



Medische begeleiding van mensen met Phelan-McDermid of 22q13.3-deletiesyndroom

Informatie en advies voor (huis)arts en tandarts

Inleiding

De eerste casus van een 22q13.3 microdeletie is in 1997 beschreven door Andrew Wong. In 2001 hebben Mary Phelan en Heather McDermid de eerste grote patiënten serie beschreven. Ook wordt het syndroom in de literatuur vaak het 22q13 of 22q13.3-deletiesyndroom genoemd.

Karakteristieken

Het Phelan-McDermid syndroom (PMS) heeft een zeer wisselende presentatie. PMS wordt in >97% van de gevallen gekenmerkt door: neonatale hypotonie, algehele ontwikkelingsachterstand, afwezige tot ernstig vertraagde spraakontwikkeling en milde dysmorfe kenmerken. Bij 75% van de gevallen is er sprake van: volle handen, dunne dysplastische teennagels, een hoge pijngrens, mouthing behaviour (dit is de neiging allerlei voorwerpen in de mond te stoppen)/tandenknarsen en autistiform gedrag.

Oorzaak en voorkomen

Bij 80% van de bekende patiënten met PMS is er sprake van een 22q13.3-deletie, van variabele grootte (95kb tot 9Mb). Bij de ongeveer 20% is er sprake van een ongebalanceerde translocatie (50% hiervan is geërfd van een ouder met een gebalanceerde translocatie) of ringchromosoom formatie. Bij een ongebalanceerde translocatie is het dus van belang beide ouders te testen op dragerschap van een gebalanceerde translocatie [in verband met erfelijkheidsrisico's](#).

Er zijn mutaties in het *SHANK3*-gen, dat zich bevindt op 22q13.3, beschreven met een fenotype passend bij PMS. Dit gen wordt dan ook geassocieerd met PMS. Er zijn echter ook enkele patiënten beschreven met een deletie zonder het *SHANK3*-gen met een fenotype passend bij PMS. Tot dusver is er geen duidelijke genotype-fenotype correlatie bekend. Mogelijk spelen er dus ook andere genen een rol bij het fenotype van PMS.

De geschatte incidentie van PMS is 1:11000 tot 1:15000 levend geboren. Mogelijk is er sprake van onderdiagnostiek bij met name volwassen patiënten.

Klinisch genetische diagnostiek

Karyotypering is een methode waar bij de chromosomen zichtbaar gemaakt kunnen worden tot een resolutie van ongeveer 5 Mb. De meeste deleties zullen echter kleiner of gelijk zijn aan 5 Mb waardoor de diagnose moeilijk te stellen is met deze techniek.

Bij fluorescence in situ hybridization (FISH) worden specifieke gedeeltes in het DNA met fluorescerende stof gelabeld. Hierdoor is zichtbaar te maken of er twee volledige kopieën 22q13 in het genoom aanwezig zijn. Een voorwaarde voor deze methode is dat de verdenking op 22q13-deletiesyndroom sterk moet zijn, waardoor er een eenduidige vraagstelling is. De FISH geeft alleen diagnoses waarvoor de specifieke labels zijn uitgezet.

Single nucleotide polymorphisms array (SNP-array) biedt diagnostiek met een zeer hoge resolutie. Bij array wordt het DNA van een patiënt vergeleken met dat van een normale controle. Verspreid over het hele genoom worden hiervoor meer dan 250.000 meetpunten (arrays) vergeleken, met uitzondering van het Y-chromosoom. Hiermee zijn ook microdeleties in chromosoom 22 te detecteren (zoals een 22q13.3 microdeletie).

Gezondheid en perspectief

De sterftkans op zuigelingenleeftijd is sterk afhankelijk van bijkomende congenitale afwijkingen, met name congenitale hartafwijkingen en/of recidiverende luchtwegproblemen en voedingsproblemen in neonatale periode. Voor zover bekend is levensverwachting op latere leeftijd normaal, maar hier zijn weinig gegevens over bekend.

Differentiaal diagnose

Vanwege de zeer wisselende uitingsvormen van het Phelan-McDermid syndroom is er een uitgebreide differentiaal diagnose. De neonatale hypotonie met voedingsproblemen en de ernstige achterstand in spraaktaalontwikkeling levert een uitgebreide d.d. :Angelman syndroom, FG-syndroom, Fragiele X syndroom, Prader-Willi syndroom, Smith Magenis syndroom, Sotos syndroom, VCF, Williams syndroom en vele andere syndromen. Een groot deel van deze syndromen op basis van deleties/duplicaties zal uit het array-onderzoek volgen.

Ontwikkeling

Mensen met het PMS hebben meestal een matige tot ernstige verstandelijke beperking, alhoewel een lichte verstandelijke beperking voorkomt. Verder zeer kenmerkend is de vertraagde spraakontwikkeling. Met name de expressieve taal is erg beperkt; soms spreken ze enkele woordjes, maar dit kan weer verdwijnen. Ook is beschreven dat deze vaardigheid later weer terug komt. Het taalbegrip is sterker ontwikkeld.

Ook de motorische ontwikkeling verloopt vertraagd, met een gemiddelde leeftijd van 32 maanden (variërend van 13mnd – 8jr) om los te gaan lopen.

Uiterlijke kenmerken

Het fenotype van het Phelan-McDermid syndroom is erg wisselend. De volgende kenmerken komen in wisselende samenstelling bij ongeveer 50% van de gevallen voor: dolichocephalie, volle wenkbrauwen, vlak midden gelaat, gezwollen oogleden met ptosis, diepgelegen ogen, lange wimpers, epicanthusplooï, brede neusrug, dikke neuspunt, volle wangen, puntige kin en prominente oorschelpen.

Gedrag

Het gedrag bij het Phelan-McDermid syndroom heeft veel gelijkens met autisme. Personen met PMS hebben moeite met veranderingen, raken overmatig opgewonden bij veel prikkels, maken weinig oogcontact, maken stereotype bewegingen, vertonen zelfstimulerend gedrag en hebben een tactiele afweer. Daarnaast is ook het tandenknarsen en de mouthing behaviour (80-90%) kenmerkend. Verder worden de volgende termen vaak gebruikt: hyperactief, onhandig, geen gevaar zien en concentratieproblemen. Bij 25% van de personen met PMS wordt agressief gedrag waargenomen. Ouders omschrijven hun kinderen als vrolijke lieve sociale kinderen waarbij de stemming ineens kan omslaan. Er lijken ook aanwijzingen te zijn voor bijzondere vormen van bipolaire stoornissen op volwassen leeftijd en het verliezen van vaardigheden. De universiteit van Groningen doet momenteel experimenteel onderzoek naar de werking van intranasaal insuline bij personen met het Phelan-McDermid syndroom. Uit onderzoek blijkt dat de werking van SHANK3 in de hersenen direct of indirect beïnvloed wordt door insuline. Men denkt dat toediening van extra insuline via een ander mechanisme kan compenseren voor het tekort aan SHANK3. De voorlopige uitkomsten lijken erop te wijzen dat de insuline een positief effect heeft op de communicatie van de kinderen.

Slaapproblemen

Slaapproblemen komen frequent voor, zoals inslaap en doorslaap problemen.

Klinische kenmerken

Tractus	0-2 jaar	2-18 jaar	Vanaf 18 jaar
Algemeen	Hoge pijngrens	Hoge pijngrens	Hoge pijngrens
Cardiaal	Congenitale afwijking: >25%: met name tricuspidalisinsufficiëntie, Atrium septum defect, open ductus Botalli en een abnormale pulmonale return.		
Pulmonaal	Recidiverende bovenste luchtweginfecties 40%	Recidiverende bovenste luchtweginfecties	Minder frequent LWI
Gastro-intestinaal	Neonataal vaak voedingsproblemen op basis van een verminderde zuigreflex en slikproblemen.	30% GORZ, 25% heeft last van periodiek braken (denk aan arachnoïdale cyste!)	Idem, 10% overgewicht in verband met overmatig eten
Renaal-urogenitaal	Bij 10% recidiverende UWI, meestal op basis van anatomische afwijkingen: vesico-ureterale reflux, maar ook cystenieren, dysplastische nieren of een hydronefrose. Maak hiervoor laagdrempelig een echo van de urinewegen.	idem	Er is niets bekend over de vruchtbaarheid. De pubertijdsontw. en de menstruatie verlopen normaal.
Gehoor	60% recidiverende middenoorontstekingen, 20% heeft gehoorsproblemen. Lijken vaker minder goed te horen, door problemen met de spraakherkenning in rumoerige ruimten en een vertraagde reactie op spraak en geluidsprikkels	idem	Idem, minder frequent ontstekingen.
Groei	Normaal, later soms versneld (net boven +2SD)	Soms versneld tot net boven +2SD	Normale lengte

Tandheelkundig	Malocclusie, crowding en scheefstand van het gebit, dit wordt verergerd door hypotonie en tandenknarsen/mouthing behavior. Er is vaak kwalitatief slecht tandglazuur.	idem	idem
Visus	De visus is meestal normaal, alhoewel 65% een ptosis, 35% een strabismus en 6% centrale visusstoornissen heeft.	idem	idem
Epilepsie	25-50%, vaak febriele convulsies	idem	idem
Neurologisch	Een sacrale dimple, frontaalkwabhypoplasie, corpus callosum hypoplasie/agenesie, focale corticale hypoplasie en ventriculomegalie kunnen voorkomen. hypotonie als zuigeling (slechte hoofdbalans, zacht huilen en voedingsproblemen)	15% van de patienten krijgt een arachnoïdale cyste , wees hier alert op bij hoofdpijn, braken, veranderd gedrag en het ontstaan van epilepsie	idem
Endocrien	Bij 5% van de patiënten is er sprake van hypothyreoïdie.	Idem	idem
Huid	Dysplastische en dunne teennagels die frequent ingroeien (80%). 10-25% lymfoedeem van met name de benen, 10% hiervan recidiverende cellulitis. 60% verminderde transpiratie wat tot oververhitting kan leiden.	idem	idem

Follow up

P = Bij problemen

	Bij diagnose	0-2 jaar	2-13 jaar	>13 jaar
Frequentie		1x/mnd	1x/1-2jr	1x/2-4jr
Ontwikkelingsniveau	X	X	X	X
Groei	X	X	X	X
Bloedonderzoek	X	TSH 1x/jr	TSH	TSH
CT/MRI hersenen	X	P	P	P
MRI/EEG bij epilepsie	X	P	P	P
Logopedie/gedragsdeskundige	X	X	X	P
Fysiotherapie	X	P	P	P
Visus	X	X	X	X
Gehoor / KNO	X	X	X	X
Hartafwijkingen: echo cor	X	P	P	P
Longen	X	P	P	P
Gebit	X	X	X	X
Voeding/slikken	X	X	X	X
Obstipatie	X	X	X	X
GORZ	X	X	X	X
Urinewegen: echo na 1 infectie	X	X	P	P
Huid	X	X	X	X

Gebruikte literatuur

1. Braam W, Duinen-Maas MJ van, Festen DAM, Gelderen I van, Huisman SA, Tonino MAM. Medische zorg voor patienten met een verstandelijke beperking. 2014
2. GeneReviews Phelan McDermid syndrome <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1198/> (20 januari 2015)
3. Betancur C, Sakurai T, Buxbaum JD. The emerging role of synaptic cell-adhesion pathways in the pathogenesis of autism spectrum disorders. *Trends Neurosci.* 2009 Jul;32(7):402-12.
4. Schmidt H1, Kern W, Giese R, Hallschmid M, Enders A. Intranasal insulin to improve developmental delay in children with 22q13 deletion syndrome: an exploratory clinical trial. *J Med Genet.* 2009 Apr;46(4):217-22.
5. Sarasua SM1, Boccutto L, Sharp JL, Dwivedi A, Chen CF, Rollins JD, Rogers RC, Phelan K, DuPont BR. Clinical and genomic evaluation of 201 patients with Phelan-McDermid syndrome. *Hum Genet.* 2014 Jul;133(7):847-59.
6. Rijksuniversiteit Groningen <http://www.rug.nl/research/genetics/research/phelan-mcdermid-syndrome/> (20 januari 2015)
7. Verhoeven WM, Egger JI, Willemsen MH, de Leijer GJ, Kleefstra T. Phelan-McDermid syndrome in two adult brothers: atypical bipolar disorder as its psychopathological phenotype? *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2012;8:175-9.