

# Unique

## Phelan-McDermondsyndroom: 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; die informatie noemen we genen. Normaal heeft iedere celkern 23 paren (dus 46) chromosomen. De ene helft 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. De deletie komt even vaak voor bij jongens als bij meisjes. De naam Phelan-McDeruidsyndroom verwijst naar de mensen die de aandoening voor het eerst beschreven: Katy Phelan en Heather McDeruid. Soms wordt het ook het 22q13 deletiesyndroom of 22q13.3 deletiesyndroom genoemd (Watt 1985; Phelan 1992; *Unique*).

### 22q nader beschouwd

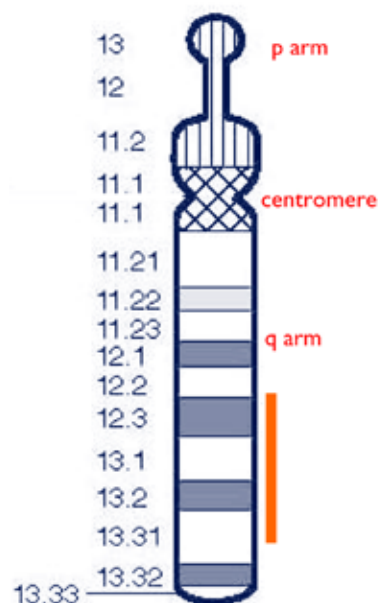
Chromosomen kunnen niet worden waargenomen met het blote oog, maar als ze worden gekleurd en vergroot onder een microscoop is te zien dat elk een onderscheidend patroon heeft van lichte en donkere bandjes. Wanneer men op deze manier naar de chromosomen van uw kind kijkt, is het mogelijk om het punt (of 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. Tegenwoordig worden meer gevoelige technieken gebruikt (*array –CGH*) waarmee ook heel kleine deleties aantoonbaar zijn.

Bij het Phelan-McDeruidsyndroom 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 midden-deel 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. Een hoger nummer zoals q13, ligt dichtbij het einde van het chromosoom.



### Bronnen

Deze brochure geeft uitleg over de kenmerken die veel bij mensen met 22q13 deleties voorkomen. De informatie is deels afkomstig van beschrijvingen uit de medische literatuur. De naam van de eerste auteur en de publicatiedatum staan erbij zodat u het betreffende artikel kunt vinden in PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Aanvullende informatie komt uit de database van *Unique* en uit twee onderzoeken onder leden van *Unique* in 2004 en 2008. Hiernaar wordt verwezen met de term *Unique*.

Tijdens het schrijven van deze informatie had *Unique* 62 leden met pure 22q13 deletie, 71 leden met een ringchromosoom 22 en 16 leden hadden naast de deletie "iets" met een ander chromosoom.

De leden variëren in leeftijd van baby's tot een volwassene van 40 jaar.

## Diagnose: het karyotype

Wanneer u de diagnose krijgt, wordt doorgaans ook het karyotype gegeven. Dit is een technische manier om de chromosoomafwijking te beschrijven.

Bij een 22q13 deletie ziet dit er meestal als volgt uit:

### 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:

### 46,XY,ish,del(2)(q13.3)(ARSA-)dn

- 46** Het aantal chromosomen in de cellen van uw kind.
- XY** De twee geslachtschromosomen; XY voor een jongen, XX voor een meisje.
- .ish** De analyse werd gedaan met FISH
- del** Een deletie, er ontbreekt genetisch materiaal.
- (22)** De deleties is in chromosoom 22.
- (13.3)** Het chromosoom heeft een breekpunt in band 22q13.3.
- (ARSA-)** Het ontbrekende deel van chromosoom 22 bevat een gen dat ARSA wordt genoemd.
- Dn** De deletie is bij het kind nieuw ontstaan (*de novo*). De chromosomen van de ouders zijn nagekeken en bij hen is geen verandering gevonden.

### 46,XY,arr cgh 22q13.33(RPI-I04CI3, GSI-99O24)x1

- 46** Het totale aantal chromosomen in de cellen van uw kind.
- XY** De twee geslachtschromosomen; XY voor een jongen, XX voor een meisje.

**.arr cgh** De analyse is gedaan met *array comparative genome hybridisation* (CGH).

**(q13.33)** Het chromosoom heeft een breekpunt in band 22q13.33, materiaal vanaf dit punt tot het einde van het chromosoom ontbreekt.

### (RPI-I04CI3, GSI-99O24)x1

De regio die ontbreekt bij een van de twee chromosomen 22 beslaat twee DNA markeringen RPI-I04CI3 en GSI-99O24.

## Meest voorkomende kenmerken

Elk kind met Phelan-McDermondsyndroom is uniek met eigen specifieke aandachtspunten op medisch gebied en in de ontwikkeling. Bij de geboorte zijn de kenmerken van het Phelan-McDermondsyndroom 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.
- Subtiële uiterlijke kenmerken.
- Normale tot snelle groei.
- Ernstige vertraging in, of achterwege blijven van, de spraakontwikkeling.
- Leermoeilijkheden 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 (cerebral ventricles) zien na 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 (Phelan 2001b; Maitz 2008). Het is wel van belang te beseffen dat afwijkingen van de interne organen niet vaak voorkomen bij Phelan-Mc-Dermidsyndroom.

### Voeding en groei

Voedingsproblemen komen regelmatig voor. De lage spierspanning kan maken dat het kind zwak zuigt en moeilijk slikt. Ook bij een baby



5 jaar

met een hoog gehemelte kan het drinken moeilijk gaan. Maar hier zijn grote verschillen. Zeven van 14 moeders uit het *Unique* onderzoek gaven met succes enige tijd borstvoeding. Eén kind kreeg tijdelijk sondevoeding.

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 voedselverdikkers en maagzuurremmers worden voorgeschreven. Zijn deze maatregelen niet genoeg, dan kan een chirurgische ingreep om de klepfunctie van de maag te verbeteren (fundoplicatie) 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 wijzigen 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. ontwikkelen een grote eetlust en zeggen erg van eten te houden (*Unique*).

*"Ze kreeg uitsluitend borstvoeding voor een jaar, hoewel het erg langzaam ging" – nu 4,5 jaar.*

*"Als baby werd ze een aantal keren opgenomen in het ziekenhuis als gevolg van gewichtsverlies en ze kon voedsel niet binnen houden. Nu heeft ze een flinke eetlust" – 12 jaar.*

*"Ze heeft nooit enige voedingsproblemen ondervonden" – 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 (Fujita 2000; Luciani 2003; Phelan 2008; *Unique*).

*"Ze heeft een versnelde groei. Ze is erg dun met grote handen en voeten" – 10 jaar.*

*"Hij had een gemiddelde lengte tot zijn zesde en begon toen met groeispurten. Hij is nu lang voor zijn leeftijd en dun van bouw" – 10.5 jaar.*

### Uiterlijk

Bij sommige kinderen met het Phelan-McDermidsyndroom 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 oogleden (ptosis) of een huidplooi over de binnenste ooghoek (amandelogen). 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*).

## Leren

Leermoeilijkheden en verstandelijke beperkingen komen vaak voor bij kinderen met het Phelan-McDermidsyndroom. 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



9 jaar

in de klas (Phelan 2008; *Unique*).

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-McDermid-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 proberen we te leren met liedjes en muziek. Dat helpt haar het beste"* – 5 jaar.

*"Ze heeft zich door de jaren heen stabiel ontwikkeld en dit gaat nog door"* – 12 jaar.

*"Ze houdt van muziek en dit helpt haar om te leren"* – 13 jaar.

## Spraak en communicatie

Het meest problematische ontwikkelingsvlak bij kinderen met Phelan-McDermidsyndroom blijkt de spraak te zijn. 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. 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. Een individueel communicatie advies kan ouders helpen in het kiezen van het meest belovende hulpmiddel. (Phelan 2008; *Unique*).

*"PECs, Makaton, zingen, klapspelletjes en muziektherapie zijn sterke motivaties geweest" – 4 jaar.*

*"Zijn begrip is gelijk aan het begrip van een 'normale' 5-jarige, maar het vermogen om zich uit te drukken ligt op het niveau van een 2-jarige" – 5 jaar.*

*"Hij gebruikt picto's, gebaren en enkele geluiden. Hij pakt mijn hand om me duidelijk te maken dat hij hulp nodig heeft. Hij had enig verlies van woorden. Hij gebruikte sommige woorden een tijd en was ze dan opeens kwijt. Sommige woorden kwamen weer terug, andere niet" – 6.5 jaar.*

*"Ze begrijpt veel meer dan ze kan uitdrukken" – 9.5 jaar.*

*"Hij maakt veel stemgeluiden en heeft het gebruik van pictogrammen goed onder de knie" – 10.5 jaar.*

*"Hij neemt je mee naar waar hij ook maar heen wil en wijst nu ook dingen aan. Hij krijgt meer en meer stemgeluid en is luider. Hij heeft uitbundige lichaamsbewegingen om 'ja' te zeggen en duwt weg om 'nee' te zeggen" – 11 jaar.*

*"Ze heeft erg weinig spraak, slechts een paar woorden (mama, papa etc.). Haar begrip is continu in ontwikkeling. Ze helpt met tafeldekken en helpt schoonmaken als het haar wordt gevraagd. Ze gebruikt enkele gebaren" – 13 jaar.*

### **Zitten en lopen (grove 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 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 losse 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 (*Unique*).

*"Hij kruipt en loopt met ondersteuning van een volwassene of een loopsteun (walker). Hij kruipt de trap op en glijdt naar beneden op zijn billen – 4 jaar.*

*"Hij kan lopen met ondersteuning. Hij kan zitten en draaien, maar kan niet kruipen doordat hij weinig kracht in zijn armen heeft" – 4.5 jaar.*

*"Ze maakt konijnenhopjes en is begonnen met lopen met hulp" – 4.5 jaar.*

*"Ze kan niet lopen. Ze beweegt zich voort op haar knieën met konijnenhopjes. Ze heeft een rolstoel en een looprek voor binnenshuis. Ze houdt ervan om te zwemmen. Hierbij draagt ze zwembandjes" – 10 jaar.*

"Hij heeft platvoeten en kromme tenen bij het lopen. Hij heeft inlegzolen in zijn schoenen. Hij rent met een rare tred en heeft een slechte coördinatie. Hij houdt van voetballen en schiet met zijn linkervoet. Hij kan fietsen op een driewieler. Hij kan niet springen. Hij houdt van zwemmen" – 11 jaar.

"Ze had flink moeite met de mobiliteit toen ze nog jonger was. Het is met de jaren verbeterd en ze kan nu goed lopen" – 12 jaar.

"Ze had hypotonie toen ze jong was maar ze is er goed overheen gegroeid" – 13 jaar.

### Oog-hand coördinatie, fijne motoriek en zelfstandigheid

De spierslape (hypotonie) is van invloed op de ontwikkeling van fijne motorische vaardigheden van kinderen met Phelan-McDermsyndroom. 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 zindelijkheidsstraining werkt, maar slechts enkelen zijn halverwege de kinderjaren volledig zindelijk. De *Unique* informatie laat zien dat zindelijkheidsstraining 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*).

"De pincetgreep lukt hem nog altijd niet" – 4 jaar.

"Hij draagt overdag en 's nachts luiers. Hij kan zich niet wassen of zelf zijn tanden poetsen, maar hij houdt er wel van om de tandborstel vast te pakken. Hij kan zich niet zelf aankleden, maar hij trekt wel zijn T-shirt naar beneden als het eenmaal over zijn hoofd is" – 4.5 jaar.

"Hij kan niet zelf eten, maar hij kan wel een beker naar zijn mond brengen en kleine beetjes drinken" – 9 jaar.

"Hij kan zelf eten met een lepel. Voor het drinken gebruikt hij een sportbeker. Hij kan zelf zijn schoenen en sokken uittrekken" – 11 jaar.

"Ze is schoon en droog overdag en gebruikt helemaal zelfstandig het toilet" – 13 jaar.

### Medische zaken

#### *Epilepsie*

Epilepsie komt net iets meer voor bij kinderen met Phelan-McDermsyndroom dan bij leeftijdsgenootjes. Over het algemeen is de epilepsie met medicatie goed onder controle te houden (Phelan 2008; *Unique*).



9 jaar

#### *Nieren en urinewegen*

Nierproblemen kunnen voorkomen. Bij ongeveer 30% van de *Unique* kinderen was dit het geval, met name vergrote nieren en/of frequente urineweginfecties. Soms is de afvoer van de urine naar de blaas onvoldoende vanwege een blokkade van de urineleiders. Ook een niet functio-

nerende nier en reflux van de nieren (wanneer urine terugstroomt van de blaas naar de nieren) kwam voor bij een kind uit de *Unique* groep. Bij een ander kind was een operatie nodig om de urineleider op de goede plek aan de blaas te plaatsen (*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. Soms is er sprake van een lui oog of van scheelzien. De behandeling daarvan is hetzelfde als bij alle kinderen. Een minderheid van de kinderen ziet niet in 3 dimensies (3D) of ziet geen diepte (Phelan 2008; *Unique*).

#### *Oren*

Diverse gehoorproblemen komen voor bij kinderen met Phelan-McDermidsyndroom, met name regelmatig terugkerende oorontstekingen, middenoorontstekingen en vocht achter het trommelvlies (met tijdelijk gehoorverlies als gevolg). Bij veel kinderen worden 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 gehoorprikkels: 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 (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 lichaamsslagader 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).

#### *Zweten*

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*).

*"Soms is het lastig te weten wanneer hij pijn heeft. Toen hij jonger was ging hij niet huilen als hij viel, overigens doet hij dat nu wel" – 6.5 jaar.*

#### *Tanden*

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*).

### 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



9 jaar

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 de helft 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*). Het *Unique* onderzoek toont dat drie kwart van de kinderen met het Phelan-McDermidsyndroom 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 kauwrubber (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 vrolijk. Haar gedrag is niet problematisch" – 3.5 jaar.*

*"Hij kan geweldig lachen en houd ervan een grap te vertellen. Als hij enthousiast is wappert hij met zijn armen" – 4 jaar.*

*"Hij heeft een geweldig gevoel voor humor en een aanstekelijke lach. Hij ziet het leven als een groot plezier en hij maakt het leven van anderen tot een genot. Hij heeft de neiging om te wiebelen, wat frustrerend kan zijn als we hem eten willen geven" – 4.5 jaar.*

*"Ze knarst met haar tanden. Er moest een tand getrokken worden als gevolg hiervan, omdat de tand was gespleten. Ze heeft wel emotionele aanvallen, maar is even vaak vrolijk. Haar grootste probleem op dit moment is het eten van niet eetbare objecten. Ze eet haar kleren wanneer ze zich verveelt of geen aandacht krijgt" – 4.5 jaar.*

*"Als hij overstuurt, kan ik hem kalmeren door hem dicht bij me te houden en te zingen" – 5 jaar.*

*"Ze is gevoelig voor geluid. Ze kan ongepast vriendelijk zijn en reageert niet altijd op sociale aansporingen" – 6 jaar.*

*"Wanneer alles volgens bepaalde routines gaat en hij door heeft wat er gaat gebeuren" – 6.5 jaar.*

*"Hij is constant in beweging" – 9 jaar.*

*"Ze is een erg vrolijke en tevreden kleine meid, maar raakt soms gefrustreerd en gaat dan slaan, aan haar trekken en stompen" – 9.5 jaar.*

*"Hij is een stille, verlegen jongen, maar kan luidruchtig zijn wanneer hij enthousiast wordt. Hij houdt van routine en kan angstig worden als er dingen veranderen. Verschillende omstandigheden en drukke plaatsen vindt hij lastig" – 11 jaar.*

*"Ze heeft geen serieuze 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 twee tot drie keer per nacht wakker" – 5 jaar.*

*"Hij komt een aantal keer uit bed voordat hij daadwerkelijk gaat slapen. Ook staat hij op in de nacht en doolt dan rond. We hebben daarom zijn slaapkamer deur op slot moeten doen" – 9 jaar.*

*"Hij gaat goed naar bed, maar heeft weinig slaap nodig" – 10.5 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*). 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 lymf-

oedeem (ophoping van vloeistof 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 een gebrek aan taal. 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 was epileptisch, had een afnemende mobiliteit en enkele van de gezichtskenmerken van het Phelan-McDermid syndroom (Flint 1995; Anderlid 2002; Manning 2004; Phelan 2008).

## Onderzoek naar 22q13

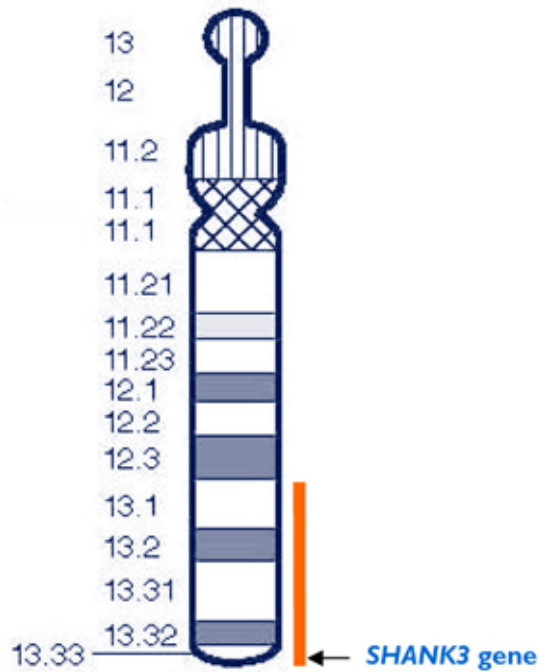
Chromosoom 22 vertegenwoordigt ongeveer anderhalf tot twee procent van het totale DNA. Men schat dat dit chromosoom 500 tot 800 genen bevat. Het Phelan-McDermidsyndroom is het gevolg van het ontbreken van een klein stukje van de lange arm van chromosoom 22 in de regio 22q13. De kenmerken van het Phelan-McDermidsyndroom 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 kin-



4 jaar

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



14 maanden

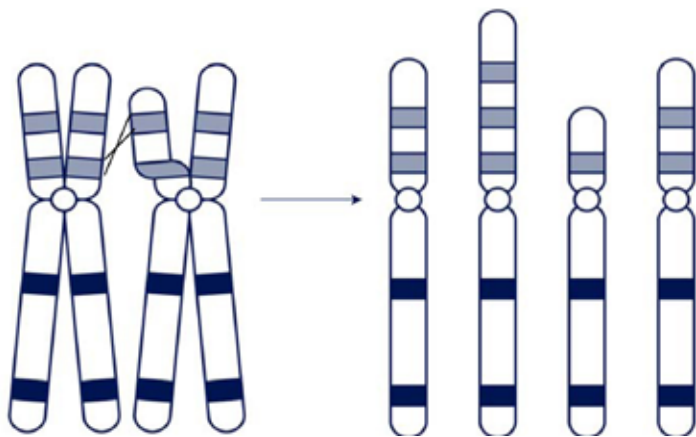


4,5 jaar



2 jaar

**Opgroeien met Phelan-McDermid syndrome**



*Eén manier waarop een deletie of een duplicatie kan optreden tijdens de vorming van eicellen of zaadcellen. Links twee chromosomen die samen een paar vormen, beiden splitsen bij het centromeer en zijn klaar om overeenkomstige delen uit te wisselen. Net boven het centromeer is een foutje opgetreden. Wanneer de chromosomenhelften zich van elkaar scheiden (rechter plaatje) voor de vorming van eicellen of zaadcellen zorgt dit foutje er voor dat er twee normale en twee abnormale chromosomen ontstaan, één met een deletie en één met een duplicatie.*

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.

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.

#### **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, 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.

Deze informatie is geen vervanging van persoonlijk medisch advies. Het is van belang dat families zich laten informeren door een ervaren kinderarts en klinisch geneticus over alle aspecten die samenhangen met de diagnose en de behandeling van hun kind.

Deze informatie is bij elkaar gebracht door *Unique* en is nagekeken door professor Jean-Pierre Fryns (Centrum voor Menselijke erfelijkheid in België), Courtney Sebold (Chromosoom 18 onderzoekscentrum in de VS) en professor Maj Hulten (University of Warwick in de UK).

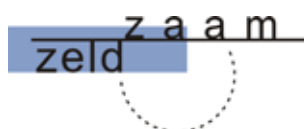
De Nederlandse vertaling is nagekeken door Eelco Dulfer en prof. dr C.M.A. van Ravenswaaij-Arts.

© *Unique* 2011

Voor ondersteuning, contact met andere families en verdere informatie:

Rare Chromosome Disorder Support Group  
PO Box 2189, Caterham,  
Surrey CR3 5GN, UK  
Tel/Fax: +44 (0) 1883 330766  
[info@rarechromo.org](mailto:info@rarechromo.org)  
[www.rarechromo.org](http://www.rarechromo.org)

Netwerk Zeldzaam – VG Netwerken  
Postbus Postbus 1223, 3500 BE Utrecht  
T 030 2363789  
E [m.vanleeuwen@vgnetwerken.nl](mailto:m.vanleeuwen@vgnetwerken.nl)  
[www.vgnetwerken.nl](http://www.vgnetwerken.nl)  
[www.zeldzame-syndromen.nl](http://www.zeldzame-syndromen.nl)

The logo for 'Unique' is written in a yellow, cursive, handwritten-style font.The logo for 'VGnetwerken' features a stylized red figure resembling a person or a bird, positioned above the text 'VGnetwerken' in a red, sans-serif font.The logo for 'Zeldzaam' consists of the word 'zeld' in a blue, sans-serif font, followed by 'zaam' in a black, sans-serif font. A horizontal line is drawn above 'zaam', and a dotted arc is positioned below 'zeld'.