati, kuid suri hiljem teadvusele tulemata.

Arutelu

Angelmani sündroom

Uuringu üheks eesmärgiks oli leida sümptomeid, mis võimaldaksid ASi varakult diagnoosida. Kirjanduse järgi on ASiga haigete vanus sündroomi diagnoosimisel minimaalselt 5 a 8 k (18). Enamasti tekib ASi-kahtlus pärast kolmandat eluaastat, kui välja on kujunenud nii iseloomulik käitumuslik kui ka motoorne/neuroloogiline sümptomatoloogia (10, 11). Meie patsientide keskmine vanus ASi diagnoosimisel oli 6 a 1 k, sealhulgas kahe patsiendi diagnoos kinnitati vastavalt 13. ja 14. elukuul. Kõik lapsed olid sünnitusmajast lahkunud koju, samuti polnud kedagi hospitaliseeritud esimese elupoolaasta vältel. Samas olid nad kõik suunatud lasteneuroloogi konsultatsioonile kuugendaks elukuuks, mis näitab meie perearstide

hoolikust lapse arengu jälgimisest. Neuroloogi konsultatsioonil registreeriti neil psühhomotoorse arengu mahajäämus, kehatüve hüpotoonia, elavad kõõlusperioostaalrefleksid ja väike pea-ümberrõõ. ASiga beebidele on iseloomulik ülemäärane/intensiivne keelega manipuleerimine ja keele suust väljaajamine kaasuva süljevooluga üldise rõõmsameelsuse/rahulolu taustal (10, 11). Meie uuringurühma patsientide hulgas täheldati vaid ühel keele suust väljaajamist, kõiki teisi lapsi oli iseloomustatud kui passiivseid, ent rõõmsameelseid. Arvestades eelnevalt avaldatud töid, konsensuslikke diagnostilisi kriteeriume ja meie uuringu andmeid, tuleks esimestel elukuudel esinevate toitmisraskuste, erutatuse, vähenenud unevajaduse, psühhomotoorse arengu mahajäämuse (mis esimesel elupoolaastal võib olla üsna tagasihoidlik) korral ning kehatüve hüpotoonia ja püramidaalnähtude kaasnemisel mõelda võimalikule ASile. Nendel lastel oleks vaja teha EEG, sest ASile iseloomulik leid on olemas ka juhul, kui lapsel ei ole olnud krampe. Olulist tuge ASi kahtlustamiseks lisab lapse passiivne rõõmsameelsus ja pea aeglane kasvamine. Kõigi nende sümptomite (või enamiku) koosesinemise korral on näidustatud DNA metülatsoonitest ASi välistamiseks.

ASile viitavale EEG-leiule on iseloomulik 1) kuni 12. eluaastani sedastatav unisusega mitteseostuv generaliseerunud püsiv rütmiline 4–6 korda sekundis teeta-aktiivsus voltaažiga kuni 200 µV; 2) seeriatena rütmiline 2–3 korda sekundis delta-aktiivsus (200–500 µV), sageli enam väljendunud frontaalpiirkonnas, lisanduda võivad *spike*-lainete kompleksid; 3) väikelastel enamasti oksipitaalpiirkonnas sööstudena või seeriatena kõrgeamplituudiline (>200 µV) 3–4 (5) korda sekundis rütmiline aktiivsus, mis võib sisaldada *spike*- ja teravaid laineid ning on provotseeritav silmade sulgemisega (või avaldub üksnes suletud silmade korral) (19). Meie uuringurühmas oli neljal lapsel seitsmest epilepsia, kahel patsiendil oli EEGs ASile iseloomulik leid aluseks diagnoosi hüpoteesi püstitamisel. Õigel ajal, varakult avastatud/diagnostitud krambisündroom ja rakendatud asjatundlik

ravi on aluseks parematele ravitulemustele ja haiguse soodsamale kulule. Kuigi valproaat on ASi korral osutunud kõige tõhusamaks antiepileptiliseks ravimiks, tuleks raviperioodil korrapäraselt jälgida ja äärmise ettevaatusega suhtuda laboratoorsete näitajate nihetesse ning maksafunktsiooni häirituse korral kaaluda ravimi kiiret vahetamist.

Täiendavad uuringud ASi korral on vajalikud, et selgitada luusüsteemi küpsemise iseärasused (normist erinev tulemus esines neljal lapsel seitsmest), võimalikud ainevahetuslikud iseärasused (esinesid kolmel patsiendil seitsmest) ning neuroloogilise leiu iseärasused ja sümptomite progresseerumine. Meie uurimistulemustest oli neljal patsiendil aju MRT/KT leius kerge atroofia, mis on kooskõlas teiste samalaadsete uuringutega, kus on kirjeldatud nii sümmeetrilist kui ka asümmeetrilist vatsakeste laienemist, kerget kortikaalset atroofiat ja düsmüelinisatsiooni kuni 50%-l patsientidest (11). Me ei tuvastanud ühtki aju struktuurianomaaliat, mis võiks olla kujunenud aju arengu varasel perioodil. See kinnitab eelnevate uurijate arvamust, et kesknärvisüsteemidefektid, mis vastutavad ASi kognitiivsete ja motoorsete häirete kujunemise eest, on liiga tagasihoidlikud ega tule tavaliselt visualiseerimisuuringutel ilmsiks. Muutused võivad aga välja kujuneda hilisema elu käigus (kirjanduses puuduvad andmed täiskasvanute kohta).

Praderi-Willi sündroom

PWSi korral kujuneb sündroomile iseloomulik kliiniline pilt välja varem ning seetõttu diagnoositakse sündroomi ka varasemas eaperioodis. Torrado jt (2007) avaldatud uuringus oli laste keskmine vanus PWSi diagnoosimisel 3,9 aastat (20), mis on üsna lähedane meie uuringurühma patsientide diagnoosimise keskmisele vanusele: 4 aastat ja 3 kuud. Oluline on rõhutada, et viiel patsiendil diagnoositi sündroom esimesel elukuul, kolm neist esimesel elunädalal. Neid viit ajalist vastündinut ühendas sarnane sümptomikompleks: väljendunud tsentraalne lihahüpotoonia, häirunud ärkvelolek, huvi puudumine söömise vastu, mööduv bradükardia ja termolabiilsus, iseloomulikud näojooned ja omapärane põidlahoiak. Kirjeldatud sümptomite

esinemise korral tuleks kahtlustada PWSi ja teha neil patsientidel DNA metülatsoonitest. Konsensuskriteeriumide järgi kogusid kõik meie retrospektiivse rühma patsiendid 13 ja rohkem punkti, keskmine punktisumma oli 13,6. Ühelgi patsiendil ei täheldanud me paksu viskoosset sülge, naha nokkimine oli probleemiks ühele patsiendile ning ühelgi patsiendil ei olnud väljendunud skolioosi ega küfoosi. Üllatuslik oli aju ultraheliuuringul sagedasti ilmsiks tulnud patoloogiline leid vastsündinuperioodis ning muutused hilisemal aju MRT-/KT-uuringul, samuti EEG iseärasused kahel patsiendil. Neuro-radioloogilise leiu iseärasusi PWSi korral on siiani suhteliselt vähe uuritud ja need põhinevad enamasti üksikutel haigusjuhtudel. Alles hiljuti avaldatud uuringust, milles kasutati kolmemõõtmelist MRTd 20 patsiendil vanuses 3 kuud kuni 39 aastat, selgus, et kõigil uuringualustel esines külgvatsakeste laienemine, neist pooltel täheldati aju atroofiat parieta-oktsipitaalses piirkonnas, 60%-l täheldati *fissura Sylvii* polümikrogüüriat ja 65%-l leiti mitetäielik *insula* sulgumine (21). Meie uuringualustel tavapäraselt MRTd kasutades leitud külgvatsakeste laienemise ja kerge frontaalse atroofia täpne genees ei ole selge: need võivad olla nii PWS-ile iseloomuliku düsontogeneesi kui ka läbitehtud perinataalse hüpoksilis-isheemilise kahjustuse tagajärjed. Mitte ükski meie patsientidest ei põdenud epilepsiat, kuid sellele vaatamata oli kahe lapse EEG patoloogilise leiuga: ühel sedastati aeglane aju bioelektriline aktiivsus ning teisel täheldati *spike*-lainete puhanguid. Teada on, et deletsioonist põhjustatud PWSiga patsiendid on enam ohustatud epilepsias (18), kuid alles hiljuti kirjeldati, et sündroomiga kaasnevad sageli ka EEG-muutused, kusjuures leid sarnanes ASi iseloomulike muutustega ühel viiendikul patsientidest (22).

Käimasolev äkksurmadiakussioon PWSiga isikutel on tõstnud päevakorda „uued“ kliinilised aspektid, mis võivad raskenda patsiendi seisundit ja kriisisituatsioonis kujutada ohtu elule. Tsentraalne hingamise kontrolli düsregulatsioon ja hüpoventilatsioon on ammu uuritud probleemid, kuid hiljuti avastatud adrenaalne hüpoplääsia

PWSiga isikute autopsiatel ning sagedased surmad varahommikuse une ajal (normaalselt kõrge kortisooli tase) on tõstatanud küsimuse võimalikust adrenaalsest puudulikkusest PWSi haigetel (23). Kardiomiopaatiat on siiani kirjeldatud tavapärasest ulatuslikuma deletsiooniga PWSi patsientidel, hüpoteetiliselt põhjustatuna ACTC (kardiaalse alfa-aktiini) geeni deletsioonist regioonis 15q14, kuid ka patsientidel „tavalise“ deletsiooni ja UPD15-ga (14). Meie uuringurühma kuuest patsiendist neljal esinesid kardiovaskulaarsed probleemid: algava kardiomiopaatia kahtlus, müokardi vähenenud kontraktiilsus, pikenenud PQ-aeg, mitraalklapi prolaps. Ravi kasvuhormooniga peetakse pehmete kudede vohamise ning kaasuva unepnoe üheks võimalikuks põhjustajaks PWSi haigetel, kuid tonsillide ja adenoidide hüpertroofiat on kirjeldatud nii kasvuhormoonravil olevatel patsientidel kui ka neil, kes sellist ravi ei saa (24). Kolmel meie uuringurühma patsiendist oli tehtud adenoidektoomia, kuid ükski neist ei saanud raviks kasvuhormooni. Seega

on alust kahtlustada, et pehmete kudede liigne vohamine ja unepnoe on suhteliselt iseloomulik PWSile ja vajab arvestamist laste meditsiinilisel jälgimisel.

Kokkuvõte

AS ja PWS on harva esinevad geneetilised sündroomid, mille õigeaegne diagnoosimine vastsündinu- ja imikueas on komplitseeritud, kuid patsientide edasise elukvaliteedi suhtes määrava tähtsusega. Meie uurimistööga õnnestus täpsustada varase kliinilise pildi iseärasusi ning hilisemaid võimalikke terviseriske ASiga ja PWSiga patsientidel. Saadud kogemus on oluline patsientide parema jälgimise ja sündroomispetsiifilise abi korraldamiseks.

Tänuavaldus

Uurimistööd on toetanud Eesti Teadusfond (grandid TARLA 0475 ja TARLA 2695) ning Haridus- ja Teadusministeerium (grandid DARLA 1864 ja GARLA 4620). Täname kõiki patsiente ja nende perekondi toetava suhtumise eest!

Kirjandus

1. Ledbetter DH, Riccardi VM, Youngbloom SA, et al. Deletion (15q) as a cause of the Prader-Willi syndrome. *Am J Hum Genet* 1980;32:77A.
2. Kaplan LC, Wharton R, Elias E, et al. Clinical heterogeneity associated with deletions in the long arm of chromosome 15: report of 3 new cases and their possible genetic significance. *Am J Med Genet* 1987;28:45–53.
3. 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;32:285–90.
4. Nicholls RD, Knoll JH, Butler MG, et al. Genetic imprinting suggested by maternal heterodisomy in nondeletion Prader-Willi syndrome. *Nature* 1989;342:281–5.
5. 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.
6. Kishino T, Lalonde M, Wagstaff J. *UBE3A/E6-AP* mutations cause Angelman syndrome. *Nat Genet* 1997;15:70–3.
7. Angelman H. "Puppet" children: a report of three cases. *Dev Med Child Neurol* 1965;7:681–8.
8. Ward OC. Down's 1864 case of Prader-Willi syndrome: a follow-up report. *J R Soc Med* 1997;90:694–6.
9. Prader A, Labhart A, Willi H. Ein Syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptorchismus und Oligophrenie nach myatonieartigem zustand im neugeborenenalter. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift* 1956;44:1260–1.
10. Williams CA, Angelman H, Clayton-Smith J, et al. Angelman syndrome: consensus for diagnostic criteria. *Am J Med Genet* 1995;56:237–8.
11. Williams CA, Beaudet AL, Clayton-Smith J, et al. Angelman syndrome 2005: updated consensus for diagnostic criteria. *Am J Med Genet A* 2006;140:413–8.
12. Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, et al. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics* 1993;91:398–402.
13. Driscoll DJ, Waters MF, Williams CA, et al. A DNA methylation imprint, determined by the sex of the parent, distinguishes the Angelman and Prader-Willi syndromes. *Genomics* 1992;13:917–24.
14. Nagai T, Obata K, Tonoki H, et al. Cause of sudden, unexpected death of Prader-Willi syndrome patients with or without growth hormone treatment. *Am J Med Genet* 2005;136:45–8.
15. Oiglane-Shlik E, Talvik T, Žordania R, et al. Prevalence of Angelman Syndrome and Prader-Willi syndrome in Estonian children: sister syndromes not equally represented. *Am J Med Genet A* 2006;140:1936–43.
16. Oiglane-Shlik E, Rein R, Tillmann V, et al. A female with Angelman syndrome and unusual limb deformities. *Pediatr Neurol* 2005;33:66–9.

17. Oiglane-Shlik E, Žordania R, Varendi H, et al. The neonatal phenotype of Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A* 2006;140:1241–4.
18. Varela MC, Kok F, Otto PA, et al. Phenotypic variability in Angelman syndrome: comparison among different deletion classes and between deletion and UPD subjects. *Eur J Hum Genet* 2004;12:987–92.
19. Laan LA, Vein AA. Angelman syndrome: is there a characteristic EEG? *Brain Dev* 2005;27:80–7.
20. Torrado M, Araoz V, Baialardo E, et al. Clinical-etiological correlation in children with Prader-Willi syndrome (PWS): an interdisciplinary study. *Am J Med Genet A* 2007;143:460–8.
21. Miller JL, Couch JA, Schmalfuss I, et al. Intracranial abnormalities detected by three-dimensional magnetic resonance imaging in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A* 2007; 143:476–83.
22. Wang PJ, Hou JW, Sue WC, et al. Electroclinical characteristics of seizures - comparing Prader-Willi syndrome with Angelman syndrome. *Brain Dev* 2005;27:101–7.
23. Stevenson DA, Anaya TM, Clayton-Smith J, et al. Unexpected death and critical illness in Prader-Willi syndrome: report of ten individuals. *Am J Med Genet A* 2004;124:158–64.
24. Grugni G, Livieri C, Corrias A, et al. Death during GH therapy in children with Prader-Willi syndrome: description of two new cases. *J Endocrinol Invest* 2005;28:554–7.

Summary

Angelman and Prader-Willi syndromes – a short overview and clinical features of Estonian patients

The aim of the paper was to provide a short overview of Angelman (AS) and Prader-Willi syndromes (PWS) and to introduce a clinical study performed on patients with AS and PWS in Estonia.

Aim of the study. The purpose of our study was to describe the clinical phenotype of patients with AS and PWS, aiming to ascertain the symptoms facilitating early recognition of both syndromes and the health problems posing a potential vital risk.

Methods. The study subjects were children with a positive DNA methylation test for AS and PWS. All children underwent investigations at the Children's Clinic of the University of Tartu. Each patient with suspected AS had EEG, and each patient with suspected PWS had ENMG. In all cases ECG, CT or MRI, a carpogram and abdominal ultrasound were performed. All children were also examined by a team (child neurologist, psychologist, physiotherapist, otorhinolaryngologist and ophthalmologist).

Results. We found that testing for AS in the first year

of life is indicated when a combination of the following symptoms are present: irritability, sleep disturbances, feeding difficulties, developmental delay with slow progression in head growth, truncal hypotonia with pyramidal signs, specific EEG pattern and/or seizures.

PWS is characterized by a coexistence of profound central muscular hypotonia, insufficient arousal, no interest in food, transient bradycardia and thermolability, peculiar skin appearance, characteristic facial phenotype, and peculiar position of the thumbs in a term neonate.

The childhood clinical phenotype of the syndromes was generally similar to that of previously described patients; the exceptions were frequent brain abnormalities and cardiac problems in patients with PWS and abnormal bone maturation in the case of both syndromes.

Conclusions. To improve the quality of life of persons with AS and PWS, early diagnosis and syndrome-specific clinical management are essential.

eveo@online.ee