

# Phelan-McDermid Syndroom

## Nieuwsbrief

### In dit nummer:

- Stand onderzoek UMCG:** 1  
Laatste kinderen starten met de neusspray. Onderzoek bij volwassenen van start.
- Psycholoog onderzoeker-stelt zich voor:** 2  
Doety de Vries
- Vraag en antwoord:** 2  
Erfelijkheid van het 22q13 deletie syndroom
- Uit de medische literatuur** 4  
Kiemcelmosaicisme van een 22q13 deletie

### In deze nieuwsbrief

Beste lezer,

Nu, hartje zomer, verschijnt opnieuw de Phelan-McDermid syndroom nieuwsbrief. Deze zal voortaan elke 2 a 3 maanden verschijnen, afhankelijk van het nieuws dat wij voor u hebben.

In deze nieuwsbrief stellen wij Doety de Vries aan u voor. Zij heeft de werkzaamheden van Elvera de Kievit overgenomen en gaat vol enthousiasme van start.

Uiteraard praten we u bij over de voortgang van het onderzoek. Het insuline-onderzoek wordt met belangstelling gevolgd, vanuit binnen- en buitenland. We zijn er trots op dat wij dit met zijn allen, onderzoekers en ouders, voor elkaar hebben gekregen. Naast het onderzoek bij kinderen zijn wij ook bezig met het opstarten van onderzoek bij volwassenen met het Phelan-McDermid syndroom.

Onlangs is duidelijk geworden dat er gezinnen zijn in Nederland waarbij twee kinderen het Phelan-McDermid syndroom hebben. Hoe dit kan zullen wij in 'Vraag en antwoord' bespreken. Bij 'Uit de medische literatuur' bespreken we wat hierover al eerder beschreven is.

Vriendelijke groeten namens de projectgroep.

### Stand Onderzoek UMCG

#### *Insuline neusspray*

Alle kinderen die meedoen aan het insulineonderzoek hebben een intakegesprek gehad in Groningen en de eerste individuele verslagen hiervan zijn de deur uit gegaan. Ook worden de laatste medische gegevens opgevraagd en voor enkele kinderen wordt nu nog een array onderzoek (= gedetailleerd chromosomenonderzoek) gedaan om de deletie van 22q13 beter in kaart te brengen. De komende twee maanden volgt de rest van de individuele verslagen.

Het insuline onderzoek zelf is eind februari officieel van start gegaan. 18 kinderen zijn inmiddels begonnen met de neusspray. De komende twee maanden zal ook de rest van de kinderen starten met de neusspray. Het aantal deelnemers is dan 25 en dat is de helft van de ongeveer 50 bekende kinderen in Nederland.

Binnenkort zullen alle kinderen minimaal twee ontwikkelingsonderzoeken gehad hebben. Dat betekent dat we de gegevens van de ontwikkeling en het gedrag kunnen gaan analyseren. Met het afmaken van de individuele verslagen en het analyseren van de medische gegevens is dus veel werk aan de winkel.

#### *Onderzoek bij volwassenen*

In eerdere nieuwsbrieven hebben wij aangekondigd om ook onderzoek te willen doen naar volwassenen met het Phelan-McDermid syndroom. Bij navraag bij de Nederlandse laboratoria blijkt dat er in ieder geval 25 volwassenen bekend zijn. Een aantal van deze families is ook al bij ons bekend.

De eerste stap is om te starten met een uitgebreide vragenlijst voor artsen en/of familieleden van deze volwassenen. Hiermee kunnen we in kaart brengen hoe het gaat met de gezondheid, ontwikkeling en het gedrag. Voor ouders van jonge kinderen kan dit belangrijke informatie zijn over de toekomstverwachting van hun kind. Op dit moment wordt de laatste hand gelegd aan de vragenlijst. Wij houden u op de hoogte.

### Contactgegevens:

**Afdeling Klinische Genetica,**

**UMC Groningen**

Postbus 30.001

9700 RB Groningen

**Telefoon:**

(050) 361 72 29

**E-mail:**

R.J.Zwanenburg@umcg.nl

## Psycholoog onderzoeker stelt zich voor



Mijn naam is Doety de Vries en vanaf juli 2013 ben ik de nieuwe onderzoeker voor het project 'Intranasaal insuline bij het Phelan-McDermid syndroom'. Ik ben 31 jaar oud en woon in Groningen.

In 2011 heb ik de masteropleiding Ontwikkelingspsychologie afgerond aan de Rijksuniversiteit Groningen. Van 2005 tot 2007 ben ik werkzaam geweest in het basisonderwijs, na het afronden van de PABO en opleiding tot Remedial Teacher (master Special Educational Needs).

Het afgelopen jaar heb ik meegedaan aan het onderzoek naar de Bayley-III ontwikkelingstest. Het is een test die ik graag afneem. Daarom vind ik het fijn dat ik, door mijn betrokkenheid bij het onderzoek naar de Bayley-III ontwikkelingstest, kan aansluiten bij dit project. Ook ben ik erg geïnteresseerd in het proces en de uitkomsten van het insuline onderzoek.

Ik zie er naar uit om de ouders en hun kinderen te ontmoeten en een goed vervolg te geven aan de tests die Elvera de Kievit bij de kinderen heeft afgenomen. Graag tot ziens.

## Vraag en antwoord

*'Hoe zit het met de erfelijkheid van het Phelan-McDermid syndroom?'*

*Wat betekent dit voor broers en/of*

Tegenwoordig wordt de diagnose 22q13 deletie bijna altijd gesteld met behulp van array onderzoek. Dit is een gedetailleerd chromosomenonderzoek waarbij men kijkt of al het erfelijk materiaal van de chromosomen wel in tweevoud aanwezig is. Als er een stuk erfelijk materiaal van chromosoom 22 ontbreekt (deletie) of als er een stuk extra aanwezig is (duplicatie) kunnen we met het array onderzoek ook zien hoe groot dit ontbrekende of extra gedeelte is. Dit wordt uitgedrukt in het aantal kb of Mb (zie de nieuwsbrief van mei en juni 2013).

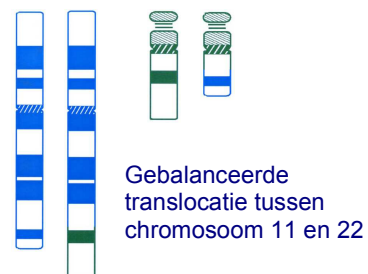
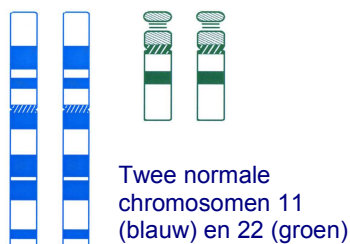
Als er een deletie of duplicatie is gezien bij het kind, dan kunnen de ouders onderzocht worden om te kijken of de deletie of duplicatie een erfelijke oorzaak heeft. Zelfs al hebben ouders zelf geen verschijnselen, ze kunnen toch een verandering hebben in hun chromosomen die een verhoogde kans geeft op de deletie bij een kind.

### **Gebalanceerde translocatie**

Een gebalanceerde translocatie van chromosoom 22 wil zeggen dat er bij één van de ouders een uitwisseling (translocatie) is geweest van één chromosoom 22 en een ander chromosoom, bijvoorbeeld chromosoom 11. Als bij deze translocatie geen erfelijk materiaal verloren is gegaan, noemen wij het een gebalanceerde translocatie. De hoeveelheid erfelijk materiaal is dan namelijk 'in balans'. Een voorbeeld ziet u in het figuur hieronder.

Als één van de ouders van een kind met een 22q13 deletie een gebalanceerde translocatie heeft, is al het erfelijk materiaal (inclusief 22q13) wel in tweevoud aanwezig. Een gebalanceerde translocatie zie je dus niet met array, want daarbij wordt alleen gekeken of een stuk erfelijk materiaal ontbreekt of extra aanwezig is.

Om een gebalanceerde translocatie op te sporen wordt daarom de FISH techniek gebruikt. Bij ouders van een kind met een 22q13 deletie, wordt dan het 22q13 gedeelte aangekleurd met een fluorescente stof. Vervolgens wordt onder de microscoop gekeken of deze fluorescente stof twee keer te zien is én op de juiste plek, dus onderaan op beide chromosomen 22. Als één van de ouders een gebalanceerde translocatie heeft, dan zie je de fluorescente stof wel twee keer, maar één keer op een ander chromosoom.



**Vervolg: Vraag en antwoord****Het ontstaan van een ongebalanceerde translocatie**

Bij het vormen van de geslachtscellen (eicel of zaadcel) wordt het erfelijk materiaal opgesplitst. Dus in elke geslachtscel komt één van beide chromosomen 11 en één van beide chromosomen 22. Na het samengaan van de geslachtscel met de geslachtscel van de andere ouder, zijn er bij het kind vier mogelijkheden, zie het figuur hiernaast. Als daarbij een duplicatie en/of deletie ontstaan noemen we dit een ongebalanceerde translocatie. In het voorbeeld: als de afwijkende 22 samen met de normale 11 wordt doorgegeven, dan heeft het kind een deletie 22q13 met een kleine duplicatie 11.

**Mosaïcisme**

Soms vinden we bij een gezonde ouder van een kind met een 22q13 deletie geen gebalanceerde translocatie, maar een mozaïek deletie 22q13 (mosaïcisme). Dat wil zeggen dat de deletie aanwezig is in slechts een deel van de lichaamscellen. De verschijnselen zijn dan minder opvallend of zelfs afwezig.

Als de deletie alleen aanwezig is in een deel van de geslachtscellen heet dit een kiemcelmosaïcisme. De oorzaak hiervan is dat er een nieuwe deletie is ontstaan in een kiemcel, dit is een voorloper geslachtscel. De geslachtscellen die uit deze kiemcel zijn gevormd bevatten dan de 22q13 deletie, terwijl de andere cellen geen deletie hebben. Wij weten niet goed hoe vaak een kiemcelmosaïcisme voorkomt bij ouders van een kind met een 22q13 deletie. We kunnen immers niet alle ei- en zaadcellen controleren op de deletie.

**Kans op herhaling bij een volgend kind**

De kans op een 22q13 deletie bij een volgend kind hangt af van het onderzoek bij ouders. Als één van de ouders een gebalanceerde translocatie heeft van 22q13, dan is de kans op een kind met een 22q13 deletie verhoogd. De hoogte van die kans hangt af van de exacte translocatie. Een klinisch geneticus kan hierover een inschatting maken. Vaak is er ook een verhoogde kans op miskramen. De herhalingskans bij een mosaïcisme of kiemcelmosaïcisme is helaas niet te schatten, maar deze is wel verhoogd.

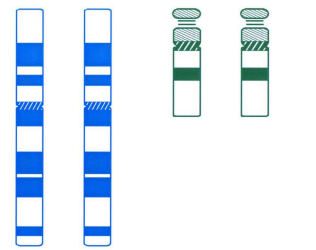
Als we bij ouders geen bijzonderheden vinden van de chromosomen na de geboorte van één kind met Phelan-McDermid syndroom in een gezin, gaan we er van uit dat de deletie bij het kind nieuw (de novo) ontstaan is. We hebben dan immers geen translocatie of mosaïcisme aan kunnen tonen bij de ouders. De kans op herhaling is dan kleiner 1 op 100 (<1%), maar nooit 0. We kunnen immers nooit een kiemcelmosaïcisme uitsluiten. Omdat de kans op herhaling bij een volgend kind niet 0 is, bieden wij ouders van een kind met een 22q13 deletie daarom altijd een vlokentest of vruchtwaterpunctie aan als zij opnieuw in verwachting zijn.

**Gevolgen voor broers of zussen**

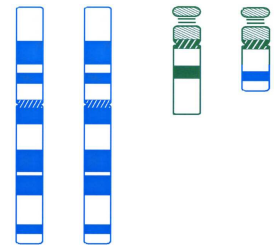
Als broers of zussen van een kind met een 22q13 deletie zelf geen verschijnselen hebben, dan hebben zij ook geen 22q13 deletie. Als de eicel of zaadcel waaruit zij ontstaan zijn namelijk een 22q13 deletie had, dan zouden zij dit in alle cellen van het lichaam hebben en dus ook de verschijnselen van het syndroom. Een mozaïek 22q13 deletie is daarom ook niet mogelijk bij broers of zussen.

Als één van de ouders een gebalanceerde translocatie heeft van 22q13 dan hebben gezonde kinderen van hen een kans van ongeveer 1 op 2 (50%) om ook de gebalanceerde translocatie te dragen. Voor hun eigen gezondheid is dit dan geen probleem, maar zij hebben wel weer een verhoogde kans om zelf een kind met een 22q13 deletie te krijgen. Broers of zussen kunnen zich daarom laten onderzoeken op de gebalanceerde translocatie wanneer zij zelf een kinderwens hebben.

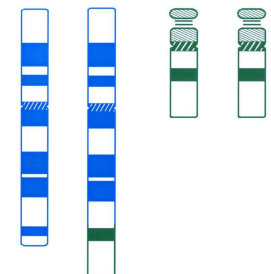
Als broers of zussen zelf geen verschijnselen hebben en hun ouders hebben geen gebalanceerde translocatie, dan is onderzoek bij hen dus ook niet zinvol.



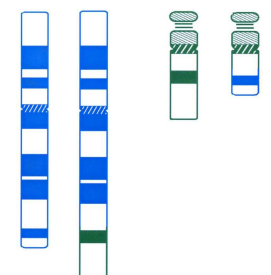
Normaal



Stukje van 11 extra (11q duplicatie), en stukje van 22 te kort (22q deletie)



Stukje van 22 extra (22q duplicatie), en stukje van 11 te kort (11q deletie)



Gebalanceerde translocatie

## Uit de medische literatuur

*Kiemcelmosaicisme van een 22q13 deletie*

### Kiemcelmosaicisme van een 22q13 deletie

Zoals eerder beschreven is kiemcelmosaicisme een mogelijk oorzaak voor herhaling van een kind met een 22q13 deletie binnen een gezin, zonder dat één van de ouders drager is van een gebalanceerde translocatie. Over kiemcelmosaicisme bij een 22q13 deletie is nog nauwelijks iets bekend, waarschijnlijk omdat het niet mogelijk is om dit bij ouders goed te onderzoeken. Wij gingen na wat hierover al eerder in de literatuur beschreven is.

*Mosaïcisme 22q13 deletie in een deel van de zaadcellen*

In één studie (Stipoljev et al 2005) is een kiemcelmosaicisme van een 22q13 deletie beschreven. Deze studie was gericht op chromosomenonderzoek bij mannen met vruchtbaarheidsproblemen. Ze hebben daarbij een biopt genomen van de zaadbal en de chromosomen van de zaadcellen bekeken onder een microscoop (ouderwets karyotypering). Bij één man werd (waarschijnlijk per toeval) een deletie van 22q13 gevonden in 8% van de bekeken cellen uit het biopt. In dit artikel staat verder niet beschreven of er ook in andere weefsels is gekeken.

*NB. Het biopt was nodig omdat deze mannen te weinig zaad hadden. Normaal gaat zaadonderzoek gewoon in sperma verkregen via zaadlozing.*

*Twee broers met een 22q13 deletie.*

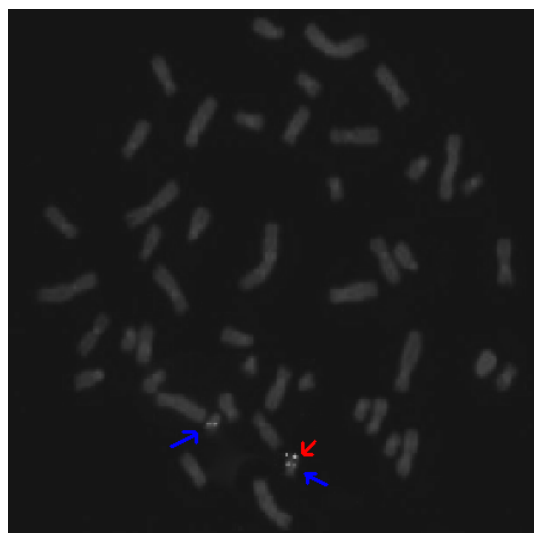
In hetzelfde jaar verscheen een publicatie over twee broers met een 22q13 deletie (Tabolacci et al. 2005). Bij beiden werd met FISH een 22q13 deletie aangetoond. Vervolgens werd dit ook in de bloedcellen van beide ouders onderzocht. De deletie werd bij ouders niet terug gevonden. Wel heeft men kunnen vaststellen met behulp van merkers dat het chromosoom met de 22q13 deletie van de moeder afkomstig is. Ook in dit artikel staat niet beschreven of er ook in andere weefsels is gekeken.

*Nog twee broers met een 22q13 deletie*

Pas jaren later is opnieuw een publicatie verschenen over twee broers met een 22q13 deletie (Verhoeven et al. 2012). Dit keer werd de deletie vastgesteld met behulp van array. Bij de ouders is vervolgens gekeken in bloedcellen en cellen uit het wangslimvlies. De deletie werd ook bij hen niet terug gevonden.

Hieruit kunnen we concluderen dat er nog steeds weinig bekend is over kiemcelmosaicisme bij het Phelan-McDermid syndroom. In al die jaren is het nog maar weinig beschreven.

Bij de Nederlandse families wordt momenteel gekeken of een kiemcelmosaicisme kan worden bevestigd in andere weefsels dan bloed. Op de vraag hoe vaak een kiemcelmosaicisme voor een 22q13 deletie voorkomt bij gezonde mensen, zullen we waarschijnlijk nooit een exact antwoord krijgen. Dat het vaker voorkomt is inmiddels wel duidelijk.



### Afbeelding van een FISH onderzoek uit het artikel van Tabolacci et al 2005:

Bij de blauwe pijlen ziet u de markering van chromosoom 22.

Bij de rode pijl ziet u de markering van het 22q13 gedeelte.

Op het linker chromosoom 22 wordt geen 22q13 gedeelte gezien, er is dus sprake van een deletie van 22q13 op dit chromosoom.