

Door: Marlies Valstar (mvalstar@asvz.nl), 18+ Angelman polikliniek, ENCORE expertisecentrum Erasmus MC; Rianne de Jong en Dederieke Festen, Geneeskunde voor Verstandelijk Gehandicapten, Erasmus MC.

Niet-epileptische myoclonieën bij volwassenen met het Angelman syndroom

Er is weinig bekend over het verloop van het Angelman syndroom bij volwassenen. Om de zorg voor volwassen patiënten te verbeteren is in 2016 de 18+ Angelman polikliniek opgericht binnen het ENCORE expertisecentrum Erasmus MC, waar wij naast de patiëntenzorg ook wetenschappelijk onderzoek verrichten. Hier werden wij geconfronteerd met een voor ons onbekend fenomeen: volwassenen met het Angelman syndroom gepaard gaand met niet-epileptische myoclonieën. In deze bijdrage onze bevindingen ten aanzien van deze populatie.

Het Angelman syndroom (AS) manifesteert zich op de kinderleeftijd. Over het verloop van het AS op volwassen leeftijd is weinig bekend. In de 18+ Angelman polikliniek kwamen wij veelvuldig in contact met volwassen met het AS en niet-epileptische myoclonieën (NEM). Een fenomeen wat wij bij kinderen met het AS niet kenden. Het AS is een neurogenetische aandoening, die zich kenmerkt door een ernstige verstandelijke beperking, afwezigheid van spraakontwikkeling, karakteristieke faciale kenmerken (zoals bijvoorbeeld een vlak achterhoofd, prognatie, brede mond met wijd uiteenstaande tanden) en balans- en bewegingsstoornissen. Tevens kunnen met name kinderen met het AS kenmerkende lachbuien hebben en komen epilepsie, gedrags- en slaapproblemen frequent voor (Williams et al., 2006). Het AS is zeldzaam met een geschatte prevalentie van 1:10.000-20.000 (Laan et al., 1999). In het kader een

casus van een volwassene met het AS gepaard gaand met NEM.

Aan het AS kunnen verschillende genetische of epigenetische afwijkingen in de proximale regio (q11.2-q13) op de lange arm van chromosoom 15 ten grondslag liggen. Deze regio is onderhevig aan imprinting, dat wil zeggen dat slechts één van de twee allelen tot expressie komt, afhankelijk van de parentale oorsprong. Het fenotype is afhankelijk van de parentale oorsprong van de afwijking op 15q11.2-q13. Functioneel verlies van de paternale kopie leidt tot het Prader-Willi Syndroom (PWS), waar functioneel verlies van de maternale kopie leidt tot functie verlies van ubiquitin-proteïne ligase E3A enzyme (UBE3A) en het AS.

Naar het AS op de kinderleeftijd zijn sinds de eerste

Casus

Op de polikliniek komt Suus met haar ouders. Suus heeft het Angelman syndroom en is op dat moment 20 jaar. Van jongs af aan heeft ze epilepsie in de vorm van absences; kortdurende momenten van staren waarop er geen contact met haar te maken is. Ze gebruikte daar in het verleden valproïnezuur voor, wat op een gegeven moment is afgebouwd. Op dit moment treden deze absences nog maar weinig op.



Sinds een jaar of vijf zien de ouders echter andere 'aanvallen', die veel langer duren. Tijdens deze aanvallen is Suus aan het trillen en kijkt ze angstig. Ze blijft bij bewustzijn en er is wel contact met haar te maken. Het lijkt alsof ze 'op slot zit' geven ouders aan.

De ouders van Suus zien dat de trillingen bij haar ook kunnen ontstaan als zij plotselinge bewegingen maakt, bijvoorbeeld als zij haar hoofd snel naar achteren beweegt, zoals bijvoorbeeld bij drinken. Zij drinkt dan ook meestal met een rietje.

beschrijving van het syndroom door Harry Angelman verschillende onderzoeken verricht (Angelman, 1965). Zo werd een goed beeld verkregen van het verloop van het syndroom op de kinderleeftijd. Over het verloop van de ziekte op volwassen leeftijd is echter veel minder bekend. Er is slechts een zeer beperkt aantal studies naar het verloop van de ziekte bij volwassenen, waarbij vaak zeer kleine aantallen worden gerapporteerd, zoals de studie van Giroud et al. (2015) en Larson et al. (2015).

Meer kennis over het verloop van het AS op volwassen leeftijd is noodzakelijk om de zorg voor volwassen patiënten met het AS te verbeteren. Bij de 18+Angelmanpolikliniek, die onderdeel uitmaakt van het ENCORE expertisecentrum Erasmus MC, werd behalve diagnostiek en informatievoorziening in de periode 2015 tot 2018 onderzoek verricht naar het natuurlijk verloop van het AS (den Besten et al., 2021). Hieruit bleek dat 89% van de volwassenen met het AS op de kinderleeftijd epilepsie had. Op de volwassen leeftijd had een groot deel van de volwassenen met het AS minder epileptische aanvallen en was 45% zelfs aanvalsvrij. Bij volwassenen met het AS werden echter regelmatig aanvalsgewijze trillingen in met name armen en gelaat gezien, waarbij het bewustzijn intact bleef en er geen sprake was van een postictale periode. Deze aanvallen zijn eerder beschreven bij volwassenen met het AS en worden NEM genoemd (Pollack et al., 2018). Pollack en collega's vonden dat NEM ontstonden tijdens de pubertijd of later. Er was in hun cohort sprake van NEM bij 40% van de patiënten ouder dan tien jaar, waarbij de prevalentie opliep met de leeftijd. Bij elf personen met het AS en NEM werd een video-EEG onderzoek gedaan, waaruit bleek dat aanvallen die beschreven werden als NEM niet gepaard gingen met afwijkingen in het EEG (Pollack et al., 2018).

Onderzoek naar niet-epileptische myoclonieën

Om meer inzicht te krijgen in NEM bij volwassenen met het AS verrichten wij in 2019 een cross-sectioneel onderzoek. Dit onderzoek werd goedgekeurd door de METC van het Erasmus MC. In deze bijdrage beschrijven wij de preliminaire gegevens van dit onderzoek, met name het voorkomen van NEM. Deze gegevens zijn gebaseerd op vragenlijsten die werden ingevuld door ouders/zorgverleners. De vragen betroffen voornamelijk de epilepsie en overig aanvalsgewijs trillen bij hun kind, waar vervolgens meer gedetailleerd op werd ingegaan, telefonisch of tijdens een huisbezoek. Ook werden dossiers ingezien, de uitslag van het EEG-onderzoek werd opgevraagd en indien beschikbaar werden opnamen (door ouders of verzorgers) gemaakt van 'aanvallen'.

Aanvallen werden tot NEM gerekend als werd voldaan aan de beschrijving, zoals in de eerdere studie van Pollack et al. (2018) is gedocumenteerd:

- Aanvallen met trillen en/of schokken;
- Behoud van bewustzijn;
- Afwezigheid van een postictale periode;
- Afwezigheid van epileptische afwijkingen op het EEG (indien beschikbaar) tijdens NEM.

Uiteindelijk zijn door ouders en overige zorgverleners van 59 volwassenen (31 mannen, 28 vrouwen) met het AS in Nederland en België vragenlijsten ingevuld. De gemiddelde leeftijd van de volwassenen was 32 jaar (range achttien tot 72 jaar). Er zijn van zestien deelnemers opnames ontvangen waarop de aanvallen te zien waren en van 46 deelnemers is het medisch dossier ingezien.

Bij 25 volwassenen (dertien mannen, twaalf vrouwen) werden perioden van trillen en schokken beschreven, die aan onze definitie van NEM voldeden. Deze 25 deelnemers waren gemiddeld 31 jaar. De leeftijd waarop NEM voor het eerst voorkwam, was gemiddeld negentien jaar en varieerde van tien tot 41 jaar. Bij vier volwassenen was het vermoeden dat er wel sprake was van NEM, maar vanwege te weinig informatie kon dit niet met zekerheid worden vastgesteld.

Symptomen van niet-epileptische myoclonieën

NEM kwamen voor in verschillende delen van het lichaam. Bij de meeste volwassenen met NEM waren de handen en armen betrokken (72%). Verder kwamen NEM ook voor in de benen (60%), ogen (52%) en mond (52%). Ook werden er bijkomende verschijnselen van NEM genoemd, die optraden bij een deel van de deelnemers. Dit waren het houden van de ogen in een bepaalde positie, toename van transpiratie en toename van kwijlen. Alle volwassenen met het AS bleven bij bewustzijn tijdens een episode van NEM en waren niet verward nadien.

Duur van niet-epileptische myoclonieën

De duur van de NEM varieerde van enkele seconden tot meerdere uren en in een enkel geval zelfs meerdere dagen. De korte momenten, die maar enkele seconden duurden, werden over het algemeen als minder belemmerend ervaren. Er waren acht deelnemers die alleen korte perioden van NEM hadden, langere periodes kwamen bij acht deelnemers voor. Er waren negen deelnemers die zowel langere episodes als de korte momenten ervoeren. De korte momenten kwamen vaak dagelijks voor, terwijl de langere episodes minder frequent voorkwamen. Bij een volwassene met het AS waren NEM in perioden (bijvoorbeeld bij menstruatie of ziekte) bijna constant aanwezig.

Bij 22 van de 25 volwassenen met NEM waren er duidelijk uitlokkende factoren aan te wijzen. Dit waren vaak snelle of onverwachte bewegingen, zoals bij transfers of bij

omkleden. Daarnaast leken vermoeidheid, ziekte of menstruatie ook uitlokkende factoren te zijn voor NEM.

Behandeling van niet-epileptische myoclonieën

Tijdens een episode van NEM werd er bij dertien volwassenen medicatie toegediend in een poging de NEM te couperen. Hiervoor werd midazolam of clonazepam gebruikt. Beide middelen waren maar bij enkele deelnemers (deels) effectief. Andere manieren om een episode van NEM te stoppen was de deelnemers rust of stabiliteit te bieden, afleiden of iets onverwachts doen zoals een hard geluid maken.

Discussie en conclusie

Het doel van dit onderzoek was om inzicht te krijgen in de kenmerken van NEM bij volwassenen met het AS. NEM kwamen voor bij 42% van de deelnemers en begonnen meestal vanaf de puberteit. NEM kwamen voor in korte momenten die regelmatig optraden en in langere episodes die over het algemeen wat minder frequent voorkwamen. Bij de meerderheid konden triggers worden benoemd voor het optreden van de aanvallen. Door in een multidisciplinaire setting na te gaan welke uitlokkende factoren aanwezig zijn bij een specifieke volwassene met NEM, kan geprobeerd worden ze te vermijden, zodat mogelijk een deel van de periodes van NEM wordt voorkomen. Voorbeelden hiervan zijn veel rust en duidelijkheid te creëren tijdens transfers en zorgmomenten (aankleden, tandenpoetsen et cetera). Daarnaast kan geprobeerd worden om extreme vermoeidheid te voorkomen.

De exacte oorzaak van NEM is nog steeds onbekend. Ook hebben we nog geen oplossing om NEM volledig te voorkomen of te behandelen. Om meer duidelijkheid te verkrijgen of er sprake is van NEM zou het wenselijk zijn waar mogelijk een video-EEG te maken tijdens een episode van NEM. Bij volwassenen met het AS is dit helaas echter vaak niet mogelijk vanwege hun ernstige verstandelijke beperking en door gedragsproblemen. Verder kan een goede aanvalsbeschrijving veel informatie opleveren, waarbij tevens uitlokkende factoren worden geïdentificeerd en manieren om NEM te doorbreken. Ook een video-opname (met provocatie momenten en acties om de NEM te doorbreken) is van toegevoegde waarde voor het stellen van de diagnose NEM.

In de behandeling is het vermijden van triggers de eerste stap. Indien NEM mild zijn, is medicamenteuze behandeling meestal niet nodig. Wanneer sprake is van frequente aanvallen of indien aanvallen lang duren, is de medicamenteuze behandeling een kwestie van trial en error. Wij hebben enkele volwassenen met het AS en NEM succesvol kunnen behandelen met levetiracetam, lamotrigine,

clonazepam of clobazam. Deze anti-epileptica werden gekozen aangezien daar bij mensen met het AS relatief goede ervaringen mee zijn, ook in geval van NEM (Thibert et al., 2009, Pollack et al., 2018), maar het effect was zeker niet eenduidig.

Bij Suus was er gelukkig een goed effect van levetiracetam. Reeds bij start van een lage dosering van 2 dd 125 mg zagen ouders enorme verbetering en vermindering van de frequentie van de NEM. Als laatste willen we alle meewerkende artsen en medische instanties bedanken voor hun tijd en moeite.

Referenties

- Angelman, H. (1965). 'Puppet' children a report on three cases. *Developmental Medicine & Child Neurology*.
- Bindels-de Heus KGCB, Mous SE, Ten Hooven-Radstaake M et al. (2020) An overview of health issues and development in a large clinical cohort of children with Angelman syndrome. *Am J Med Genet A*. 182(1):53-63. doi: 10.1002/ajmg.a.61382.
- den Besten I, de Jong RF, Geerts-Haages A et al. (2021) Clinical aspects of a large group of adults with Angelman syndrome. *Am J Med Genet A*. 185(1):168-181. doi: 10.1002/ajmg.a.61940.
- Giroud M, Daubail B, Khayat N (2015). Angelman syndrome: a case series assessing neurological issues in adulthood. *Eur Neurol*. 73(1-2): 119-125.
- Laan LA, v Haeringen A, Brouwer OF et al. (2019). Angelman syndrome: a review of clinical and genetic aspects. *Clin Neurol Neurosurg*. 101(3):161-70. doi: 10.1016/s0303-8467(99)00030-x
- Larson A, Shinnick J, Shaaya EA et al. (2015). Angelman syndrome in adulthood. *Am J Med Genet. Part A*, 167(2): 331-344. doi: 10.1002/ajmg.a.36864
- Pollack SF, Grocott OR, Parkin KA et al. (2018). Myoclonus in Angelman syndrome. *Epilepsy Behav*. 82:170-4.
- Smith JC. (2001). Angelman syndrome: evolution of the phenotype in adolescents and adults. *Dev Med Child Neurol*. 43(7): 476-480.
- Thibert RL, Conant KD, Braun EK et al. (2009) Epilepsy in Angelman syndrome: a questionnaire-based assessment of the natural history and current treatment options. *Epilepsia* 50(11):2369-76. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02108.x.
- Williams CA, Angelman H, Clayton-Smith J et al. (1995). Angelman syndrome: consensus for diagnostic criteria. Angelman Syndrome Foundation. *Am J Med Genet*. 56(2), 237-238. doi: 10.1002/ajmg.1320560224.