

# Phelan-McDermid Syndroom

(22q13 deletie syndroom)

Beknopte samenvatting n.a.v. syndroomreferaat d.d. 15 oktober 2018  
AVG-opleiding en opleiding Klinische Genetica Erasmus MC

## Introductie<sup>(1)</sup>

Het Phelan-McDermid syndroom (PMS) wordt ook wel 22q13 deletie syndroom genoemd. Vanaf 1985 zijn in de literatuur meerdere case-reports beschreven over patiënten met een (terminale) deletie van de lange arm (q) van chromosoom 22. In 1994 is door Nessler et al. de eerste suggestie gedaan van een herkenbaar fenotype bij 22q13.3 deleties. Dit fenotype bestond uit een verstandelijke beperking, hypotonie, normale/versnelde groei, afwezigheid of ernstig vertraagde spraakontwikkeling en minor dysmorfe kenmerken. Uiteindelijk hebben Katy Phelan en Heather McDermid in 2001 een artikel geschreven over 37 patiënten met een 22q13 deletie en deze groep vergeleken met 24 patiënten uit eerder case-reports.

## Etiologie en prevalentie<sup>(2,3)</sup>

Exacte prevalentiecijfers zijn onbekend. De geschatte incidentie ligt tussen 1:110.000 en 1:15.000 levendgeborenen. Bij de Phelan-McDermid Syndrome Foundation zijn tot nog toe meer dan 1.500 patiënten met PMS bekend. Meest waarschijnlijk is er sprake van onderdiagnostiek gezien er geen sprake is van een duidelijk klinisch beeld en bij de oudere patiënt omwille van recentere nieuwe ontwikkelingen van genetische diagnostiek.

## Diagnostiek

Er zijn geen klinische criteria voor het vaststellen van het syndroom wegens het zeer variabele fenotype. 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 meerdere meetpunten vergeleken. Hiermee is ook de meest voorkomende oorzaak voor het Phelan-McDermid Syndrome, namelijk microdeleties van chromosoom 22q13, te detecteren (zoals een 22q13.3 microdeletie). Bij het vaststellen van een microdeletie kan overwogen worden een karyotypering te verrichten om een ringchromosoom 22 uit te sluiten. Belangrijk voor familieleden en een eventuele kinderwens van ouders van een kind met PMS is om in het geval van een ongebalanceerde translocatie ouders te testen op gebalanceerd dragerschap. Er zijn in geval van dragerschap bij ouders mogelijkheden zoals prenatale diagnostiek of PGD voor toekomstige zwangerschappen. Daarnaast is het van belang om rekening te houden met een eventueel mozaïcisme bij ouders.

## SHANK3-gen<sup>(4)</sup>

Indien bij zeer sterke verdenking van het Phelan-McDermid Syndrome bij een patiënt geen afwijkingen worden gevonden met SNP-array kan een klinisch geneticus overwegen DNA onderzoek van het SHANK3-gen in te zetten. Het SHANK3-gen ligt in het 22q13 deletiegebied en zorgt voor de aanmaak van het SHANK3-eiwit dat in veel lichaamswefsel en met name in de hersenen gevonden wordt. Het SHANK3-eiwit speelt een rol in het goed functioneren van synapsen en zorgt voor een goede connectie tussen twee neuronen waardoor signalen goed doorgegeven worden. Het SHANK3-eiwit is ook betrokken bij de vorming en rijping van dendriten die belangrijk zijn voor de transmissie van zenuwimpulsen. Bij het Phelan-McDermid syndroom wordt door een fout in het SHANK3-gen minder SHANK3-eiwit aangemaakt. Dit leidt tot minder goed functionerende synapsen en slechtere communicatie tussen neuronen. Dit heeft o.a. een ontwikkelingsachterstand, verminderde intelligentie en afwezige of vertraagde spraakontwikkeling tot gevolg.

## Genotype-fenotype correlatie<sup>(3)</sup>

Over het algemeen kan worden gezegd dat er een zwakke relatie is tussen het genotype en het fenotype bij het Phelan-McDermid syndroom. Er zijn mogelijk wel associaties tussen de grootte van de deletie en ernst van het fenotype.

## Differentiaal diagnose<sup>(1, 2, 3)</sup>

Gezien er geen duidelijk klinisch beeld is, is er een uitgebreide differentiaal diagnose. Kenmerken van PMS die in de richting van andere syndromen wijzen zijn een verstandelijke beperking, (neonatale) hypotonie met voedingsproblemen en vertraagde motorische ontwikkeling, afwezige spraak en autistiforme kenmerken. Door deze kenmerken zullen o.a. volgende syndromen in de DD staan: Prader-Willi syndroom, Angelman syndroom, Fragiele X syndroom, Opitz-Kaveggia syndroom (FG-syndroom). Daarnaast kan je op basis van het gedragsfenotype met verminderde communicatie/spraak ook denken aan een autismespectrumstoornis. Ook cerebrale parese kan in de DD staan, m.n. op basis van neurologische problemen bij de geboorte zoals hypotonie, voedingsproblemen, vertraagde motorische ontwikkeling en slechte coördinatie.

## Klinische kenmerken

### Dysmorfologie<sup>(1, 2, 3, 5, 6)</sup>

PMS heeft een variabel klinisch beeld, ook op gebied van faciale kenmerken. Meest voorkomende dysmorphe kenmerken zijn:

- dolichocefalie;
- breed voorhoofd;
- vlak gezicht;
- brede neusbrug;
- bolle neuspunt;
- volle wangen;
- lang philtrum;
- diepliggende ogen;
- volle 'puffy' oogleden;
- lange wimpers;
- puntige kin;
- grote, slecht ontwikkelde oren.



### Functioneren en ontwikkeling<sup>(1, 2, 3)</sup>

Bijna alle patiënten met PMS functioneren op het niveau van matig tot ernstige verstandelijke beperking. Er is sprake van neonatale hypotonie (> 97% van de gevallen) met voedingsproblemen, spraakproblemen, verminderde reflexen en vertraagde motorische ontwikkeling tot gevolg. Ook op volwassen leeftijd kan de hypotonie blijven bestaan welke tot uiting komt als spierzwakte, onstabiele gang en een suf/slap uiterlijk. Daarnaast is er een ernstig vertraagd en/of afwezige spraak. Kinderen met PMS beginnen vaak wel te brabbelen en er is meestal een taalontwikkeling tot 3-4-jarige leeftijd, hierna is er verlies van spraakvermogen. Tot slot is de (lengte)groei vaak normaal of versneld.

### Gedragskenmerken

Meer dan driekwart van de PMS-patiënten heeft autistiforme kenmerken zoals communicatieproblemen, verminderde sociale interactie, vermijdend oogcontact, stereotiepe bewegingen en zelfstimulatie<sup>(1, 2, 3)</sup>. Daarnaast komt agressie bij 10-15% voor<sup>(2)</sup>. Ook pica-gedrag (eten van niet-eetbare dingen), tandenknarsen en mouthing behavior wordt vaak gezien (70-90%)<sup>(1, 2, 3)</sup>. Tot slot wordt in de literatuur een atypische bipolaire stoornis beschreven bij patiënten met PMS<sup>(7)</sup>.

## **Medische problematiek**

### *Neurologische problemen*

Congenitale hersenafwijkingen die voorkomen zijn o.a. frontaalkwabhypoplasie, corpus callosum hypoplasie/agenesie, focale corticale hypoplasie, ventriculomegalie. Ook komt een arachnoïdale cyste voor bij 15% van de patiënten. Symptomen die hierbij voorkomen zijn hoofdpijn, braken, veranderd gedrag en epilepsie<sup>(1, 2, 6)</sup>. Een hoge pijngrens wordt beschreven bij meer dan driekwart van de PMS-patiënten<sup>(1, 2, 3, 5)</sup>. Tot slot heeft 25-50% epilepsie, met name febriele convulsies<sup>(1, 2, 3, 5, 6)</sup>.

### *Slaapproblemen*

Slaapproblemen, zowel in- als doorslaapproblemen komen voor bij 40-45% van de patiënten<sup>(1)</sup>.

### *Zintuigstoornissen*

Oogafwijkingen die voorkomen zijn voornamelijk strabisme (17-25%), ptosis (25-50%) en corticale visusstoornis (6%)<sup>(1, 2, 3, 5, 6)</sup>. Gehoorproblemen komen bij ca. 20% voor. Ook recidiverende otitiden komen frequent voor (60%)<sup>(2)</sup>.

### *Cardiale problemen*

Congenitale hartafwijkingen zoals tricuspidalisinsufficiëntie, atriumseptumdefect en een abnormale pulmonale return komen voor bij 3 tot 25% van de PMS-patiënten<sup>(1, 3, 6)</sup>.

### *Endocriene stoornissen*

Hypothyreoïdie komt bij een klein deel van de patiënten met PMS voor (3-6%)<sup>(1)</sup>.

### *Gastro-intestinale problemen*

Voedingsproblemen komen frequent voor, m.n. bij neonaten waarbij hypotonie een rol speelt<sup>(1, 3)</sup>. Daarnaast komen obstipatie (ca. 40%), gastro-oesofageale reflux (25-30%) en periodiek braken (25%) voor<sup>(1, 2, 3, 5, 6)</sup>.

### *Urogenitale afwijkingen*

Afwijkingen aan urinewegen en nieren komen bij ongeveer een kwart van de patiënten met PMS voor (25-38%). Meest voorkomende afwijkingen zijn vesico-uretrale reflux (13%), cystenieren (5%), dysplastische nieren (3%) en hydronefrose (13%)<sup>(1, 2, 3, 5, 6)</sup>.

### *Huidproblemen*

Dysplastische teennagels worden veel gezien bij PMS-patiënten waarbij er sprake is van verhoogde neiging tot ingroeien van de teennagels (73-80%)<sup>(1, 5)</sup>. Ook lymfoedeem (10-25%) met daarbij recidiverende cellulitis (ca. 10%) komt voor<sup>(1, 2, 3, 6)</sup>. Verminderd transpireren wordt gezien bij 50-68% met het risico op oververhitting<sup>(3, 5)</sup>.

### *Gebitsproblemen*

Problemen met het gebit die gezien worden bij PMS zijn malocclusie, crowding, scheefstand van het gebit en tandglazuur. Ook tandenknarsen wordt frequent gezien (ca. 24%)<sup>(1, 3, 6)</sup>.

### *Neurofibromatose type 2*

Patiënten met PMS op basis van een ringchromosoom 22 hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van NF type 2. Dit is te verklaren doordat er sprake is van monosomie van chromosoom 22 (doordat het ringchromosoom meestal uitgeschakeld is). Wanneer er dan een NF-mutatie in het ene chromosoom 22 zit en deze ook in de zenuwcellen zit, dan kan de patiënt klachten van NF type 2 ontwikkelen<sup>(3)</sup>.

## Nieuwe ontwikkelingen

Er zijn een aantal nieuwe ontwikkelingen op het gebied van de behandeling van Phelan-McDermid syndroom. Deze zijn met name medicamenteus van aard. We zullen kort de behandelingen bespreken die op dit moment van betekenis voor de patiënt kunnen zijn of dat op korte termijn mogelijk worden.

### *Lithium/valproïnezuur*

Bij een studie van een kleine groep patiënten die last hadden van een atypische bipolaire stoornis bij PMS bleek behandeling met een stemmingsstabilisator, al dan niet in combinatie met een antipsychoticum te leiden tot meer emotionele instabiliteit en minder gedragsproblemen<sup>(8)</sup>.

Bij onderzoek met neuronale stamcellen met een mutatie in het SHANK3-gen werd een toename van SHANK3-eiwit en een toename van neurale netwerkverbindingen gezien na behandeling met lithium en natriumvalproaat<sup>(9)</sup>.

### *Intranasale insuline en Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) subcutaan*

Er zijn de afgelopen jaren een aantal studies gedaan met insuline en IGF-1. Gedacht wordt dat activering van de insuline-IGF-1 pathway leidt tot een toename van het eiwit PSD-95 dat, net als SHANK3, een rol speelt bij de synaptische transmissie. Toename van de hoeveelheid PSD-95 zou de synaptische transmissie verbeteren en zo zorgen voor een verbetering van gedragsproblemen bij PMS.

Een pilotstudie onder negen patiënten liet een positief effect zien van subcutane IGF-1 op sociaal gedrag<sup>(10)</sup>. Ook het toepassen van insuline lijkt positief effect te hebben. In een niet-placebogecontroleerde pilotstudie onder zes patiënten werd bij alle patiënten een positief effect van insuline op cognitief en motorisch functioneren waargenomen<sup>(11)</sup>. Een grotere, dubbelblinde placebogecontroleerde studie onder 25 kinderen liet positieve effecten op psychomotore ontwikkeling en gedrag zien die niet significant waren, waarschijnlijk door te kleine patiëntenaantallen<sup>(12)</sup>. Beide studies lieten geen ernstige bijwerkingen van insulinebehandeling zien. Op dit moment wordt behandeling met intranasale insuline aangeboden via het expertisecentrum voor PMS in het UMCG.

### *Intranasale oxytocine*

Onderzoek met oxytocinebehandeling bij SHANK3-deficiënte ratten liet een verbetering van concentratie en sociaal gedrag zien<sup>(13)</sup>.

Op dit moment loopt er een Amerikaanse pilot studie naar het effect van intranasale oxytocine op gedrag en taalontwikkeling bij patiënten met PMS<sup>(14)</sup>.

**Health watch**

Een multidisciplinaire Nederlandse richtlijn is in ontwikkeling.

	<b>Bij diagnose</b>	<b>0-2 jaar</b>	<b>2-13 jaar</b>	<b>&gt; 13 jaar</b>
<b>Cognitie/taal/gedrag</b>				
Algehele ontwikkelingsachterstand, kenmerken van ASS	Verwijzing EC: overweeg intranasale insuline	Jaarlijks EC	Elke 2 jaar EC (NPO)	Elke 2-5 jaar EC (NPO)
Taal- en spraakproblemen	Verwijs naar audiologisch centrum	Audiologisch centrum	Logopedie	Logopedie
Slaapproblemen		P	P	P
<b>Visus/gehoor</b>				
Strabismus, cerebrale visusstoornis, ptosis	Consult oogarts	P	P	P, >45 jr, visus iedere 5 jaar
Recidiverende OMA's, gehoorproblemen	Consult KNO: audiometrie en tympanometrie	P	P	P
<b>Gebit</b>		Tandarts/bijz tandheelkunde	Tandarts/bijz tandheelkunde	Tandarts/bijz tandheelkunde
<b>Cardio/long</b>				
Congenitale hartafwijking	Consult cardiologie: ECG+echo cor	P	P	P
Recidiverende LWI's		P	P	P
<b>Gastro-intestinaal</b>				
Voedings-, slikproblemen GE-reflux Periodiek braken Overgewicht Obstipatie		P	P	P

	Bij diagnose	0-2 jaar	2-13 jaar	> 13 jaar
<b>Neurologie</b>				
Cerebrale aanlegstoornissen Hypotonie Vertraagde motorische ontwikkeling	MRI	Kinderneuroloog , kinderfysiothera peut, kinderrevalidatie arts, ergotherapie	Kinderneuroloog , kinderfysiothera peut, kinderrevalidatie arts, ergotherapie	(Kinder)neurolo og, (kinder)fysiother apeut, (kinder)revalidati earts, ergotherapie
Epilepsie		P	P	P
Hydrocefalus		P	P	P
<b>Nieren/urine</b> wegen				
Congenitale afwijkingen Recidiverende UWI's	Echo	P	P	P
<b>Endocrien</b>				
Hypothyreoïdie	groei TSH	groei TSH 1x/jaar	groei TSH 1x/jaar	groei TSH 1x/2 jaar
<b>Huid/lymfe</b>				
Dysplastische teennagels (ingroeien!)		P	P	P
Lymfoedeem			P	P
Warmte intolerantie		P	P	P

EC: expertisecentrum (UMCG), P: bij problemen, NPO: neuropsychologisch onderzoek

## Referenties

1. Phelan K and McDermid HE. The 22q13.3 Deletion Syndrome (Phelan-McDermid Syndrome). *Molecular Syndromology* 2011;2:186-201.
2. Phelan MC. Deletion 22q13.3 Syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2008;3:14.
3. Phelan K et al. Phelan-McDermid Syndrome. *GeneReviews*.
4. Genetics Home Reference, SHANK3 gene (URL: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/SHANK3#resources>)
5. Sarasua SM et al. Clinical and genomic evaluation of 201 patients with Phelan-McDermid syndrome. *Human Genetics* 2014;113:847-859.
6. Kolevzon A et al. Phelan-McDermid syndrome: a review of the literature and practice parameters for medical assessment and monitoring. *Journal of Neurodevelopmental Disorders* 2014;6:39.
7. Verhoeven WM et al. Phelan-McDermid syndrome in two adult brothers: atypical bipolar disorder as its psychopathological phenotype? *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2012;8:175-9.
8. Egger JIM, Zwanenburg RJ, van Ravenswaaij-Arts CMA, Kleefstra T, Verhoeven WMA. Neuropsychological phenotype and psychopathology in seven adult patients with Phelan-McDermid syndrome: implications for treatment strategy. *Genes, Brain and Behavior*. 2016 Apr;15(4):395–404.
9. Darville H, Poulet A, Rodet-Amsellem F, Chatrousse L, Pernelle J, Boissart C, et al. Human Pluripotent Stem Cell-derived Cortical Neurons for High Throughput Medication Screening in Autism: A Proof of Concept Study in SHANK3 Haploinsufficiency Syndrome. *EBioMedicine*. 2016 Jul;9:293–305.
10. Kolevzon A, Bush L, Wang AT, Halpern D, Frank Y, Grodberg D et al. A pilot controlled trial of insulin-like growth factor-1 in children with Phelan-McDermid syndrome. *Molecular Autism*. 2014 Dec 12;5(1):54. doi: 10.1186/2040-2392-5-54.
11. Schmidt H, Kern W, Giese R, Hallschmid M, Enders A. Intranasal insulin to improve developmental delay in children with 22q13 deletion syndrome: an exploratory clinical trial. *Journal of Medical Genetics*. 2009;46:217-222. Doi:10.1136/jmg.2008.062141.
12. Zwanenburg RJ, Bocca G, Ruiters SA, Dillingh JH, Flapper BC, van den Heuvel ER, van Ravenswaaij-Arts CM. Is there an effect of intranasal insulin on development and behaviour in Phelan-McDermid syndrome? A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *European Journal of Human Genetics*. 2016 Dec;24(12):1696-1701. doi: 10.1038/ejhg.2016.109.
13. Harony-Nicolas H, Kay M, Hoffmann JD, Klein ME, Bozdagi-Gunal O, Riad M et al. Oxytocin improves behavioral and electrophysiological deficits in a novel Shank3-deficient rat. *eLife*. 2017 Jan 31;6: pii: e18904. doi: 10.7554/eLife.18904.
14. Piloting Treatment With Intranasal Oxytocin in Phelan-McDermid Syndrome. *Clinicaltrials.gov Identifier NCT02710084*.