Тема «Синдром Ангельмана»

Содержание:

Введение

Глава1. Клиника заболевания

.1 История изучения заболевания

.2 Диагностика синдрома Ангельмана

1.3 Нейрофизиология

Глава2. Генетические факторы возникновения заболевания

Глава3. Прогнозы течения заболевания и пути коррекции

.1 Лечение синдрома

.2 Прогноз

Список литературы

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Ангельмана - генетическая аномалия. Для него характерны задержка психического развития, нарушения сна, припадки, хаотические движения (особенно рук), частый смех или улыбки.

Частота встречаемости, по разным данным, - 1 : 10 000-20 000 живорожденных младенцев. Однако, согласно данным Центра развития человека и отклонений в развитии (университет Вашингтона, США), можно предполагать, что доля людей с синдромом Ангельмана в действительности намного больше статистической. Доступная информация основывается на исследовании детей школьного возраста (6-13 лет) Швеции и Даниии, где синдром Ангельмана диагностировали за 8-летний период примерно у 45000 детей. Шведское исследование показало, СА встречается примерно у 1 человека на 20000, в то время как показатель исследования проведенного в Дании составил примерно 1 человека на 10000.

Задачи:

. Изучить историю заболевания.

. Рассмотреть клинику заболевания.

. Рассмотреть генетические факторы.

. Рассмотреть пути коррекции и лечения заболевания.

ГЛАВА 1. Клиника заболевания

.1 История изучения заболевания

Синдром Ангельмана (СА) - это нейро-генетическое заболевание, характеризующееся интеллектуальной и физической задержкой развития, нарушениями сна, приступами судорог, резкими движениями (особенно рукоплескания), частым беспричинным смехом или улыбкой и, как правило, больные СА люди, выглядят очень счастливыми.

СА является классическим примером геномного импринтинга, ведь он, как правило, возникает вследствие делеции или инактивации генов на унаследованной от матери копии 15 хромосомы, в то время как, деятельность родительской копии (последовательность которой может быть нормальной), не влияет на процесс функционирования организма.

Сестринским синдромом СА можно назвать синдром Прадера-Вилли, который возникает в связи с аналогичными дефектами, возникающими на унаследованных от отца генах и импринтингом материнских копий.

Доктор Гарри Ангельман, педиатр, который работал в Уоррингтон (прежнее название Ланкашир) впервые сообщил о трех детях с этим заболеванием в 1965 году и именно он назвал этих пациентов «Кукольные дети».

История медицины полна интересных историй о том, как было обнаружено заболевание. Рассказ о синдроме Ангельмана является одной из таких историй. Это была абсолютная случайность, что более сорока лет назад (1964 год) врач встретил в разное время троих детей-инвалидов, в своей больнице в Англии. У них были различные отклонения и, на первый взгляд, казалось, что они поражены различными заболеваниями, однако д-р Ангельман почувствовал, что их заболевание возникло вследствие одной причине. Диагноз был поставлен исключительно на основе клинических проявлений, ведь с помощью доступных лабораторных исследований, врач не смог тогда предоставить научных доказательств того, что эти трое детей были больны одной болезнью. Именно поэтому Ангельман, не спешил публиковать свои догадки в медицинских журналах.

Однако когда на отдыхе в Италии он случайно увидел нарисованную маслом картину в музее Castelvecchio в Вероне, под названием «Мальчик-марионетка» (Рис1.1). На этой картине был изображен мальчик, который смеялся, а тот факт, что его пациенты постоянно делали резкие движения, натолкнул доктора Ангельмана на мысль написать статью о троих детей под названием «Дети-марионетки».





Рис. 1.1 Картина «Мальчик-марионетка»

Конечно, это название нравилась не всем родителям, но она позволила объединить трех маленьких пациентов в одну группу. Позже название было изменено на синдром Ангельмана. Эта статья была опубликована в 1965 году и после начальной умеренной заинтересованности, о ней забыли почти до начала 80-х годов.

Поздние упоминания о болезни стали появляться в США в начале 1980-х. В 1987 году, исследователи впервые заметили, что примерно у половины детей с СА отсутствует маленький участок 15 хромосомы (частичная делеция длинного плеча 15 хромосомы 15q).

1.2 Диагностика синдрома Ангельмана

Для синдрома Ангельмана характерны (Рис.1.2):

- В 75 % проблемы с питанием, особенно с грудным вскармливанием, такие младенцы плохо набирают вес;

- задержка в развитии навыков общей моторики (умение сидеть, ходить);

- задержка речевого развития, неразвитая речь (у всех детей);

- дети больше понимают, чем могут сказать или выразить;

- дефицит внимания и гиперактивность;

- сложности с обучением;

- эпилепсия (80 % случаев), нарушения выявляются также при электроэнцефалографии; считается, что у детей с синдромом Ангельмана происходит вторичная (симптоматическая) общая эпилепсия;

- необычные движения (мелкий тремор, хаотические движения конечностей);

- частый смех без повода;

- ходьба на негнущихся ногах - из-за этой особенности детей с этим синдромом иногда сравнивали с марионетками;

- размер головы меньше среднего, нередко с уплощением затылка;

- иногда особые черты лица - широкий рот, зубы с промежутками между ними, выдающийся вперед подбородок, высунутый наружу язык;

- нарушения сна;

- страбизм (косоглазие) в 40 % случаев;

- сколиоз (искривление позвоночника) в 10 % случаев;

- повышенная чувствительность к высокой температуре;

- бывают сильно увлечены играми с водой.

Ниже описаны характерные для синдрома Ангельмана клинические характеристики и частота их распространенности среди больных (Рис. 1.3):

. Характерны для всех (100%):

тяжелая функциональная задержка развития;

нарушение речевых функций (полное отсутствие или минимальное использование языка); невербальные навыки развиты лучше, чем вербальные;

расстройство моторных функций (нарушения движения, равновесия), как правило, атаксия ходы и (или) дрожание конечностей;

поведенческие отклонения: сочетание частого беспричинного смеха (улыбки), счастливого состояния, легкой возбудимости, частого хлопанья в ладоши, гипермоторного поведения, низкий уровень концентрации внимания.

. Частые черты (характерны более чем для 80% больных):

задержка, непропорциональное увеличение окружности головы, которое, как правило, приводит к возникновению микроцефалии (абсолютной или относительной) до возраста 2 лет;

приступы судорог, которые обычно появляются в возрасте менее трех лет;

аномальные результаты ЭЭГ (электроэнцефалограммы), характерной особенностью которых является большая амплитуда и низкая временная динамика волн.

. Связанные характеристики (характерные для 20 - 80% больных):

косоглазие;

гипопигментация кожи и глаз;

нарушение контроля над движениями языка, трудности при сосании и глотании;

гиперактивные сухожильные рефлексы;

проблемы с питанием в раннем детстве;

подняты, согнуты во время шествия руки;

выдвинута нижняя челюсть;

повышенная чувствительность к теплу;

широкий рот, широкий интервал между зубами;

нарушение сна;

частые слюнотечения, высунутый язык;

постоянное желание пить;

усиленные жевательные движения;

плоская затылок;

гладкие ладони.

1.3 Нейрофизиология

синдром ангельман генетический заболевание

Одной из наиболее примечательных особенностей синдрома Ангельмана является его патогномонические нейрофизиологические характеристики. Электроэнцефалограмма (ЭЭГ) при этом расстройстве, очень отличается от ЭЭГ здоровых людей (Рис. 1.1). Для больных СА распространенными являются три различных результаты ЭЭГ. Зачастую на электроэнцефалограмме появляются очень велоамплитудные ритмы с частотой 2 -3 Гц, крупнейшими являются отклонения в префронтальной зоне. Следующим наиболее распространенным нарушением является симметрический високовольтажный ритм частотой 4-6 Гц. Третья характерная картина, 3-6 Гц активность чередуется с острыми пиковыми волнами в затылочных отделах, и связан с закрытием глаз.

Приступы смеха, никак не влияют на ЭЭГ и рассматриваются, исключительно как такие, которые не имеют никакого отношения к ЭЭГ.





Рис.1.1 Электроэнцефалограмма пациента с синдромом Ангельмана. Отмечены преобладающие фронтальные зазубренные дельта-волны. У пациента могут наблюдаться миоклонические абсансы.

ГЛАВА 2. Генетические предпосылки возникновения заболевания

При синдроме Ангельмана отсутствуют некоторые гены из 15-й хромосомы (в большинстве случаев - частичная делеция либо другая мутация 15 хромосомы). При синдроме Ангельмана страдает материнская хромосома; в случае повреждения отцовской хромосомы возникает синдром Прадера-Вилли.

Кариотип 46 XX или XY, 15р−. Обычно синдром вызывается спонтанным хромосомным дефектом, когда отсутствует большая смежная область из 3-4 миллионов пар оснований ДНК в области q11-q13 15-й хромосомы (Рис. 2.1).





Рис. 2.1 Три класса мутаций при синдроме Ангельмана (СА); М - мать; О - отец; ОРД - однородительская дисомия.

Согласно результатам многих независимых исследований, причиной возникновения синдрома Ангельмана может являться мутация в гене UBE3A. Продукт этого гена - ферментный компонент сложной системы деградации белков.

Синдром диагностируется путем генетического анализа (15 хромосома), рекомендуемого для новорожденных с пониженным мышечным тонусом (гипотонусом), отставанием в развитии общей моторики и в развитии речи.

Родители и врачи должны обратить внимание на случаи мелкого тремора, хаотические, порывистые движения конечностей, походку с негнущимися ногами; в ряде случаев специфическое выражение лица, слишком частый смех.

Возможные методы анализа: процесс флуоресцентной гибридизации in situ, метилирование ДНК в области 15q11-q13, анализ мутации импринтингового центра, анализ прямой мутации гена UBE3A.

Существует небольшая группа людей, у которых результаты всех вышеописанных анализов в норме, однако наблюдаются все внешние проявления синдрома Ангельмана. Так же эту болезнь называют «синдром Петрушки» или синдромом «смеющейся куклы».

Синдром Ангельмана возникает вследствие потери нормальных материнских копий генов в определенной области 15 хромосомы. Чаще всего это происходит путем делеции сегмента этой хромосомы. Другими причинами возникновения заболевания могут быть одноотцовская дисомия, транслокация или мутация одного гена в этой области.

Обычно, здоровый человек получает две копии 15 хромосомы, одну от матери, другую от отца. Однако, область этой хромосомы, которая является очень важной для синдрома Ангельмана, экспрессия материнских и отцовских копий генов очень отличается. Это связано с гендерным эпигенетических импринтингом; биохимическим механизмом метилирования ДНК. У здорового человека, экспрессия материнской аллели - сильнее, тогда как отцовская аллель почти не проявляется. Если же материнские копии генов - удалены или мутированы, то это вызывает появление синдрома Ангельмана (если вследствие аналогичных механизмов потеряна отцовская копия, то это вызывает синдром Прадера-Вилли). Следует отметить, что тест на метилирование, который проводится для диагностики синдрома Ангельмана (дефект UBE3A) на самом деле направлен на поиск соседнего гена SNRPN (который имеет противоположный характер метилирования).

Синдром Ангельмана может также быть результатом мутации одного гена. Этот ген (UBE3A), участвующего в метаболизме убиквитина) присутствует на обоих копиях хромосом (на родительской и на материнской), но его действие отличается от процесса метилирования (импринтинга). Инактивация отцовской копии гена UBE3A происходит в мозге (в гиппокампе и мозжечке), тогда как материнская аллель почти всегда остается активной.

Наиболее распространенным генетическим дефектом, который приводит к появлению синдрома Ангельмана, является: делеция 4Mb (мега) материнской копии хромосомной области 15q11-13, которая вызывает отсутствие экспрессии родительской копии UBE3A в мозге. UBE3A кодирует деятельность E6-AP убиквитин лигазы, которая очень тщательно выбирает его субстраты. И именно выявление четырех субстратов Е6-AP позволило несколько понять возможные молекулярные механизмы, лежащие в основе возникновения синдрома Ангельмана.

Начальные исследования, которые проводятся с помощью мышей, у которых отсутствует экспрессия материнской копии гена UBE3A, обнаружили серьезные отклонения в деятельности гиппокампа, которые нарушают процесс формирования памяти. В частности, наблюдаются отклонения в парадигмах обучения, особенно в тех процессах, которые зависят от деятельности гиппокампа - кондиционирование страхом.

Кроме того, искусственное поддержание долгосрочной синаптической пластичности гиппокампа в области СА1 нарушает функционирование Ube3a-/ - у мышей. Это позволяет обеспечить связь между искусственной синаптической пластичностью гиппокампа и формированием гиппокамп-зависимой памяти в естественных условиях, и молекулярной природе синдрома Ангельмана.

ГЛАВА 3. Прогнозы течения заболевания и пути коррекции

.1 Лечение синдрома

Синдром Ангельмана является врожденной генетической аномалией; в настоящее время специфические способы его лечения не разработаны. Однако некоторые лечебные мероприятия повышают качество жизни людей с синдромом.

. В частности, младенцы с гипотонусом должны получать массаж и другие виды специальной терапии - физиотерапии. Осуществление физиотерапии на ранней стадии позволяет поддержать функциональность суставов.

. Рекомендуется использование специальных методик развития ребенка, занятия с логопедом и дефектологом.

. Многие люди с синдромом Ангельмана спят не более 5 часов в день. Нарушения сна корректируются назначением легких снотворных. Д-р Вагстафф (США) считает, что назначение 0.3 мг мелатонина за 30 минут-1 час перед сном улучшает сон пациентов с синдромом Ангельмана.

. Нарушения стула регулируются назначением легких слабительных.

. Приступы лечатся так же, как эпилепсия. Дети с синдромом Ангельмана часто испытывают больше одного типа приступов. Эпилепсию можно контролировать с помощью одного или нескольких типов противосудорожных лекарств. Однако, при определении типов противосудорожных препаратов, которые необходимы для симптома, возникают определенные трудности, которые обычно связаны с наличием нескольких типов приступов судорог, а не одного, как при обычной эпилепсии. Показана электроэнцефалография.

. Д-р Чарльз Вильямс (Гейнсвилл, Флорида), работающий в основном с аутичными детьми, отмечает общие для аутичных детей и детей с синдромом Ангельмана особенности поведения: заметная аутостимуляция, импульсивность, навязчивые, повторяющиеся движения, интерес к неуместным предметам, а также сложность в общении с другими людьми. Врачи США показывают, что для аутичных детей внутривенные инъекции гормона секретин (найденного в поджелудочной железе) успешно уменьшают проявления нежелательного поведения и обеспечивают хороший уровень общительности и коммуникативных навыков.

. Рекомендуется обучать таких детей языку жестов. Дети с синдромом Ангельмана понимают намного больше, чем могут сказать. В некоторых случаях у них вообще нет речи; описаны дети со словарем 5-10 слов. При этом дети/люди с синдромом Ангельмана любят общаться с людьми, играть. В частности, люди с синдромом Ангельмана очень часто применяют невербальные средства общения, для того, что бы компенсировать ограниченные возможности речи. Однако, установление связи с другими людьми, общение с ними может сначала быть несколько трудным, но, поскольку дети с СА постепенно развиваются, у них возникает определенный характер, появляются разные способности и их начинают лучше понимать другие люди.

. Занятия с раннего возраста по специальным программам, направленные на развитие навыков мелкой и общей моторики, в ряде случаев дают хорошие результаты.

. Для лечения данного синдрома применяются разные виды терапии, например, поведенческая, коммуникативная психотерапия.

С возрастом, как правило, симптомы гиперактивности и нарушения сна смягчаются. У девочек с синдромом Ангельмана в период полового созревания могут участиться припадки. Большинство людей с синдромом Ангельмана способны контролировать экскреторные функции (мочеиспускание и дефекацию) днем, некоторые - и ночью.

3.2 Прогноз

Перспективы развития зависят от степени пораженности хромосомы. Тяжесть симптомов, возникающих при синдроме Ангельмана, отличаются в каждом конкретном случае. Считается, что определенный генетический механизм, лежащий в основе расстройства, коррелирует с общим прогнозом для потерпевшего. Так, мутации в гене UBE3A, связанны с наименьшим влиянием болезни на организм, а крупные делеции 15 хромосомы - хуже влияют на больных СА. Клинические признаки синдрома Ангельмана с возрастом меняются. Общее состояние здоровья достаточно хорошее, продолжительность жизни - средняя.

.Дети, рожденные с данным синдромом, при рождении могут быть нормальными, но затем в первые месяцы жизни у матери появляются проблемы с кормлением ребенка.

.Дети с синдромом Ангельмана понимают намного больше, чем могут сказать. В некоторых случаях у них вообще нет речи; описаны дети со словарем 5-10 слов. При этом дети/люди с синдромом Ангельмана любят общаться с людьми, играть, как правило, они дружелюбны и милы. Рекомендуется обучать таких детей языку жестов. Некоторые люди, с легкой формой синдрома Ангельмана, имеют большой словарный запас и высокую степень самоконтроля.

. Занятия с раннего возраста по специальным программам, направленные на развитие навыков мелкой и общей моторики, в ряде случаев дают хорошие результаты.

. Некоторые люди с синдромом Ангельмана способны освоить навыки самообслуживания и речь на примитивном уровне (обычно причиной синдрома в этом случае стала мутация), а также могут научиться выполнять простую домашнюю работу, некоторые никогда не смогут ходить и говорить (это обычно происходит в случае делеции части хромосомы). Некоторые люди с синдромом Ангельмана способны есть при помощи ножа и вилки. Для больных синдромом Ангельмана следует выбирать одежду без молний и кнопок, ведь только в таком случае они смогут одеться сами.

. С возрастом, как правило, симптомы гиперактивности и нарушения сна смягчаются.

. У девочек с синдромом Ангельмана в период полового созревания могут участиться припадки. Менструации, половое созревание индивидов с синдромом Ангельмана происходит в обычные сроки. Описан один случай беременности женщины с синдромом Ангельмана: она родила девочку с таким же диагнозом.

. Большинство людей с синдромом Ангельмана способны контролировать экскреторные функции (мочеиспускание и дефекацию) днем, некоторые - и ночью.

. Во взрослом возрасте может появиться ожирение и ухудшиться ситуация со сколиозом.

. Раннее начало и постоянное проведение физиотерапии (которая направлена на развитие точных движений) и коммуникационных свойств (языки), как полагают, исследователи, значительно улучшает прогноз (когнитивного и речевого развития) для больных СА.

. Приступы судорог, тоже встречаются реже или вообще прекращаются, равно как и аномалии ЭЭГ. Для снижения частоты возникновения судорог, врачи рекомендуют употреблять специальные лекарственные препараты. Также следует отметить то, что частота и тяжесть приступов судорог часто влияет на процесс полового созревания девочек, больных СА, это влияние только краткосрочное.

. Черты лица меняются не существенно, однако многие взрослые с СА выглядят очень молодыми для своего возраста.

. Ласковый характер, который является очень положительной чертой для маленьких детей, может иметь не очень хорошие последствия во взрослой жизни, однако эту проблему можно решить, окружив больных доброжелательной атмосферой и обеспечив соответствующее лечение и уход. Оценка риска

Оценка риска повторного рождения ребенка с синдромом Ангельмана у тех же родителей очень сложна, необходима консультация профессионального генетика. Считается, что обычная делеция является спонтанной, риск повтора меньше 1 %. В случае молекулярной микроделеции в 15q11-q13, если она наблюдается и у матери, риск теоретически до 50 %. Мутации внутри гена UBE3A могут быть случайными и неунаследованными, в этой ситуации риск повтора <1 %; однако эти мутации можно унаследовать от нормальной матери, и тогда теоретический риск 50 %. Партеногенетическая дисомия 15-ой пары - случайная ситуация; риск повтора <1 %. Есть несколько людей с AS с необычными преобразованиями хромосомы 15, включая область 15q11-q13; в этих случаях оценка риска повтора зависит от хромосомных нарушений у родителей. Перспективы развития зависят от степени пораженности хромосомы.

Список литературы:

1. Интернет источник : <http://ru.wikipedia.org/wiki/Синдром\_Ангельмана>

. <http://www.bestreferat.ru/referat-217865.html>

. Гинтер Е.К. Медицинская генетика: Учебник. - М.: Медицина, 2003. - 448с.

. Миронов М.Б., Мухин К.Ю., Кузина Н.Ю., Боровиков К.С., Гоева И.А., Красильщикова Т.М., Коркин А.В., Петрухин А.С. Синдром Ангельмана. Клинический случай. Режим доступа: http://www.epileptologist.ru/pub/Angelman.html