

Inzichten uit de multidisciplinaire richtlijn 22q13 deletiesyndroom (Phelan-McDermid syndroom)



Anne Dijkma¹



Martijn de Groot²

¹ AVG i.o., Abrona

² aios klinische genetica, UMCG

Introductie

Het 22q13 deletiesyndroom (22q13DS) lijkt op basis van de nu bekende geboorteprevalentie een zeldzaam syndroom. Maar wacht nog heel even voor u gelijk doorbladert naar het volgende artikel. Vanuit de literatuur zijn schattingen gedaan hoe vaak 22q13DS in bepaalde populaties voorkomt. Als er sprake is van een matige tot ernstige verstandelijke beperking wordt dit geschat op ruim 2%. De schattingen variëren van 0.4% tot bijna 5% bij mensen met een verstandelijke beperking in combinatie met een autismespectrumstoornis (ASS). Als we dan even grof rekenen en kijken naar de populatie van een gemiddelde instelling voor verstandelijk gehandicapten in Nederland, zou het goed kunnen dat we allemaal wel iemand met 22q13DS kennen. Is dat in de praktijk ook bekend? Of kan er mogelijk sprake zijn van onderdiagnostiek? Het is een syndroom dat geen uitgesproken uiterlijke kenmerken laat zien en dus in de praktijk makkelijk gemist kan worden. In dit artikel wordt u op de hoogte gebracht van de nieuwste inzichten uit de in 2018 verschenen Nederlandse richtlijn over 22q13DS.¹

In oktober 2018 is een richtlijn over het 22q13DS gemaakt in samenwerking met het Expertisecentrum Zeldzame Chromosoomaandoeningen van het UMC Groningen. De totstandkoming was multidisciplinair met vertegenwoordigers vanuit de klinische genetica, kindergeneeskunde, kinderpsychiatrie, neurologie, logopedie, een arts verstandelijk gehandicapten en twee patiëntvertegenwoordigers. Vanuit een aantal uitgangsvragen is een uitgebreide literatuursearch verricht. De richtlijn is primair bedoeld voor alle professionele zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor kinderen en volwassenen met het 22q13DS. Aan de

hand van de richtlijn is recent de folder voor ouders vanuit Unique (zeldzame chromosoom- en genafwijkingen) geactualiseerd.²

Achtergrond

Bij het 22q13DS is er meestal sprake van een terminale de novo deletie van chromosoom 22, die tegenwoordig meestal met SNP-array wordt aangetoond. In ongeveer 10% van de gevallen is er echter sprake van een translocatie (belangrijk voor herhalingskans binnen het gezin en/of familie) en bij ongeveer 10% is de deletie geassocieerd met een ringchromosoom 22. Mensen met een ringchromosoom 22 hebben een verhoogde kans op het ontwikkelen van tumoren die ook bij neurofibromatose type 2 voor kunnen komen.^{3,4} Onder het kopje 'Specifieke klachten bij 22q13DS' wordt een verdere toelichting hierop gegeven. Vanwege de kans op deze tumoren is het belangrijk dat bij het aantonen van een 22q13-deletie met een SNP-array aanvullend klassiek chromosomenonderzoek (karyotypering) wordt verricht, om een ringchromosoom 22 aan te tonen of uit te sluiten.

Klinische kenmerken

Meestal is het eerste opvallende bij 22q13DS de ontwikkelingsachterstand, al dan niet met autisme-kenmerken. Soms is er daarbij sprake van hypotonie. Er zijn meestal geen opvallende uiterlijke kenmerken. De presentatie kan heel verschillend zijn maar er zijn een aantal gemeenschappelijke kenmerken aan te wijzen:

- Ernstige vertraging in, of achterwege blijven van, de spraakontwikkeling
- Leermoeilijkheden tot verstandelijke beperking (van licht tot matig/ernstig)
- Subtiele uiterlijke kenmerken (zoals brede en rechte

wenkbrauwen, volle oogleden met lange wimpers, volle wangen, een brede neus met een bolvormige neuspunt, een puntige kin, grote oren, grote vlezige handen en voeten, niet goed gevormde nagels en wijduitstaande tanden van het volwassen gebit)

- Gedragsproblemen, meestal passend binnen een autismespectrum stoornis (ASS)
- Hypotonie

Differentiaal diagnostisch kan op basis van het klinisch beeld bij 22q13DS o.a. gedacht worden aan Angelman syndroom, 22q11DS, fragiele X syndroom en FG syndroom.⁵

SHANK3 gen

In de 22q13-regio ligt onder meer het SHANK3 gen. Haplo-insufficiëntie van dit gen wordt gezien als de belangrijkste oorzaak voor de algehele ontwikkelingsachterstand, spraak-taalproblemen en gedragsproblemen bij 22q13DS.^{6,7} Dit gen codeert voor het SHANK3-eiwit wat zich bevindt in zenuwcellen van de cerebrale cortex, hippocampus en cerebellum en van belang is voor de ontwikkeling van synapsen. De ernst van het klinisch beeld bij 22q13DS hangt samen met de grootte van de deletie (ernstiger bij grotere deleties), maar varieert ook, zeker bij relatief kleine deleties. Daarnaast zullen ook andere genen dan SHANK3 en omgevingsfactoren de klinische kenmerken en gezondheidsproblemen bij dit syndroom beïnvloeden.

Specifieke klachten bij 22q13DS

Enkele specifieke klachten uit de richtlijn worden hieronder kort toegelicht.

Taal- en spraakproblemen

Bij alle personen met 22q13DS komen in bepaalde mate taal- en spraakproblemen voor, het meest uitgesproken voor de spraakproductie.⁸ Hulpmiddelen voor het analyseren van expressieve taal (zoals Language Environment Analysis oftewel LENA) kunnen een bijdrage leveren in de communicatie.⁹ Ook kunnen personen met 22q13DS veel baat hebben bij een spraakcomputer.

Kauw-, slik- en gastro-intestinale problemen

Kauw- en slikproblemen komen veelvuldig voor vanwege hypotonie, gebitsproblemen (zoals malocclusie, wijduitstaande tanden en hoog gehemelte), pica en kauwen op oneetbare voorwerpen. Bij ongeveer een kwart van de kinderen is cyclisch braken een probleem. De onderliggende etiologie is alleen niet bekend.¹⁰ De richtlijn geeft wel een samenvatting vanuit de literatuur voor medicamenteuze behandeling. Gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ) en obstipatie zijn veelvoorkomend vanwege verschillende oorzaken, waaronder verstoorde gastro-

intestinale motiliteit. Wees bij obstipatie alert op hypothyreoïdie als mogelijke oorzaak. Dit komt gemiddeld iets vaker voor bij mensen met 22q13DS dan bij mensen zonder 22q13DS (namelijk bij ongeveer 5%).⁸ De behandeling van GORZ en obstipatie is niet specifiek voor deze doelgroep en bestaat uit het volgen van de bestaande richtlijnen. Wel wordt extra aandacht gevraagd om bij toename van gedragsproblematiek, slaapstoornissen, mouthing behaviour (likken, bijten of kauwen op dingen) of automutilatie te denken aan GORZ of obstipatie als mogelijke oorzaak.

Sensore dysfunctie

Bij personen met 22q13DS komen sensore dysfuncties regelmatig voor. Een verhoogde pijndrempel, warmteregulatie stoornis, verminderd zweten en een overgevoeligheid voor tast- en omgevingsprikkels worden hierbij vaak gerapporteerd. Bij onderzoeken van sensorische integratie (SI) bij kinderen met 22q13DS komt een ander sensorisch profiel naar voren in vergelijking met kinderen met idiopathisch ASS. Zo is er wel sprake van een verminderde pijnrespons maar is er een minder uitgesproken sensore sensitiviteit in vergelijking met idiopathisch ASS.^{11,12} Er moet dus rekening gehouden worden met een mogelijk andere of verminderde pijnperceptie. Het is dus nuttig (zeker bij twijfels over sensore prikkelverwerking of onbegrepen gedrag) om onderzoek te doen naar de sensorische informatieverwerking door een SI-therapeut.

Epilepsie

Bij ongeveer een kwart van de personen met 22q13DS komt epilepsie voor.¹³ Het is dus van belang alert te zijn op klinische verschijnselen, waaronder (aanvankelijk onbegrepen) nachtelijke onrust. Bij afwezigheid van klinische symptomen heeft een EEG-registratie geen meerwaarde. Er is geen voorkeur in keuze voor het anti-epilepticum, de algemene richtlijnen worden hierin gevolgd.

Slaapstoornissen

De prevalentie van slaapproblemen bij 22q13DS varieert erg in de literatuur, maar in de praktijk komen zowel in- als doorslaapproblemen veelvuldig voor. Een relatie tussen slaapproblemen en nachtelijke epilepsie moet verder worden onderzocht, hier is te weinig informatie over beschikbaar. Het advies vanuit de richtlijn is om bij nachtelijke onrust een slaap-EEG te overwegen. Verder gelden de algemene adviezen zoals uitsluiten van een somatische oorzaak, zorgen voor een goede slaaphygiëne en een gestructureerde/multidisciplinaire aanpak met ook gedragsdeskundige aandacht.

Lymfoedeem

Primair lymfoedeem kan voorkomen bij personen met 22q13DS en kan op latere leeftijd progressief zijn.^{8,13}

Het onderliggende mechanisme is onbekend. Bij een progressief beeld is het goed om te verwijzen naar een Expertisecentrum voor Lymfoedeem (bijvoorbeeld het Expertisecentrum in Drachten).

Tumoren bij ringchromosoom 22

Mensen met een ringchromosoom 22 hebben een verhoogde kans op het ontwikkelen van tumoren die ook bij neurofibromatose type 2 voor kunnen komen.^{3,4} Vanwege de afwijkende vorm kan het ringchromosoom 22 bij de celdeling namelijk verloren gaan, waardoor alleen het normale chromosoom 22 in de dochtercel overblijft. Deze cellen hebben dan nog maar één kopie van het NF2 gen. Als er in dit NF2 gen een 'spontane' (somatische) mutatie ontstaat in een cel in het zenuwstelsel, kan deze cel zich ontwikkelen tot een goedaardige tumor (schwannoom of meningeoom). Deze tumoren kunnen leiden tot o.a. uni- of bilateraal gehoorverlies, (toename van) epilepsie en uitvalsverschijnselen, maar gaan niet altijd met klachten gepaard. Bij personen met 22q13DS is het dus belangrijk te weten of er sprake is van een ringchromosoom 22, omdat hierbij aanvullende controles via een (kinder)neuroloog worden geadviseerd.

Psychische stoornissen

Bij personen met 22q13DS is een breed spectrum aan psychische stoornissen beschreven, waaronder ASS, stemmingsstoornissen, ADHD, psychoses en katatonie. Kenmerken van ASS komen veelvuldig voor bij personen met 22q13DS: bij bijna alle kinderen en adolescenten worden de sociaal-communicatieve symptomen van ASS gezien en bij de helft de restrictieve en repetitieve symptomen.¹⁴ Bij volwassenen worden relatief vaak stemmingsstoornissen gezien, in het bijzonder symptomen van een atypische bipolaire stoornis. Behandeling met een stemmingsstabilisator (zoals lithium of valproïnezuur) lijkt hierbij de stemming en het functioneren te verbeteren, zoals blijkt uit diverse case reports.^{15,16,17,18} Daarnaast hebben sommige mensen met 22q13DS progressief verlies van vaardigheden, meestal vanaf (jong)volwassen leeftijd.¹⁴ Het is niet geheel duidelijk of deze regressie een relatie heeft met bijvoorbeeld de ernst van de ontwikkelingsachterstand of comorbide psychiatrische stoornissen. Verder onderzoek naar de oorzaak en mogelijke behandeling hiervan is nodig. Vanuit de richtlijn wordt geadviseerd zowel bij kinderen, jongeren als volwassenen periodiek (probleem)gedrag in kaart te brengen, om te onderzoeken of er sprake zou kunnen zijn van een ASS of een stemmingsstoornis en de begeleiding en behandeling hierop af te stemmen. Hierbij kan ook het ontwikkelingsniveau in kaart gebracht worden, om eventuele achteruitgang in vaardigheden op tijd te herkennen. Als de resultaten hiervan gedeeld worden met het landelijke Expertisecentrum in het UMC

Groningen (UMCG), dan kan de kennis over 22q13DS ook verder worden uitgebreid.

Medicamenteuze behandeling van ontwikkeling en gedrag

Er is nog maar beperkt onderzoek gedaan naar de medicamenteuze behandeling van de ontwikkelingsachterstand en gedragsproblemen bij Phelan-McDermid syndroom. Een mogelijk aanknopingspunt voor behandeling is de insuline-IGF-1 pathway die onder andere betrokken is bij vorming van zenuwuitlopers en synaptische verbindingen in het brein, deze vorming is bij 22q13DS verstoord door verminderde expressie van SHANK3.

Vanuit het Expertisecentrum in het UMCG is onderzoek verricht naar het effect van behandeling met insuline-neusspray op de ontwikkeling en het gedrag bij 25 kinderen met Phelan-McDermid syndroom.¹⁹ Hoewel er bij sommige kinderen geen effecten werden gezien, hadden andere kinderen duidelijk baat bij deze behandeling. Over de gehele groep gezien waren er voorzichtig positieve effecten op de ontwikkeling, vooral voor de communicatie en sociaal gedrag. Op basis hiervan wordt tegenwoordig vanuit het Expertisecentrum een proefbehandeling met insuline-neusspray aangeboden als ouders/wettelijk vertegenwoordigers dat willen en onder bepaalde voorwaarden, waaronder goede afstemming tussen alle betrokkenen, een nulmeting van het niveau van ontwikkeling en gedrag met een follow-up na een behandelduur van ongeveer zes maanden en een maximale behandeltermijn van twee jaar. Voor de uitgebreide beschrijving van de voorwaarden wordt u verwezen naar bijlage 1 van de richtlijn. Er is nog geen ervaring met toediening van de insuline-neusspray bij volwassenen.

Een andere behandeling waar in de literatuur over wordt geschreven, is een behandeling met subcutane injectie met IGF-1 (Insulin-like Growth Factor-1). Er is nog te weinig onderzoek naar dit middel gedaan om iets te kunnen zeggen over het effect op ontwikkeling en gedrag. De behandeling met IGF-1 wordt in Nederland niet aangeboden.

Expertisecentrum UMC Groningen

Via de polikliniek Klinische Genetica van het UMCG worden patiënten met 22q13DS poliklinisch gevolgd en begeleid. Het dagelijkse team bestaat uit een coördinerend arts, klinisch geneticus en kinderarts sociale pediatrie. Zo nodig worden andere specialisten ingeschakeld, zoals een (kinder- en jeugd)psychiater. Daarnaast richt het Expertisecentrum zich op wetenschappelijk onderzoek. Voor de laatste ontwikkelingen op dit gebied verwijs ik u naar de website van de onderzoeksgroep (<https://www.rug.nl/research/genetics/research/phelan-mcdermid-syndrome/>). De werkgroep die de richtlijn tot stand heeft

gebracht is van mening dat iedere persoon met 22q13DS standaard verwezen moet worden naar een erkend Expertisecentrum voor zeldzame chromosoomaandoeningen. De afstand tot een Expertisecentrum moet daarin geen belemmering zijn, een consult via beeldbellen is ook mogelijk.

Kernpunten richtlijn

- Mogelijk sprake van onderdiagnostiek van 22q13DS onder mensen met een verstandelijke beperking en autisme vanwege afwezigheid uitgesproken uiterlijke kenmerken.
- Verhoogde kans op tumoren die ook bij neurofibromatose (NF2) kunnen voorkomen bij mensen met een ringchromosoom 22; chromosomenonderzoek is nodig voor nadere diagnostiek.
- Het SHANK3 gen wordt gezien als belangrijkste kandidaatgen voor de algehele ontwikkelingsachterstand, spraak-taalproblemen en gedragsproblemen bij 22q13DS.
- Een progressieve achteruitgang van algeheel functioneren wordt regelmatig gezien bij (jong)volwassenen met 22q13DS.
- Kenmerken van ASS en stemmingsstoornissen (met name een atypische bipolaire stoornis) komen veelvuldig voor bij 22q13DS. Bij stemmingsstoornissen kunnen o.a. valproïnezuur en lithium een positief effect hebben op stemming en functioneren.
- Behandeling met insuline-neusspray bij kinderen met 22q13DS laat voorzichtig positieve effecten gezien op de ontwikkeling, vooral voor de communicatie en sociaal gedrag. Proefbehandelingen worden via het Expertisecentrum in het UMCG aangeboden.
- Aanbeveling is alle personen met 22q13DS te verwijzen naar een Expertisecentrum voor zeldzame chromosoomaandoeningen.

a.dijkma@erasmusmc.nl
m.j.de.groot@umcg.nl

Referenties

1. Expertisecentrum Zeldzame Chromosoomaandoeningen UMC Groningen. Richtlijn 22q13 deletiesyndroom (Phelan-McDermid syndroom), versie oktober 2018. Beschikbaar via: https://richtlijnen database.nl/richtlijn/22q13_deletiesyndroom_pms/startpagina_-_22q13ds_pms.html
2. Unique. Ouderfolder Phelan McDermid syndroom: 22q13 deleties, versie 2020. Beschikbaar via: <https://www.rarechromo.org/media/translations/Nederlands/22q13%20deletions%20Dutch%20FTNW.pdf>
3. Denayer E, Brems H, de Cock P, Evans GD, Van Calenbergh F, Bowers N, et al. Pathogenesis of vestibular schwannoma in ring chromosome 22. *BMC Med Genet. BioMed Central*; 2009 Sep 22;10(1):97.
4. Zirn B, Arning L, Bartels I, Shoukier M, Hoffjan S, Neubauer B, et al. Ring chromosome 22 and neurofibromatosis type II: proof of two-hit model for the loss of the NF2 gene in the development of meningioma. *Clin Genet.* 2012 Jan;81(1):82–7.
5. Phelan K and McDermid HE. The 22q13.3 Deletion Syndrome (Phelan-McDermid Syndrome). *Molecular Syndromology* 2011;2:186–201.
6. Luciani JJ, de Mas P, Depetris D, Mignon-Ravix C, Bottani A, Prieur M, et al. Telomeric 22q13 deletions resulting from rings, simple deletions,

and translocations: cytogenetic, molecular, and clinical analyses of 32 new observations. *J Med Genet.* 2003 Sep;40(9):690–6.

7. Wilson HL, Wong ACC, Shaw SR, Tse W-Y, Stapleton GA, Phelan MC, et al. Molecular characterisation of the 22q13 deletion syndrome supports the role of haploinsufficiency of SHANK3/PROSAP2 in the major neurological symptoms. *J Med Genet.* 2003 Aug;40(8):575–84.
8. Sarasua SM, Boccuto L, Sharp JL, Dwivedi A, Chen C-F, Rollins JD, et al. Clinical and genomic evaluation of 201 patients with Phelan-McDermid syndrome. *Hum Genet.* 2014 Jul;133(7):847–59.
9. Rankine J, Li E, Lurie S, Rieger H, Fourie E, Siper PM, et al. Language ENVironment Analysis (LENA) in Phelan-McDermid Syndrome: Validity and Suggestions for Use in Minimally Verbal Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord.* 5 ed. Springer US; 2017 Mar 2;47(6):1605–17.
10. Romano C, Dipasquale V, Rybak A, Comito D, Borrelli O. An overview of the clinical management of cyclic vomiting syndrome in childhood. *Cur Med Res Opin.* 2018 Mar;23:1–7.
11. Philippe A, Boddaert N, Vaire-Douret L, Robel L, Danon-Boileau L, Malan V, et al. Neurobehavioral profile and brain imaging study of the 22q13.3 deletion syndrome in childhood. *Pediatrics.* 2008 Aug;122(2):e376–82.
12. Mieses AM, Tavassoli T, Li E, Soorya L, Lurie S, Wang AT, et al. Brief Report: Sensory Reactivity in Children with Phelan-McDermid Syndrome. *J Autism Dev Disord.* 2nd ed. Springer US; 2016 Jul;46(7):2508–13.
13. Kolevzon A, Angarita B, Bush L, Wang AT, Frank Y, Yang A, et al. Phelan-McDermid syndrome: a review of the literature and practice parameters for medical assessment and monitoring. *J Neurodev Disord. BioMed Central Ltd*; 2014;6(1):39.
14. Oberman, L. M., Boccuto, L., Cascio, L., Sarasua, S., & Kaufmann, W. E. Autism spectrum disorder in Phelan-McDermid syndrome: initial characterization and genotype-phenotype correlations. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2015;10:105.
15. Denayer, A., Van Esch, H., de Ravel, T., Frijns, J. P., Van Buggenhout, G., Vogels, A., et al. Neuropsychopathology in 7 Patients with the 22q13 Deletion Syndrome: Presence of Bipolar Disorder and Progressive Loss of Skills. *Molecular Syndromology.* 2012;3(1):14–20.
16. Verhoeven, W. M., Egger, J. I., Willemsen, M. H., de Leijer, G. J., & Kleefstra, T. Phelan-McDermid syndrome in two adult brothers: atypical bipolar disorder as its psychopathological phenotype? *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* 2012;8:175–179.
17. Egger, J.I.M., Verhoeven, W.M.A., Groenendijk-Reijenga, R., & Kant, S.G. Phelan-McDermid syndrome due to SHANK3 mutation in an intellectually disabled adult male: successful treatment with lithium. *BMJ Case Rep.* 2017; Sep 28
18. Egger, J. I. M., Zwanenburg, R. J., van Ravenswaaij-Arts, C. M. A., Kleefstra, T., & Verhoeven, W. M. A. Neuropsychological phenotype and psychopathology in seven adult patients with Phelan-McDermid syndrome: implications for treatment strategy. *Genes, Brain, and Behavior.* 2016; 15(4):395–404.
19. Zwanenburg RJ, Bocca G, Ruiter SAJ, Dillingh JH, Flapper BCT, Van den Heuvel ER, et al. Is there an effect of intranasal insulin on development and behaviour in Phelan-McDermid syndrome? A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Hum Genet.* 2016a Dec;24(12):1696–701. ■