



Understanding Chromosome & Gene Disorders

Phelan-McDermid syndrome: 22q13 deleties



rarechromo.org

Phelan-McDerמידsyndroom:22q13 deleties

Een 22q13 deletie is een zeldzame aandoening. De oorzaak is het ontbreken van een stukje genetische informatie van chromosoom 22. Net als bij de meeste andere chromosoomafwijkingen geeft dit een grotere kans op problemen in de ontwikkeling. En net als bij andere chromosoomafwijkingen is de variatie in kenmerken erg groot.

Chromosomen bestaan vooral uit DNA. Chromosomen liggen in de kern van de cellen van ons lichaam en bevatten de genetische informatie (genen). Normaal heeft iedere celkern 23 paren (dus 46) chromosomen. De ene helft van deze chromosomen is afkomstig van de moeder en de andere helft van de vader. De chromosomen zijn genummerd van 1 tot en met 22, vooral op basis van hun lengte, en daarnaast zijn er nog de geslachtschromosomen die bepalen of iemand een jongen of meisje is (XX bij een meisje en XY bij een jongen).

Elk chromosoom heeft een korte arm (p) en een lange arm (q) – zie figuur. Bij een 22q13 deletie is er een chromosoom 22 dat intact is. Het tweede chromosoom 22 mist een deel van de lange arm. De grootte van het ontbrekende deel varieert per individu. De eerste beschrijving van een kind met een 22q13 deletie is uit 1985. Sindsdien zijn er over de hele wereld meer dan 500 mensen bekend met een 22q13 deletie. De deletie komt even vaak voor bij jongens als bij meisjes. De naam Phelan-McDerמידsyndroom verwijst naar de mensen die de aandoening voor het eerst beschreven: Katy Phelan en Heather McDerמיד. Alhoewel er verschillen zijn tussen mensen met een 22q13 deletie, zijn er vooral ook overeenkomsten; dit noemt men een syndroom, vandaar de term Phelan-McDerמיד syndroom of het 22q13 deletiesyndroom of 22q13.3 deletiesyndroom (Watt 1985; Phelan 1992; Unique).

22q nader beschouwd

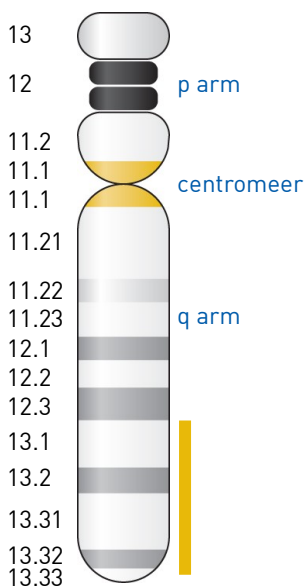
Chromosomen kunnen niet worden waargenomen met het blote oog, maar als ze worden gekleurd en vergroot onder een microscoop is te zien dat elk een onderscheidend patroon heeft van lichte en donkere bandjes. Wanneer men op deze manier naar de chromosomen van uw kind kijkt, is het mogelijk om het punt (of de punten) te zien waar het chromosoom is gebroken en wordt zichtbaar welk materiaal er ontbreekt. Het is mogelijk dat bij een routine analyse niets gevonden wordt, omdat de hoeveelheid ontbrekend materiaal erg klein is. Het is beschreven dat bij meer dan 30% van de mensen met het Phelan-McDerמיד syndroom het chromosoomonderzoek twee of meer keer gedaan moest worden voordat de deletie gevonden was. Daarom zijn er zeker mensen, vooral uit het verleden, bij wie de 22q13 nog niet is vast gesteld. Tegenwoordig worden meer gevoelige technieken gebruikt (array –CGH) waarmee ook heel kleine deleties aantoonbaar zijn.

Bij het Phelan-McDerמידsyndroom ontbreekt een deel van de lange (q) arm van chromosoom 22. Het kan een pure deletie zijn (waarbij geen ander chromosoom betrokken is), het kan samengaan met verlies of extra materiaal van een ander chromosoom, of het kan leiden tot een ringchromosoom (wanneer van de lange arm en van de korte arm een stukje is weggevallen en de twee uiteinden zich tot een ring

hebben gevormd). In ongeveer 75% gaat het om pure deleties (Phelan 2001a; Luciani 2003).

Bij de meeste deleties van 22q13 ontbreekt het eindpunt van het chromosoom (dit noemt men terminale deleties). Soms ontbreekt het middendeel van de lange arm (dan noemt men het een interstitiële deletie) (Romain 1990; Fujita 2000; Wilson 2008).

In het diagram van chromosoom 22 worden de bandjes naar buiten toe genummerd vanaf het punt waar de lange en korte arm samenkomen (het centromeer). Een laag nummer zoals q11, ligt dichtbij het centromeer (dit noemt men proximaal). Een hoger nummer zoals q13, ligt dichterbij het einde van het chromosoom (dit noemt men distaal).



Bronnen

De informatie in dit vouwblad komt deels uit de gepubliceerde medische literatuur. De eerste auteur en de publicatiedatum zijn genoemd, zodat u de abstracts of originele artikelen kunt opzoeken in PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). U kunt de meeste artikelen ook via Unique ontvangen. Aanvullende informatie komt van twee onderzoeken onder Unique leden uit 2004 en 2008, met referentie Unique. Toen deze informatie werd geschreven, had Unique 62 leden met een zuivere 22q13 deletie zonder verlies of extra materiaal van een van de andere chromosomen, 72 leden met een ringchromosoom 22 en 16 leden met betrokkenheid van een ander chromosoom. Deze leden variëren in leeftijd van heel jonge kinderen tot een volwassene van 40 jaar.

Bij veel meer mensen, beschreven in de medische literatuur en leden van Unique, is er naast de 22q13 deletie nog sprake van verlies of extra materiaal van een ander chromosoom, doorgaans als gevolg van een verandering die men translocatie noemt. Omdat bij deze mensen niet de gevolgen van een zuivere deletie spelen, worden ze in deze informatie buiten beschouwing gelaten. Unique heeft een overzicht van deze mensen uit de literatuur en de karyotypes van de Unique leden; dit is op verzoek beschikbaar.

In 2018 is een kader aan dit vouwblad toegevoegd naar aanleiding van het verschijnen van een Nederlandse richtlijn voor de begeleiding van personen met het 22q13 deletie syndroom. Voor het schrijven van deze richtlijn werd eerst een enquête onder ouders gehouden met o.a. de vraag wat voor hen de belangrijkste problemen waren. De richtlijn is geschreven door een groep van verschillende medische specialisten en ouders, en is te vinden in de richtlijndatabase:

https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/22q13_deletiesyndroom_pms/startpagina_-_22q13ds_pms.html.

Diagnose: het karyotype

Uw klinisch geneticus (erfelijkheidsarts) zal u precies kunnen vertellen op welk punt het chromosoom van uw kind gebroken is. U zult zeer waarschijnlijk een beschrijving krijgen van uw kinds karyotype. Een karyogram is een foto van de chromosomen van uw kind. Bij een 22q13 deletie kan de beschrijving als volgt zijn:

46,XX, del(22)(q13.3)

- 46 Het aantal chromosomen in de cellen van uw kind.
- XX De twee geslachtschromosomen; XY voor een jongen, XX voor een meisje.
- del Een deletie, er ontbreekt genetisch materiaal.
- (22) De deletie is in chromosoom 22.
- (13.3) Het chromosoom heeft een breekpunt in band 22q13.3, en materiaal vanaf dit punt tot het einde van het chromosoom ontbreekt.

Mogelijk is het onderzocht met een moleculaire analyse zoals FISH of array-CGH . Dan ziet het er ongeveer uit als in het volgende voorbeeld:

arr[hg19] 22q13.32q13.33(48624809-51169045)x1

- arr De analyse is gedaan met array comparative genome hybridisation (CGH).
- hg19 Human Genome build 19. Human Genome build 19. Dit is het nummer van de DNA volgorde zoals die op het moment van het onderzoek bekend is en waarmee het DNA van uw kind vergeleken is. Dit kan veranderen, omdat er steeds meer informatie over het menselijke erfelijke materiaal duidelijk wordt. Dan maken wetenschappers afspraken over een nieuwe DNA volgorde om DNA van een patiënt mee te vergelijken (hg20, enzovoorts).

22q13.32q13.33

Er ontbreekt materiaal in band q13.32 tot en met 22q13.33 op chromosoom 22

48624809-51169045

De basenparen 48.624.809 tot en met 51.169.045 zijn afwezig. Als u van het grootste getal het kleinste getal aftrekt, dan krijgt u 2.544.236 basenparen (2,54 miljoen basenparen of afgekort 2,54 Mb). Dit is de grootte van de deletie.

- x1 betekent dat erfelijk materiaal éénmaal in plaats van de normale tweemaal aanwezig.

Zijn er mensen met een 22q13 deletie die gezond zijn, geen medische problemen hebben of aangeboren aandoeningen en die zich normaal hebben ontwikkeld?

Ja. Bij enkele mensen met erg kleine deleties, lijkt de deletie mildere gevolgen te hebben. Een moeder, beschreven in de literatuur, met een kleine deletie heeft normaal basisonderwijs gevolgd. Zij had spraakproblemen die verbeterden met logopedie, hoewel haar spraak nasaal bleef klinken. Ze had een lang gezicht en een groot hoofd, maar verder was er lichamenlijk geen effect van de deletie merkbaar. Bij haar werd de deletie

pas gevonden toen haar zoon, met hypotonie, spraakproblemen en leerproblemen, de diagnose Phelan-McDermid syndroom kreeg. Een kind met een kleine deletie van 130 kilobasen (kb: duizend basenparen DNA) aan het einde van 22q13 had slechts een lichte ontwikkelingsachterstand en milde spraakproblemen (Wong 1997; Wilson 2008).

Meest voorkomende kenmerken

Elk kind met Phelan-McDermidsyndroom is uniek met eigen specifieke aandachtspunten op medisch gebied en in de ontwikkeling. Bij de geboorte zijn de kenmerken van het Phelan-McDermidsyndroom meestal subtiel en vaak is spierslakte (hypotonie) de eerste of enige aanwijzing dat er iets aan de hand is. De kenmerken die hier worden beschreven komen niet bij alle kinderen voor en ook de ernst van de afzonderlijke kenmerken kan per kind heel verschillend zijn. Ondanks dat zijn er wel een aantal gemeenschappelijke kenmerken:

- Hypotonie.
- Subtiel uiterlijke kenmerken.
- Normale tot een versnelde groei.
- Ernstige vertraging in, of achterwege blijven van, de spraakontwikkeling.
- Leerproblemen tot verstandelijke beperkingen.
- Gedragsproblemen, meestal passend binnen een autismespectrum stoornis.

Zwangerschap

De meeste moeders hebben geen problemen ervaren tijdens de zwangerschap en hebben een normale bevalling. Van de 25 families die deelnamen aan het Unique onderzoek vertelden er twee dat de baby minder bewoog tijdens de zwangerschap, twee waren klein voor hun leeftijd, en vier werden te vroeg geboren (tussen de 33 en 34 weken). Met de echo werden bij drie baby's nierproblemen ontdekt: een had een nier die groter was dan de andere, een tweede had nierreflux (terugstromen van urine uit de blaas naar de nieren) in een nier en een derde baby had nieren met meerdere cystes. De echo liet bij de derde baby ook vergrootte hersenkamers (hersenventrikels) zien bij 27 weken zwangerschap (Unique).

Er zijn enkele beschrijvingen in de medische literatuur van een prenatale diagnose van Phelan-McDermidsyndroom via een vruchtwaterpunctie. Er werd dan een punctie gedaan omdat bij een echo in de zwangerschap afwijkingen gezien werden. Andere redenen waren een oudere leeftijd van de moeder of omdat er uit de bloedtest bij de moeder een verhoogde kans bleek dat de moeder zwanger was van een kind met Downsyndroom. Bij een zwangerschap kozen de ouders ervoor om de zwangerschap niet uit te dragen. Bij 3 van 6 kinderen bij wie de diagnose gesteld werd, was sprake van de mozaïek vorm van 22q13 deletie. Dit betekent dat de deletie in sommige maar niet alle cellen zit (Phelan 2001b; Maitz 2008). Het is wel van belang te beseffen dat afwijkingen van de interne organen niet vaak voorkomen bij Phelan-Mc-Dermidsyndroom en dat deze diagnose daarom vaak niet tijdens de zwangerschap wordt gesteld.

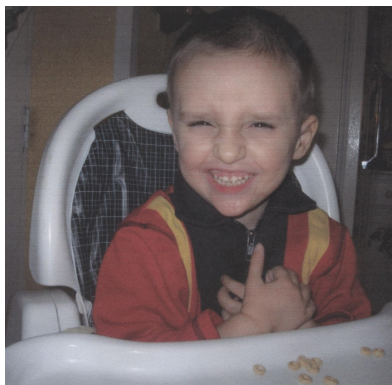
Voeding en groei

Voedingsproblemen komen regelmatig voor. De lage spierspanning kan maken dat het kind zwak zuigt en moeilijk slikt. Ook bij een baby met een hoog gehemelte kan het drinken moeilijk gaan. Enkelen hadden moeilijkheden met borstvoeding geven en stapten over op flesvoeding, maar zeven van 14 moeders uit het Unique onderzoek gaven met succes enige tijd borstvoeding totdat het kind overstapte op vast voedsel. Een van de 14 baby's kreeg tijdelijk sondevoeding via een neussonde en een had een tijdelijke maagsonde (dan wordt de voeding direct in de maag gegeven).

De spierslakte kan het kind ook kwetsbaar maken voor gastro-oesofagale reflux (waarbij voedsel vanuit de maag terugvloeit in de slokdarm). In het Unique onderzoek had 43 procent van de baby's last van reflux. Dit kan over het algemeen onder controle gehouden worden door het drinken in kleinere porties aan te bieden, het kind rechtop te houden bij het drinken en waar nodig het hoofdgedeelte van het bed iets omhoog te zetten. Wanneer dit onvoldoende helpt kunnen voedselverdikkingsmiddelen en maagzuurremmers worden voorgeschreven. Zijn deze maatregelen niet genoeg, dan kan een chirurgische ingreep om de klepfunctie van de maag te verbeteren (funduplicatie) overwogen worden (Unique).

Sommige van de oudere baby's en peuters hebben problemen met kauwen en verslikken zich snel (of kokhalzen) bij klontjes in het eten. Ze blijven daarom langer gepureerd voedsel eten dan hun leeftijdsgenootjes. Ouders geven aan dat het wijzigingen van de textuur van het eten door te raspen, fijn te hakken, de snijmachine te gebruiken of saus toe te voegen kan helpen deze problemen te boven te komen (Unique).

Na de babyfase blijkt er niks mis met de eetlust; sommige kinderen ontwikkelen een grote eetlust en zeggen erg van eten te houden (Unique).



5 jaar

“Ze kreeg een jaar lang alleen borstvoeding, hoewel het erg veel tijd nam” – nu 4½ jaar

“Als baby werd ze opgenomen in het ziekenhuis vanwege gewichtsverlies en veel spugen. Nu heeft ze een gezonde eetlust” - 12 jaar

“Ze had nooit problemen met eten” – 13 jaar

Ondanks het feit dat enkele kinderen op jonge leeftijd voedingsproblemen hadden, heeft de meerderheid van kinderen met het Phelan-McDermidsyndroom een normaal groeipatroon. Sterker nog, een derde van alle kinderen heeft een versnelde groei doorgemaakt. De Unique ervaring is dat kinderen vaak lang en dun zijn, maar door hun bouw vallen ze niet buiten het gemiddelde van de bevolking (Fujita 2000; Luciani 2003; Phelan 2008; Unique).

“Ze heeft een versnelde groei. Ze is erg lang met grote handen en voeten” – 10 jaar

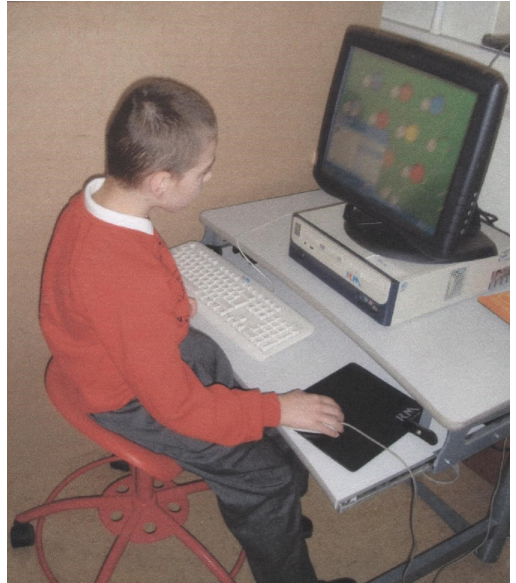
“Hij had een gemiddelde lengte tot hij ongeveer 6 jaar was en toen kreeg hij een groeispurt. Hij is nu lang voor zijn leeftijd en slank van bouw” – 10½ jaar.

Uiterlijk

Bij sommige kinderen met het Phelan-McDerמידsyndroom zijn er uiterlijke kenmerken in het gezicht. Ze kunnen een puntige kin hebben en grote oren die wat ongebruikelijk van vorm zijn. De neusbrug kan plat en breed zijn. Ze hebben vaak lange wimpers en bolle wallen rond de ogen. Er kan sprake zijn van hangende bovenste oogleden (ptosis) 53% van de mensen (Sarasua 2014) of een huidplooi over de binnenste ooghoek (epicanthus). Ze hebben vaak een lang en smal hoofd en volle wangen. Toch lijken de meeste kinderen weinig te verschillen van hun broers, zussen of ouders (Cusmano-Ozog 2007; Unique). Bij 11% van de mensen is sprake van een klein hoofd (microcefalie) en bij 18% van een te groot hoofd (macrocefalie) (Sarasua 2014).

Leren

Leermoeilijkheden en verstandelijke beperkingen komen vaak voor bij kinderen met het Phelan-McDerמידsyndroom. Zoals altijd is er individuele variatie en een klein deel heeft dan ook weinig moeilijkheden met leren. De meeste kinderen hebben veel baat bij vroege interventieprogramma's en kunnen mogelijk het beste in een speciale leeromgeving geplaatst worden. De meeste kinderen van Unique gaan naar het speciaal onderwijs. Een klein deel gaat naar een gewone school en ontvangt dan één op één begeleiding in de klas (Phelan 2008; Unique).



9 jaar

Opvallend is dat de kinderen hun verworven vaardigheden continu moeten blijven herhalen, anders vergeten ze deze weer (meest uitgesproken op het spraak-/taalgebied). Er is nog geen sluitende verklaring voor dit verlies van vaardigheden.

Kinderen met Phelan-McDerמיד-syndroom zijn meestal heel snel afgeleid. Leren is daardoor een grote uitdaging. Veel ouders merken op dat leren vaak beter gaat wanneer het in de vorm van een spel wordt gedaan of met behulp van muziek en liedjes (Unique)).

“ Alles wat gezongen wordt of samenhangt met muziek helpt hem met leren” – 5 jaar

“ Ze heeft over de jaren steeds bijgeleerd en dat gaat nog steeds door” – 12 jaar

“ Muziek, waar ze dol op is, helpt haar bij het leren” – 13 jaar

Spraak en communicatie

Het meest problematische ontwikkelingsvlak bij kinderen met Phelan-McDermidsyndroom blijkt de spraak te zijn, de spraak-taal ontwikkeling is vaak ernstig vertraagd of afwezig. Het taalbegrip is doorgaans beduidend beter dan de taalexpressie – veel kinderen begrijpen veel meer dan ze zelf kunnen uitdrukken. Dit wordt duidelijk als ze laten zien dat ze woorden begrijpen en instructies opvolgen, reageren als hen gevraagd wordt om taken uit te voeren, ze gevoel voor humor laten zien en emoties tonen (Phelan 2001a; Cusmano-Ozog 2007; Phelan 2008; Unique).



8 jaar

Onderzoek heeft laten zien dat de kinderen vaak beginnen te brabbelen op de normale leeftijd en dat ze vaak ook beginnen met woordjes zeggen, maar dat veel kinderen deze vaardigheid weer verliezen, rond de leeftijd van 4 jaar. Dit verlies, of regressie, van spraak komt veel voor bij het Phelan-McDermidsyndroom.

Intensieve logopedie en training in communicatie vaardigheden helpen wel enigszins. Desondanks blijft de verbale communicatie sterk achter. Er is ook op dit gebied sprake van individuele variatie, maar de ervaring van de Unique ouders is toch dat de meeste kinderen een grote spraakachterstand hebben. De best sprekende kinderen kunnen enkele woorden spontaan en redelijk helder uitspreken. Er is slechts een enkel Unique kind dat spreekt in zinnen. De medische literatuur lijkt dit beeld te bevestigen: alle kinderen hebben ernstige spraakproblemen, bij sommige kinderen is de spraak helemaal afwezig en slechts een kleine minderheid kan zinnen formuleren (Phelan 2008; Philippe 2008; Unique).

Sommige Unique kinderen hebben gebarentaal geleerd, maar communicatie via een systeem van plaatjesuitwisseling (picture exchange communication system – PECs) heeft meestal meer succes, omdat de verminderde spiercontrole het goed maken van gebaren lastig maakt. Daarnaast communiceren de kinderen via oogcontact, duwen en trekken en geluiden. Een computer met een aanraakscherm kan ook gebruikt worden om de communicatie te verbeteren. Aangepaste sporten, muziektherapie en sensorische integratie (verband tussen waarnemen en de activiteit die daar op volgt) verhogen soms het bewustzijn van het kind en vergroten misschien hun wens om te communiceren (Phelan 2008; Unique).

Er kunnen meerdere redenen zijn voor de achterstand in de spraakontwikkeling. Eén daarvan is de lage spierspanning, die vaak voorkomt. Als de mondspieren slap zijn, is er meer moeite om te leren spreken. Een andere reden is dat het leervermogen te maken heeft met de mate waarin het kind leert spreken. Bij een hoog of gespleten gehemelte kan het moeilijk zijn om bepaalde klanken te maken (Unique).

“PECs, Makaton, zingen, klaspelletjes en muziektherapie zijn geweldige motivators” – 4 jaar

“Zijn begrip is vergelijkbaar met dat van een normale 5-jarige, maar zijn expressie ligt op het niveau van een 2 jarig kind” – 5 jaar

“Hij gebruikt tekens, gebaren en sommige klanken. Hij neemt mijn hand om aan te geven dat hij hulp nodig heeft. Hij verliest woorden. Soms gebruikt hij enkele maanden bepaalde woorden en dan zijn ze ineens verdwenen. Sommige woorden komen weer terug, maar sommige niet” – 6½ jaar

“Ze begrijpt meer dan ze kan uitdrukken” – 9½ jaar

“Hij maakt veel geluiden. Hij reageert goed op plaatjes en symbolen” – 10½ jaar

“Hij brengt je waar hij wil gaan en hij gaat ook aanwijzen wat hij wil. Hij gebruikt meer en meer geluiden en praat harder. Hij laat met zijn lichaam zien dat iets “ja” is en duwt je weg bij “nee” – 11 jaar

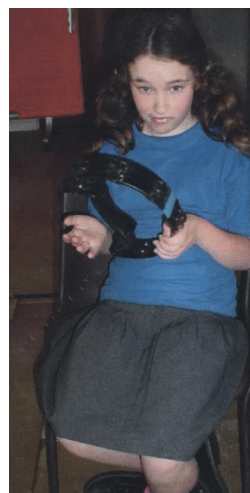
“Ze heeft maar weinig woorden (mama, papa). Haar begrip neemt wel toe. Ze helpt met tafel dekken en ze ruimt af als dat gevraagd wordt. Ze gebruikt enkele Makaton gebaren” – 13 jaar

Zitten en lopen (grote motoriek)

Sommige kinderen bereiken de mijlpalen in de motorische ontwikkeling op de reguliere leeftijd, maar vertraging hierin is gebruikelijk. De kinderen kunnen gemiddeld rond de 18 maanden zitten, kruipen met 17 maanden (hoewel sommige kinderen niet gaan kruipen) en lopen met 33 maanden. De Unique ervaring is dat baby's starten met rollen tussen 2 maanden en 2 jaar (gemiddeld 8 maanden); gaan zitten tussen 6 maanden en 4 jaar (gemiddeld 15 maanden) en kruipen tussen de 8 maanden en 4 jaar (gemiddeld 19 maanden). Overigens bewegen sommige kinderen zich liever voort door te hopen als konijntjes of te schuiven op hun billen. Lopen werd geleerd tussen de leeftijd van 1 jaar en 9 jaar (gemiddeld 34 maanden) (Phelan 2001a; Unique).

De vertraging in de mobiliteit is het gevolg van de lage spierspanning (hypotonie). Soms betreft de hypotonie het hele lichaam en soms alleen het bovenste gedeelte. De vroegste signalen van hypotonie zijn al meteen na de geboorte merkbaar. Het kind is heel slap en kan het hoofd later dan gemiddeld rechtop houden. Het helpt om al vroeg met fysiotherapie en ergotherapie te beginnen. Andere activiteiten, zoals zwemmen en hydrotherapie bijvoorbeeld, kunnen helpen bij de ontwikkeling van de spierkracht en het bewegen. De fysiotherapeut kan de ouders ook adviseren over het gebruik van hulpmiddelen zoals een loophulp/rek, stahulp/rek, aanpassingen voor goed zitten en dergelijke (Koolen 2005; Unique). Een slecht gevoel voor evenwicht en bij sommige kinderen overbeweeglijke gewrichten dragen extra bij aan de vertraging in de ontwikkeling (Unique).

Wanneer het kind eenmaal gaat lopen, blijft het meestal vrij wankel bewegen met een ongebruikelijke tred. Het struikelt gemakkelijk en heeft mogelijk bescherming of ondersteuning nodig, zeker omdat vaak het gevoel voor gevaar ontbreekt. Veel kinderen zijn snel moe en hebben in de vroege kinderjaren een rolstoel nodig voor als ze naar buiten gaan en soms ook binnen (Unique).



13 jaar

De meeste kinderen leren uiteindelijk om te rennen, springen, gooien, vangen en klimmen. De meeste Unique kinderen hebben geleerd te zwemmen en te fietsen. Sommigen kunnen zelfs scooter rijden, paardrijden, trampolinespringen, skiën en rolschaatsen, maar dit is niet voor iedereen haalbaar (Unique).

“Hij kruipt en loopt aan de hand of met zijn Kay walker. Hij kruipt de trap op naar boven en glijdt op zijn billen naar beneden” – 4 jaar

“Met steun kan hij lopen. Hij kan zitten en draaien op de grond, maar voor kruipen zijn z'n armen niet sterk genoeg” – 4½ jaar

“Ze hupst op haar billen en loopt aan de hand” – 4½ jaar

“Vooral de spieren in zijn bovenlichaam zijn slap; in zijn benen en heupen is hij veel sterker dan in zijn armen” – 6½ jaar

“Ze kan niet zelfstandig lopen. Ze komt vooruit door op haar knieën te hupsen. Ze heeft voor buiten een rolstoel nodig en ze heeft een walker voor binnen. Ze houdt erg van zwemmen met zwembandjes om haar armen” – 10 jaar

“Hij heeft platvoeten en kromme tenen en hij heeft inlegzooltjes in zijn schoenen. Hij rent op een aparte manier en heeft slechte coördinatie. Hij houdt van voetbal en schopt met zijn linkervoet. Hij kan fietsen op een driewieler. Hij kan niet springen en hij houdt erg van zwemmen” – 11 jaar

“Op jonge leeftijd had ze veel motorische problemen. Het is sterk verbeterd met de jaren en nu loopt ze” – 12 jaar

“Ze was erg hypotoon (spierslapte) op jonge leeftijd, maar daar is ze overheen gegroeid” – 13 jaar

Oog-hand coördinatie, fijne motoriek en zelfstandigheid

De spierslapte (hypotonie) is van invloed op de ontwikkeling van fijne motorische vaardigheden van kinderen met Phelan-McDermidsyndroom. Ze hebben meer tijd nodig om naar speeltjes te reiken en te pakken en om de fles vast te houden. Later geeft dit ook problemen met aankleden (ritsen en knopen kunnen vooral erg moeilijk zijn) en het vasthouden van een pen om te schrijven of te tekenen. Speciaal bestek met dikkere handvaten, bekertjes met oren en het in stukjes snijden van het brood kan helpen. Bij kinderen die moeite hebben met het vasthouden en controleren van schrijfgereedschap, kan een keyboard uitkomst bieden. Hulp van een ergotherapeut bij het vinden van en leren omgaan met hulpmiddelen is doorgaans heel waardevol. Veel kinderen houden desondanks lang moeite met fijne motorische vaardigheden (Unique).

Het gevolg hiervan is dat kinderen lang hulp nodig blijven hebben bij het aan en uitkleden. Ze zullen ook van hulp afhankelijk zijn bij zaken als tanden poetsen en wassen. Naar het toilet gaan is ook iets waar flink op geoefend moet worden. Sommige kinderen hebben periodes dat zindelijkheidstraining werkt, maar slechts enkelen zijn halverwege de kinderjaren volledig zindelijk. De Unique informatie laat zien dat zindelijkheidstraining slechts bij drie kinderen lukte in de leeftijd van 3 tot 5 jaar. Bij de meesten was dit veel later. De nachtelijke controle over de blaas lukte slechts twee van de acht kinderen in de leeftijd van 4 tot 8 jaar (Philippe 2008; Unique).

“Hij kan niet zelf eten, maar hij kan wel een beker naar zijn mond brengen en iets drinken” – 9 jaar

“Hij kan eten met een lepel, maar hij kan geen vork gebruiken. Hij drinkt uit een speciale beker. Hij kan zelf zijn schoenen en sokken uitdoen” – 11 jaar

“Ze heeft een slechte coördinatie. Ze draagt dag en nacht een luier. Ze kan niet zelf haar tanden poetsen of zich aankleden, maar ze helpt wel mee en weet hoe het moet. Het lukt 'haar alleen niet zelfstandig'” – 12 jaar

“Ze is overdag zindelijk en gaat ook zelfstandig naar het toilet” – 13 jaar



9 jaar

Opgroeien met Phelan-McDermid syndroom



2 jaar



14 maanden



4½ jaar

Medische zaken

■ Epilepsie

Epilepsie komt net iets meer voor bij kinderen met Phelan-McDermondsyndroom dan bij leeftijdgenootjes. Uit het onderzoek van Unique bleek dat ongeveer een derde hier last van had. Over het algemeen is de epilepsie met medicatie goed onder controle te houden (Phelan 2008; Unique).

■ Nieren en urinewegen

Nierproblemen kunnen voorkomen. Bij ongeveer 30% van de Unique kinderen was dit het geval, met name vergrote nieren (hydronefrose) en/of frequente urineweginfecties. Hydronefrose kan voorkomen als de urine niet uit de nier naar de blaas afgevoerd kan worden. Vaak wordt dit veroorzaakt door een blokkade in de ureteren (de buizen die de urine van de nieren naar de blaas brengen). Twee kinderen hadden een niet werkende nier en reflux (wanneer de urine vanuit de blaas terug de nier in gaat) in de andere nier. Een ander kind dat ook last had van reflux onderging een re-implantatie van de ureter. Deze operatie vindt plaats als de ureteren niet op de juiste plaats in de blaas zijn geplaatst waardoor er reflux ontstaat. Bij deze operatie worden de ureteren los gemaakt van de blaas en opnieuw, op een juiste manier, geplaatst (Unique).

■ Ogen en zien

Bij een deel van de kinderen is er een vertraging in visuele ontwikkeling. Het kind kan dan minder goed focussen en volgen dan verwacht zou worden. Een aantal kinderen, ongeveer 20%, heeft last van een lui oog of van scheelzien (Unique). Een minderheid van de kinderen ziet niet in 3 dimensies (3D) of ziet geen diepte. Bijziendheid is ook bij een aantal kinderen beschreven (Phelan 2008; Unique).

■ Oren

Gehoorproblemen kunnen voorkomen bij kinderen met Phelan-McDermondsyndroom. Een aantal kinderen heeft last van regelmatig terugkerende oorontstekingen. Veertig procent van de ondervraagden van Unique had vochtophoping in het middenoor, een zogeheten lijmoor, of middenoorontstekingen. Een lijmoor gaat veelal over als de kinderen ouder worden en hun gehoorbuizen wijder worden waardoor de afvoer van het te veel aan vocht verbeterd. Het meeste gehoorverlies door een lijmoor is daardoor tijdelijk. Maar aanhoudend vocht in het middenoor en een lijmoor kan het gehoorvermogen van een kind verminderen op een tijd dat het van groot belang is voor de spraak-taalontwikkeling. Er worden, bij veel kinderen bij wie het lijmoor blijft bestaan, daarom trommelvliesbuisjes geplaatst (Cusmano-Ozog 2007; Unique).

Bij twee Unique kinderen is vastgesteld dat ze moeite hebben om de richting van geluid te lokaliseren. Bij twee andere kinderen was er sprake van een centrale verwerkingsstoornis van de gehoorprikkel: het geluid bereikt het binnenoor normaal, maar het doorgeven van signalen naar de hersenen verloopt niet goed. Dit zorgt voor een vertraging in de reactie van het kind. Het kind hoort wat er gezegd wordt, maar het reageert niet binnen de verwachte tijd. Kinderen kunnen ook moeite hebben met het wegfilteren van achtergrondgeluid, waardoor ze mogelijk niet reageren als ze in een luidruchtige omgeving zijn (Unique).

■ Voeten

Dunne en slecht gevormde teennagels zijn relatief gebruikelijk bij kinderen met Phelan-McDermidsyndroom. Bij meer dan 70% van de Unique kinderen was dit het geval. Er is een verhoogde kans op ingegroeide teennagels. Naarmate de kinderen ouder worden, worden de nagels sterker (Phelan 2008; Unique).

Een flink aantal kinderen heeft platvoeten. Soms moesten de kinderen inlegzooltjes dragen of speciale schoenen. Bij één kind is ondersteuning van de voeten nodig om te voorkomen dat hij op de buitenkanten van zijn voeten gaat lopen. Twee kinderen lopen met hun voeten naar binnen gedraaid.

Bij enkele kinderen zijn de tenen – deels – met elkaar vergroeid (syndactylie) (Cusmano-Ozog 2007; Unique).

■ Hartproblemen

Hartproblemen komen relatief weinig voor. Dit was bij minder dan 20% van de Unique baby's waar gegevens over waren. Meestal ging het om relatief kleine problemen. Bij een kind was er een milde vernauwing (stenose) van de aorta (de lichaamslagader van het hart naar de rest van het lichaam), een ander kind had een licht lekkende hartklep, waar hij naar verwachting overheen zal groeien. Nog een ander kind had bij de geboorte een kleine opening in het hart die vanzelf dichtgroeide en waar geen behandeling voor nodig was (Unique).

■ Cyclisch overgeven

Sommige kinderen hebben regelmatig last van aanvallen van overgeven, wat kan leiden tot uitdroging, lethargie en hoofdpijn. Soms is dit zo ernstig dat ze via een infuus extra vocht moeten krijgen en (in extreme gevallen) worden opgenomen in een ziekenhuis (Phelan 2008).

■ Zweeten

Meer dan 70% van de kinderen in het Unique onderzoek, zweet niet genoeg en heeft de neiging om oververhit te raken. Er is nog geen onderzoek gedaan naar de zweetklieren waaruit bekend is hoe dit komt (Phelan 2001a; Unique).

■ Pijn

De meeste kinderen (meer dan 90% in het Unique onderzoek) heeft een lage pijnwaarneming. Ze kunnen behoorlijk oncomfortabel zijn voor duidelijk wordt dat er iets mis is (Phelan 2001a; Unique).



9 jaar

“Soms is het niet duidelijk dat hij pijn heeft. Toen hij jonger was, huilde hij niet als hij gevallen was. Maar nu doet hij dat wel.” 6½ jaar

■ Tandten

Over het algemeen hebben kinderen met een chromosoomafwijking wat vaker problemen met hun gebit dan andere kinderen. Het niet mooi op elkaar aansluiten van bovenkaak en onderkaak (malocclusie) is beschreven als iets wat vaak voorkomt

bij het Phelan-McDermidsyndroom. Een zwakke spierspanning, onophoudelijk kauwen en met de tanden knarsen, dragen hier mogelijk aan bij (Phelan 2001a; Unique).



4 jaar

■ Andere kenmerken

Kinderen met een 22q13 deletie hebben vaker arachnoidale cysten dan kinderen zonder deze deletie. Een arachnoidale cyste is een vochtblaas aan de buitenkant van de hersenen. Kleine cysten hoeven geen problemen te geven, maar grotere kunnen druk uitoefenen op de hersenen (Phelan 2008).

Bij MRI-onderzoek werden ook andere afwijkingen gevonden: Hersenafwijkingen werden bij 73% van de personen aangetoond. Het ging om een onderontwikkeling van de hersenstam (36%); witte stofafwijkingen zoals een vertraagde myelinisatie (dan duurt het langer voordat de zenuwen worden voorzien van een isolatielaag), globaal verdwijnen van de witte stof en niet specifieke hyperintensiteiten van de witte stof bij 39%; een verwijding van de hersenventrikels bij 32% en cysten (blaasjes met vocht) in de hersenen bij 14% (Kolevzon 2014). Het maken van een MRI-scan van de hersenen is dus van belang. Verder kan de schildklier vertraagd werken. Daarom is het van belang hier onderzoek naar te doen (Sarasua 2014).

Ook is beschreven dat bij 12% van de mensen een afweerstoornis is aangetoond (Sarasua 2014).

Ook hebben de meeste kinderen grote en dikke handen (Phelan 2001a; Unique).

Gedrag

De meeste kinderen met het Phelan-McDermidsyndroom zijn vrolijk en sociaal. Ze zijn daarnaast, net als andere kinderen met een communicatieprobleem, kwetsbaar voor frustraties. Emotionele uitbarstingen kunnen een hele uitdaging zijn voor hun verzorgers. Veel ouders geven aan dat hun kinderen goed reageren op standaard disciplinaire technieken, zoals het negeren van ongewenst gedrag en belonen met knuffels en aandacht als ze stoppen. Sommige kinderen met het Phelan-McDermidsyndroom hebben een sterke weerstand tegen veranderingen en hun ouders merkten dat een strakke dagelijkse routine helpt om hen een veilig en beschermd gevoel te geven (Phelan 2008; Unique).

Sommige kinderen hebben problemen met het verwerken van informatie die via verschillende zintuigen binnenkomt. Ze reageren in mindere mate op pijn of verbale stimuli, maar aan de andere kant kunnen ze hypersensitief zijn (bijvoorbeeld niet houden van aanraken) en in paniek raken van plotselinge geluiden of bewegingen (Phelan 2008; Unique).

Verder is gedrag dat binnen het autismespectrum valt een duidelijk kenmerk van het Phelan-McDermidsyndroom en de Unique ervaring is dat ongeveer een kwart van de kinderen met een 22q13 deletie ook de diagnose autisme spectrum stoornis heeft. Typisch hieraan is dat het kinderen niet lukt om goed oogcontact te maken, dat ze

vaak alleen spelen en het moeilijk vinden om te gaan met andere kinderen. Deze kenmerken kunnen al van de vroege kinderjaren aanwezig zijn, maar de diagnose kan soms lang op zich laten wachten. Toch kan een diagnose erg behulpzaam zijn in de toegang tot hulp voor de familie (Goizet 2000; Phelan 2008; Unique).

Een onderzoek naar het gedrag en de sociale vaardigheden van 8 kinderen toonde aan dat, hoewel 7 van hen gedrag hadden dat op een autismespectrum stoornis leek, er uiteindelijk geen autisme bij hen werd vastgesteld. Hun taalontwikkeling en het soort gedrag was anders dan dat van autisme (Philippe 2008).

Het Unique onderzoek toont dat drie kwart van de kinderen met het Phelan-McDermondsyndroom ook stereotiepe, herhalende bewegingen maakt of met de handen wappert. Een ander karakteristieke gedraging is het kauwen op niet eetbare dingen. Ze gaan langer door met kauwen dan andere kinderen en kunnen ook kauwen en zuigen op kleren, speelgoed, en meubels. Sommige kinderen hebben een kauw rubber (een rubberen buisje waar je veilig op kan kauwen). Andere genoemde gedragskenmerken zijn tanden knarsen (bij drie kwart van de kinderen) en bij een kleine minderheid agressief gedrag (Phelan 2001a; Phelan 2008; Unique).

“Ze is een gelukkig meisje. Haar gedrag geeft geen problemen – 3½ jaar
Hij kan geweldig lachen en maakt graag grapjes. Als hij opgewonden is, fladdert hij met zijn armen” – 4 jaar

“Hij heeft een geweldig gevoel voor humor en hij kan heel aanstekelijk giechelen. Het leven is voor hem een feest en hij brengt veel vreugde. Hij heeft een neiging om sterk te wiebelen en dat kan frustrerend zijn als je hem eten probeert te geven” – 4½ jaar

“Ze knarst met haar tanden. Er is een tand getrokken als gevolg daarvan: deze brak doormidden. Ze heeft een gelijkmatig temperament en is gelukkig. Momenteel is pica (eten van oneetbare zaken) haar grootste probleem. Ze eet aan haar kleding wanneer ze zich verveelt” – 4½ jaar

“Wanneer hij een driftbui heeft, helpt het om hem stevig vast te houden en voor hem te zingen. Dat kalmeert hem” – 5 jaar

“Ze is heel gevoelig voor geluid. Ze kan overvriendelijk zijn naar vreemden en pakt sociale signalen niet altijd goed op” – 6 jaar

“Voor hem is het een goede dag als alles voorspelbaar verloopt en hij weet wat er gebeuren gaat” – 6½ jaar

“Hij is altijd in beweging” – 9 jaar

“Ze is een erg gelukkig en tevreden meisje, maar ze kan soms ook heel gefrustreerd raken en dan gaan slaan of aan haren trekken” – 9½ jaar

“Hij is een rustige, verlegen jongen, maar bij opwinding kan hij erg luid van zich laten horen. Hij houdt van routine en kan angstig worden als daarvan wordt afgeweken. Van onverwachte omstandigheden en drukke plaatsen kan hij erg in de war raken” – 11 jaar

“Haar gedrag is moeilijk, maar meestal wel in de hand te houden. Wanneer ze zich verveelt of wanneer van de routine wordt afgeweken, kan ze ontploffen” – 12 jaar

“Ze heeft geen ernstige gedragsproblemen” – 13 jaar

Slaap

Slaapproblemen of verstoring van de slaap komen veel voor, namelijk bij meer dan 50% van de Unique kinderen. Slaapproblemen die werden gerapporteerd waren zowel hypersomnia (buitensporige slaperigheid overdag of verlengen van de nachtelijke slaaperiode) als insomnia (problemen met in slaap vallen of in slaap blijven). De ervaring van Unique is dat insomnia vaker voorkomt. Ouders geven aan dat kinderen 's avonds moeilijk in slaap zijn te krijgen of regelmatig wakker worden tijdens de nacht. Sommige kinderen lijken minder slaap nodig te hebben dan gemiddeld. Slaapmedicatie bleek noodzakelijk bij een kleine minderheid van de kinderen (Philippe 2008; Unique).

“Hij wordt 's nachts 2-3 keer wakker” – 5 jaar

“Hij gaat regelmatig zijn bed uit voor hij gaat slapen. En 's nachts wordt hij ook vaak wakker en gaat dan uit bed. We moeten zijn kamerdeur afsluiten” – 9 jaar

“Hij gaat goed naar bed, maar hij heeft maar weinig slaap nodig” – 10½ jaar

Puberteit en vruchtbaarheid

Uit de beperkte informatie die beschikbaar is, blijkt dat de puberteit bij meisjes over het algemeen op de reguliere leeftijd begint en verloopt volgens verwachting. Voor een Unique meisje begon de puberteit erg vroeg, al op 6-jarige leeftijd. Er is weinig informatie beschikbaar over de puberteit bij jongens (Phelan 2008; Unique). Een ander onderzoek meldt dat 12% van de kinderen een vervroegde puberteit had (Sarasua 2014). Tot op heden is er slechts één persoon bekend, die de 22q13 deletie heeft overgedragen. Een vrouw met een kleine interstitiële deletie van 22q13 droeg het over op haar zoon in een ernstigere vorm met hypotonie, spraakproblemen en leerproblemen (Wilson 2008).

Volwassenen met het Phelan Mc-Dermid syndroom

Aangezien er geen levensbedreigende problemen geassocieerd zijn met het Phelan-McDermid syndroom is de levensverwachting normaal. Er is slechts een beperkt aantal artikelen over volwassenen verschenen, maar lymfoedeem (ophoping van vocht in de armen en benen) en cellulitis (bacteriële infectie van het diepere bindweefsel) kunnen zich ontwikkelen in de tienerjaren en de jaren als volwassene (Phelan 2008).

De volwassenen die worden genoemd in de medische literatuur bevatten onder andere een 22-jarige vrouw met de gezichtskenmerken van het Phelan-McDermid syndroom en afwezigheid van de spraak. Een 33-jarige vrouw met een erg kleine 22q13.3 deletie had epilepsie, milde leerproblemen, vertraging in de spraak en autistische kenmerken. Ze leeft in een instelling en bezoekt een dagcentrum voor volwassenen. Een 46-jarige vrouw had hypotonie als kind dat beter ging naarmate ze ouder werd. Ze had epilepsie, kon minder goed bewegen en enkele van de gezichtskenmerken van het Phelan-McDermid syndroom (Flint 1995; Anderlid 2002; Manning 2004; Phelan 2008).

Richtlijn 22q13 deletie syndroom (Phelan-McDermid syndroom)

In 2018 is een richtlijn verschenen over de begeleiding van personen met het 22q13 deletie syndroom. Voor het schrijven van die richtlijn werd eerst een enquête onder ouders gehouden met o.a. de vraag wat voor hen de belangrijkste problemen waren. De richtlijn is geschreven door een groep van verschillende medische specialisten en ouders, en is te vinden in de richtlijndatabase https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/22q13_deletiesyndroom_pms/startpagina_-_22q13ds_pms.html.

Hier vatten we samen welke thema's in de richtlijn aan de orde komen:

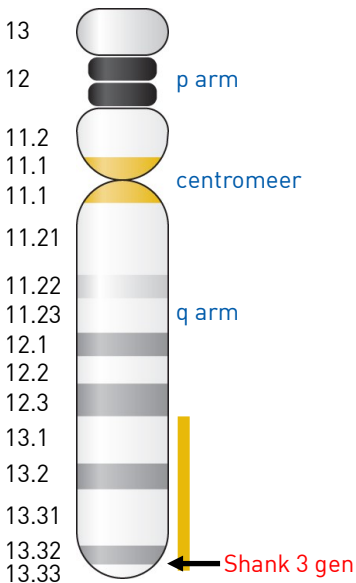
- Genetisch onderzoek en counseling: welk genetisch onderzoek moet gebeuren en waarom is dat belangrijk? Bijvoorbeeld bij personen met een ringchromosoom 22 horen andere controleadviezen. Genetisch onderzoek is ook belangrijk om de kans op herhaling vast te stellen.
- Taal- en spraakproblemen: omdat ernstige spraakproblemen vaak voorkomen bij 22q13 deletie syndroom is vroege opsporing en begeleiding hiervan belangrijk.
- Kauw-, slik- en gastro-intestinale problemen: met name reflux, braken en obstipatie komen veel voor.
- Sensore disfunctie: veel ouders ervaren een verhoogde pijndrempel bij hun kind. De richtlijn vat samen wat hierover bekend is in de literatuur en wat een veranderde sensore informatieverwerking voor een persoon betekent.
- Epilepsie: dit komt voor bij ongeveer een kwart van de personen met 22q13 deletie syndroom en de behandeling is niet anders dan bij personen met epilepsie zonder 22q13 deletie.
- Slaapstoornissen: deze komen heel frequent voor en het is altijd belangrijk om een onderliggende (lichamelijke) oorzaak uit te sluiten. Bij nachtelijke onrust kan een slaap EEG nodig zijn.
- Lymfoedeem: ook dit komt voor bij ongeveer een kwart van de personen. Er bestaat geen specifieke behandeling, wel kan verwezen worden naar een expertisecentrum voor lymfoedeem.
- Psychische stoornissen: de richtlijn geeft veel aandacht aan de gedragsaspecten. Op kinderleeftijd staan vaak autisme kenmerken op de voorgrond, met name op het gebied van sociale communicatie. Bij (jong) volwassenen worden vaak stemmingsproblemen gezien (periodes van passiviteit afgewisseld door periodes van (hyper)activiteit).
- Medicamenteuze behandeling van ontwikkeling en gedrag: hier is nog maar beperkt onderzoek naar gedaan en de resultaten zijn vaak niet heel erg overtuigend. Voor de stemmingsstoornissen is bijvoorbeeld gekeken naar valproïnezuur en lithium. Er lopen onderzoeken naar het effect van oxytocine op het gedrag en aandacht. De richtlijn gaat dieper in op studies met insuline neusspray en subcutaan (onder de huid) toegediend IGF-1. Er is gering bewijs dat insuline neusspray een gunstig effect heeft op de ontwikkeling. Voor IGF-1 is het bewijs zeer laag.
- Organisatie van zorg: er wordt beschreven welke expertisecentra er zijn en hoe de regie verloopt.
- Leidraad medische begeleiding: in een overzicht wordt aangegeven waar op welke leeftijd aandacht voor moet zijn.

Onderzoek naar 22q13

Chromosoom 22 vertegenwoordigt ongeveer anderhalf tot twee procent van het totale DNA. Men schat dat dit chromosoom 500 tot 800 genen bevat. Het Phelan-McDermid-syndroom is het gevolg van het ontbreken van een klein stukje van de lange arm van chromosoom 22 in de regio 22q13. De kenmerken van het Phelan-McDermid-syndroom zijn waarschijnlijk het gevolg van het verlies van een aantal genen uit deze regio.

De grootte van het ontbrekende gebied bij het Phelan-McDermid-syndroom varieert sterk, van een erg kleine deletie van 100 kb tot een heel grote van 9 megabasen (Mb: miljoen basenparen DNA). Om het raadsel groter te maken: er zijn kinderen met een kleine deletie en een lichte vorm van het syndroom, maar er zijn ook kinderen met een even kleine deletie met ernstige kenmerken. Het lijkt er dus op dat er geen directe relatie is tussen de grootte van de deletie en de kenmerken van het Phelan-McDermid-syndroom. Bovendien hebben kinderen die een kleiner deel missen van chromosoom 22 vaak dezelfde kenmerken als zij die een groter deel missen. Bij de meeste personen zijn er, ongeacht de grootte van de deletie, leerproblemen en een langzame of uitblijvende ontwikkeling van de expressieve spraak (Luciani 2003; Wilson 2003).

Hoewel er veel verschillende breekpunten zijn binnen 22q13, blijkt een veel terugkerend breekpunt of 'hotspot' aan het einde van het chromosoom te liggen: in het SHANK3 gen (Wong 1997; Bonaglia 2006).

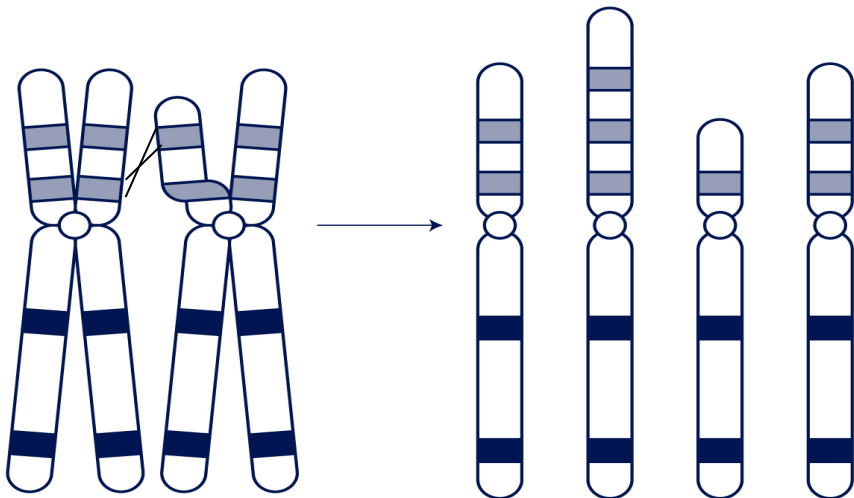


Het SHANK3 gen (ook wel PROSAP2 genoemd) ligt binnen 22q13.3 en dit gen wordt momenteel verantwoordelijk gehouden voor de neurologische kenmerken (vertraging in de ontwikkeling van de spraak of het ontbreken van spraak) van het Phelan-McDermid syndroom. SHANK3 codeert voor een eiwit dat is betrokken bij het verzenden van signalen naar het brein. Het SHANK3 eiwit is belangrijk bij het maken van synapsen (verbindingen) tussen de zenuwcellen en dus voor de prikkeloverdracht in de hersenen (Bonaglia 2001; Luciani 2003; Wilson 2003).

Sommige kinderen met het Phelan-McDermidsyndroom doen vaardigheden op, zoals het spreken van enkele woorden, en verliezen deze vaardigheid later weer. Op een later moment kan deze vaardigheid soms weer teruggevonden worden. Het verlies van vaardigheden is mogelijk gerelateerd aan een gebrek aan SHANK3. Het is mogelijk dat de verbindingen (synapsen) met minder SHANK3 eiwit minder efficiënt zijn dan synapsen met de correcte hoeveelheid SHANK3. Wanneer nieuwe vaardigheden zich ontwikkelen, en zich nieuwe verbindingen vormen, kan het bij eerdere verbindingen wellicht fout gaan. Het gevolg is dat mogelijk een andere vaardigheid verloren gaat (Wilson 2003).

Het ontbreken van het SHANK3 eiwit (als gevolg van de deletie of van een mutatie) wordt ook verantwoordelijk gehouden voor de autistische kenmerken die vaak gezien worden bij kinderen met een 22q13 deletie (Durand 2007).

Dit lijkt erop te wijzen dat het SHANK3 gen verantwoordelijk is voor de kenmerken van het Phelan-McDermidsyndroom. Toch is het verhaal niet zo rechtlijnig. Er zijn in de medische literatuur 2 personen beschreven met een interstitiële deletie van 22q13 met twee complete kopieën van het SHANK3 gen. Zij hebben kenmerken die gelijk zijn aan personen met een deletie die slechts 1 kopie van SHANK3 hebben. Bij deze twee personen ontbreekt een deel van 22q13 dat helemaal niet overlapt met een deel van 22q13 dat afwezig is in een kleine groep mensen bij wie het laatste stukje (waarin het SHANK3 gen ligt) ontbreekt. Dit betekent dat hoewel deze twee groepen dezelfde verschijnselen hebben en allemaal het Phelan-McDermid syndroom hebben, zij een totaal verschillend stuk van 22q13 – en dus ook een totaal verschillend aantal genen – missen. De overeenkomst in verschijnselen van deze twee groepen benadrukt het non-specifieke karakter van het Phelan-McDermid syndroom.



Dit wekt de indruk dat er andere genen moeten zijn, naast SHANK3, binnen 22q13 die van grote invloed zijn op de ontwikkeling (Wilson 2008).

Het is wel van belang om te bedenken dat hoewel het identificeren van de verantwoordelijke genen interessant is, dit niet altijd meteen zal leiden tot een verbetering in de behandeling (hoewel we hier wel goede hoop op blijven houden). Andere genetische en omgevingsfactoren spelen ook een rol in het al dan niet optreden van een bepaald klinisch kenmerk.

Waarom is dit gebeurd?

Alleen chromosomenonderzoek van beide ouders kan wijzen op de oorzaak van de 22q13 deletie.

Bij ongeveer 80% van de families blijkt dat beide ouders een normaal chromosomenpatroon hebben. De term die genetici dan gebruiken is dat de 22q13 deletie de novo (dn) is ontstaan. Het gaat dan om een nieuwe verandering bij het kind. Dat dit is gebeurd berust louter op toeval. De kans op herhaling in een mogelijk volgende zwangerschap is uiterst gering.

Soms is er naast de 22q13 deletie sprake van extra materiaal van een ander chromosoom. Vaak is dat het gevolg van een herschikking (translocatie) van de chromosomen van een van de ouders. Meestal gaat het bij die ouder om een gebalanceerde translocatie. Stukjes van chromosomen zijn van plaats gewisseld. Is er hierbij geen genetisch materiaal verloren gegaan dan zal de ouder hier niets van merken. Er kan mogelijk wel sprake zijn van problemen met de vruchtbaarheid of het krijgen van kinderen. Een gebalanceerde translocatie is niet zeldzaam, het komt voor bij 1 op de 500 personen. Dit betekent dat er op de wereld 13 miljoen mensen drager zijn van een gebalanceerde translocatie.

Je kunt als ouder niets doen om een 22q13 deletie te veroorzaken of te voorkomen. Er zijn geen omgevingsfactoren of voedingspatronen die chromosoomveranderingen veroorzaken. Het is niet iemands schuld, maar gewoon de aard van de natuur.

Hier een manier waarop een deletie en een duplicatie kan ontstaan bij de vorming van eicellen of zaadcellen. Links twee chromosomen, ieder gedeeld tot aan het centromeer en gereed om te paren en stukjes materiaal uit te wisselen. De overeenkomstige stukken DNA maken een correcte paring mogelijk. Maar net boven het centromeer is de juiste paring misgegaan. Wanneer de chromosomen weer uiteen gaan (rechts), zien we dat er als gevolg van deze foute paring twee normale en twee abnormale chromosomen zijn gevormd, een met een deletie en een met een duplicatie (dit is een verdubbeling van een stukje van een chromosoom).

Kan het opnieuw gebeuren?

De kans op een volgend kind met een 22q13 deletie hangt nauw samen met de chromosomen van de ouders. Hebben beide ouders een normaal chromosomenpatroon, dan is de kans heel klein dat deze deletie zich opnieuw voordoet. Is er bij een van de ouders sprake van een verandering in de chromosomen waarbij 22q13 is betrokken, (een chromosoomtranslocatie), dan is de kans op een kind met een chromosoomafwijking in een volgende zwangerschap aanzienlijk groter.

Ouders kunnen zich bij een klinisch geneticus laten inlichten over de kansen in hun individuele situatie. En ook om de opties voor (onderzoek bij) een eventueel volgende zwangerschap te bespreken zoals preimplantatie genetische diagnostiek (PGD of embryoselectie) en prenatale diagnostiek (vlokkentest of vruchtwaterpunctie). PGD is mogelijk na reageerbuisbevruchting. Dan wordt een embryo met een normaal chromosomenpatroon geselecteerd en in de baarmoeder ingebracht. Voor meer informatie over PGD kijkt u op www.pgdnederland.nl. Als ouders liever op een natuurlijke manier zwanger worden, dan is er de mogelijkheid voor prenatale diagnostiek vroeg in de zwangerschap. Voor meer informatie over prenatale diagnostiek kijkt u voor de vlokkentest op www.erfelijkheid.nl/content/vlokkentest en voor de vruchtwaterpunctie op www.erfelijkheid.nl/content/vruchtwaterpunctie.

Aantekeningen

Steun en informatie



Understanding Chromosome & Gene Disorders

Rare Chromosome Disorder Support Group,
The Stables, Station Rd West, Oxted, Surrey. RH8 9EE. UK
Tel: +44(0)1883 723356
info@rarechromo.org | www.rarechromo.org

Wordt lid van Unique voor contact met andere families, informatie en steun.
Unique is helemaal afhankelijk van donaties en giften. Als u kunt, maak dan een
donatie over via onze website www.rarechromo.org/donate
Help ons alstublieft om u te helpen!

Phelan-McDermid Syndrome and 22q13 Deletion Foundation

Greenwood Genetic Center, 6 Doctors Drive, Greenville, SC 29605 USA
Www.22q13.org



VGnetwerken
www.vgnetwerken.nl
m.vanleeuwen@vgnetwerken.nl



Erfocentrum
www.erfelijkheid.nl
info@erfocentrum.nl



VKGN
www.vkgn.nl
secretariaat@vkgn.org

Chromosomenpolikliniek UMC Groningen

Telefoon (050) 361 72 29

http://www.umcg.nl/NL/UMCG/Afdelingen/Genetica/patienten/poliklinieken_medgen/chromosomenpolikliniek/Pages/default.aspx

klin.genetica@umcg.nl

Polikliniek Zeldzaam Radboudumc

<https://www.radboudumc.nl/Zorg/Afdelingen/Genetica/KlinischeGenetica/Pages/Contact.aspx>

erfelijkheid@umcn.nl

Polikliniek Dysmorfologie LUMC

<https://www.lumc.nl/org/klinische-genetica/patientenzorg/patienten/poliklinieken/polikliniek-dysmorfologie>

secretariaat.kg@lumc.nl

Unique noemt de websites van andere organisaties om families te helpen die zoeken naar informatie. Dit betekent niet dat we de inhoud van die website steunen of er op welke manier dan ook verantwoordelijkheid voor dragen.

Deze informatie is geen vervanging van persoonlijk medisch advies. Voor alles aangaande de diagnose, de behandeling en gezondheid van hun kind is consultatie en advies van een klinisch geneticus en kinderarts van groot belang. Iedere familie heeft hier recht op. De hier verzamelde informatie is het beste dat beschikbaar is op het moment van publicatie. Het is samengesteld door *Unique* en op juistheid gecontroleerd door Dr Katy Phelan, Greenwood Genetic Center, USA en Professor Maj Hulten BSc, PhD, MD, FRCPath, Professor of Medical Genetics, University of Warwick, UK 2008. 2005 Version 1 (PM). 2008 Version 2 (SW).

Bij de update in 2016 zijn betrokken dr. Saskia van der Crabben (klinisch geneticus), drs. Marloes Brouns-van Engelen (Erfocentrum), prof. dr. Conny van Ravenswaaij-Arts (UMC Groningen) en drs. Mieke van Leeuwen (VGnetwerken), met dank aan Annet van Betuw (VanBetuwAdvies), drs. Marja de Kinderen (PROK Projectmanagement en trainingen), Joyce Schaper (Chromosome Foundation) en Sarah Wynn, BSc(Hons) PhD DIC (Unique).

Copyright © Unique 2019



Projectmanagement en trainingen



De Nederlandse vertaling van deze folder is mogelijk gemaakt door een bijdrage van Fonds NutsOhra, Erfocentrum, VGnetwerken en VKGN.