



ANTONINO ROMEO

**SINDROME DI ANGELMAN
ED EPILESSIA : *UPDATE***

Trevi, 14 ottobre 2006



SINDROME DI ANGELMAN

- caratterizzata da: ritardo mentale, dismorfismi, linguaggio assente o poche parole; atassia; movimenti anormali, accessi di riso, **epilessia**.



Giovanni Caroto
“Fanciullo con pupazzo”



SINDROME DI ANGELMAN: Epidemiologia



Frequenza AS: 1/ 15.000 e 1/ 20.000

Non vi è differenza di incidenza tra i sessi

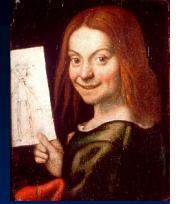
Studio di prevalenza popolazione nord Italia:

1:15.000 (Romeo et al.1998)



SINDROME DI ANGELMAN:

Criteri diagnostici (Williams et al., 1995)



Caratteristiche essenziali (100%)

- Grave ritardo PM
- Linguaggio assente o minimo pur con alta intenzionalità comunicativa
- Atassia, tremori, problemi di equilibrio
- Happy disposition, facile eccitabilità, movimenti stereotipati delle mani, iperattività, scarsa capacità di attenzione

Caratteristiche frequenti (> 80%)

- epilessia entro i 3 aa
- tracciato EEG peculiare
- microcefalia assoluta o relativa

Caratteristiche occasionali (20-80%)

- Note dismorfiche
- Strabismo
- Occipital groove
- Ipopigmentazione
- Disturbo del sonno
- Attrazione per l'acqua
- Guardia alta arti superiori
- Anomalie di suzione /deglutizione
- Iperreflessia AA.inf.-



SINDROME DI ANGELMAN: Difetto di base



Il difetto di base è rappresentato dall' assenza dell'espressione materna del **gene UBE3A** il cui locus è localizzato a livello della **regione 15q11-q13**

La **regione 15q11.2** è una delle regioni cromosomiche che mostrano il fenomeno dell' **IMPRINTING GENOMICO** = espressione differenziale dell'informazione genetica a seconda dell'origine parentale (fenomeno reversibile)



SINDROME DI ANGELMAN:

Difetto di base



Classe I: Microdelezione 15q11.2 di origine materna (70-75%)

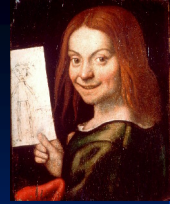
Classe II: Disomia uniparentale (UPD paterna) (2-3%)

Classe III: Difetto Centro imprinting (IC) (sino al 5%)

Classe IV: Mutazione intragenica UBE3A

(20% pz sporadici e 75% dei casi con ricorrenza familiare)

Classe V: Non alterazione molecolare (pz con fenotipo evocativo,
senza difetto molecolare dimostrato)



HUMAN MUTATION Mutation in Brief #316 (2000) Online

MUTATION IN BRIEF

Novel Mutations of Ubiquitin Protein Ligase 3A Gene in Italian Patients with Angelman Syndrome

S. Russo¹, F. Cogliati¹, M. Viri², F. Cavalleri¹, A. Selicorni³, L. Turolla⁴, S. Belli⁵, A. Romeo², and L. Larizza^{1,6}

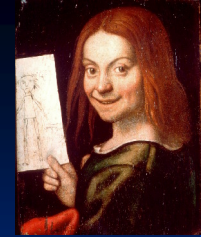
¹Molecular Genetics Laboratory, Italian Auxological Institute, Milan, Italy; ²Regional Centre of Epileptology, Fatebenefratelli Hospital; ³II Pediatric Department, University of Milan, Italy; ⁴Pediatric division, S. Maria dei Battuti Hospital, Treviso, Italy; ⁵Genetic consultancy, Hospital of Trento, Italy; ⁶Department of Biology and Genetics, University of Milan, Italy

*Correspondence to Dr. Silvia Russo, Laboratorio di Genetica Molecolare, Istituto Auxologico Italiano, Viale Montenero 32, 20135 Milano, Italy; Phone 39-02-55192860; Fax: 39-02-5456913; E-mail: biomol @auxologico.it



SINDROME DI ANGELMAN:

Correlazione genotipo-fenotipo



■ Classe I (delezione 15q11.2) :

quadro più severo,
alta incidenza di epilessia,
microcefalia ,ipopigmentazione,
RM più grave, assenza di
linguaggio

■ Classe II (UDP-IC) :

minor incidenza di epilessia
microcefalia e ipopigmentazione.
Linguaggio presente (poche
parole), parametri di crescita
migliori, minor evidenza di
dismorfismi

■ Classe III (UDP-IC) :

minor incidenza di epilessia
microcefalia, ipopigmentazione.
RM più lieve, maggiori abilità
comunicative.

■ Classe IV (UBE3A) :

gravità
intermedia tra classe I e classe II.
Epilessia e microcefalia, non
ipopigmentazione. Sviluppo
motorio ed abilità comunicative
migliori rispetto alla classe I

■ Classe V :

fenotipo crisi simile alla Classe I



SINDROME DI ANGELMAN



Angelman H

“Puppet children” a report on three cases

Dev Med Child Neurol 7:681-688,1965

Kaplan LC, Warthon R 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 28:45-53,1987

Boyd SG, Harden A, Patton MA

The EEG in early diagnosis of the Angelman (happy puppet) syndrome

Eur J Pediatr 147:508-513,1988



Angelman's Syndrome in the First Year of Life

*Andrea Van Lierde
Maria Gabriella Atza
Daniela Giardino
Francesco Viani*

Developmental Medicine and Child Neurology, 1990, 32, 1005-1021



Epilepsia, 33(6):1083–1090, 1992
Raven Press, Ltd., New York
© International League Against Epilepsy

Epilepsy in Angelman Syndrome Associated with Chromosome 15q Deletion

Akiko Matsumoto, Toshiyuki Kumagai, Kiyokuni Miura, †Shuji Miyazaki,
*Chiemi Hayakawa, and *Tsutomu Yamanaka

Divisions of Pediatric Neurology, and *Pediatrics, Central Hospital; and †Kobato Gakuen, Aichi Prefectural Colony,
Aichi, Japan



Original Article

Seizure and EEG Patterns in Angelman's Syndrome

Francesco Viani, MD; Antonino Romeo, MD; Maurizio Viri, MD; Massimo Mastrangelo, MD;
Faustina Lalatta, MD; Angelo Selicorni, MD; Giuseppe Gobbi, MD; Giovanni Lanzi, MD; Daniela Bettio, PhD;
Vincenza Briscioli, MD; Marina Di Segni, PhD; Rossella Parini, MD; Gianluigi Terzoli

ABSTRACT

We studied the seizure and polygraphic patterns of 18 patients with Angelman's syndrome. All patients showed movement problems. Eleven patients were also reported to have long-lasting periods of jerky movements. The polygraphic recording showed a myoclonic status epilepticus in nine of them. Seven patients had partial seizures with eye deviation and vomiting, similar to those of childhood occipital epilepsies. These seizures and electroencephalographic patterns suggest that Angelman's syndrome occurs in most of the patients as a nonprogressive, age-dependent myoclonic encephalopathy with a prominent occipital involvement. These findings indicate that, whereas ataxia is a constant symptom in Angelman's syndrome, the occurrence of a transient myoclonic status epilepticus may account for the recurrence of different abnormal movements, namely the jerky ones. (*J Child Neurol* 1995;10:467–471).



Epilepsia, 38(2):195–199, 1997
Lippincott–Raven Publishers, Philadelphia
© International League Against Epilepsy

Evolution of Epilepsy and EEG Findings in Angelman Syndrome

*Laura A. E. M. Laan, ‡Willy O. Renier, †Willem Frans M. Arts, ¶Inge M. Buntinx,
§Ineke J. A. M. v.d. Burgt, **Hans Stroink, ¶Joke Beuten, ††Koos H. Zwinderman,
†J. Gert van Dijk, and *Oebele F. Brouwer

*Department of Neurology, Divisions of *Child Neurology and †Clinical Neurophysiology, Leiden University Hospital, Leiden; Departments of ‡Child Neurology and §Human Genetics, University Hospital Nijmegen, Nijmegen; †Department of Neurology, Westeinde Hospital, and Juliana Children's Hospital, The Hague, The Netherlands; ¶Department of Medical Genetics, University of Antwerp, Antwerp, Belgium; **Department of Neurology, Division of Child Neurology, University Hospital Rotterdam, Rotterdam; and ††Department of Medical Statistics, State University Leiden, Leiden, The Netherlands*

Epilepsia, 44(8):1051–1063, 2003
Blackwell Publishing, Inc.
© 2003 International League Against Epilepsy

Angelman Syndrome: Difficulties in EEG Pattern Recognition and Possible Misinterpretations

*†Kette D. Valente, ‡Joaquina Q. Andrade, ‡Rosi M. Grossmann, ††Fernando Kok,
§Cintia Fridman, §Célia P. Koiffmann, and ††Maria J. Marques-Dias

**Laboratory of Clinical Neurophysiology and †EPICHRON Project, Institute and Department of Psychiatry, and ‡Department of Neurology, University of São Paulo Medical School; and §Center for the Study of Human Genome, Department of Biology, University of São Paulo, Brazil*



SINDROME DI ANGELMAN



- L'EEG e l'Epilessia



L'EEG nella Sindrome di Angelman



: Brain Dev. 2005 Mar;27(2):80-7.

[Related Articles, Links](#)

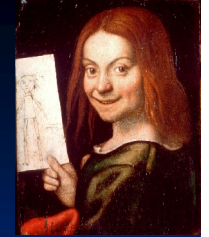
ELSEVIER
FULL-TEXT ARTICLE

Angelman syndrome: is there a characteristic EEG?

Laan LA, Vein AA.

Department of Neurology and Clinical Neurophysiology, Leiden University Medical Center, P.O. Box 9600, 2300 RC Leiden, The Netherlands. l.a.e.m.laan.neurology@lumc.nl

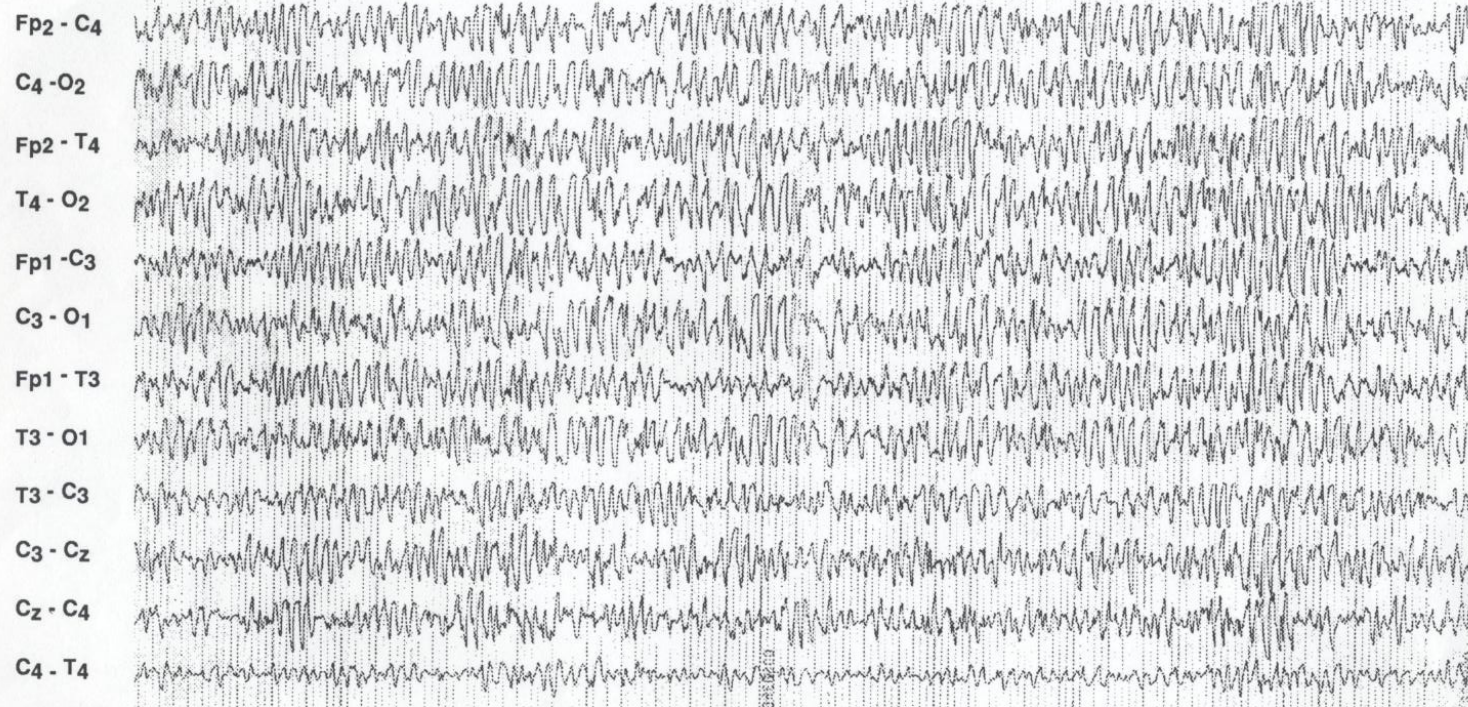
Angelman syndrome (AS) is a genetic disorder characterised by severe mental retardation, subtle dysmorphic facial features, a characteristic behavioural phenotype, epileptic seizures and EEG abnormalities. AS can be caused by various genetic mechanisms involving the chromosome 15q11-13 region. Neurophysiological studies report a variety of EEG abnormalities seen in AS patients. The objective of this article was to analyse whether there are characteristic EEG changes in AS, whether this varies with age and what the differential diagnosis is. Most of the authors agree about the existence of three main EEG patterns in AS which may appear in isolation or in various combinations in the same patient. The pattern most frequently observed both in children and in adults has prolonged runs of high amplitude rhythmic 2-3 Hz activity predominantly over the frontal regions with superimposed interictal epileptiform discharges. High amplitude rhythmic 4-6 Hz activity, prominent in the occipital regions, with spikes, which can be facilitated by eye closure, is often seen in children under the age of 12 years. There is no difference in EEG findings in AS patients with or without epileptic seizures. AS patients with a deletion of chromosome 15q11-13 have more prominent EEG abnormalities than patients with other genetic disturbances of the chromosome 15 region. The EEG findings are characteristic of AS when seen in the appropriate clinical context and can help to identify AS patients at an early age when genetic counselling may be particularly important.



Angelman's Syndrome in the First Year of Life

Andrea Van Lierde
Maria Gabriella Atza
Daniela Giardino
Francesco Viani

Developmental Medicine and Child Neurology, 1990, 32, 1005-1021



SCA. FA. 7 mos 28/03/1988 HRE MI

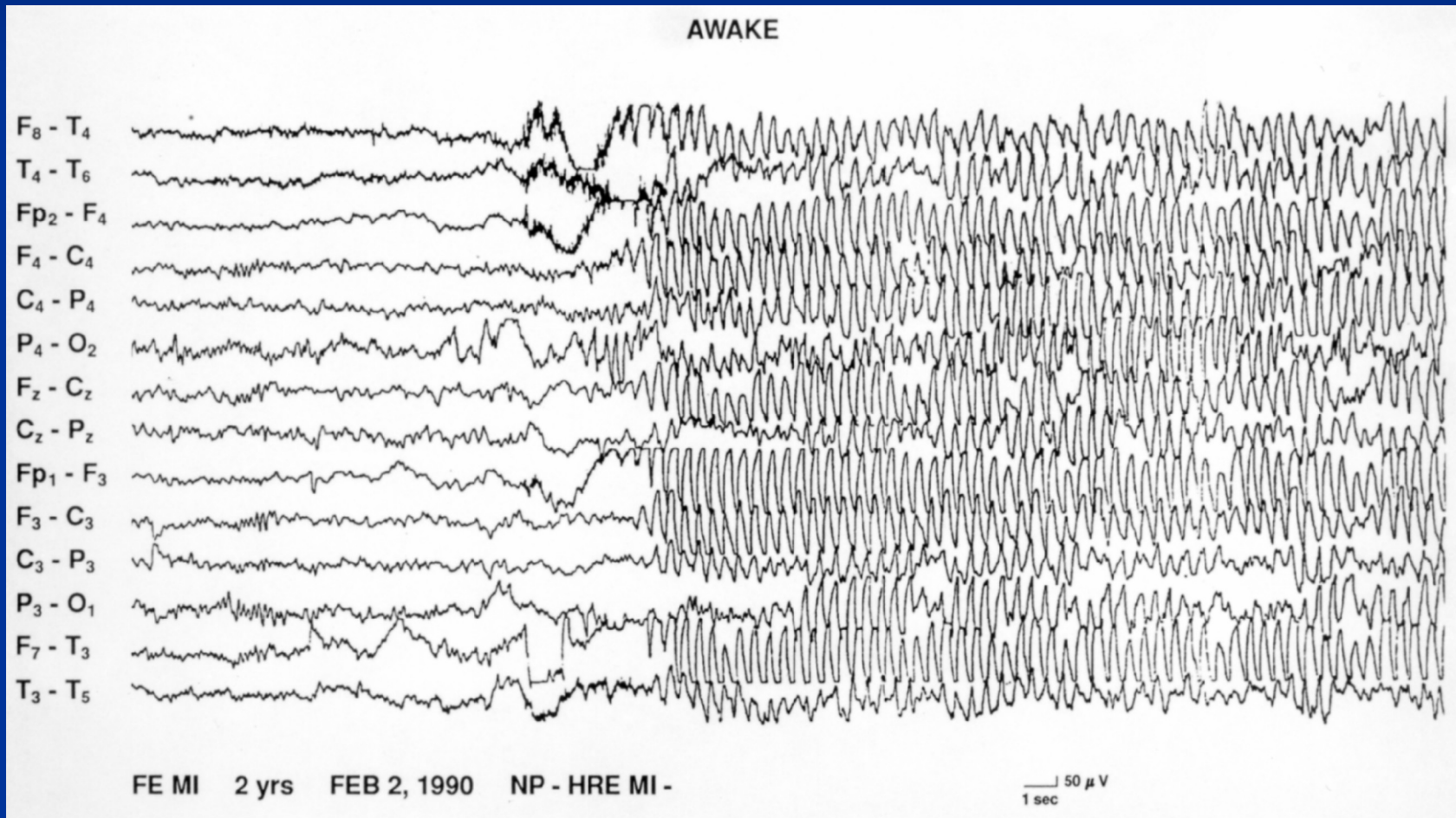
50 μ V
1 sec



Il pattern EEG della Sindrome di Angelman



3 pattern suggestivi di AS (Boyd et al.88,97; Matsumoto et al, 92; Viani et al. 1995; Valente et al. 2003)





L' EPILESSIA NELLA SINDROME DI ANGELMAN



- Crisi epilettiche in 80-90% dei pazienti
- Età di esordio tra 1 – 5 anni
- Tipo di crisi all'esordio: *crisi febbrili*
- Tipo crisi successive:
assenze atipiche, focali, miodoniche atoniche,
tonico-doniche, toniche, spasmi.
Stato epilettico miodonico.



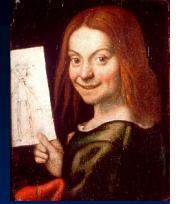
L' EPILESSIA NELLA SINDROME DI ANGELMAN



- Tendenza alla riduzione frequenza crisi in età scolare
- Difficile controllo delle crisi nella prima decade di vita
- Crisi in età adulta:
assenze atipiche e crisi miocloniche



L'epilessia nella Sindrome di Angelman



Laura Laan et al

Evolution of epilepsy and EEG findings in Angelman Syndrome

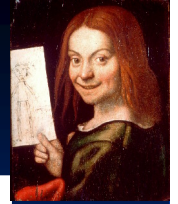
Epilepsia 38(2):195-99, 1997

36 pts: età media 11 aa (1.5-39 aa)

- *30/ 36 crisi epilettiche*
- *14/ 36 crisi persistenti dopo 18 anni*
- *13/ 14 assenze atipiche; crisi miocloniche*
- *8/ 14 non controllo delle crisi*



L'epilessia nella Sindrome di Angelman



O. Yoko Ohtsuka et al

Relationship between severity of epilepsy and developmental outcome in Angelman syndrome

Brain & Development, 27:95-100, 2005

11 pts (11/ 11= Epilessia)

E sordio crisi: 11 mesi- 3,1 anni.

8/ 11 delezione 15q11-q13

7/ 11 Assenze atipiche;

4/ 11 tonico-cloniche generalizzate

5/ 11 Crisi Parziali

10/ 11 stato non convulsivo



Original Article

Seizure and EEG Patterns in Angelman's Syndrome

Francesco Viani, MD; Antonino Romeo, MD; Maurizio Viri, MD; Massimo Mastrangelo, MD;
Faustina Lalatta, MD; Angelo Selicorni, MD; Giuseppe Gobbi, MD; Giovanni Lanzi, MD; Daniela Bettio, PhD;
Vincenza Briscioli, MD; Marina Di Segni, PhD; Rossella Parini, MD; Gianluigi Terzoli

ABSTRACT

We studied the seizure and polygraphic patterns of 18 patients with Angelman's syndrome. All patients showed movement problems. Eleven patients were also reported to have long-lasting periods of jerky movements. The polygraphic recording showed a myoclonic status epilepticus in nine of them. Seven patients had partial seizures with eye deviation and vomiting, similar to those of childhood occipital epilepsies. These seizures and electroencephalographic patterns suggest that Angelman's syndrome occurs in most of the patients as a nonprogressive, age-dependent myoclonic encephalopathy with a prominent occipital involvement. These findings indicate that, whereas ataxia is a constant symptom in Angelman's syndrome, the occurrence of a transient myoclonic status epilepticus may account for the recurrence of different abnormal movements, namely the jerky ones. (*J Child Neurol* 1995;10:467-471).



Table 2. Epileptic Seizures in Patients With Angelman's Syndrome, Present Series ($n = 18$)

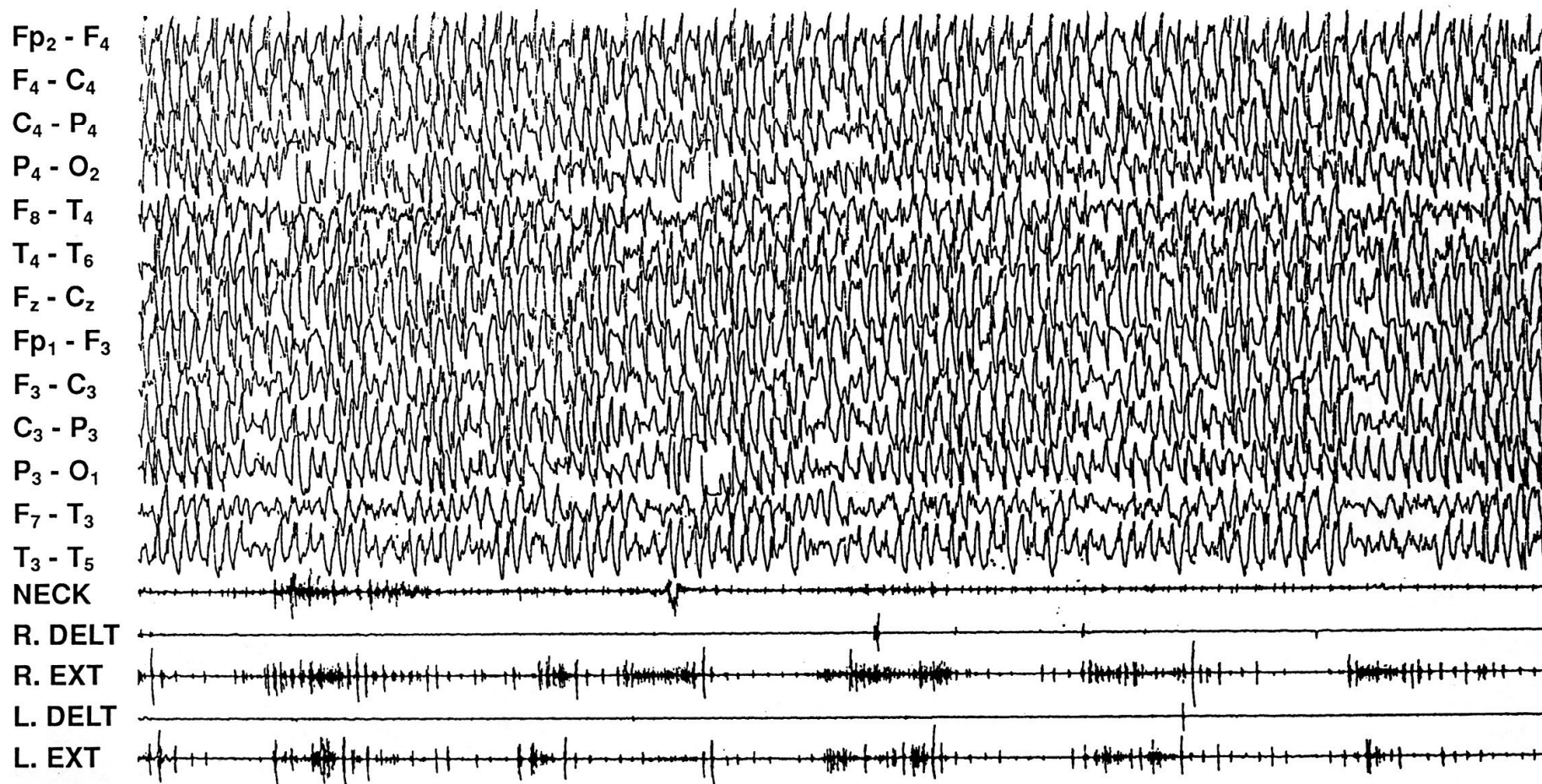
<i>Type of Seizures</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Simple febrile	8	44
Complex febrile	5	28
Myoclonic-astatic status lasting up to several hours or days		
Recurrent	5	28
Isolated	8	44
Myoclonic-astatic seizures	3	17
Atypical absences	3	17
Infantile spasms	1	6
Unilateral clonic seizures	3	17
Partial motor (occipital features)	7	39
Complex partial (others)	2	11
Generalized tonic-clonic	2	11



STATO EPILETTICO MIOCLONICO



AWAKE



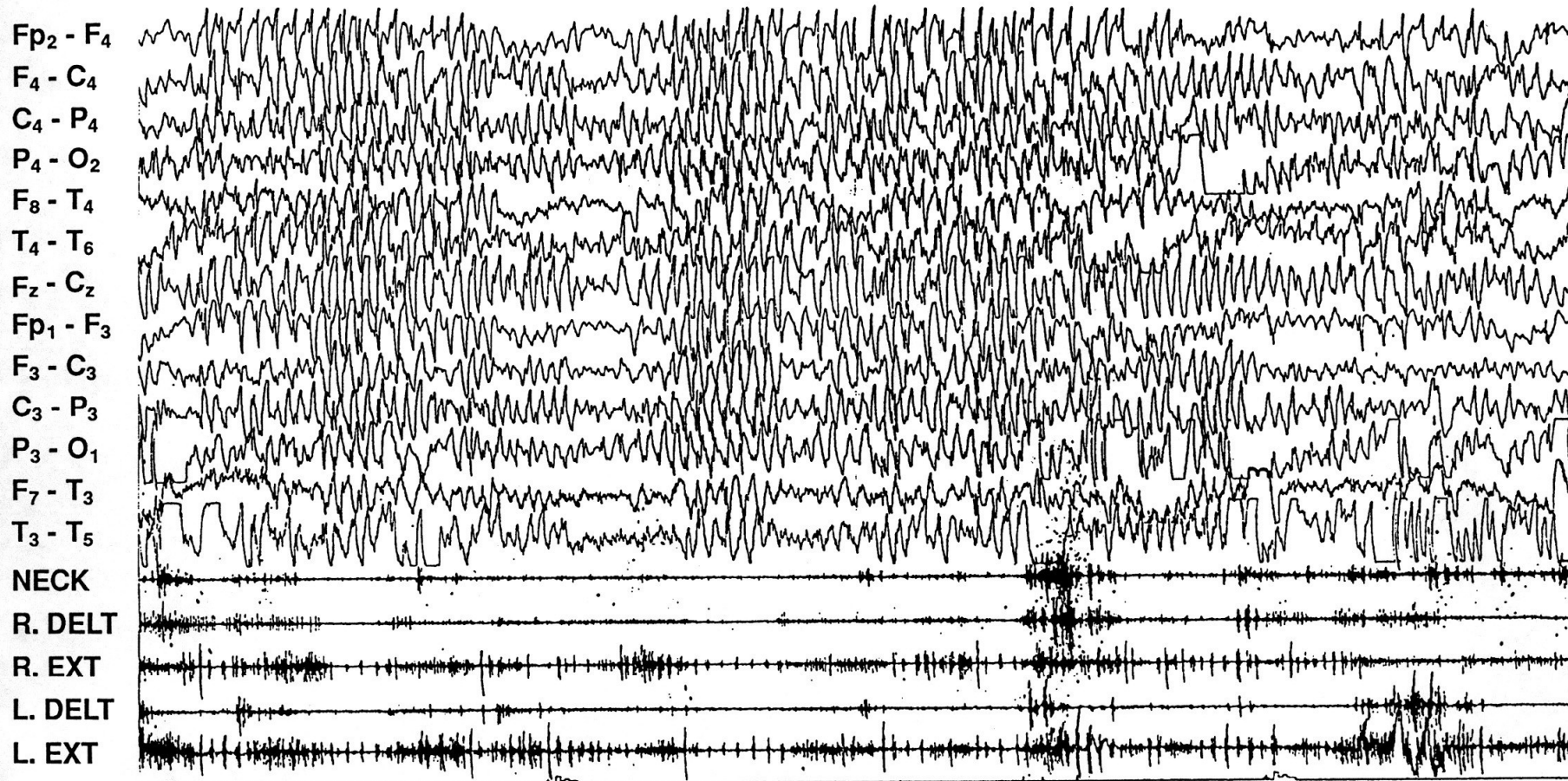
SC FA 4 yrs AUG 21, 1991 NP - HRE MI -

100 μ V
1 sec

STATO EPILETTICO MIOCLONICO

(A)

IV DIAZEPAM 10 mg



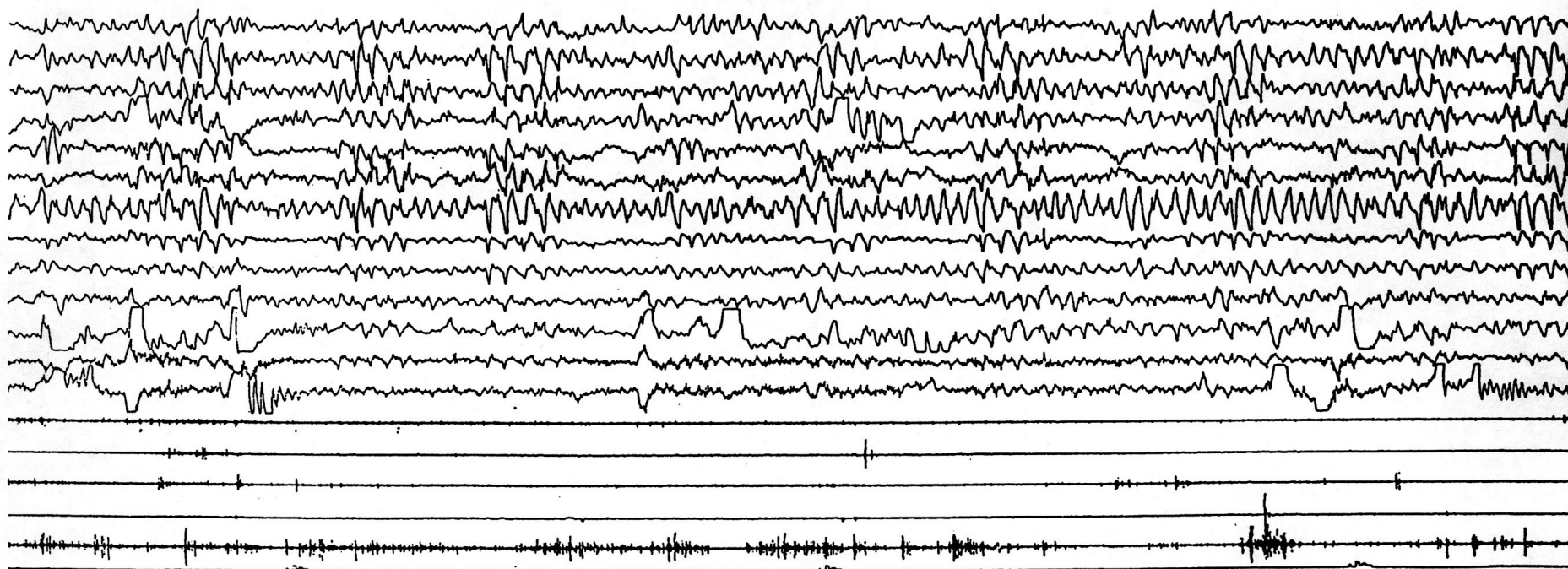
SC FA 4 yrs AUG 21, 1991 NP - HRE MI -

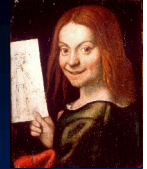
100 μ V
1 sec



STATO EPILETTICO MIOCLONICO

©





STATO EPILETTICO MIOCLONICO

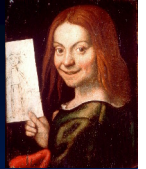
C.C. nata il 5.4.78

Video

Nei primi anni di vita crisi epilettiche in iperpiressia (semeiologia focale versiva, tonico clonico); in seguito crisi di caduta del capo.

Episodi di perdita delle capacità motorie, aumento scialorrea, della durata di 2-4 giorni.

Prima visita al Centro all'età di 26 anni:
La madre riferisce che da 24 ore la ragazza è rallentata sul piano motorio, meno capace di stare in piedi e deambulare, la scialorrea è aumentata ed è meno partecipe all'ambiente, sembra triste.



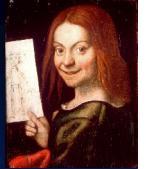
STATO EPILETTICO MIOCLONICO

P. V. nata il 16.3.1985

Video

Nel primo anno di vita crisi miocloniche ed atoniche con frequenza plurisettimanale, farmacoresistenti.

Dall'età di 12 anni presenza di episodi di “tremore” che coinvolge arti e volto, favoriti da condizioni di malessere. Dal 2005 tali episodi sono diventati mensili; durano 3-5 giorni ed ultimamente sembrano essere legati al ciclo mestruale



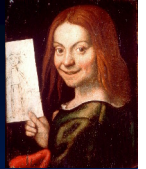
STATO EPILETTICO MIOCLONICO

P. MR. nata il 4.11.2004

Video

All'età di 16 mesi comparsa di crisi di caduta del capo con frequenza occasionale

Microdelezione nella regione 15 q 11.2



STATO EPILETTICO MIOCLONICO

Z. M. nata il 25.9.90

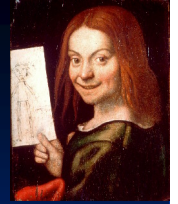
Video

A 15 mesi inizio di rare crisi tonico cloniche, favorite dalla febbre.

Dai 4 anni crisi miocloniche con mioclonie palpebrali e +/- cadute; frequenza annuale e raccolte in clusters per 5-10 giorni .



L'epilessia nella Sindrome di Angelman



Yoko Ohtsuka et al

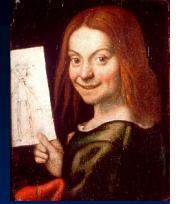
Relationship between severity of epilepsy and developmental outcome in Angelman syndrome

Brain & Development 27:95 –100, 2005.

.... l'epilessia è una manifestazione del disturbo del SNC causato da un disordine genetico...ma lo stato di male epilettico deve essere trattato aggressivamente perché in alcuni pazienti può esitare in un transitorio o permanente deterioramento mentale e motorio...



L'epilessia nella Sindrome di Angelman

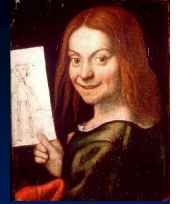


Miura K et al.
Neurobehavioral and Electroencephalographic abnormalities in
Ube3a maternal-deficient mice
Neurobiology of Disease 9:149-159, 2002

.... nel topo con deficit in UBE3A materno sono stati osservati deficit di apprendimento, motori ed all'E E G bursts di punta- onda a 4-5Hz, della durata di 5-12 secondi... attenuati dal sodio valproato ed etosuccimide...



L'epilessia nella Sindrome di Angelman



Galvan-Manso M, Campistol J, Conill J, Sanmarti FX

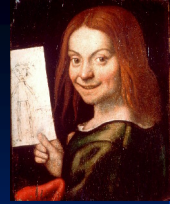
Analysis of the characteristics of epilepsy in 37 patients
with the molecular diagnosis of Angelman syndrome

Epileptic Disord 7(1):19-25, 2005

... the severity of epilepsy with the type of genetic alteration, we did not find any statistically significant correlations



L'epilessia nella Sindrome di Angelman



Ohtsuka O et al.

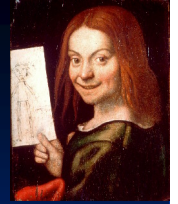
Relationship between severity of epilepsy and developmental outcome in Angelman syndrome

Brain & Development, 27:95-100, 2005

The severity of developmental disturbance in Angelman syndrome is not necessarily related to degree of epilepsy



SINDROME DI ANGELMAN:



CASISTICA CENTRO EPILESSIA H. FATEBENEFRAELLI MILANO

- 51 pazienti
- 30/ 51 diagnosi genetica
 - 22/ 30 delezione*
 - 2/ 30 UPD*
 - 6/ 30 UBE3A*
- 18 paz.= stati epilettici mioclonici (1 o più stati)
- età di esordio dello stato epilettico: 2 - 21 anni
- *Relazione tra frequenza stati epilettici, farmacoresistenza, apprendimento e disturbi comportamento*



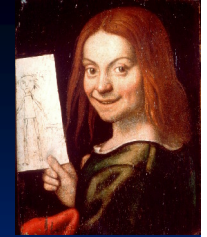
EPILESSIA E SINDROME DI ANGELMAN: Inquadramento sindromico



- In quale sindrome epilettica è inquadrabile la forma di epilessia della Sindrome di Angelman ?



EPILESSIA E SINDROME DI ANGELMAN: Inquadramento sindromico



I LAE Report on Classification and Terminology
Engel J, Epilepsia 42(6): 796-803,2001

TABLE 5. An example of classification of epilepsy syndromes

ENCEFALOPATIE EPILETTICHE

*(in cui le anomalie epilettiformi
contribuiscono di per sé ad una progressiva
disfunzione delle funzioni cerebrali)*

Encefalopatia mioclonica precoce

Sindrome di Ohtahara

Sindrome di West

Sindrome di Dravet

**Stato mioclonico in encefalopatia non
progressiva**

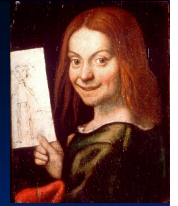
Sindrome di Lennox-Gastaut

Sindrome di Landau-Kleffner

Epilessia con punta-onda continue durante il
sonno



Stato di Male Mioclonico in encefalopatia non progressiva



- Forma di encefalopatia epilettica non frequente.
- Grave ritardo mentale con compromissione neurologica preesistente.
- Movimenti anormali nella veglia.
- Crisi: “assenze” di durata variabile, frequenti accompagnati da mioclonie palpebrali, OO, e dei muscoli distali, talora di lunga durata (subcontinui per giorni), spesso misconosciuti !



L' EPILESSIA NELLA SINDROME DI ANGELMAN



- Valutazione epilettologica “mirata” ➡ **Anamnesi**
- Registrazioni Video-EEG con poligrafia



L'epilessia nella Sindrome di Angelman



TERAPIE FARMACOLOGICHE:

- Valproato (Depakin)
- Zarontin (Etosuccimide)
- Lamotrigina (Lamictal)
- Benzodiazepine

Attenzione :

- Carbamazepina (Tegretol) e Vigabatrin (Sabril) →
aumento mioclonie !



L'epilessia nella Sindrome di Angelman



NUOVI FARMACI:

■ Levetiracetam (Keppra)

Effetti collaterali:

- Sonnolenza, stanchezza, alterazioni del comportamento, irritabilità, nausea...



L'epilessia nella Sindrome di Angelman



NUOVI FARMACI:

■ Topiramato (Topamax)

Effetti collaterali:

- Sonnolenza, stanchezza, vertigini, alterazioni del comportamento, irritabilità, nausea, perdita di peso...



L' EPILESSIA NELLA SINDROME DI ANGELMAN



NUOVI FARMACI:

■ Zonisamide (Zonegran)

Effetti collaterali:

- Sonnolenza, atassia, disturbi dell'equilibrio, alterazioni del comportamento, irritabilità, nausea, rash, oligoidrosi (colpo di calore)...



L'epilessia nella Sindrome di Angelman



Cosa fare durante gli stati mioclonici ?

- Diazepam rettale (perette di Micronoan)
- Diazepam e.v. (Valium); Lorazepam e.v. (Tavor)
- Clobazam per os (Frisium)
- Piracetam per os (Nootropil)



Centro Regionale per l'Epilessia
Neurologia Pediatrica - Neurofisiologia Clinica
Azienda Ospedaliera Fatebenefratelli e Oftalmico
Corso di Porta Nuova, 23 20121 Milano
Tel. 02/6363.2419 - crei@fbf.milano.it



Antonino Romeo
Maurizio Viri
Monica Lodi
Rosanna Chifari
Valentina Dell'Oglio
Anna Erba
Rita Chinnici
Lucia Bonvini
Giulia Fedeli
Clarissa Ghiroldi
Maria Antonietta Soccio
Elena Verdasio
Cristina Moglia
Loredana Truglia