

# ANGELMANS SYNDROM

Utvecklingsstörning som fått stor betydelse för förståelsen av genetisk prägling

**Den engelske barnläkaren Harry Angelman inspirerades av en italiensk medeltidstavla att 1965 beskriva tre barn som han kallade »puppet» children [1]. Enstaka artiklar, där syndromet kallades »happy puppet syndrome», publicerades åren framöver. Först 1987 började tillståndet oftare bli igenkänt av barnläkare, och en fascinerande genetisk forskning tog fart. Utvecklingsstörning, ataxi, epilepsi, uteblivet tal samt ett speciellt utseende och beteende är delar i syndromet, som senare visat sig ha stor betydelse för förståelsen av genetisk prägling.**

Incidensen av Angelmans syndrom uppskattas till 1 på 20 000 [2, 3] och prevalensen till 1:12 500 [4]. Uppfostringsvårigheter och dålig viktuppgång hos barnet under det första levnadsåret är vanliga symtom, som ger anledning att söka hjälp. Barnet kan också vara sprittigt, skakigt och spänt. Den mentala och motoriska utvecklingen är förse- nad, vilket är ytterligare en anledning till undersökning. Det kan dröja till uppåt året innan barnet kan sitta själv, och gångdebuten är sen, från 2- till of- tast 4–5-årsåldern. Gången är ataktisk och bredspårig med stela ben, armarna är typiskt abducerade och böjda i arm- bågs- och handleder. Det finns också några barn, som inte lär sig gå överhu-

## Författare

ULLA PÅLSSON-STRÅE

överläkare, Borlänge–Ludvika ha- biliteringsteam

CLAES WADELIUS

avdelningsläkare, avdelningen för klinisk genetik, Akademiska sjuk- huset, Uppsala

ORVAR EEG-OLOFSSON

överläkare, barnneurologiska enhe- ten, Akademiska barnsjukhuset, Uppsala.

vudtaget. Ataxi, och framför allt förse- ning, ses också i finmotoriken.

Neurologiskt finner man oftast bål- hypotonus och hypertonus i extremitet- erna. Reflexerna är oftast livliga till pa- tologiskt stegrade. Av oklar anledning tycks många barn med syndromet vara vänsterhänta eller ambidexter.

## Utebliven talutveckling

Typiskt är att talutvecklingen i stort sett uteblir. Barnen lär sig högst fem–sex ord, många kan inga ord alls. Språkförståelsen är dock bättre. En pi- lotstudie i England tyder på att språk- förståelsen stannar upp vid 22 måna- ders ålder, men man noterar att äldre barn har en ökande förståelse för ensta- ka ord [5].

Det verkar som om barnen har viss förmåga att förstå icke verbal kommu- nikation, men de har svårt att använda sig av den själva. Imitationsförmågan är nedsatt. Att peka och att ta den vuxnes hand för att visa sina önskningsar och be- hov är vanligast. Många barn lär sig dock att delvis använda visuell kommu- nikation med tecken.

## Dysmorfa ansiktsdrag

Mer eller mindre dysmorfa ansikts- drag förekommer hos alla, men är myc- ket diskreta hos spädbarnet för att bli tydligare framåt 2-årsåldern. Mellanan- siktet är något underutvecklat, munnen bred, överläppen tunn och hakan fram- skjutande och spetsig. Avståndet mel- lan tänderna är ökat och tungan ofta protruderande. Huvudformen är braky- cefal och ibland palperas en horisontell fåra i skallen ovanför nacken. Huvud- omfånget är normalt vid födelsen, men sacker efter med tiden så att 75 procent av barnen får huvudomfång i nedre nor- malområdet och 25 procent är mikroce- fala.

Barnen har oftast blå ögon, och nå- got mer än hälften är blonda. Ljusheten ses även i retina. Synskärpan brukar vara normal. Hos 40 procent av barnen finner man alternerande strabism. Ny- stagmus i småbarnsåren finns beskre- ven, men den minskar med åldern.

Utvecklingsstörning på träningssko- lenivå förekommer troligen hos de fle- ta (resultat av kognitiv nivåbestämning

finns ej publicerade). Undersökning av hjärnan med magnetisk resonanstomo- grafi (MRT) visar ospecifik cerebral atrofi och ibland tecken på periventriku- lär leukomalaci, dysmyelinisering och i enstaka fall cerebellär hypoplasi [6]. I cirka två tredjedelar av undersökning- arna finner man inga avvikelser alls. Med modern MRT-teknik kommer man sannolikt att hitta fler anläggningsstör- ningar.

## Epilepsi

Epilepsi debuterar hos 80–90 pro- cent av barnen mellan 6 och 24 måna- ders ålder, ofta i samband med feber. Alla typer av anfall kan förekomma, så- väl partiella med sekundär generalise- ring som primärt generaliserade. Av de sistnämnda är atypiska absenser vanli- gast. Även kortvariga toniska anfall, liksom atastiska–myoklona anfall är tämligen vanliga. Anfall förekommer som varar minuter till dagar med nästan kontinuerliga atypiska absenser, ibland också med myoklonier. Kram- perna har ofta ett periodiskt för- lopp.

Krampfria intervall på veckor till månader kan förekomma. Med medicin- ering är periodiciteten inte lika tydlig. Kramperna brukar vara besvärligast i 4–5-årsåldern. Efter 10 års ålder mins- kar eller försvinner anfällen.

EEG-bilden vid syndromet karakte- riseras av

1. Episodisk högamplitudig (200–500  $\mu$ V) 2–3 Hz-aktivitet med frontal dominans.

2. Högamplitudig 4–6 Hz-aktivitet under vakenhet.

3. I samband med ögonslutning, spikes och sharp waves blandade med högamplitudig 3–4 Hz-aktivitet occipi- talt, som ibland kan ses asymmetriskt [7–9].

EEG-förändringarna förekommer framför allt hos de yngsta barnen och minskar i förekomst hos de äldre samti- digt med lägre anfallsfrekvens.

## Karakteristiskt beteende

Barn med Angelmans syndrom har ett karakteristiskt beteende. Redan från 2–3 månaders ålder är barnen leende och glada. När de blir äldre skrattar de



Figur 1. Flicka med Angelmans syndrom. Vid 6 månaders ålder.



1 år och 4 månader.



4 år och 10 månader.



5 år och 5 månader.

ofta, nästan i paroxysmer. Skratten är lättutlösta (Figur 1). Vid affekt kan »handflapping» (stereotypi där barnet viftar med underarmarna och händer med armbågsleden böjd) ses. Hyperaktivitet och koncentrationssvårigheter beskrivs ofta. Barnen blir lugnare och mer koncentrerade med åren.

Sömnstörning är ett annat stort problem för familjerna. Från ungefär 5–6 timmar per dygn i 2–6 årsåldern ökar sömndurationen med en eller annan timme hos de äldre barnen. En period med särskilt dålig sömn kan föregå en försämrad anfallsituation.

Barnen har ett oralt beteende, som kvarstår onormalt länge. De älskar vatten och behöver passas för att inte kliva i badkaret med kläderna på eller gå rakt ut i sjön. De uppskattar prassligt papper, plast, aluminiumfolie, speglar och leksaker som åstadkommer höga ljud. Med sina kommunikationssvårigheter, avvikande beteende och stereotyper företer många barn en autistisk bild.

#### Ofta somatiskt friska

Somatiskt brukar barn med syndromet vara friska. Skolios ses hos 10 procent redan i 5-årsåldern, korsettbehandling eller operation kan behövas efter puberteten. Angelman-barn har normala tillväxtkurvor även om tonårfflickor tenderar att vara litet tunga. Puberteten inträffar i normal tid.

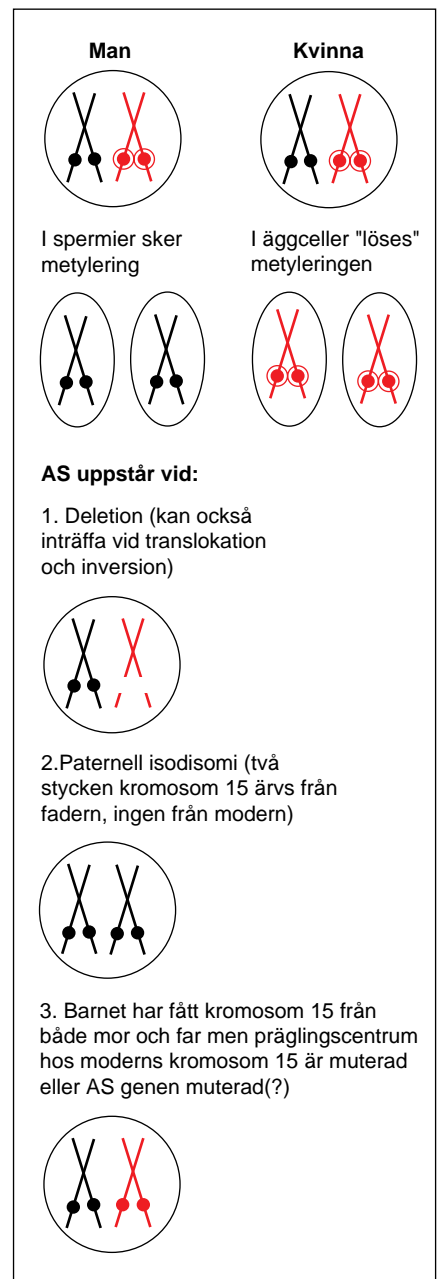
Många föräldrar upplever det som ett problem att deras barn och ungdomar, trots normal muskelmängd, har en enorm fysisk styrka.

#### Komplicerade genetiska mekanismer

De genetiska mekanismerna bakom Angelmans syndrom (AS) är komplicerade. En eller flera gener för syndromet finns, men är ännu inte exakt beskrivna. Hur den eller dessa kommer till uttryck beror på fenomenet genetisk prägling.

En deletion (Figur 2) på långa armen på kromosom nr 15 q 11-13 beskrevs 1987 hos barn med Angelmans syndrom [10, 11]. Samma deletion hade Ledbetter funnit 1981 hos patienter med Prader-Willis syndrom (PWS). Vid Angelmans syndrom är deletionen lokaliserad på den kromosom som ärvt från modern, medan den kromosom som ärvt från fadern är deleterad vid PWS. AS uppkommer också vid paternell isodisomi (normalt finns två exemplar av varje kromosom, en från vardera föräldern; vid disomi har man fått båda kromosomerna från en förälder), då individen ärvt två kromosom nr 15 från enbart fadern. Vid PWS kommer i stället båda kromosomerna från modern.

Man har också i enstaka fall funnit



Figur 2. Normalt är AS-genen på kromosom nr 15 aktiv i kromosomen ärvd från modern. Genen markeras som punkt. Rödfärgad kromosom anger att den är ärvd från modern. Ringen runt genen anger att den är aktiv.

att translokation (där kromosom 15 är involverad) och inversion (på kromosom 15) varit orsak till AS. Vid dessa strukturella kromosomavvikelser uppstår ofta samtidigt också en deletion.

De gener som orsakar AS respektive PWS är inte identiska. PWS-regionen på kromosom nr 15 ligger närmare centromeren. Wagstaff och medarbetare [12] har beskrivit en familj hos vilken man inte kunnat hitta någon deletion, men där flera barn med AS ärvt samma maternella kromosom nr 15 som den friska modern ärvt från sin friske far. Ärfthighetsmönstret är autosomalt dominant, men på grund av präglingen ut-

Mannen bakom syndromet: Harry Angelman

## Italienskt konstverk inspirerade honom

Harry Angelman – som fyllde 80 år förra året – föddes den 13 augusti 1915 i Birkenhead, Cheshire, i England. Han studerade medicin vid universitetet i Liverpool och hann arbeta några år som barnläkare före kriget. Efter fyra år som militärläkare på olika platser i Indien fortsatte han pediatrikstudierna och blev 1950 anställd som barnläkare vid Warrington General Hospital. Där arbetade han som ensam specialist i 26 år till pensionen 1976.

Under denna tid hann han möta ett stort antal barn, också barn med funktionsnedsättning. Han var särskilt intresserad av dysmorfologi och hade möjlighet att själv utföra klinisk fotografering. Som god kliniker och även talangfull fotograf dokumenterade han flitigt olika avvikelser. Angelmans första publikation kom 1961 och var betitlad »Syndrome of coloboma with multiple congenital abnormality in infancy» [18].

### Konsten visade vägen

Bland patienterna fanns tre barn som liknade varandra i klinik och utseende. Angelman ansåg att etiologin till symptomen borde vara gemensam, men tvekade att rapportera fallen i någon medicinsk tidskrift. Barnen var omsorgsfullt undersökta utan att man funnit några ledtrådar till etiologin, bl a var vanlig cytologisk kromosomundersökning utan anmärkning.

Inspirationen kom dock via konsten! Varje sommar brukade Angelman stude-

ra italienska i Italien (numera översätter han italienska medicinska artiklar). Vid ett besök i Verona, egentligen för att gå på operan, tillbringade han dagen på stadens konstmuseum Castelvecchio. Där fanns en oljemålning uppställd på ett staffli, »Fanciullo con pupazzo» (yngling med docka) målad av Giovanni Francesco Caroto (1480–1555). Ynglingens skrattande ansikte påminde om barnen där hemma – barnen, som skratade och hade ett dockliknande rörelsemönster. Upplevelsen blev en katalysator som sporrade till att skriva »Puppet children» [1].

Därefter var det tyst om syndromet i 20 år. När jag träffade doktor Angelman hösten 1994 berättade han att man till och med tvivlade på att syndromet överhuvudtaget existerade. Första antydning om förnyat intresse kom när neurofysiologen G Pampiglione vid Children's Hospital, London, ville diskutera EEG-bilden, och senare när professor M Pembrey vid samma sjukhus började undersöka klinik och genetik. Samtidigt blev professor C Williams vid Genetic Department, University of Florida, Gainesville, USA, intresserad.

### Stödföreningar över världen

Det finns numera föräldraföreningar för Angelmans syndrom i de flesta europeiska länder, i Kanada, USA och Australien. I Sverige bildades en föräldraförening 1994.

Dr Angelman slutade sin praktik för länge sedan, men gläds åt korrespondens



Harry Angelman, som nyligen fyllde 80 år, är fortfarande aktiv och håller kontakten med många AS-familjer över hela världen. Han arbetar också som översättare av medicinska artiklar från italienska till engelska.

med många AS-familjer från hela världen. Han följer med stort intresse allt som skrivs om syndromet och deltar i konferenser. Dr Angelman är beskyddare av Angelman Syndrome Support Group i England, hans hustru Audrey är sekreterare och ansvarig för internationella kontakter i samma förening.

»If you had told me in 1965 that this would happen, I would never have believed it.»

vecklas AS endast då kromosomen ärvs från modern.

### Prägling

AS och PWS anses vara typexempel på genetisk prägling. Vad är genetisk prägling, »genomic imprinting»? Enkelt uttryckt betyder det att en gen är avstängd, icke aktiv. Normalt skall vissa gener hos mannen vara avstängda och motsvarande gener hos kvinnan aktiva, eller vice versa. Präglingen sker i köns-cellerna.

Man tror att metylering av DNA-molekylen vid respektive gen är den process som stänger av och hindrar att genen är aktiv.

En normal person har AS-genen aktiv i kromosom nr 15 ärvd från modern, medan den är inaktiv i kromosom nr 15 ärvd från fadern. Det finns AS-barn som till synes ärv en komplett kromosom 15 från både mor och far men där moderns

AS-gen inte är aktiv som den borde, den är felpräglad, eventuellt på grund av mutation i den gen som styr präglingen [13,14]. Nyligen har visats att små deletioner inom ett gemensamt område föreligger hos både AS- och PWS-individer [15].

Detta talar för att det finns ett präglingscentrum, »imprinting centre», som styr metyleringen och aktiviteten av både PWS- och AS-gener – detta trots att de gener som påverkas kan ligga 2–3 miljoner baspar bort.

Den hittills största genomgången av genetiska mekanismer vid AS är en undersökning av 93 patienter i England [16]. Resultaten visar att nyuppkommen deletion av moderns kromosom 15 q 11-13 är den vanligaste orsaken till AS (65 procent). Paternell isodisomi är ovanlig (3 procent), annan kromosomstörning likaså (3 procent). I 29 procent av fallen har man inte upptäckt någon

deletion. Av dessa var 13 procent familjära (syskon med AS) och 16 procent sporadiska.

Återupprepningsrisken vid de novo-deletion och paternell isodisomi är mycket liten. Vid annan strukturell kromosomförändring är risken för återupprepnings svår att beräkna men bedöms som betydande. I familjer med mer än ett barn med Angelmans syndrom är risken 50 procent vid varje graviditet. Svårigheter i rådgivningen uppstår framför allt då deletion hos barnet inte kan påvisas.

Cytogenetisk utredning avslöjar strukturella förändringar och en del av deletionerna. DNA-undersökningen omfattar sex höginformativa polymorfianalyser samt metyleringstest. Då upptäcker man de flesta deletionerna och isodisomi. Metyleringstestet är det känsligaste och det mest specifika. Nyligen började man också använda FISH

(fluorescent in situ-hybridisering) för att påvisa deletioner.

Kromosom nr 15 q tros innehålla en eller flera gener som är viktiga för melaninsyntesen i hår, hud och ögon. Vid PWS och AS beskrivs hypopigmentering hos cirka 50 procent av fallen. På AS-individer har man studerat hårbulben elektronmikroskopiskt och visat att melanocyterna har normalt utseende och antal, men reducerad melaninbildning. Det finns troligen ett femtiotal olika gener på skilda kromosomer som styr pigmenteringen [17]. Det har rapporterats att hypopigmentering förekommer oftare hos AS-individer med deletion än hos dem utan deletion. Således kan det finnas gener som inte är genetiskt präglade men, om de saknas, ger upphov till symptom.

GABA, gammaaminosmörtsyra, är en viktig inhiberande neurotransmittor. GABA binds i hjärnan till GABA<sub>A</sub>-receptorer, av vilka det finns minst 13 olika. Man vet att gener för GABA<sub>A</sub>β<sub>3</sub>- och GABA<sub>A</sub>α<sub>5</sub>-receptorer finns distalt på kromosom 15 q 11-13 och ofta ingår i deletionen vid AS.

Någon tolkning av vad detta innebär för kliniken har ingen hittills kunnat göra men rimligen bör det ha någon implikation vad gäller t ex epilepsin vid AS?

Donlon T, Latt SA. Clinical heterogeneity associated with deletions in the long arm of chromosome 15: Report of three new cases and their possible genetic significance. *Am J Med Genet* 1987; 28: 45-53.

12. Wagstaff I, Knoll JHM, Glatt KA, Shugart YY, Sommer A, Lalonde M. Maternal but not paternal transmission of 15q 11-13-linked nondeletion. Angelman syndrome leads to phenotypic expression. *Nat Genet* 1992; 1: 291-4.
13. Glenn CC, Nicholls RD, Robinson WP, Saitoh S, Niikawa N, Schinzel A et al. Modification of 15 q 11-q 13 DNA methylation imprints in unique Angelman and Prader Willi patients. *Hum Mol Genet* 1994; 2: 1377-82.
14. Sutcliffe JS, Nakao M, Christian S, Örstavik KH, Tommerup N, Ledbetter DH et al. Deletions of a differentially methylated CpG island at the SNRPN gene define a putative imprinting control region. *Nat Genet* 1994; 8: 52-8.
15. Buiting K, Saitoh S, Gross S, Dittrich B, Schwartz S, Nicholls RI 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.
16. Chan CTJ, Clayton-Smith J, Cheng XI, Buxton J, Webb T, Pembrey ME. Molecular mechanism in Angelman syndrome: A survey of 93 patients. *J Med Genet* 1993; 30: 895-902.
17. King RA, Wiesner GL, Townsend DW, White JG. Hypopigmentation in Angelman syndrome. *Am J Med Genet* 1993; 46: 40-4.
18. Angelman H. Syndrome of coloboma with multiple congenital abnormality in infancy. *BMJ* 1961; 1: 1212-4.

## Litteratur

1. Angelman H. »Puppet» children, a report on three cases. *Dev Med Child Neurol* 1965; 7: 681-8.
2. Clayton-Smith J. Clinical research on Angelman syndrome in the United Kingdom: Observations on 82 affected individuals. *Am J Med Genet* 1993; 46:12-5.
3. Williams CA, Angelman H, Clayton-Smith J, Driscoll DJ, Hendrickson JE, Knoll JHM et al. Angelman syndrome: Consensus for diagnostic criteria. *Am J Med Genet* 1995; 56: 237-8.
4. Kyllerman M. On the prevalence of Angelman's syndrome. *Am J Med Genet* 1995; 59: 405.
5. Jolleff N, Ryan MM. Communication development in Angelman's syndrome. *Arch Dis Child* 1993; 69: 148-50.
6. Zori RT, Hendrickson J, Woolven S, Whidden EM, Gray B, Williams CA. Angelman syndrome: Clinical profile. *J Child Neurol* 1992; 7: 270-80.
7. Booyd SG, Harden A, Patton MA. The EEG in early diagnosis of the Angelman (happy puppet) syndrome. *Eur J Pediatr* 1988; 147: 508-13.
8. Laan LAFM, Arts WFM, Burtinx IM, Stoink H, Willems PJ, Bronwer OF et al. Evolution of epilepsy and EEG findings. *Epilepsia* 1994; 35: suppl 7.
9. Casara GL, Vecchi M, Boniver C, Drigo P, Baccichetti C, Artifoni L et al. Case report. Electroclinical diagnosis of Angelman syndrome: a study of 7 cases. *Brain Dev* 1995; 17: 64-8.
10. Magenis RE, Brown MG, Lacy DA, Bud-den S, La Franchi S. Is Angelman syndrome an alternate result of del (15)(q11q13)? *Am J Med Genet* 1987; 28: 829-38.
11. Kaplan LC, Wharton R, Elias E, Mandell F,

## MANNEN BAKOM SYNDROMET

### Läkartidningens SYNDROMSERIE i bokform

Ett unikt medicinhistoriskt material, som ger en bild av männen (och en kvinna – Cornelia de Lange) bakom syndromen samt korta översikter över forskningsläge, diagnostik och behandling i dag.

Totalt 66 artiklar publicerade 1982–1989 har blivit en bok på 152 sidor i Läkartidningens format. Rikt illustrerad med bland annat 36 färgbilder. Därtill en sammanställning (i förminskat utförande) av de uppskattade tidningsomslag som hör till serien. Boken är inbunden och har hårda pärmar.

#### Beställ här:

..... exemplar *Mannen bakom syndromet*. Pris 150 kr/ex.

BESTÄLLARE: .....

.....

ADRESS: .....

.....

POSTNUMMER/POSTADRESS: .....

.....

Insändes till Läkartidningen, Box 5603, 114 86 Stockholm.

Beställning per fax: 08-20 76 19