Angelman e.V.

Neuer Ergänzungstext

Konferenz Bericht Angelman-Syndrom 2005: Aktualisierter Konsens der diagnostischen Symptome

Charles A. Williams,[1,2]* Arthur L. Beaudet,[2,3] Jill Clayton-Smith,[4] Joan H. Knoll,[5] Martin Kyllerman,[6] Laura A. Laan,[7] R. Ellen Magenis,[8] Ann Moncla,[9] Albert A. Schinzel,[10] Jane A. Summers,[11] and Joseph Wagstaff [2,12]

[1] Department of Pediatrics, Division of Genetics, R.C. Philips Unit, University of Florida, Gainesville, Florida // [2] Scientific Advisory Committee, Angelman Syndrome Foundation, Aurora, Illinois // [3] Department of Molecular and Human Genetics, Baylor College of Medicine, Houston, Texas // [4] Academic Department of Medical Genetics, St. Mary's Hospital, Manchester, United Kingdom // [5] Section of Medical Genetics and Molecular Medicine, Children's Mercy Hospital and Clinics, University of Missouri-Kansas City School of Medicine, Kansas City, Missouri // [6] Department of Neuropediatrics, The Queen Silvia Children's Hospital, University of Goteborg, Goteborg, Sweden // [7] Department of Neurology, Leiden University Medical Center, RC Leiden, The Netherlands // [8] Department of Molecular and Medical Genetics, Oregon Health & Science University, Portland, Oregon // [9] De´partement de Ge´ne´tique Me´dicale, Hoˆpital des enfants de la Timone, Marseille, France // [10] Institute of Medical Genetics, University of Zurich, Zurich, Switzerland // [11] McMaster Children's Hospital, Hamilton Health Sciences, Hamilton, Ontario, Canada // [12] Department of Pediatrics, Clinical Genetics Program, Carolinas Medical Center, Charlotte, North Carolina

* **Correspondence to:** Charles A. Williams, M.D., Department of Pediatrics, Division of Genetics, P.O. Box 100296, Gainesville, FL 32610 // E-mail: Willicx@peds.ulf.edu

Zusammenfassung

Im Jahr 1995 wurde ein Consensus-Bericht publiziert mit dem Ziel, die herausragenden klinischen Symptome des Angelman Syndroms (AS) zusammen zu fassen, um Ärzte bei der Stellung einer genauen, zeitnahen Diagnose zu unterstützen. Unter Berücksichtigung der wissenschaftlichen Fortschritte der letzten 10 Jahre ist es jetzt notwendig, die Gültigkeit der ursprünglichen Consensus-Kriterien zu überprüfen. Wie beim ursprünglichen Consensus-Projekt wurde folgende Methodologie angewandt: Eine Gruppe AS-erfahrerner Wissenschaftler und Ärzte wurde zusammen gerufen, um ein präzises Consensus-Dokument zu entwickeln, unterstützt durch wissenschaftliche Veröffentlichungen. Die Hoffnung ist, dass dieses überarbeitete Consensus-Dokument weitere klinische Untersuchungen am Menschen erleichtern wird, bei denen das Angelman-Syndrom nachgewiesen wurde und dass es bei der Einschätzung derer hilft, die anscheinend klinische Symptome von AS aufweisen, aber normale genetische Ergebnisse im Labor haben.

Schlüsselbegriffe: Angelman Syndrom; Imprinting Zentrum; 15q11.2-q13; väterliche UPD; Diagnose; Kriterien; Verhaltensphenotyp; EEG

Einleitung

Im Jahre 1995 wurde ein Consensus-Bericht (Leitlinien) publiziert mit dem Ziel, die herausragenden klinischen Symptome des Angelman Syndroms zusammenzufassen, um dem Kliniker zu helfen, eine genaue Diagnose zu stellen. [Williams et al., 1995]. Jetzt, ein Jahrzehnt später, erscheint es uns angemessen diese Kriterien im Lichte unseres erweiterten Wissens über die molekularen und klinischen Symptome des Syndroms zu überarbeiten. Ebenso wie in der ersten Studie wandten wir die folgende Methodologie an, um diese Revision zu aktualisieren: wir beriefen eine Gruppe von Wissenschaftlern und Klinikern ein, die Erfahrungen mit AS haben, um einen Consensus-Bericht zu entwickeln, der von den wissenschaftlichen Publikationen über AS gestützt wird. Das wissenschaftliche Beratungskommittee der US-amerikanischen AS Stiftung assistierte uns in der Auswahl der Personen, die eingeladen wurden, sich an dem Projekt zu beteiligen. Ebenso wie im ersten Consensus-Bericht, wurden die Tab. I-iii zusammengestellt mit dem Ziel, bei der Evaluierung und Diagnose von AS insbesondere diejenigen zu unterstützen, die mit dieser Krankheit nicht vertraut sind. Die Kriterien beziehen sich auf die vier bekannten genetischen Mechanismen, die zu AS führen: molekulare Deletion in der kritischen Region von 15q11.2-q13 (positive Deletion), paternal uniparental disomy (UPD), imprinting defects (IDs), und Mutationen im ubiquitin-protein ligase E3A Gen (UBE3A).

Tabelle I listet die Entwicklungsgeschichte und Laborfunde auf, die bei AS typischerweise zu finden sind. Es gibt im Vergleich zur ursprünglichen Tabelle von 1995 nur geringe Abweichungen. Einige Hinweise sollten Beachtung finden vor dem Hintergrund der Aussage in Tab I, die vorgeburtliche Anamnese sei 'normal'. Es gibt einen Zusammenhang zwischen UPD AS und dem fortgeschrittenen Alter der Mutter, die zu einem Monosomy-15-Embryo führt / bzw./ wodurch es zu einer fehlerhaften Abspaltung =non disjunction des verantwortlichen Genes und somit zu einem Embryo mit Monosomie 15 kommt, was in der Folge vorübergehend abgefangen wird durch Konversion zum paternalen UPD. [Robinson et al., 1996, 2000] Während es so zu sein scheint, dass die Entwick-

lung des Fötus pränatalen Untersuchungen zufolge wie Ultraschall und Wachstumsparametern zufolge, bei AS normal ist, hat man vor kurzem entdeckt, dass „assisted reproductive technologies (ART)“, also unterstützende Fortpflanzungstechnologien wie in vitro Fertilisation (IVF) oder intracytoplasmatische Sperma Injektion (ICSI), mit einigen wenigen Fällen von AS in Verbindung gebracht werden, aufgrund des non-Deletions Typus des ID Defektes [Cox et al., 2002; Orstavik et al., 2003; Niemitz und Feinberg, 2004; Shiota und Yamada, 2005]. Eine andere genetische Aberration, die mit AS nicht verwandt ist, das Beckwith-Wiedamann Syndrom, wird ebenfalls mit ART in Verbindung gebracht. Unlängst wurde darüber hinaus beschrieben, dass Kinder von Paaren, die einen längeren Zeitraum benötigten, um schwanger zu werden (d.h. mehr als 2 Jahre), unter AS Personen, mit Non-Deletions Typus des ID überrepräsentiert sein könnten. [Ludwig et al., 2005]. Es kann jedoch derzeit nicht als gesichert angesehen werden, dass ART ein absolut gesehen, gesteigertes Risiko für AS darstellt, weitere Studien sind notwendig, um dies herauszufinden.

Tabelle I: Entwicklungsgeschichte und Laborbefunde bei Angelman-Syndrom*

* Diese Befunde sind hilfreich als inklusive Kriterien aber Ausnahmen schließen die Diagnose nicht aus.

1. Normale pränatale Entwicklung und Geburt mit normalem Kopfumfang und ohne größere Geburtsfehler. Schwierigkeiten mit der Nahrungsaufnahme können beim Neugeborenen und bei Kleinkindern vorkommen.
2. Entwicklungsverzögerungen offensichtlich im Alter von 6-12 Monaten, manchmal im Zusammenhang mit reduziertem Muskeltonus (verminderter Körperspannung). Unkontrollierte motorische Bewegungen und/oder häufiges Lächeln können auftreten
3. Verzögerte aber fortschreitende Entwicklung (kein Verlust erworbener Fähigkeiten)
4. Normale metabolische, hämatologische und biochemische Laborprofile
5. Strukturell normales Gehirn infolge Nachweis mittels MRT oder CT (geringe Rindenatrophie oder Demyeliniesierung möglich)

Tabelle I wurde ebenfalls dahingehend verändert, dass Ernährungsprobleme in den ersten 6 Lebensmonaten auftreten können. Fragebögen oder klinische Untersuchungen unter Familien mit AS Kindern deuten auf eine Anzahl von Fütterproblemen hin [Zori et al., 1992; Smith et al.; 1996; Bird et al., 2005]. Viele AS Babies haben Schwierigkeiten an der Brust oder aus der Flasche zu trinken, mit Problemen des augenscheinlich unkoordinierten Saugens, des Herausstreckens der Zunge und schlechtem Andocken an der Brust. Im Kleinkindalter kann gastro-oesophagealer Reflux auftreten. Solche Anomalien bezüglich der Nahrungsaufnahme können bei anderen neurologischen Krankheiten ebenfalls auftreten und können daher nicht als spezifisches diagnostisches Kriterium für AS gewertet werden.

Ein verminderter Muskeltonus kann in den ersten 6-12 Monaten auftreten, bei älteren Kleinkindern und im Krabbelalter können emotional ausgelöste, impulsive Muskelanspannungen auftreten, eher die unteren als die oberen Extremitäten betreffend.

Darüberhinaus haben die Erfahrung der letzten 10 Jahre Beobachtungen bestätigt, dass frühkindliche Wachstumsparameter bei AS Kindern normal sind und dass bei AS Kindern weder signifikante Missbildung noch Abweichungen bei biochemischen oder metabolischen Tests auftreten. In Einzelfällen wurde von isolierten Gehirnmissbildungen berichtet [Van Lierde et al., 1990; Incorpora et al., 1994; Mastroyianni und Kontopoulos, 2002; Meyer Witte et al,. 2005] oder anderen Arten von physischen oder neurologischen Problemen [Douchin et al., 2000; Harbord, 2001; Stecker und Myers, 2003; Deda et al., 2004; Katzos et al,, 2004; Oiglane-Shlik et al., 2005], aber dies scheinen vereinzelte Berichte zu sein, die dem Zufall unterliegen könnten. Die MRT-basierte Beschreibung des Gehirns aus der ersten Konsensstudie scheint immer noch gültig zu sein, und gibt als solche keinen Hinweis auf grobe strukturelle Defekte im AS Gehirn.

Hypopigmentation wird für 15q11.2-q13 Deletionen (wie in Tabelle II detailliert dokumentiert) häufig beschrieben, was in den meisten Fällen auf heterozyge Deletion des P Gens zurückzuführen ist, und auch echter Albinismus kann bisweilen vorkommen, wenn beide P Gene betroffen sind (z.B. wenn ein Gen aufgrund der 15q11-q13 Deletion fehlt, während das andere Gen mutiert ist)[Fridman et al., 2003]. Zu bemerken ist ein Bericht von retinochoroidaler Atrophie bei einigen älteren AS Personen, was nahe legt, dass die Augenschärfe mit zunehmendem Alter abnimmt [Rufa et al., 2003]. Bessere physikalische Wachstumsparameter wurden in UPD und ID Fällen beobachtet, bis zu einem Ausmass, das ein „Overgrowth-like“ Syndrom nahe legt. Bevor allerdings mehr über diese Seh- und Wachstumsfragen bekannt wird, war man nicht der Meinung, dass die Konsenskriterien verändert werden müssen.

Tabelle II führt die klinischen Charakteristika auf, die bei AS beobachtet werden und geht der ähnlichen Vorgehensweise konform, wie sie im ursprünglichen Kon-

sensprojekt verwendet wurde, d.h. es führt die geschätzten Prozentsätze der klinischen Beobachtungen auf. Die Tabelle soll auf die breite Gruppe von AS Personen anzuwenden sein, und spezifiziert generell keine genotyp-phenotyp Korrelationen zu den jeweiligen genetischen Mechanismen des AS. Die klinische Diagnose wird normalerweise nicht im Laufe des ersten Lebensjahres gestellt, wird aber zwischen dem ersten und vierten Lebensjahr häufiger differentialdiagnostisch erwogen. AS kann durchaus bereits während des ersten Lebensjahres diagnostiziert werden, wenn es rechtzeitig in Erwägung gezogen wird.

Die vier charakteristischen Eigenschaften, die in 100% der AS Fälle beobachtet werden sind im Vergleich zu früheren Studien gleich geblieben. Wir haben sie allerdings detaillierter beschrieben und ausgearbeitet. Der Entwicklungsverzug kann nach wie vor als funktionell ernsthaft betrachtet werden, allerdings wird dies nun durch eine gewisse Anzahl an Berichten, die psychometrische Methoden anwenden, genauer definiert. Diese Studien deuten darauf hin, dass der Höhepunkt der psychomotorischen Entwicklungsleistungen bei formalen Tests im Bereich 24-30 Monate liegt. [Andersen et al., 2001; Thomson and Bolton, 2003]. AS Personen weisen relativ gesehen Stärken hinsichtlich visueller Fähigkeiten und non-verbaler, sozialer Interaktionen, die auf Ereignissen basiert auf. Wie zu erwarten ist, sind expressive Sprachfähigkeiten weitgehender beeinträchtigt, als rezeptive Sprachfähigkeiten. [Trillingsgaard und Ostergaard, ,2004].

Sprachschwierigkeiten finden sich konsistent (100%). Im ursprünglichen Konsenspapier wurde der Schweregrad aufgeführt unter Einbeziehen von „keinem oder minimalem Gebrauch von Wörtern“. Es ist jetzt deutlich geworden, dass manche AS Personen mit mosaikartigem „Imprinting Defekt“ viele Wörter nutzen und manche in einfachen Sätzen sprechen können. [Nazlican et al., 2004].

Tabelle II: Klinische Merkmale von AS

A: Immer zu beobachten (100%)

* Verzögerte Entwicklung, mit ausgeprägter funktioneller Konsequenz
* Störung des Bewegungsapparates, meist motorische Ataxie, und/oder ruckartige Bewegungen. Bewegungsstörungen können wenig ausgeprägt sein. Es muss nicht augenscheinlich Ataxie vorliegen, sondern vorwärts Kriechen, Schwanken, Steifheit, ruckartige Bewegungen
* Außergewöhnliches Verhalten: jegliche Kombination von häufigem Lachen/Lächeln, offensichtliches, fröhliches Verhalten, schnell zu erregende Persönlichkeit, häufig mit erhobenem Händeklatschen oder Winken; hypermotorisches Verhalten
* Sprachbehinderung, kein oder minimaler Gebrauch von Wörtern, rezeptive und non-verbale Kommunikationsfähigkeiten größer als die verbalen

B: Häufig (über 80%)

* Verzögertes, unproportioniertes Wachstum des Kopfumfangs, normalerweise zu Mikrozephalie (<2 des normalen OFC) führend im Alter von 2 Jahren. Mikrozephalie ist jedoch ausgeprägter bei Verlust von 15q11.2-q13
* Epileptische Anfälle, Beginn meist < 3 Jahren. Stärke der Anfälle nimmt gewöhnlich mit dem Alter ab, aber die Anfälle dauern meist das ganze Erwachsenenalter durch an.
* Abnormales EEG, mit einem charakteristischen Muster. Die EEG Veränderungen können in den ersten beiden Lebensjahren vorkommen und können den klinischen Symptomen vorausgehen und korrelieren häufig nicht mit klinischen Anfällen

Oft zu beobachten (20%-80%)

* Flacher Hinterkopf
* Hinterkopfgrube
* Hervorstehende Zunge
* Herausgestreckte Zunge; Saug- und Schluckbeschwerden
* Fütterprobleme und/oder verminderte Körperspannung im Kleinkindalter
* Überbiss
* Großer Mund, weit auseinander stehende Zähne
* Häufiges in Verzückung geraten (Affektinkontinenz)
* Exzessives Kauen und Mundbewegungen
* Strabismus
* Hypopigmentierte Haut, helles Haar und helle Augenfarbe (im Vergleich zum Rest der Familie), nur bei Deletionsfällen
* Hyperaktive tiefe Sehnenreflexe der unteren Extremitäten
* Erhobene, gebeugte Arme, besonders beim Laufen
* Breitbeiniges Laufen mit valgus-Deformation der Knöchel und Unterschenkel
* Hitzeempfindlichkeit
* Unnormale Schlaf-Wach-Rhythmen und geringerer Schlafbedarf
* Anziehung durch/Faszination von Wasser; Faszination von knisternden Papieren und Plastik
* Abnormales Verhalten gegenüber Essen
* Übergewicht beim älteren Kind
* Skoliose
* Verstopfung

Der Aspekt Bewegungs- und Gleichgewichtsstörung ist derselbe geblieben, allerdings wurde hier ein Zusatz eingefügt, dass manche Personen nur ein wenig Gang- oder Bewegungsstörungen aufweisen. Verhaltensauffälligkeiten war eine Kategorie die vollständig unverändert beibehalten wurde. Die einzige Veränderung, die hier empfohlen wird, beinhaltet den Verzicht auf den Begriff „Kurzzeit-Aufmerksamkeit“, da eine Studie belegt, dass ein Aufmerksamkeitsdefizit bei Kindern mit AS weniger häufig vorkam, als bei nicht-AS Personen, die auf Intelligenzdefizite getestet wurden.

Bezüglich der häufigen klinischen Charakteristika (mehr als 80%), bleiben drei Kriterien unverändert zu 1995: verzögertes oder disproportioniertes Wachstum des Kopfes, Vorkommen von Anfällen und EEG-Veränderungen. Es wurde ein Hinweis darauf hinzugefügt, dass Mikrozephalie häufiger bei 15q11.2-q13 Deletionen vorkommt [Moncla et al., 1999; Lossie et al., 2001].

Epileptische Anfälle können bis ins Erwachsenenalter auftreten, und die EEG-Veränderungen können den klinischen Symptomen vorausgehen und/oder mit beobachteten klinischen Anfällen in Zusammenhang stehen [Laan et al., 1996; Valente et al., 2003; Laan und Vein, 2005]. Es gibt keine Unterschiede hinsichtlich der EEG-Auswertung zwischen AS Patienten mit und solchen ohne epileptische Anfälle, aber die EEGs sind auffälliger bei AS Patienten mit Deletion. Ein charakteristisches EEG Muster erscheint in Isolation oder in verschiedenen Kombinationen und besteht meistens aus drei Mustern: (1.) verlängerter Lauf von rhythmischer Delta Aktivität von 2-3 Herz großer Amplituden, am deutlichsten in den frontalen Regionen und assoziiert mit überlagerten epileptiformen Entladungen prominenter bei AS Kindern als bei Erwachsenen. (2.) persistierende rhythmische 4-6 Hz Aktivitäten von weiter Amplitude, bei unter 12-jährigen und (3.) ‚Spikes und scharfe Kurven, vermischt mit 3-4 Hertz Komponenten von hoher Amplitude, hauptsächlich im Nachhinein und besser oder überhaupt nur zu sehen, bei geschlossenem Auge [Boyd et al., 1988; Laan and Vein, 2005]. Das EEG kann hilfreich sein für die Diagnosefindung eines AS, insbesondere bei Patienten ohne genetische Bestätigung.

Die Liste der assoziierten Befunde wurde erweitert, aber bisher wurde kein Kriterium entfernt. Was ergänzt wurde, bezieht sich auf Charakteristika, die bei den älteren AS Kindern oder jungen Erwachsenen angetroffen werden. Sie beinhalten abnormales Verhalten bezüglich der Nahrung (z.B das Essen von Nicht-Lebensmitteln, offensichtlich gesteigerter Appetit, Fixierung auf die Nahrungsaufnahme). [Barry et al., 2005], Fettleibigkeit [Clayton-Smith, 1993], Skoliose [Clayton-Smith and Laan, 2003] und Verstopfung. Anziehung von und Faszination für Wasser wurden hinzugefügt, und auch die Faszination für raschelnde Gegenstände eingeschlossen wie bestimmte Papiere und Kunststoffe. Die Auflistung von „Schlafstörungen“ wurde weiterhin geklärt, um abnormale Schlaf-Wachzyklen aufzuzeigen sowie vermindertes Schlafbedürfnis; andere Schlafabnormalitäten wurden ebenfalls beschrieben [Bruni et al., 2004; Miano et al., 2004; Waltz et al., 2005]. Personen, deren Entwicklungsgeschichte mit der in Tabelle I beschriebenen übereinstimmen, und die alle klinischen Befunde der Gruppen A und B in Tabelle II aufweisen, sollten für genetische AS Tests in Betracht gezogen werden. Ein anormaler Methylierungstest (vgl. Tabelle III), würde die Diagnose bestätigen, während die Feststellung einer Deletion durch FISH mit einer AS Diagnose kompatibel sein könnte, bzw. mit Prader-Willi Syndrom. „Array basierte komparative whole genomic hybridization (array-CGH)“ kann grundsätzlich anstelle von FISH angewandt werden [Bejjani et al., 2005; Cheung et al., 2005]. Ein positives Ergebnis sollte jedoch durch eine DNA Me-

Tabelle III: Abweichungen bei genetischen Untersuchungen des AS

1. charakteristisches AS Muster der DNA-Methylierung der SNURF/SNRPN Exon 1/ Promoter. Weist Fälle nach, die durch 15q11.2-q13 Deletion, UPD sowie ID entstanden sind (kann Mosaikmuster der Methylierung bei nicht deletierter ID aufweisen).
2. Abnormaler FISH, der eine Deletion von 15q11.2–q13 DNA-Sequenzen innerhalb der üblichen AS-Deletion überlappender Regionen. Die Anwendung eines perizentrometrischen Markers verbessert die Fähigkeiten, subtile Translokationen zu entdecken. Array – CGH kann zwar zur Entdeckung der Deletion angewendet werden, aber Bestätigung durch FISH ist derzeit angeraten. Klasse I und II Deletionen können durch Array-CGH oder FISH unter Anwendung entsprechender Klonen unterschieden werden.
3. Väterliche UPD nachgewiesen durch DNA-Polymorphismus-Analyse innerhalb 15q 11.2–q3
4. Deletion im Imprinting-Zentrum, nachgewiesen durch Realtime-PCR, „single copy FISH“ oder andere analytische Methoden für das AS-Imprinting-Zentrum kleinster Überlappungsregionen (SRO).
5. Pathogerische DNA-Sequenzveränderung im UBE3A-Gen.

AS: Angelman Syndrom
UPD: uniparentale Disomie
FISH: Fluoreszierdende in situ Hybridisierung
CGH: Komparative genomische Hybridiserung
SC: single copy
ID: Imprinting Fehler
PCR: Polymerarsische Kettenreaktion

thylierung bestätigt werden und durch FISH und/oder eine Chromosomen Analyse um strukturelle chromosomale „rearrangements“ auszuschließen. Wir haben bei Tabelle III Veränderungen vorgenommen, um UBE3A Mutationstests hinzuzufügen und festzuhalten, dass die SNURF-SNRPN Region für den DNA Methylationstest verwendet werden sollte. Tabelle III zeigt ebenfalls das Vorhandensein von Methylierungsmosaiken für einige IDs [Nazlican et al., 2004] und die Möglichkeit ID Deletionen durch „single copy FISH“ festzustellen [Knoll und Rogan, 2003]. Ein positiver AS Gentest ist der klare Beweis für AS, aber ein normales Ergebnis schließt die Diagnose nicht aus. Bei ca. 10-15% der Patienten, deren klinisches Bild für AS charakteristisch ist, fallen genetische Laborstudien des 15. Chromosoms normal aus (z.B. no. 15q11.2-q13 Deletion, UPD, ID, oder UBE3A Anormalität). Wenn der Kliniker ziemlich sicher ist, dass die klinischen Befunde von Tabelle I und II vorhanden sind, könnte die Diagnose von AS immer noch angemessen sein. Diese Situation könnte sich vielleicht ändern, wenn Forschungsstand bezüglich neuer Tests und zusätzlicher Erkenntnisse bei der molekularen Ethiologie von AS fortschreiten. Die Entscheidung des Klinikers ist demnach eben dann höchst bedeutend, wenn genetische Tests negativ sind, aber die klinischen Befunde die Diagnose des Syndroms stark befürworten. In der Tat ist die Bedeutung einer korrekten klinischen Diagnose von AS der entscheidende Beweggrund für ständige Updates und die Verbreitung der Konsenskriterien. Im Allgemeinen führen alle genetischen Mechanismen des AS zu einem gewissermaßen uniformen, klinischen Bild einer schweren mentalen Retardierung, charakteristischen Verhaltensstrukturen und schweren Beschränkungen bei Sprache und Sprechvermögen. Es gibt jedoch einige klinische Unterschiede, die mit dem Genotyp korrelieren, obwohl es innerhalb jeder Gruppe große Variabilitäten gibt [Bottani et al., 1994; Gillessen-Kaesbach et al., 1999; Moncla et al., 1999, Fridmann et al., 2000; Lossie et al., 2001; Varela et al., 2004]. Diese Korrelationen werden nachfolgend stark zusammengefasst:

1. Die Deletions Gruppe ist die am meisten betroffene im Bezug auf: Mikrozephalie, epileptische Anfälle, relative Pigmentstörungen, motorische Defizite (z.B. Ataxie, Muskelhypotonie, Probleme bei der Nahrungsaufnahme und Sprachdefizite. Innerhalb der Deletionsgruppe gibt es Anzeichen , dass diejenigen mit ausgeprägteren Deletionen (z.B. BP1-BP3 breakpoints verglichen mit denen mit BP2-BP3 Deletionen) größere Schwierigkeiten haben mögen, einzelne Wörter zu sprechen. [Varela et al., 2004]
2. UPD und ID Patienten verzeichnen ein besseres Körperwachstum (z.B. Mikrozephalie tritt selterner auf) und leiden seltener unter Bewegungs- und Ataxie-Anomalien sowie unter epiletischen Anfällen (jedoch kein Ausschluss).
3. Die ID und UPD Gruppen haben relativ bessere Entwicklungs- und Sprachfähigkeiten. Die fortgeschrittensten Sprachfähigkeiten treten bei ID Gruppen auf, die mosaik für die non-deletion imprint defect sind. (ca. 20% der ID Gruppe [Nazlican et al., 2004] Diese Individuen können bis zu 50-60 Wörter und einfache Sätze sprechen.

Andere klinische Störungen können die Eigenschaften von AS wiederspiegeln, vor allem in der Kindheit. Sie schließen ein, sind jedoch nicht beschränkt auf Rett Syndrom, 22q13.3 terminal deletion, Mowat-Wilson Syndrom, alpha-thallassemia X-linked mental retardation (ATR-X) Syndrom, Lennox-Gastaut Syndrom, statische Encephalopathy mit mentaler Retardation, infantiler Autismus, nicht spezifische zerebrale Palsy und andere [Williams et al., 2001].