

To cite this article:

Witt-Porczyk Aneta, Piekoszewska-Ziętek Paula, Turska-Szybka Anna, Olczak-Kowalczyk Dorota: Zespół Angelmana – cechy fenotypowe i stan zdrowia jamy ustnej. *Angelman syndrome – phenotype features and oral health status*. *Nowa Stomatol* 2024;29(1):22-31. DOI: 10.25121/NS.2024.29.1.22

To link to this article:

<https://doi.org/10.25121/NS.2024.29.1.22>

ANETA WITT-PORCZYK¹, PAULA PIEKOSZEWSKA-ZIĘTEK², ANNA TURSKA-SZYBKA², *DOROTA OLCZAK-KOWALCZYK²

Zespół Angelmana – cechy fenotypowe i stan zdrowia jamy ustnej

Angelman syndrome – phenotype features and oral health status

¹Department of Pediatric Dentistry, Medical University of Warsaw
Head of Department: Professor Dorota Olczak-Kowalczyk, MD, PhD

²Private practice, Warsaw

SŁOWA KLUCZOWE

zespół Angelmana, choroby neurogenetyczne, próchnica zębów, jama ustna

STRESZCZENIE

Wstęp. Zespół Angelmana jest rzadko występującą chorobą neurogenetyczną o niewyjaśnionej ostatecznie etiologii. Obraz kliniczny jest zróżnicowany w zależności od genotypu pacjenta.

Cel pracy. Celem pracy była prezentacja objawów zespołu Angelmana w obrębie twarzoczaszki oraz stanu higieny, dziąseł i uzębienia u dzieci z tym zespołem.

Materiał i metody. Przeprowadzono badanie zewnątrz- i wewnątrzustne pacjentów z zespołem Angelmana oraz ogólnie zdrowych, zwracając uwagę na obecność cech dysmorficznych, w tym kształtu i symetrii twarzy, stanu skóry i warg, stanu dziąseł i higieny, próchnicy zębów, zmian pochodzenia niepróchnicowego, nieprawidłowości wielkości, kształtu, liczby i ustawienia zębów w łuku zębowym. Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej.

Wyniki. U pacjentów z zespołem Angelmana obserwowano hipotonię mięśnia okrężnego ust, duży język oraz wady zgryzu. W grupie badanej odnotowano wyższe wartości wskaźnika higieny jamy ustnej niż w grupie kontrolnej (PLI, odpowiednio $1,42 \pm 0,53$ i $0,59 \pm 0,38$; $p = 0,005$). Wyższe były także wartości GI, jednak różnica nie była istotna statystycznie (GI odpowiednio $0,10 \pm 0,18$ i $0,00 \pm 0,00$; $p = 0,147$). Próchnica zębów występowała z podobną częstością, jej nasilenie było istotnie statystycznie większe w grupie z zespołem Angelmana.

Wnioski. Pacjenci z zespołem Angelmana wykazują cechy predysponujące do rozwoju chorób uzębienia. Konieczne jest zapewnienie stałej opieki stomatologicznej i intensyfikacja profilaktyki przeciwpróchnicowej w tej grupie chorych.

KEYWORDS

Angelman syndrome, neurogenetic disorders, caries, oral cavity

SUMMARY

Introduction. Angelman syndrome is a rare neurogenetic disorder with an unexplained aetiology. The clinical picture varies depending on the patient's genotype.

Aim. The purpose of this study was to present the facial features of Angelman syndrome as well as the hygienic, gingival and dental status of children with the syndrome.

Material and methods. An extra- and intraoral examination of patients with Angelman syndrome and generally healthy patients was performed, noting the presence of dysmorphic features, including facial shape and symmetry, skin and lip condition, gingival health and hygiene, dental caries, non-carious lesions, abnormalities of the size, shape, number and alignment of teeth in the dental arch. The results obtained were subjected to statistical analysis.

Results. Patients with Angelman syndrome were observed to have hypotonia of the orbicularis oris muscle, a large tongue and malocclusions. The study group had higher plaque index values than the control group (PLI, 1.42 ± 0.53 and 0.59 ± 0.38 ; $p = 0.005$, respectively). Gingival index was also higher, but the difference was not statistically significant (GI, 0.10 ± 0.18 and 0.00 ± 0.00 ; $p = 0.147$, respectively). Dental caries occurred at a similar frequency, but its severity was statistically significantly higher in the group with Angelman syndrome.

Conclusions. Patients with Angelman syndrome show features that predispose them to the development of dental disease. There is a need for continuous dental care and intensified caries prevention in this group of patients.

WSTĘP

Zespół Angelmana (AS) należy do schorzeń neurogenetycznych o niewyjaśnionej ostatecznie etiologii, którego częstość występowania szacowana jest na 1/12 000 do 1/20 000 urodzeń na całym świecie (1, 2). Wyróżnić można cztery molekularne mechanizmy dziedziczenia: delecja matczynej kopii chromosomu 15q11-q13 (del15q11-13) – 70%; ojcowska disomia uniparentalna chromosomu 15q11-q13 (UPD) – 2-7%; defekty imprintingu w obrębie chromosomu 15q11-q13, które zaburzają ekspresję matczynej odziedziczonego UBE3A – 3-5% oraz odziedziczone po matce mutacje UBE3A – 10% (3). Obraz kliniczny jest zróżnicowany w zależności od genotypu pacjenta. Delecja chromosomalna zwykle powoduje najcięższe objawy, podczas gdy u pacjentów z disomią uniparentalną czy defektem imprintingu są one mniej nasilone. Mutacje UBE3A i defekty imprintingu mogą być związane z wysokim ryzykiem nawrotu w rodzinach (3-5).

Wśród objawów klinicznych, które występują u wszystkich chorych, wyróżnia się: opóźnienie w rozwoju znacznego stopnia pod względem funkcjonalnym, zaburzenia mowy, zaburzenia poruszania się, częste uśmiechanie się, niezdolność do dłuższego skupienia uwagi. Typowe objawy zespołu Angelmana pojawiają się około 1. r.ż.: poważne upośledzenie umysłowe, zaburzenia mowy, małowłowie, niedorozwój żuchwy, makrostomia, prognatyzm, ataksja, napady śmiechu, którym towarzyszy machanie rękami (6-8). Ponadto wśród osób z zespołem Angelmana obserwuje się ograniczoną zdolność koncentracji uwagi i nadpobudliwość. Wśród objawów towarzyszących zespołowi Angelmana zwraca się uwagę na tendencję do wysuwania, wypychania języka, zaburzenia odżywiania w niemowlęctwie, epilepsję, szeroko rozstawione zęby, nadmierne ślinienie się, nadmierne ruchy warg, a także nadmierną wrażliwość na wysoką temperaturę i fascynację wodą (3, 7). Diagnoza opiera się na objawach klinicznych i w większości przypadków może zostać potwierdzona za pomocą badań cytogenetycznych (9). Z wiekiem, z powodu małej aktywności pojawia się tendencja do otyłości (10, 11).

INTRODUCTION

Angelman syndrome (AS) is a neurogenetic disorder of unknown aetiology, the incidence of which is estimated at 1/12,000 to 1/20,000 live births worldwide (1, 2). Four molecular mechanisms of inheritance can be distinguished: deletion of the maternal copy of chromosome 15q11-q13 (del15q11-13, 70%); paternal uniparental disomy of chromosome 15q11-q13 (UPD, 2-7%); imprinting defects within chromosome 15q11-q13 that disturb the expression of maternally inherited UBE3A (3-5%); and maternally inherited UBE3A mutations (10%) (3). The clinical picture varies depending on the patient's genotype. Chromosomal deletion usually causes the most severe symptoms, while patients with uniparental disomy or imprinting defects show a milder presentation. UBE3A mutations and imprinting defects may be associated with a high risk of recurrence in families (3-5).

The clinical manifestations that occur in all patients include significantly delayed functional development, speech and movement disorders, frequent smiling, and inability to focus for a longer period of time. Typical symptoms of AS develop around the age of 1 year and include severe intellectual disability, speech disorders, microcephaly, mandibular hypoplasia, macrostomia, prognathism, ataxia, and outbursts of laughter with hand-flapping movements (6-8). Additionally, individuals with AS suffer from limited attention span and hyperactivity. Among the AS symptoms, attention is drawn to a tendency to protrude or push out the tongue, eating disorders in infancy, epilepsy, widely spaced teeth, poor saliva control, excessive lip movements, as well as increased sensitivity to heat and fascination with water (3, 7). The diagnosis is based on clinical symptoms and in most cases can be confirmed with cytogenetic testing (9). Due to poorer physical activity, a tendency to obesity develops with age (10, 11).

In the neonatal and infancy period, the child's face does not show any distinctive features, but it changes significantly

W okresie noworodkowym i niemowlęcym twarz dziecka nie wykazuje żadnej odrębności, natomiast wyraźnie zmienia się wraz z wiekiem. Spowodowane jest to przede wszystkim stałym wysuwaniem języka oraz postępującym prognatyzmem. Środkowa część twarzy jest hipoplastyczna, a rysy twarzy delikatne. Oczy osadzone są głęboko, stosunkowo szeroko, niekiedy zaznaczone są zmarszczki nakątne. U starszych dzieci, na skutek ucisku wywieranego przez stale wysuwany język pojawiają się szpary między zębami i łukowate starcie koron zębów. Usta są bardzo duże, wargę górną wąską. Bródka jest wydatna i ok. 5. r.ż. dolna część twarzy staje się szeroka (5, 7, 12, 13). Upośledzenie umysłowe, zaburzenia ruchowe, w tym dysfunkcja języka i zaburzenia funkcji żucia oraz zaburzenia zgryzowo-zwarciove mogą predysponować do rozwoju próchnicy zębów i zapaleń dziąseł u dzieci z zespołem Angelmana (14, 15). Nieliczne prace przedstawiają stan zdrowia jamy ustnej dzieci z tym zespołem i są to zwykle opisy przypadków (14, 16, 17). W 2020 roku opublikowana została analiza wpływu zespołu Angelmana na mineralizację twardych tkanek zębów mlecznych i stałych, która wykazała hipoplazję i nieprawidłową zawartość białek szkliwa. Zaburzenia odontogenezy mogą stanowić czynnik sprzyjający rozwojowi chorób uzębienia u pacjentów z AS (18).

CEL PRACY

Celem pracy była prezentacja objawów zespołu Angelmana w obrębie twarzoczaszki oraz stanu higieny, dziąseł i uzębienia u dzieci z tym zespołem.

MATERIAŁ I METODY

Do badania kwalifikowano pacjentów z zespołem Angelmana w przedziale wiekowym od 3 do 18 lat, pozostających pod opieką Zakładu Genetyki Instytutu Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka i Zakładu Stomatologii Dziecięcej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Grupę kontrolną stanowiły dzieci ogólnie zdrowe w tym samym wieku zgłaszające się do Zakładu Stomatologii Dziecięcej WUM. Warunkiem włączenia do grupy badanej było rozpoznanie zespołu Angelmana przez lekarza genetyka klinicznego. Kryteriami wykluczającymi z grupy kontrolnej były: inne przewlekłe choroby ogólne lub przyjmowanie leków na stałe (mogących wpływać na stan jamy ustnej, np. przeciwastmatycznych, immunosupresyjnych), brak pisemnej zgody pacjent i/lub rodzica/opiekuna prawnego, zła współpraca pacjenta uniemożliwiająca wykonanie pełnego badania. Od uczestników badania/rodziców uzyskano pisemną, świadomą zgodę przed rozpoczęciem badania. Projekt uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej WUM nr KB/228/2009.

Przeprowadzono wywiad z rodzicem/opiekunem dziecka oraz badanie kliniczne (wewnątrz- i zewnątrzustne). Z wywiadu uzyskiwano informacje dotyczące rozpoznania zespołu Angelmana i wykonanych badań genetycznych, zachowań higienicznych (osoba szczotkująca zęby dziecka, częstość szczotkowania zębów, stosowanie nici dentystycznych oraz płynów do płukania jamy ustnej).

W badaniu zewnątrzustnym zwracano uwagę na obecność charakterystycznych dla zespołu Angelmana cech

with age. This is mainly caused by constant protrusion of the tongue and progressive prognathism. The central part of the face is hypoplastic with subtle facial features. The eyes are set deep and are relatively widely spaced. Epicanthal folds may be sometimes present. In older children, the pressure exerted by the constant tongue protrusion leads to gaps between the teeth and arched wear of the tooth crowns. The mouth is very large, with a thin upper lip. The chin is prominent and the lower part of the face widens at around 5 years of age (5, 7, 12, 13). Intellectual disability, motor disorders, including glossal and masticatory dysfunctions, as well as occlusal disorders may predispose to dental caries and gingivitis in AS children (14, 15). Few works have discussed the oral health status of children with this syndrome and these were usually case reports (14, 16, 17). In 2020, an analysis of the impact of AS on hard tissue mineralization in primary and permanent teeth was published, which showed hypoplasia and abnormal content of enamel proteins. Odontogenesis disorders may be a factor contributing to the development of dental diseases in patients with AS (18).

AIM

The aim of the study was to present the facial skeletal features in Angelman syndrome, as well as hygiene, gingival and dental status in the affected children.

MATERIAL AND METHODS

Children with AS aged 3 to 18 years, who were patients of the Department of Genetics of the Children's Health Memorial Centre Institute and the Department of Paediatric Dentistry of the Medical University of Warsaw, were qualified for the study. The control group consisted of generally healthy age-matched children reporting to the Department of Paediatric Dentistry of the Medical University of Warsaw. Diagnosis of Angelman syndrome by a clinical geneticist was a study group inclusion criterion. The exclusion criteria from the control group included other chronic general diseases or permanent pharmacotherapy (that may affect oral health, e.g. anti-asthmatic drugs, immunosuppressants); lack of written consent from the patient and/or parent/legal guardian, and poor patient cooperation preventing full examination. Written informed consent was obtained from study participants/parents before the study. The project was approved by the Bioethics Committee of the Medical University of Warsaw (No. KB/228/2009).

Interviews with parents/legal guardians and a clinical examination (intra- and extraoral) were conducted to collect data on the diagnosis of AS, genetic tests performed, and hygiene behaviours (who brushes the child's teeth, frequency of tooth brushing, use of dental floss and mouthwashes).

During the extraoral examination, attention was paid to the presence of dysmorphic features typical of AS, including

dysmorficznych, w tym na kształt i symetrię twarzy, stan skóry, warg i kątów ust. W badaniu wewnątrzustnym oceniono:

- błonę śluzową (obecność, rodzaj, lokalizację zmian chorobowych), ilość i konsystencję śliny,
- dziąsła w okolicy wszystkich zębów [obecność wad rozwojowych, recesji, zapalenia dziąseł postępując się wskaźnikiem Gingival Index (GI) według Löe (19)],
- język (ruchomość, przyczep wędzidełka języka, wielkość),
- podniebienie (kształt, wysokość wysklepienia, nieprawidłowości rozwojowe),
- warunki zgryzowo-zwarciove oraz obecność stłoczeń zębów, nieprawidłowego położenia zębów w łuku – ocena występowania wad zgryzu,
- uzębienie, w tym:
 - obecność zębów z ubytkami próchnicowymi [kod ≥ 3 wg ICDAS II (20)], wypełnień i braków zębów spowodowanych próchnicą; określono frekwencję i intensywność próchnicy (PUWZ i puwz) (21),
 - obecność nieprawidłowości rozwojowych dotyczących liczby zębów, budowy anatomicznej (kształt, wielkość) oraz wad szkliwa. W przypadku podejrzenia braku zawiązków zębów wykonywano zdjęcie pantomograficzne. W ocenie nieprawidłowości rozwojowych szkliwa posłużono się zmodyfikowanym wskaźnikiem rozwojowych uszkodzeń szkliwa (DDE index) (22),
 - stan higieny jamy ustnej (ang. *plaque index* – PLI) (19).

Wyniki poddano analizie statystycznej w programie Statistica 10 z zastosowaniem pakietu R 3.2.5 (R Core Team 2019). Porównania frakcji (zmiennych zero-jedynkowych) między dwiema grupami przeprowadzono z użyciem testu chi-kwadrat, natomiast porównania zmiennych ilościowych przeprowadzono testem U Manna-Whitneya. Przyjęto poziom istotności $p < 0,05$.

WYNIKI

Zbadano 14 pacjentów w wieku 3,5-13,7 roku – 7 w grupie badanej (AS) i 7 w grupie kontrolnej. Charakterystykę grup z uwzględnieniem płci, wieku i rodzaju uzębienia przedstawia tabela 1.

Tab. 1. Charakterystyka grupy badanej i kontrolnej z uwzględnieniem płci, wieku i rodzaju uzębienia

Grupa badana	Liczba pacjentów n/%	Płeć		Średni wiek \pm SD (lata)	Rodzaj uzębienia		
		K n/%	M n/%		mleczne n/%	mieszane n/%	stałe n/%
Zespół Angelmana (AS)	7/100,00	5/71,43	2/28,57	7,91 \pm 3,75	3/42,85	3/42,85	1/14,28
Kontrolna	7/100,00	3/42,85	4/57,14	6,46 \pm 2,56	3/42,85	3/42,85	1/14,28

Tab. 1. Characteristics of the study and control groups, including gender, age and type of dentition

Study group	Number of patients n/%	Gender		Mean age \pm SD (years)	Type of dentition		
		K n/%	M n/%		primary n/%	mixed n/%	permanent n/%
AS	7/100.00	5/71.43	2/28.57	7.91 \pm 3.75	3/42.85	3/42.85	1/14.28
Controls	7/100.00	3/42.85	4/57.14	6.46 \pm 2.56	3/42.85	3/42.85	1/14.28

the shape and symmetry of the face, the condition of the skin, lips and corners of the mouth. The intraoral examination assessed:

- oral mucosa (the presence, type, location of lesions), salivary amount and consistency,
- gingiva around all teeth [the presence of developmental defects, recession, gingivitis using the Gingival Index (GI) according to Löe (19)],
- tongue (mobility, attachment of the tongue frenulum, size),
- palate (shape, arch height, developmental abnormalities),
- occlusal conditions and the presence of dental crowding, incorrect position of teeth in the arch – assessment for malocclusions,
- dentition, including:
 - the presence of teeth with carious lesions [code ≥ 3 according to ICDAS II (20)], filled and missing teeth due to caries; the frequency and intensity of dental caries (DMFT and dmft) (21),
 - the presence of developmental abnormalities in terms of the number and anatomical structure (shape, size) of teeth, as well as enamel defects. If missing tooth buds were suspected, a panoramic x-ray was taken. A modified Developmental Defects of Enamel Index (DDE index) was used to assess developmental abnormalities of enamel (22),
 - oral hygiene (plaque index – PLI) (19).

Statistica 10 using the R 3.2.5 package (R Core Team 2019) was used for statistical analysis. Comparisons of fractions (dummy variables) between two groups were performed using the chi-square test, while comparisons of quantitative variables were performed using the Mann-Whitney U test. The significance level was set at $p < 0.05$.

RESULTS

A total of 14 patients aged 3.5-13.7 years, 7 in the study group (AS) and 7 in the control group, were examined. The characteristics of the groups, including gender, age and type of dentition, are presented in table 1.

Zgodnie z wywiadem, 5 dzieci z zespołem Angelmana miało szczotkowane zęby tylko raz dziennie, pozostałych dwoje oraz wszyscy z grupy kontrolnej co najmniej 2 razy dziennie. Tylko u trojga dzieci z grupy kontrolnej stosowano nić dentystyczną. Nie były stosowane płyny do płukania jamy ustnej. Więcej niż 3 słodkie przekąski dziennie były podawane dzieciom z podobną częstością w grupie badanej i w grupie kontrolnej (odpowiednio 4/57,14% vs. 3/42,85%).

Cechy fenotypowe zespołu Angelmana w obrębie twarzoczaszki w badanej grupie przedstawia tabela 2. U 5 spośród 7 pacjentów z zespołem Angelmana obserwowano hipotonię mięśnia okrężnego ust oraz duży język. Wady zgryzu odnotowano u wszystkich chorych, najczęściej tyłozgryz, z niższą częstotliwością przodozgryz lub zgryz otwarty. U jednego pacjenta występowała kombinacja dwóch wad zgryzu. W grupie kontrolnej zaburzenia zwarciovo-zgryzowe dotyczyły 1/4 zbadanych osób (tab. 3). Nie odnotowano obecności zaburzeń dotyczących anatomii i liczby zębów oraz defektów rozwojowych szkliwa o charakterze zmętnień lub hipoplazji.

U badanych z zespołem Angelmana zauważono wyższe wartości wskaźnika higieny jamy ustnej (PLI) niż w grupie kontrolnej (odpowiednio $1,42 \pm 0,53$ i $0,59 \pm 0,38$; $p = 0,005$). Wyższe były także wartości GI, jednak różnica

As reported by the caregivers, 5 children with AS had their teeth brushed only once a day, whereas the remaining two patients and all controls had their teeth cleaned at least twice a day. Only three controls used dental floss. No mouthwashes were used. More than 3 sweet snacks a day were served to children with similar frequency in the study group and the control group (4/57.14% vs 3/42.85%, respectively).

The phenotypic craniofacial features of AS in the study group are summarized in table 2. Hypotonia of the orbicularis oris muscle and a large tongue were observed in 5 out of 7 patients with AS. Malocclusions were found in all patients, and most often included overbite, with lower frequency of underbite or open bite. One patient had a combination of two malocclusions. In the control group, occlusal disorders affected 1/4 of the examined children (tab. 3). There were no abnormalities in the anatomy or number of teeth, as well as no enamel developmental defects such as clouding or hypoplasia.

Higher oral hygiene index (PLI) was observed in AS children than in controls (1.42 ± 0.53 and 0.59 ± 0.38 , respectively, $p = 0.005$). GI values were also higher, but the difference was not statistically significant (0.10 ± 0.18 and

Tab. 2. Cechy fenotypowe zespołu Angelmana w obrębie twarzoczaszki w badanej grupie

Cecha fenotypowa	Liczba badanych
Hipoplazja środkowej części twarzy	7/7
Głęboko osadzone oczy	7/7
Zmarszczki nakątne	4/7
Duże usta z wąską wargą górną	5/7
Prognatyzm	4/7
Wydatna bródka	4/7

Tab. 2. Phenotypic craniofacial features of Angelman syndrome in the study group.

Phenotypic feature	Number of patients
Midface hypoplasia	7/7
Deep-set eyes	7/7
Epicanthal folds	4/7
Macrostomia with a thin upper lip	5/7
Prognathism	4/7
Prominent chin	4/7

Tab. 3. Stan zdrowia jamy ustnej u pacjentów z grupy badanej i kontrolnej

Parametry	Zespół Angelmana	Grupa kontrolna	P
	N (%)		
Podniebienie gotyckie	1/7 (14,28)	1/7 (14,28)	1,000
Hipotonia mięśnia okrężnego ust	5/7 (71,42)	0/7 (0,00)	0,025*
Makroglosia	5/7 (71,42)	0/7 (0,00)	0,025*
Zaburzenia zgryzowo-zwarciove	ogółem	2/7 (28,7)	0,140
	tyłozgryz	2/7 (28,57)	0,415
	przodozgryz	0/7 (0,00)	0,470
	zgryz otwarty	1/7 (14,28)	1,000
Stan dziąseł	2/7 (28,57)	0/7 (0,00)	1,000
Higiena jamy ustnej	3/7 (42,86)	0/7 (0,00)	1,000
Stłoczenia zębów	0/7 (0,00)	1/7 (14,28)	1,000

Tab. 3. cd.

Parametry		Zespół Angelmana	Grupa kontrolna	P
		N (%)		
		Średnia ± SD		
Próchnica zębów	DMFT	3,25 ± 3,59	0,50 ± 1,00	0,005*
	DT	1,50 ± 1,91	0,00 ± 0,00	1,000
	MT	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	1,000
	FT	1,75 ± 2,87	0,50 ± 1,00	0,019*
	dmft	6,00 ± 7,37	2,83 ± 2,99	0,000*
	dt	4,00 ± 6,69	0,83 ± 1,60	0,009*
	mt	0,33 ± 0,81	0,00 ± 0,00	1,000
	ft	1,66 ± 2,65	2,00 ± 1,67	0,490
		N (%)		-
		dmft/DMFT > 0	4/7 (57,14%)	5/7 (71,42%)

*istotność statyczna p < 0,05

Tab. 3. Oral health in study vs. control group

Parameters		AS	Controls	P
		N (%)		
A high-arched palate		1/7 (14.28)	1/7 (14.28)	1.000
Hypotonia of the orbicularis oris muscle		5/7 (71.42)	0/7 (0.00)	0.025*
Macroglossia		5/7 (71.42)	0/7 (0.00)	0.025*
Malocclusions	total	7/7 (100)	2/7 (28.7)	0.140
	overbite	5/7 (71.42)	2/7 (28.57)	0.415
	underbite	2/7 (28.57)	0/7 (0.00)	0.470
	open bite	1/7 (14.28)	0/7 (0.00)	1.000
Gingival health	GI ≥ 0.1	2/7 (28.57)	0/7 (0.00)	1.000
Oral hygiene	PL I ≥ 1.1	3/7 (42.86)	0/7 (0.00)	1.000
Dental crowding		0/7 (0.00)	1/7 (14.28)	1.000
		Mean ± SD		
Dental caries	DMFT	3.25 ± 3.59	0.50 ± 1.00	0.005*
	DT	1.50 ± 1.91	0.00 ± 0.00	1.000
	MT	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	1.000
	FT	1.75 ± 2.87	0.50 ± 1.00	0.019*
	dmft	6.00 ± 7.37	2.83 ± 2.99	0.000*
	dt	4.00 ± 6.69	0.83 ± 1.60	0.009*
	mt	0.33 ± 0.81	0.00 ± 0.00	1.000
	ft	1.66 ± 2.65	2.00 ± 1.67	0.490
		N (%)		-
		dmft/DMFT > 0	4/7 (57.14%)	5/7 (71.42%)

*statistical significance p < 0.05

nie była istotna statystycznie (odpowiednio $0,10 \pm 0,18$ i $0,00 \pm 0,00$; $p = 0,147$). Próchnica zębów występowała z podobną częstością, jednak jej nasilenie było istotnie statystycznie większe w grupie z zespołem Angelmana. W przeciwieństwie do grupy kontrolnej główną składową wskaźnika puwz i PUWZ była liczba zębów z próchnicą (pz i PZ) (tab. 3).

DYSKUSJA

Zespół Angelmana (AS) jest rzadkim schorzeniem neurogenetycznym objawiającym się ciężkim upośledzeniem umysłowym oraz charakterystycznymi cechami dysmorfii twarzy. Wcześniejsze doniesienia na temat cech pacjentów z zespołem Angelmana skupiały się przede wszystkim na zaburzeniach behawioralnych i neurologicznych (23), natomiast przegląd Sachdeva i wsp. (24) zebrał najważniejsze zmiany mięśniowo-szkieletowe w obrębie czaszki i jamy ustnej, do których zaliczane są: mikrocefalia, prognatyzm, występowanie szpar między zębami. Cechy te obserwowane były również u pacjentów w powyższym badaniu.

W dostępnym piśmiennictwie niewiele jest artykułów opisujących stan jamy ustnej u osób z zespołem Angelmana, jednakże w ostatnim czasie opublikowano na ten temat dwie ważne prace przeglądowe (25, 26). Na objawach dotyczących obszaru czaszkowo-twarzowego, ze szczególnym uwzględnieniem jamy ustnej, skupiają się Brukiewicz i Komisarek (25), zwracając uwagę na występujące u większości pacjentów: prognatyzm, makrostomię z wąską górną wargą oraz protruzję języka. Wśród cech rzadziej występujących wyróżniono: hipoplazję kości szczęk, hipotonię warg, szparowatość zębów, zgryz otwarty czy wysoko wysklepione podniebienie. Większość z tych cech obserwowana była u pacjentów biorących udział w naszym badaniu. Do charakterystycznych cech związanych z jamą ustną González-Serrano i wsp. (26) zaliczają także: ślinienie się, związane z utrudnionym przełykaniem na skutek zaburzeń miofunkcyjnych, zaburzenia wyrzynania, a także niewystarczającą higienę jamy ustnej u pacjentów oraz występującą w związku z tym predyspozycję do choroby próchnicowej. Autorzy powyższych przeglądów zwracają jednak uwagę na to, że nie są to cechy unikatowe i występować mogą również w innych jednostkach chorobowych.

Według danych dostępnych w piśmiennictwie głównymi powodami zgłoszenia się pacjentów z zespołem Angelmana do lekarza dentyisty są: próchnica zębów i jej powikłania, nadmierne ślinienie, a także obecność wady zgryzu (14, 16, 27, 28). Opisując stan jamy ustnej u osób z zespołem Angelmana, badacze zwrócili uwagę na złą higienę jamy ustnej oraz liczne zęby z ubytkami próchnicowymi o różnym stopniu zaawansowania (16, 17, 27, 29). Większość odnotowała występowanie hipotonii mięśnia okrężnego ust, oddychanie przez usta i wysuwanie języka (16, 17, 30, 31), a także szeroko rozstawione zęby, zgryz otwarty oraz wysoko wysklepione podniebienie (16, 17, 28, 29). Dodatkowo Gallo i wsp. (16) zwrócili uwagę na występowanie u osób

$0,00 \pm 0,00$, respectively, $p = 0,147$). Dental caries occurred with a similar frequency, but its severity was statistically significantly higher in the AS group. In contrast to the control group, teeth with decay were the main dmft and DMFT component (dt and DT) (tab. 3).

DISCUSSION

Angelman syndrome (AS) is a rare neurogenetic disorder manifesting with severe intellectual disability and characteristic facial dysmorphic features. Previous reports to characterise patients with AS focused primarily on behavioural and neurological disorders (23), while the review by Sachdev et al. (24) summarised the most important musculoskeletal changes in the skull and oral cavity, which include microcephaly, prognathism, and widely spaced teeth. These features were also observed in our study.

There are few papers in the available literature describing oral health in patients with AS; however, two important reviews have recently been published on this subject (25, 26). Brukiewicz and Komisarek (25) focused on craniofacial symptoms, with particular emphasis on the oral cavity, paying attention to the following symptoms occurring in most patients: prognathism, macrostomia with a narrow upper lip and protrusion of the tongue. Less common features include maxillary hypoplasia, labial hypotonia, widely-spaced teeth, open bite and a high-arched palate. Most of these features were observed in patients in our study. Characteristic oral features reported by González-Serrano et al. (26) further included poor salivary control associated with difficulty swallowing due to myofunctional disorders, eruption disorders, as well as insufficient oral hygiene and the resulting predisposition to dental caries. However, the authors of the above reviews point out that these features are not unique and may also occur in other diseases.

According to literature data, the main reasons for seeking dental care among AS patients include dental caries and its complications, poor salivary control, and malocclusions (14, 16, 27, 28). When describing oral health in AS patients, researchers drew attention to poor oral hygiene and a high number of teeth with carious lesions of varying severity (16, 17, 27, 29). Hypotonia of the orbicularis oris muscle, mouth breathing and tongue protrusion (16, 17, 30, 31), as well as widely spaced teeth, open bite and a high-arched palate were mostly reported (16, 17, 28, 29). Additionally, Gallo et al. (16) pointed to erosive changes in the hard dental tissues in AS patients, which we did not notice in our study. Murakami et al. (14), Gallo et al. (16) and Storey et al. (29) also observed delayed eruption of permanent teeth in patients with Angelman syndrome.

The study showed a statistically significantly worse oral hygiene among patients with Angelman syndrome compared to the control group. Mild gingivitis was also

z zespołem Angelmana zmian erozyjnych twardych tkanek zębów, których nie odnotowaliśmy w naszym badaniu. Murakami i wsp. (14), Gallo i wsp. (16) oraz Storey i wsp. (29) zaobserwowali także opóźnione wyrzynanie zębów stałych u pacjentów z zespołem Angelmana.

W przeprowadzonym badaniu wykazano istotnie statystycznie gorszy stan higieny jamy ustnej wśród osób z zespołem Angelmana w porównaniu z grupą kontrolną. Wśród osób z zespołem Angelmana częściej obserwowano także łagodne zapalenie dziąseł. Niedostateczna higiena jamy ustnej i masywne złogi nazębne zostały również zaobserwowane przez innych autorów (16, 27). Niepełnosprawność intelektualna i obniżona sprawność motoryczna powodują, że codzienne zabiegi higieniczne jamy ustnej wśród osób z zespołem Angelmana muszą być wykonywane przez ich opiekunów. Wymaga to od nich ogromnej motywacji i zaangażowania. Brukiewicz i Komisarek (25) zwracają uwagę, że na każdym etapie rozwoju podopiecznego opiekun powinien być edukowany w zakresie doboru odpowiednich środków higienicznych jamy ustnej, dostosowanych do jego potrzeb. Przeprowadzone badania ankietowe wskazują na konieczność wielokierunkowej poprawy higieny w tej grupie pacjentów. W opublikowanym w 2022 roku konsensusie dotyczącym standardów postępowania w zespole Angelmana (7) podkreślono trudności z utrzymaniem prawidłowej higieny jamy ustnej po wyrznięciu zębów. Sugeruje się użytkowanie szczoteczki elektrycznej bądź dwustronnej. Ślinienie traktowane jest jako korzystny czynnik mający wpływ na stałe obmywanie zębów przez ślinę. Autorzy badań są również zgodni co do konieczności wczesnego rozpoczęcia wizyt stomatologicznych (7, 16). Wizyty powinny się odbywać nie rzadziej niż 3 razy w roku, żeby pacjenci z AS mogli przyzwyczać się do wizyt oraz uzyskać informacje na temat prawidłowej higieny jamy ustnej i żywienia, w celu zapobiegania rozwojowi chorób uzębienia (14).

Dane z piśmiennictwa donoszą także o występowaniu problemów behawioralnych u osób z zespołem Angelmana. Autorzy zwracają uwagę na mogące się pojawiać napady złości, stereotypowe, powtarzalne zachowania, a także skłonność do wybiórczości spożywanych produktów, wśród których często najbardziej akceptowane są soki owocowe i słodkie napoje (4, 6, 9, 32). Przeprowadzone badanie nie wskazuje jednak na częstsze spożywanie produktów kariogennych u osób z zespołem Angelmana w porównaniu z grupą kontrolną. Niezbędne jest kontynuowanie badań nad czynnikami zwiększającymi ryzyko próchnicy zębów w tej grupie pacjentów.

Wśród badanych pacjentów z zespołem Angelmana nie odnotowaliśmy wad rozwojowych uzębienia dotyczących tkanek zmineralizowanych, jednakże w literaturze istnieją doniesienia, że w zespole tym mogą występować zaburzenia odontogenezy (18). Badania zębów mlecznych, trzeciego trzonowca oraz meżjodensa za pomocą dyspersyjnego spektrometru rentgenowskiego pod skaningowym mikroskopem elektronowym wykazały, że morfologia szkliwa i zębiny

more common among AS patients. Insufficient oral hygiene and massive dental plaque were also observed by other authors (16, 27). Intellectual disability and reduced motor skills mean that AS patients need have their daily oral hygiene procedures performed by their caregivers. This requires a lot of motivation and commitment. Brukiewicz and Komisarek (25) pointed out that the caregiver should be educated on the selection of appropriate oral hygiene products tailored to the patient's needs at each stage of their development. The conducted surveys indicate the need for multidimensional improvement of hygiene in this group of patients. The consensus on standards of care for patients with Angelman syndrome published in 2022 (7) highlights the difficulties in maintaining proper oral hygiene after tooth eruption. It is recommended to use an electric or double-sided toothbrush. Increased salivation is treated as a beneficial factor that contributes to permanent cleaning of the teeth by saliva. The study authors also agree on the need to start dental visits early (7, 16). Appointments should take place no less than three times a year so that AS patients can get used to the visits and obtain information on proper oral hygiene and nutrition in order to prevent dental diseases (14).

Data from the literature also report behavioural problems in AS patients. The authors point out that anger fits, stereotypical, repetitive behaviours, as well as the tendency to be selective about the products consumed, among which fruit juices and sweet drinks are often preferred, may occur (4, 6, 9, 32). However, the study does not indicate a more frequent consumption of cariogenic products in AS patients compared to controls. It is necessary to continue research on the factors increasing the risk of dental caries in this group of patients.

We did not find any dental defects involving mineralized tissues among the examined patients with Angelman syndrome; however, some literature reports point out that odontogenesis disorders may occur in this syndrome (18). Examination of primary teeth, third molars and mesiodens using a dispersive X-ray spectrometer under a scanning electron microscope showed that the morphology of the enamel and dentin in AS patients was close to normal, but the enamel thickness of primary and permanent teeth was reduced. Additionally, the enamel contained nitrogen at levels similar to dentin, suggesting higher protein content compared to teeth in healthy people, which do not contain nitrogen. Abnormal odontogenesis may promote the development of dental caries.

CONCLUSIONS

Disorders in Angelman syndrome affect many aspects related to health, basic life functions and interpersonal relationships. Appropriate substantive preparation for working

zębów u pacjentów z zespołem Angelmana była zbliżona do prawidłowej, ale grubość szkliwa zębów mlecznych i stałych była zmniejszona. Dodatkowo szkliwo zawierało azot w stężeniach podobnych do zębiny, co sugeruje większą zawartość białka, w porównaniu do zębów u osób zdrowych, w których azotu nie ma. Nieprawidłowości odontogenezy mogą sprzyjać rozwojowi próchnicy zębów.

WNIOSKI

Zaburzenia w zespole Angelmana dotyczą wielu aspektów związanych ze zdrowiem, podstawowymi funkcjami życiowymi oraz relacjami interpersonalnymi. Odpowiednie przygotowanie merytoryczne do pracy z takim pacjentem umożliwia skuteczną profilaktykę i monitorowanie stanu zdrowia oraz dostosowanie ewentualnego planu leczenia. Zaniedbania higieniczne w połączeniu z utrudnionym samoczyszczeniem jamy ustnej z powodu hipotonii mięśnia okrężnego ust i języka sprzyjają przedłużonemu zaleganiu resztek pokarmowych i mogą przyczyniać się do zaobserwowanego istotnie statystycznego wyższego poziomu próchnicy zarówno zębów mlecznych, jak i stałych wśród osób z zespołem Angelmana w porównaniu z grupą kontrolną. Konieczne są zapewnienie stałej opieki stomatologicznej i intensyfikacja profilaktyki przeciwpróchnicowej w tej grupie chorych.

with such patients enables effective prevention and health monitoring, as well as adjustment of a possible treatment plan. Hygiene neglect combined with difficult self-cleaning of the oral cavity due to hypotonia of the orbicularis oris muscle and the tongue promote prolonged retention of food remains and may contribute to the observed statistically significantly higher level of caries of both primary and permanent teeth among AS patients compared to healthy controls. It is therefore necessary to provide permanent dental care and intensify caries prevention in this group of patients.

KONFLIKT INTERESÓW

Brak konfliktu interesów

ADRES DO KORESPONDENCJI CORRESPONDENCE

*Dorota Olczak-Kowalczyk
Zakład Stomatologii Dziecięcej
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Binińskiego 6, 02-097 Warszawa
dorota.olczak-kowalczyk@wum.edu.pl

PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

1. Bonello D, Camilleri F, Calleja-Agius J: Angelman Syndrome: Identification and Management. *Neonatal Netw* 2017; 36(3): 142-151.
2. Samanta D: Epilepsy in Angelman syndrome: A scoping review. *Brain Dev* 2021; 43(1): 32-44.
3. Yang L, Shu X, Mao S et al.: Genotype-Phenotype Correlations in Angelman Syndrome. *Genes (Basel)* 2021; 12(7): 987.
4. Buiting K, Williams C, Horsthemke B: Angelman syndrome – insights into a rare neurogenetic disorder. *Nat Rev Neurol* 2016; 12(10): 584-593.
5. Dagli AI, Mathews J, Williams CA: Angelman Syndrome. 1998 [Updated 2021]. [In:] Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA et al. (eds.): *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023.
6. Pearson E, Wilde L, Heald M et al.: Communication in Angelman syndrome: a scoping review. *Dev Med Child Neurol* 2019; 61(11): 1266-1274.
7. Duis J, Nespeca M, Summers J et al.: A multidisciplinary approach and consensus statement to establish standards of care for Angelman syndrome. *Mol Genet Genomic Med* 2022; 10(3): e1843.
8. Margolis SS, Sell GL, Zbinden MA, Bird LM: Angelman Syndrome. *Neurotherapeutics* 2015; 12(3): 641-650.
9. Williams CA, Beaudet AL, Clayton-Smith J et al.: Angelman syndrome 2005: updated consensus for diagnostic criteria. *Am J Med Genet A* 2006; 140(5): 413-418.
10. Brennan ML, Adam MP, Seaver LH et al.: Increased body mass in infancy and early toddlerhood in Angelman syndrome patients with uniparental disomy and imprinting center defects. *Am J Med Genet A* 2015; 167A(1): 142-146.
11. Hnoonual A, Kor-Anantakul P, Charalsawadi C et al.: Case Report: An Atypical Angelman Syndrome Case With Obesity and Fulfilled Autism Spectrum Disorder Identified by Microarray. *Front Genet* 2021; 12: 755605.
12. Agbolade O, Nazri A, Yaakob R et al.: Investigation of age-related facial variation among Angelman syndrome patients. *Sci Rep* 2021; 11(1): 20767.

13. Gomez DA, Bird LM, Fleischer N, Abdul-Rahman OA: Differentiating molecular etiologies of Angelman syndrome through facial phenotyping using deep learning. *Am J Med Genet A* 2020; 182(9): 2021-2026.
14. Murakami C, Nahás Pires Corrêa MS, Nahás Pires Corrêa F, Nahás Pires Corrêa JP: Dental treatment of children with Angelman syndrome: a case report. *Spec Care Dentist* 2008; 28(1): 8-11.
15. Khan N, Cabo R, Tan WH et al.: Healthcare burden among individuals with Angelman syndrome: Findings from the Angelman Syndrome Natural History Study. *Mol Genet Genomic Med* 2019; 7(7): e00734.
16. Gallo C, Marcato A, Beghetto M, Stellini E: Dental treatment in Angelman syndrome patients. 8 case reports. *Eur J Paediatr Dent* 2012; 13(4): 345-348.
17. de Queiroz AM, Melara TS, Fernandes Ferreira PD et al.: Dental findings and special care in patients with Angelman syndrome: a report of three cases. *Spec Care Dentist* 2013; 33: 40-45.
18. Zilberman I, Zilberman U: The effect of Angelman syndrome on enamel and dentin mineralization. *Spec Care Dentist* 2020; 40(6): 574-579.
19. Løe H: The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index Systems. *J Periodontol* 1967; 38(6): 610-616.
20. Dikmen B: ICDAS II criteria (international caries detection and assessment system). *J Istanbul Univ Fac Dent* 2015; 49(3): 63-72.
21. Moradi G, Mohamadi Bolbanabad A, Moinafshar A et al.: Evaluation of Oral Health Status Based on the Decayed, Missing and Filled Teeth (DMFT) Index. *Iran J Public Health* 2019; 48(11): 2050-2057.
22. Clarkson JJ, O'Mullane DM: A modified DDE index for use in epidemiological studies of enamel defects. *J Dent Res* 1989; 68: 445-450.
23. Bird LM: Angelman syndrome: Review of clinical and molecular aspects. *Appl Clin Genet* 2014; 7: 93-104.
24. Sachdeva R, Donkers SJ, Kim SY: Angelman syndrome: A review highlighting musculoskeletal and anatomical aberrations. *Clin Anat* 2016; 29(5): 561-567.
25. Brukiewicz K, Komisarek O: Craniofacial disorders in the course of Angelman syndrome – a review of the literature. *Journal of Education, Health and Sport* 2020; 10(6): 132-137.
26. González-Serrano J, Paredes-Rodríguez V, González Serrano C et al.: Oral Manifestations in Angelman Syndrome: A Systematic Review of the Dental Literature. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences* 2017; 16: 73-77.
27. Sarkar PA, Shigli A, Patidar C: Happy Puppet syndrome. *BMJ Case Rep* 2011; 2011: bcr0920114747.
28. Ramanathan KR, Muthuswamy D, Jenkins BJ: Anaesthesia for Angelman syndrome. *Anaesthesia* 2008; 63: 659-661.
29. Storey M, Kewley JV, Brookes V: Case report: management of unerupted incisors in a patient with Angelman Syndrome. *Journal of Disability and Oral Health* 2011; 12(3): 136-141.
30. Kim BS, Yeo JS, Kim SO: Anesthesia of a dental patient with Angelman syndrome -A case report. *Korean J Anesthesiol* 2010; 58(2): 207-210.
31. Domínguez-Berjón MF, Zoni AC, Esteban-Vasallo MD et al.: Main causes of hospitalization in people with Angelman syndrome. *J Appl Res Intellect Disabil* 2018; 31(3): 466-469.
32. Barry RJ, Leitner RP, Clarke AR, Einfeld SL: Behavioral aspects of Angelman syndrome: a case control study. *Am J Med Genet A* 2005; 132(1): 8-12.

nadesłano:

???.?.2023

zaakceptowano do druku:

???.?.2023