

Angelman syndrom



Professor, overlæge, dr.med.
John Østergaard
Center for Sjældne Sygdomme
Aarhus Universitetshospital, Skejby



**Angelman Syndrome in Denmark.
Birth Incidence and
Genotype-Phenotype Correlation.**



PhD dissertation

Line Granild Bie Mertz

Health
Aarhus University
2013

Epilepsy and cataplexy in Angelman syndrome. Genotype-phenotype correlations.

Granild Bie Mertz L, Christensen R, Vogel I, Hertz JM, Østergaard JR. Res Dev Disabil. 2016 Sep;56:177-82.

Phenotype of a child with Angelman syndrome born to a woman with Prader-Willi syndrome.

Ostergaard JR. Am J Med Genet A. 2015 Sep;167A(9):2138-44.

Eating behavior, prenatal and postnatal growth in Angelman syndrome.

Mertz LG, Christensen R, Vogel I, Hertz JM, Østergaard JR. Res Dev Disabil. 2014 Nov;35(11):2681-90.

Neurodevelopmental outcome in Angelman syndrome: genotype-phenotype correlations.

Mertz LG, Thaulov P, Trillingsgaard A, Christensen R, Vogel I, Hertz JM, Ostergaard JR. Res Dev Disabil. 2014 Jul;35(7):1742-7. .

Angelman syndrome in Denmark. birth incidence, genetic findings, and age at diagnosis.

Mertz LG, Christensen R, Vogel I, Hertz JM, Nielsen KB, Grønskov K, Østergaard JR. Am J Med Genet A. 2013 Sep;161A(9):2197-203.

[Social, linguistic and cognitive development in children with Angelman's syndrome]. Ostergaard JR, Trillingsgaard A. Ugeskr Laeger.

2005 Apr 11;167(15):1630-3.

Autism in Angelman syndrome: an exploration of comorbidity.

Trillingsgaard A, Østergaard JR. Autism. 2004 Jun;8(2):163-74.

Efficacy of different antiepileptic drugs in children with Angelman syndrome associated with 15q11-13 deletion: the Danish experience.

Ostergaard JR, Balslev T. Dev Med Child Neurol. 2001 Oct;43(10):718-9.

Fertility in Prader-Willi syndrome: a case report with Angelman syndrome in the offspring.

Schulze A, Mogensen H, Hamborg-Petersen B, Graem N, Ostergaard JR, Brøndum-Nielsen K. Acta Paediatr. 2001 Apr;90(4):455-9.

[EEG and early diagnosis of Angelman syndrome].

Ostergaard JR, Juhl AH. Ugeskr Laeger. 1997 Feb 24;159(9):1273-6.

Program

- Generelt om Angelman syndrom
 - klinik
 - genetik
 - udvikling
- Adfærd ved Angelman syndrom
- Den voksne med Angelman syndrom
- De nyeste behandlingsmetoder



Angelman syndrom

Generel udviklingshæmning

Ataktiske og usikre bevægelser

Karakteristisk EEG - Epilepsi

Dysmorfe ansigtstræk

Latterudbrud

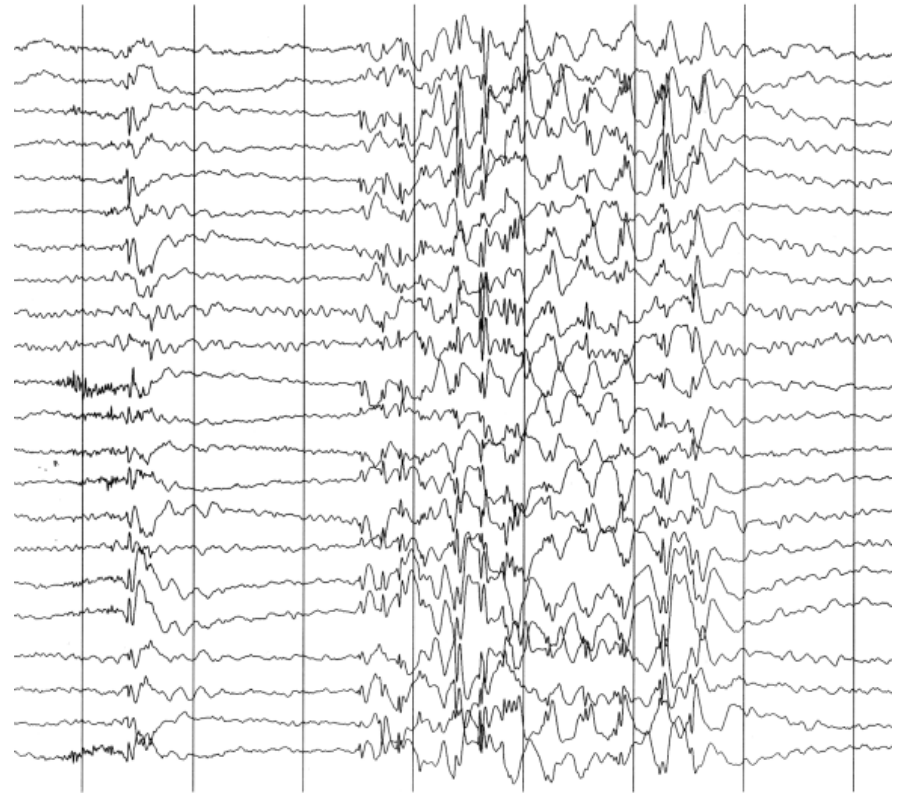
Sparsom sprogudvikling



Angelman syndrom



Karakteristisk EEG - Epilepsi





Angelman syndrom

Latterudbrud

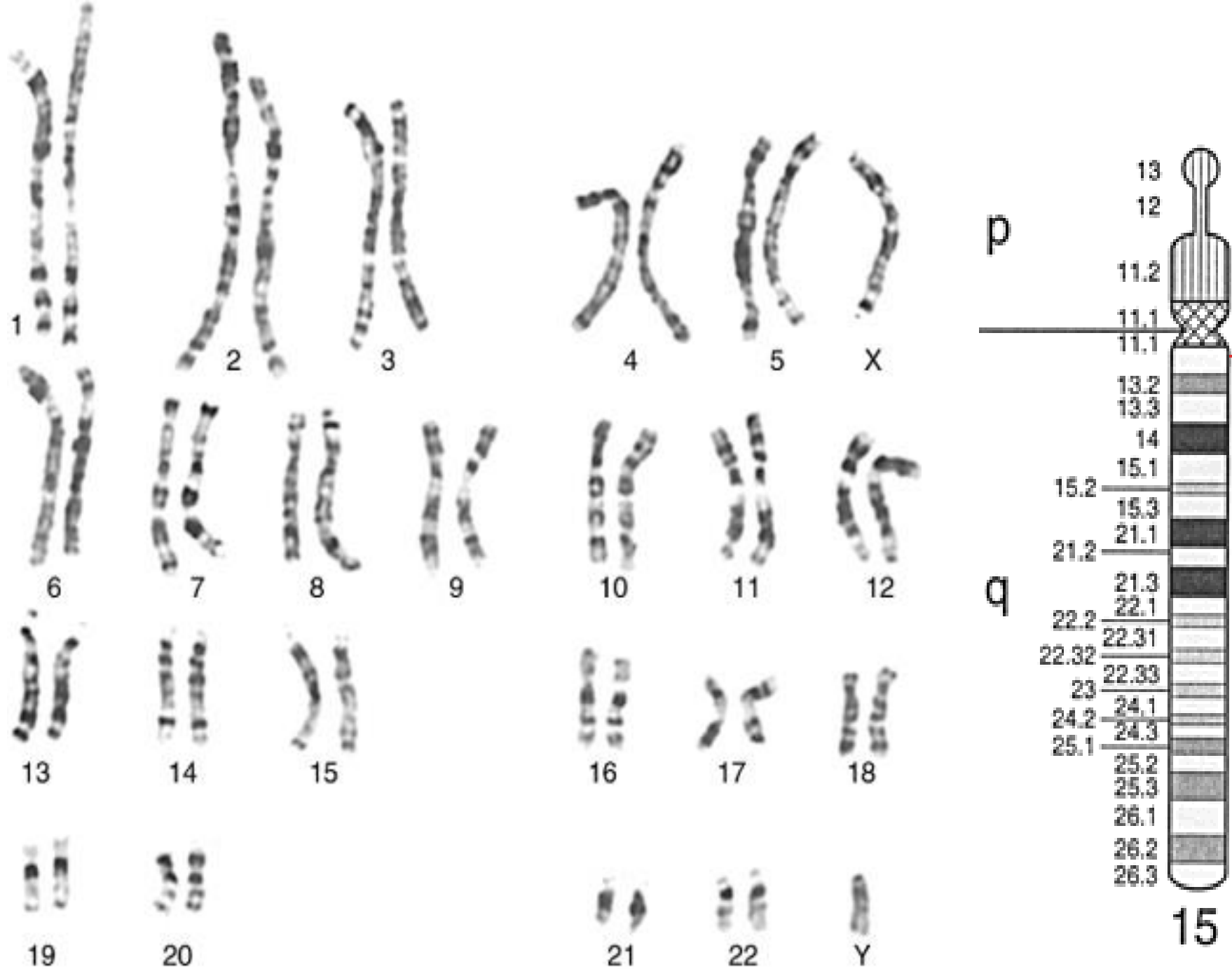




Angelman syndrom

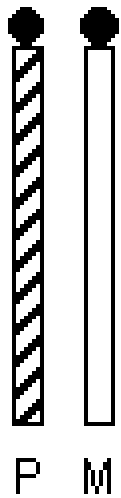
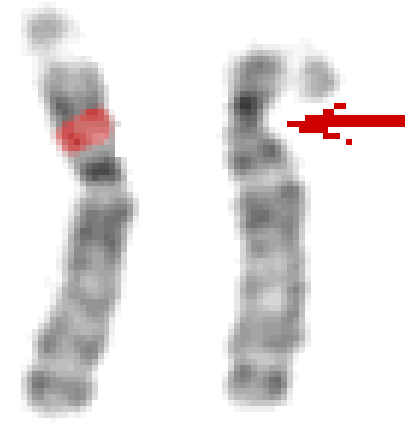
Ataktiske og usikre bevægelser



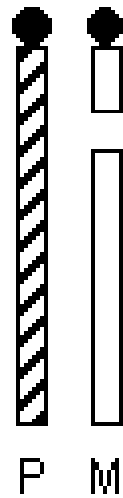




Den hyppigste årsag er 15q11-q13 deletion

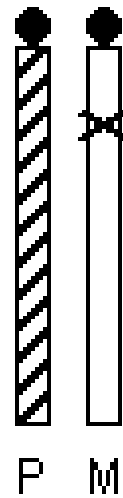


Typical
(normal)



Large
deletion

70%



UBE 3A
mutation

15%



Paternal
UPD

10

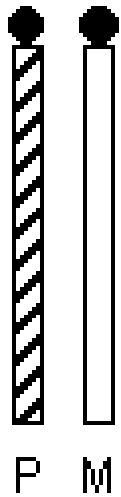
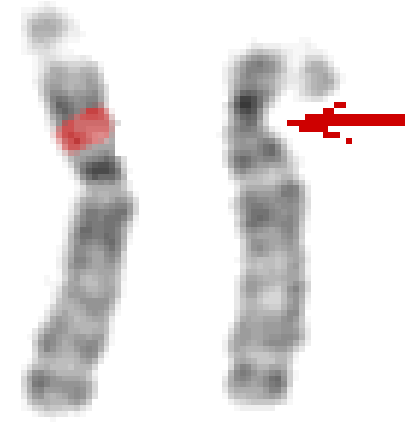


Imprinting
Defect

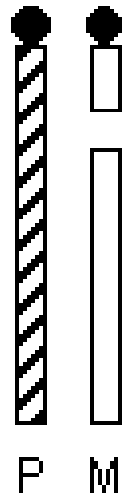
5%



Den hyppigste årsag er 15q11-q13 deletion

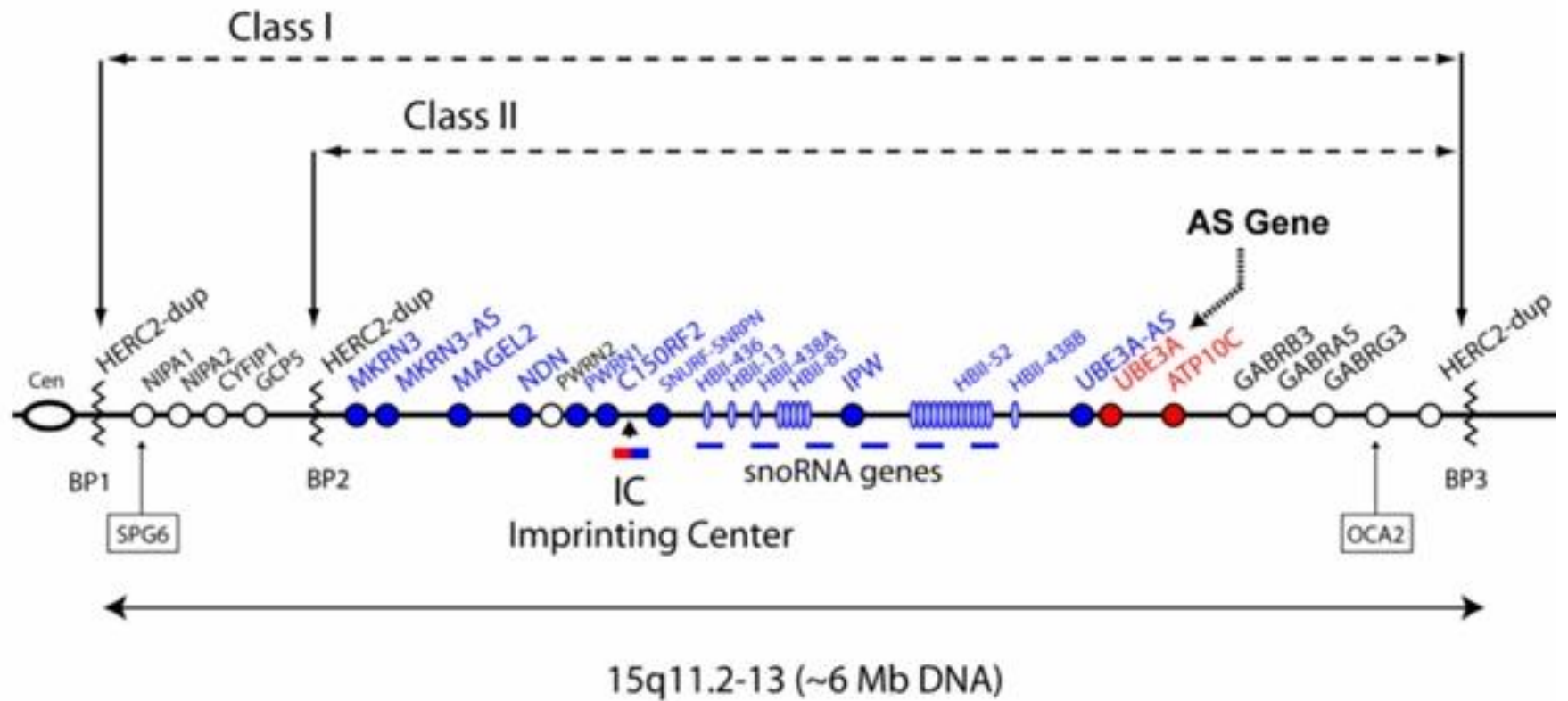


Typical
(normal)



Large
deletion

70%



Genetisk imprinting

Genetisk prægning

- Et imprintet gen er et gen, der udtrykkes afhængigt af, hvorfra det nedarves
- Dvs. nogle er aktive når de kommer fra moderen andre er aktive når de kommer fra faderen.
- Ved Angelman syndrom mangler barnet de gener som kun er aktive når de kommer fra moderen.

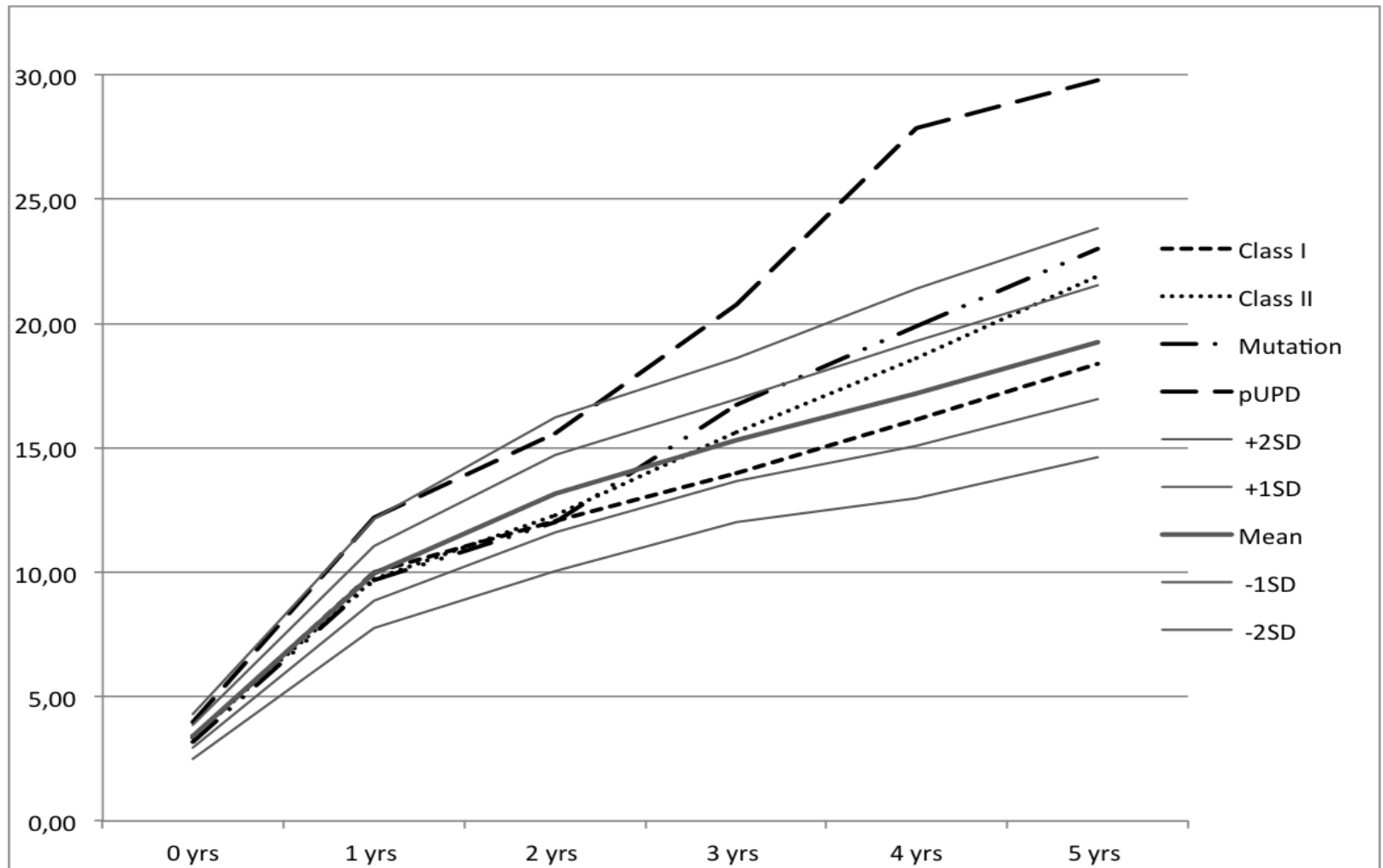
Imprintede gener

- De fleste I-gener har betydning for vækst
- De gener, der kommer fra faderen fremmer vækst
- De gener, der kommer fra moderen hæmmer vækst

Imprintede gener

- Dvs.
 - Ud fra denne teori vil børn født med to 15-kromosomstykker fra faderen, dvs. de AS børn, der er født med pUPD, blive store.
 - Er det tilfældet?

Vækst – overvækst ved pUPD



Imprintede gener

- De fleste I-gener har betydning for vækst
- De gener, der kommer fra faderen fremmer vækst
- De gener, der kommer fra moderen hæmmer vækst
- Næsten alle imprintede gener har stor betydning for hjernens udvikling og funktion





Angelman og udvikling

15q11-13 deletion

UPD/UBE3A mut.

Sidder selv

1.5 år

1.0 år

Gangfunktion

4.6 år

3.0 år



Forskelle i hjernens udvikling

| | 15q11-q13 deletion | UPD | UBE3A mut. |
|--------------------|---------------------------|------------|-------------------|
| Epilepsidebut (år) | 1.9 | 5.2 | 2.7 |
| Mikrocefali (%) | 80 | 5 | 50 |
| Epilepsi (%) | 95 | 50 | 50 |

Udvikling

| Subscales of Mullen | Receptive language | Visual reception | Expressive language | Fine motor performance |
|--|--------------------|------------------|---------------------|------------------------|
| Class I deletion (<i>n</i> = 12) | 10.0 (3.9) | 9.8 (4.1) | 5.1 (1.8) | 10.4 (3.4) |
| Class II deletion (<i>n</i> = 18) | 10.8 (3.9) | 12.0 (4.2) | 6.2 (3.2) | 12.6 (3.3) |
| Mutation (<i>n</i> = 4) | 23.0 (6.6) | 19.0 (.8) | 11.5 (1.9) | 18.5 (3.1) |
| pUPD (<i>n</i> = 5) | 15.8 (6.7) | 15.8 (1.5) | 9.6 (5.1) | 16.0 (2.0) |

Sproglyde – antal ord

| Groups | Vocal sounds | Consonant sounds | Two-syllable sounds | 2-7 words |
|------------------------------------|--------------|------------------|---------------------|-----------|
| Class I deletion (<i>n</i> = 12) | 10 | 2 | 2 | 2 |
| Class II deletion (<i>n</i> = 18) | 16 | 5 | 1 | 1 |
| Mutation (<i>n</i> = 4) | 4 | 4 | 3 | 3 |
| pUPD (<i>n</i> = 5) | 5 | 3 | 3 | 3 |

Undergruppe med syv børn – alle med deletion - opfølgning efter 12 år

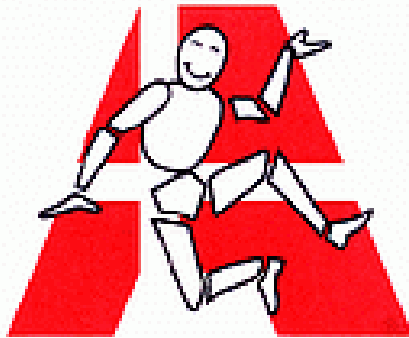
| Parameters | Baseline | 12 years | <i>p</i> -value |
|----------------------------|------------|------------|-----------------|
| Mullen visual reception | 12.0 (2.6) | 12.0 (1.8) | 1.00 |
| Mullen receptive language | 10.0 (2.9) | 11.9 (3.0) | .04 |
| Mullen expressive language | 5.9 (2.4) | 8.4 (3.8) | .04 |

Hvad står der her ?

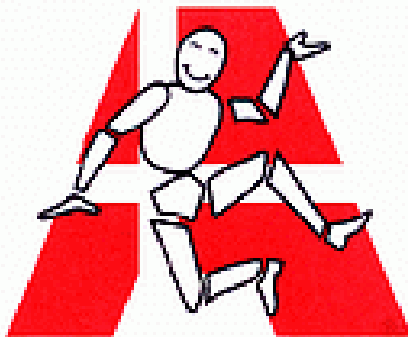
和器雪®

FØR-SPROGLIG KOMMUNIKATION
Kommunikation med billeder





Typisk adfærd blandt børn med Angelman syndrom



AUTISM

Persons with autism may possess the following characteristics in various combinations and in varying degrees of severity.



Inappropriate laughing or giggling



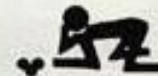
No real fear of dangers



Apparent insensitivity to pain



May not want cuddling



Sustained unusual or repetitive play; Uneven physical or verbal skills



May avoid eye contact



May prefer to be alone



Difficulty in expressing needs; May use gestures



Inappropriate attachments to objects



Insistence on sameness



Echoes words or phrases



Inappropriate response or no response to sound



Spins objects or self



Difficulty in interacting with others

1-800-3AUTISM

Autism Society of America
7910 Woodmont Avenue, Suite 650 Bethesda, MD 20814-3015

Adapted from original by Professor Hende-Ghori, University of Queensland, Brisbane Children's Hospital, Australia

ADOS-G TEST (test for autisme-adfærd)

16 børn med Angelman syndrom og 15q11-13 deletion

| | Drenge | Piger | Total | % |
|-----------|--------|-------|-------|----|
| + Autisme | 6 | 4 | 10 | 64 |
| PDD-NOS | 1 | 2 | 3 | 18 |
| -Autisme | 0 | 3 | 3 | 18 |



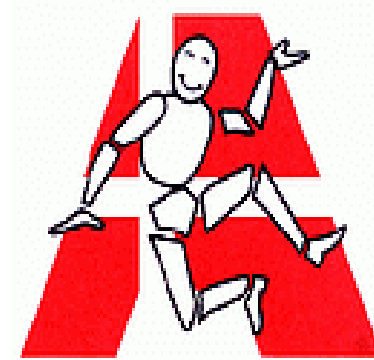
FÆLLES for børn med Angelman syndrom (15q11-13 deletion) og børn med Autisme (uden Angelman syndrom):

Manglende evne til udtrykt kommunikation

Mangelfuld gestikulerende kommunikation

Mangelfuld initiering og respons på fælles opmærksomhed

De behersker lyde med social og følelsesmæssig hensigt, men kommunikerer ikke mod andre personer



**Børn med Angelman syndrom er BEDRE
end børn med autisme TIL OPGAVER, der kræver**

*social interesse
følelsesmæssige reaktioner*

Børn med Angelman syndrom udviser

*hyppigere respons på socialt smil
hyppigere respons på eget navn
hyppigere følelsesmæssigt ansigtsudtryk rettet mod andre
bedre fælles glæde ved interaktion med andre*

Børn med Angelman syndrom

ER IKKE AUTISTER –
TVÆRTIMOD – DE ELSKER
KONTAKT -
ISÆR VOKSENKONTAKT

Børn med Angelman syndrom

ER ALTRUISTER

dvs. de ønsker at være
omsorgsfulde og værne om
andres ve og vel

DE GÅR BAGERST I EN FLOK

De ønsker attachment –
tilknytning

HVORDAN skaber BØRN MED EN
UDVIKLINGSALDER
PÅ 5-10 MÅNEDER tilknytning ?

De smiler

HAPPY PUPPET SYNDROM



14 years, class II deletion



5 years, class II deletion



10 years, class II deletion



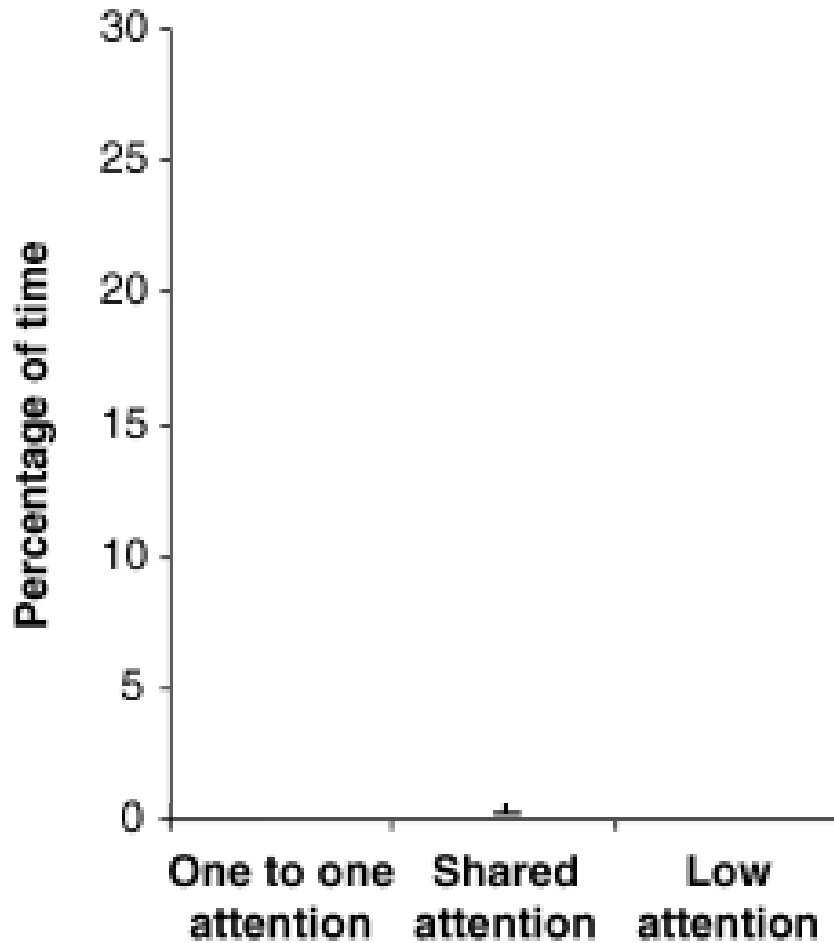
4 years, class II deletion

Hvad betyder smilet?

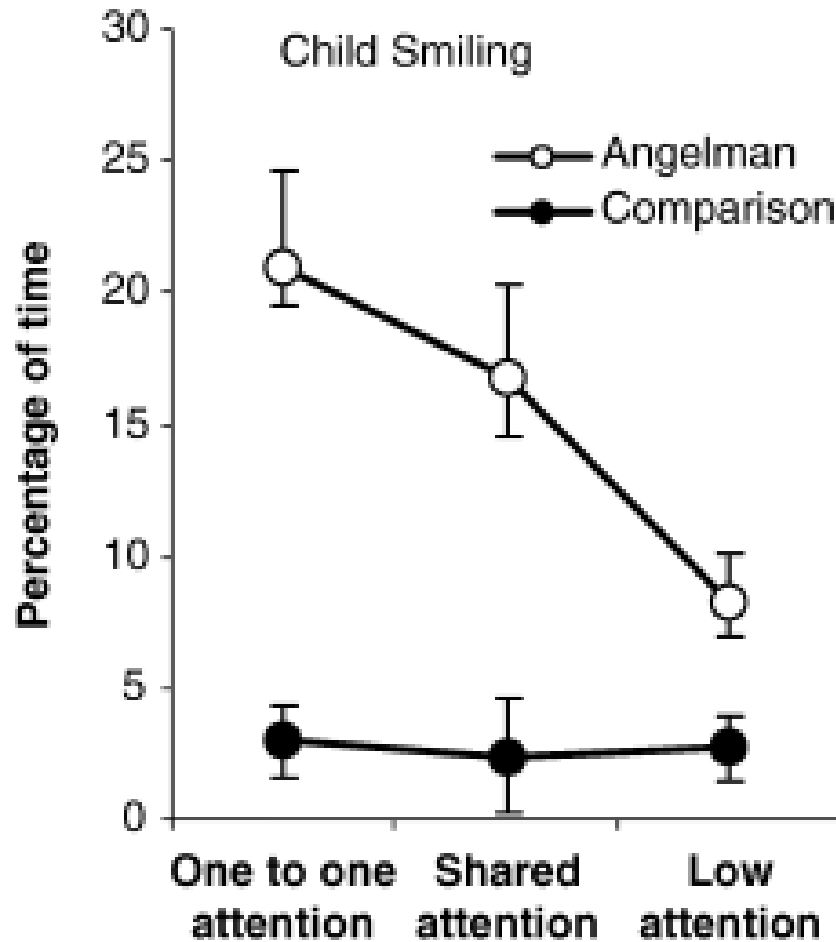


How happy
is the
happy puppet?

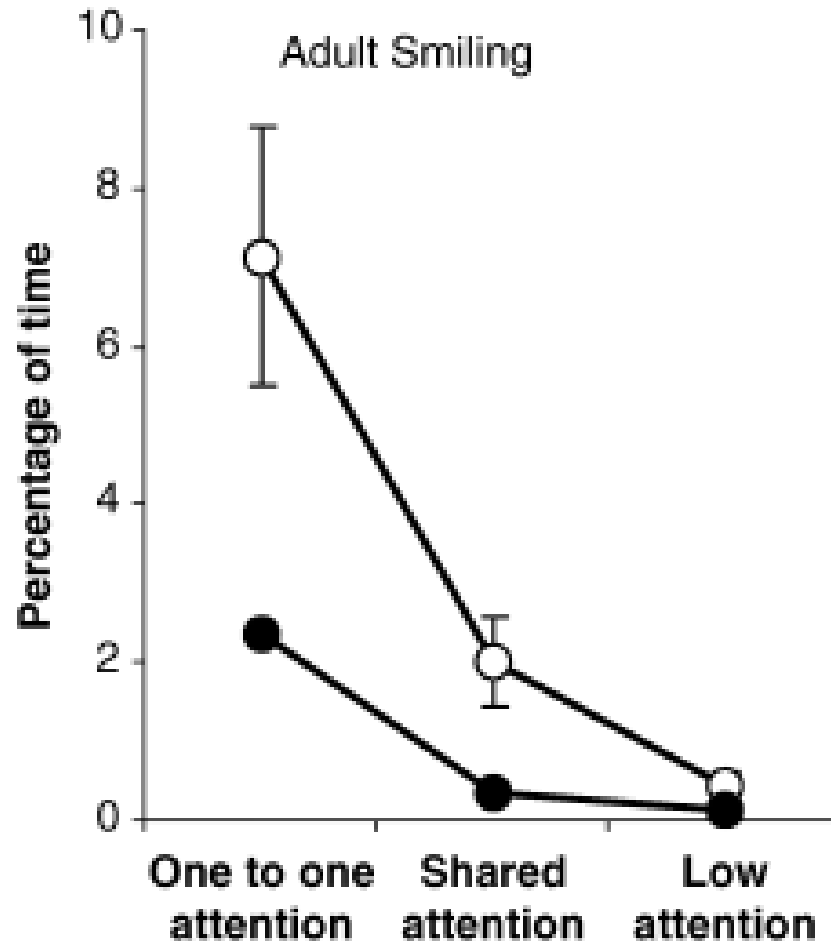
Hvor meget tid bruges på at smile?



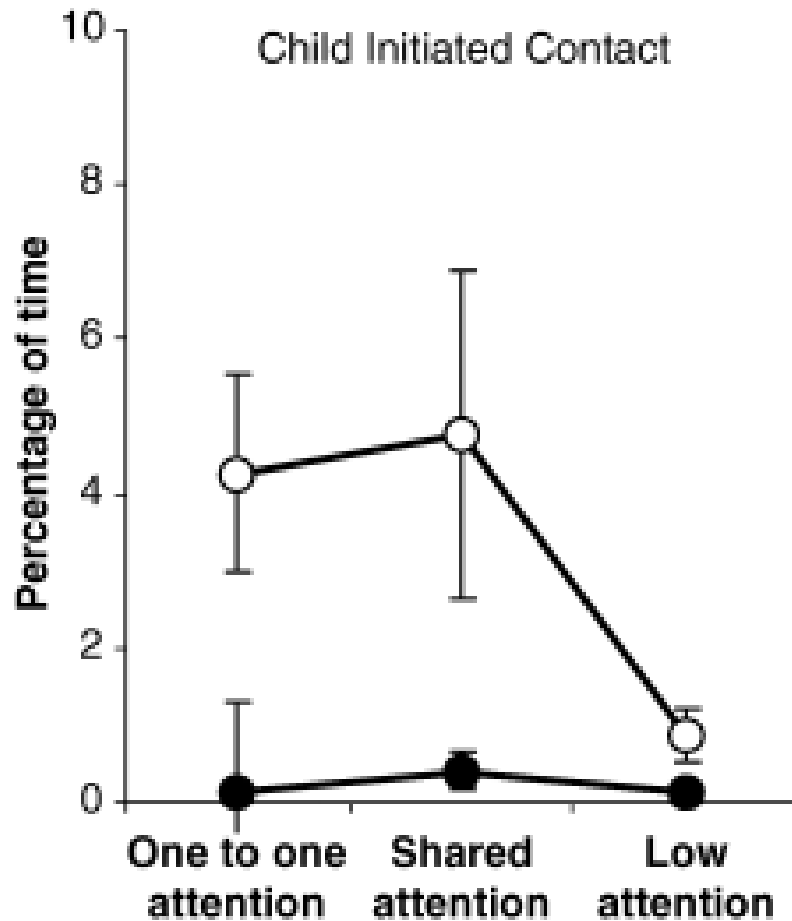
Hvor meget tid bruges på at smile?



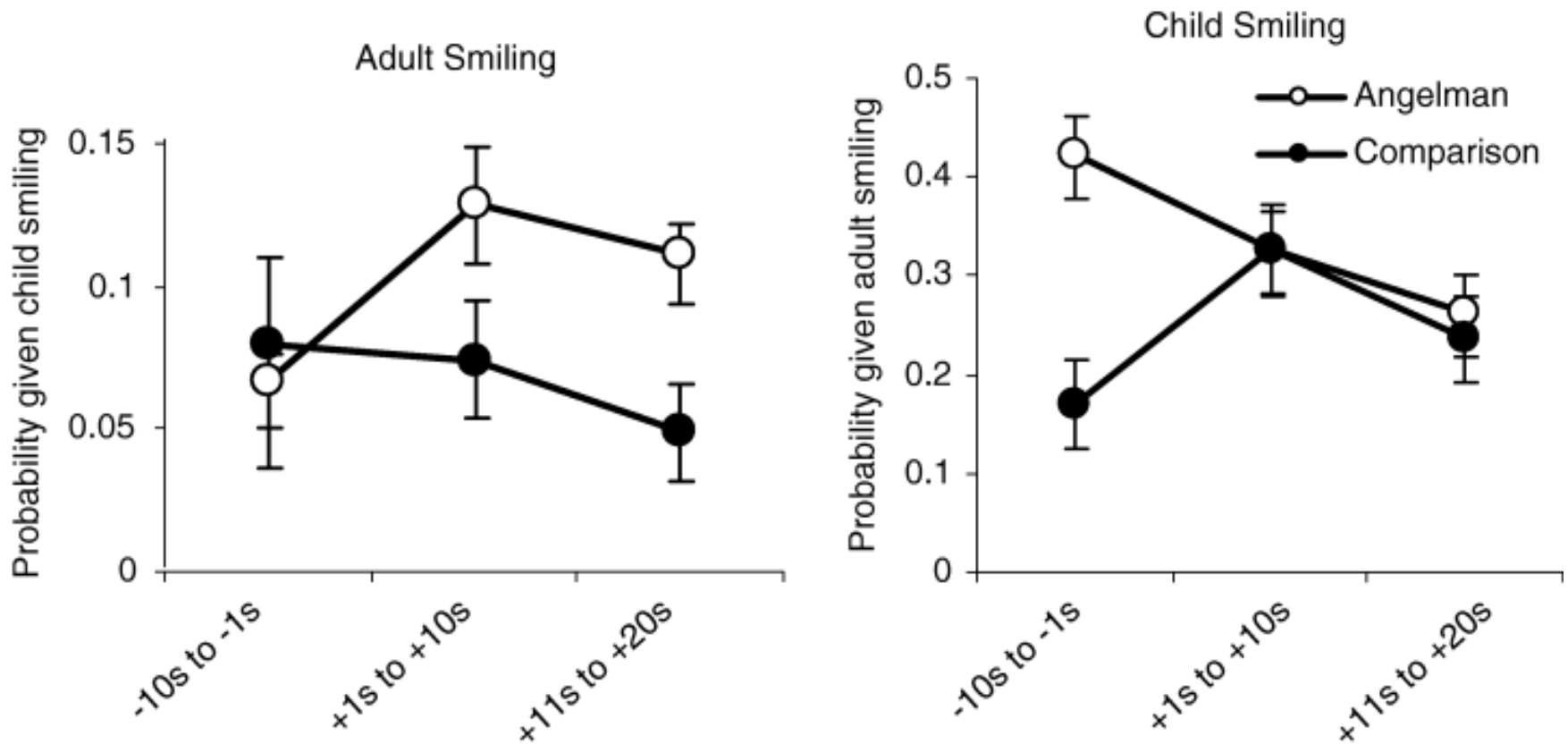
Hvor meget tid bruger en voksen på at smile til AS og kontrollerne?



Hvor meget tid bruges på at kontakte en voksen?

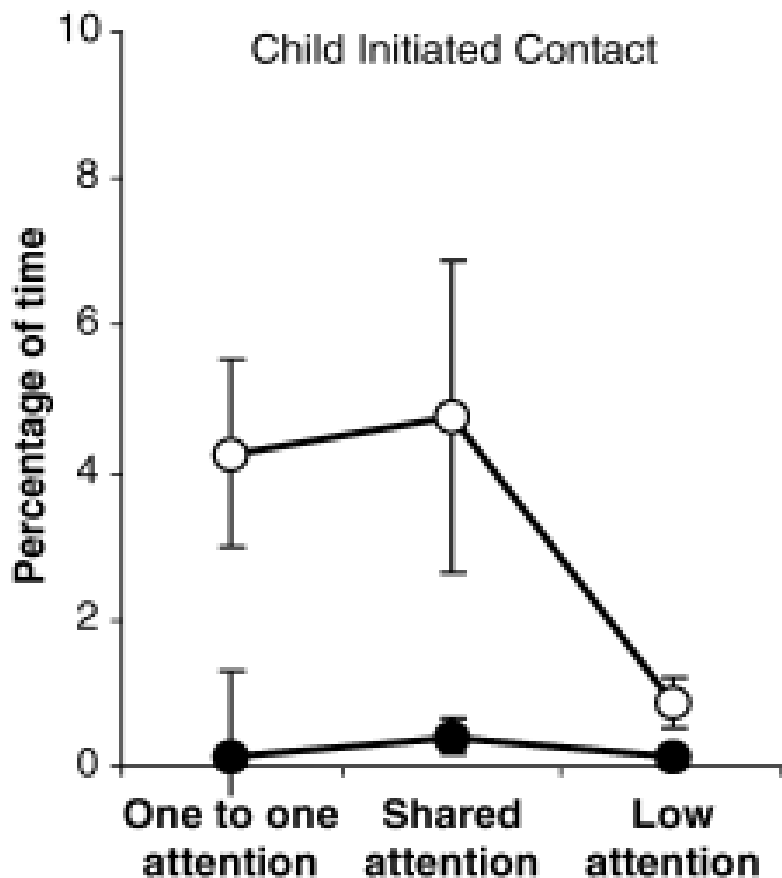


Hvem starter med at smile?



Ved AS: Barn før voksen - Ved kontrolgruppe: voksen før barn

Børn med AS bruger megen tid på at få kontakt til en voksen ved at smile



- Børn med AS finder voksenkontakt meget givtig, og smilet er et resultat af den positive effekt (voksenkontakt)
- Smilet skal opfattes som noget der både starter og især vedligeholder voksenkontakten

Børn med Angelman syndrom

- Kontakt-narkomaner
- De har et overaktivt tilknytnings-gen
- Deres livsline – nødvendighed for at overleve

Forklaringsmodel for

- Nedsat nattesøvn
- Mere kontakt til voksne
- Aggressiv adfærd
- Forlænger en kontakt

Har stor pædagogisk betydning

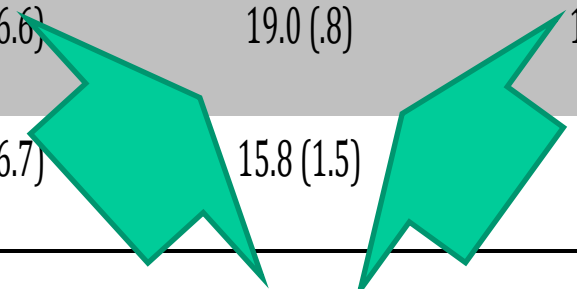
Eksempler

- Spisesituation med en 7 år gammel dreng
- Skolesituation med en 12 år gammel dreng
- Konsultation med en 15 år gammel dreng og hans mor

- Den 15-årige store dreng med AS skal mødes med samme attitude som man møder den 15 måneder lille dreng med AS
 - Sidde på skød
 - Beskytte
 - Nusse
 - Give omsorg og nærhed frem for krav

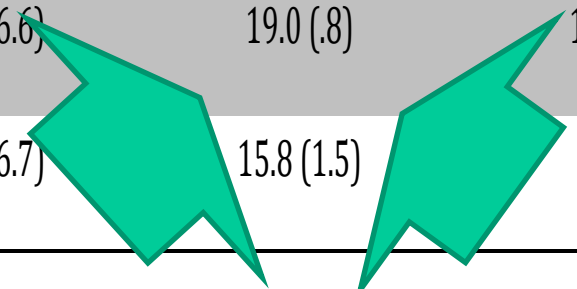
Udvikling

| Subscales of Mullen | Receptive language | Visual reception | Expressive language | Fine motor performance |
|--|--------------------|------------------|---------------------|------------------------|
| Class I deletion (<i>n</i> = 12) | 10.0 (3.9) | 9.8 (4.1) | 5.1 (1.8) | 10.4 (3.4) |
| Class II deletion (<i>n</i> = 18) | 10.8 (3.9) | 12.0 (4.2) | 6.2 (3.2) | 12.6 (3.3) |
| Mutation (<i>n</i> = 4) | 23.0 (6.6) | 19.0 (.8) | 11.5 (1.9) | 18.5 (3.1) |
| pUPD (<i>n</i> = 5) | 15.8 (6.7) | 15.8 (1.5) | 9.6 (5.1) | 16.0 (2.0) |



Trods alderen selvstændigheds alderen

| Subscales of Mullen | Receptive language | Visual reception | Expressive language | Fine motor performance |
|------------------------------------|--------------------|------------------|---------------------|------------------------|
| Class I deletion (<i>n</i> = 12) | 10.0 (3.9) | 9.8 (4.1) | 5.1 (1.8) | 10.4 (3.4) |
| Class II deletion (<i>n</i> = 18) | 10.8 (3.9) | 12.0 (4.2) | 6.2 (3.2) | 12.6 (3.3) |
| Mutation (<i>n</i> = 4) | 23.0 (6.6) | 19.0 (.8) | 11.5 (1.9) | 18.5 (3.1) |
| pUPD (<i>n</i> = 5) | 15.8 (6.7) | 15.8 (1.5) | 9.6 (5.1) | 16.0 (2.0) |



Trodsalderen - selvstændigsalderen

- **Trodsalderen** er en anden betegnelse for den selvstændighedsudvikling, som barnet skal igennem for at kunne stå som et voksent ansvarligt individ på den anden side af barndommen
- En ”fastlåsen” på dette aldersniveau vil betyde, at selvstændighedsudviklingen ikke færdiggøres og barnet vil også være i trodsalderen når det bliver voksent. Det vil blive opfattet som uopdragent, trodsigt, og udadreagerende selv om det måtte have et (sparsomt) verbalt sprog
- Formuler jer positivt – ikke give for mange valg – prøve at rumme barnets/den voksnes følelser, bl.a. ved at sætte ord på at man forstår deres frustration.



Larson fra Boston; 53 personer (2018)

- 4 havde daglige epileptiske anfald
- 8 havde månedlige anfald
- 31 havde ikke haft anfald i mere end 2år
- 50 fik fortsat medicin for epilepsi (6 fik 1 stof; 10 fik 2 stoffer; 12 fik > 4 stoffer)
- 22 havde ikke-epileptisk myoklonus
- 29 havde rysten ved bevægelse

Larson fra Boston; 53 personer (2018)

- 10 vågnede ikke om natten
- 17 vågnede mindre end 1 nat om ugen
- 20 vågnede mere end 1 nat om ugen

- Hos i alt 33 blev søvnen karakteriseret som værende dårlig

Larson fra Boston; 53 personer (2018)

- 49 var i stand til at gå; heraf 32 uden og 17 med støtte
- 38 havde/havde haft forstoppelse
- 30 havde/havde haft refluks
- 15 havde skoliose
- 48 levede hjemme; 5 på institution

Jill Clayton-Smith fra Manchester

28 personer

- Besværlige kramper hos 11, med en øgning i midten af 20'erne
- Refluks fra spiserøret hos 12
- 10 havde skoliose
- 7 havde tiltagende tremor (rysten)
- Stort set alle var glade for TV
- Stort set alle sov godt om natten
- 20 var renlige om dagen

Jill Clayton-Smith fra Manchester

28 personer

- Alle havde normal pubertet mht. tidspunkt og udvikling af de sekundære køns-træk
- Regelmæssige menstruationer – flere havde præmenstruelle symptomer, enkelte i form af krampeanfald
- Libido (seksualdriften) stærkt nedsat
- Ingen havde haft samleje eller anvendte antikonception

Behandling



Mangler UBE3A fra moderen,
hvilket er det UBE3A,
der er aktivt (imprintet).
UBE3A fra faderen er
inaktivt (sover)

- Man har i museforsøg prøvet at ”vække” det UBE3A, der kommer fra faderen (Crisper-saks).
- Tidlig behandling mindsker epilepsi
- Senere behandling ændrer ikke epilepsi
- Udviklingsproblematikken ændres ikke (hjernen er dannet i fosterstadiet)



Selv-skadelig adfærd

- Ikke forhøjet hos børn med AS
- Let forhøjet hos børn med PWS (kradse)
- Meget forhøjet hos børn med Smith-Magenis syndrom (bide, slå sig selv)