

Phelan-McDermid Syndroom

Nieuwsbrief

In dit nummer:

Stand onderzoek UMCG:	1
- Eind insulinstudie nadert	
- Lopende onderzoeksprojecten	
- Nieuwe plannen	
Activiteiten voor families	3
Bronnen	
Uit de medische literatuur:	4
<i>Coe et al. 2014</i>	
<i>Leblond et al. 2014</i>	

In deze nieuwsbrief

Beste lezer,

U bent één van de ongeveer 70 ontvangers van de Phelan-McDermid Syndroom Nieuwsbrief van de afdeling Klinische Genetica van het UMC Groningen. Tussen de eerste editie van juni 2012 en deze zeventiende editie van april 2015 is het aantal kinderen en volwassenen met een 22q13.3 deletie, dat bij ons bekend is, flink toegenomen. Zo ook het aantal ouders, artsen en verzorgers dat contact met ons heeft gezocht.

Voor de nieuwe lezers: het doel van deze nieuwsbrief is om ouders en/of verzorgers van kinderen en volwassenen met het Phelan-McDermid syndroom op de hoogte te houden. De nieuwsbrief gaat over de vorderingen van ons eigen onderzoek, over onderzoek in andere landen en resultaten uit de medische literatuur.

Wij hebben goed nieuws! Renée Zwanenburg, arts-onderzoeker van het Phelan-McDermid syndroom en klinisch geneticus in opleiding, heeft een persoonlijke onderzoeksbeurs toegekend gekregen. Dit betekent dat zij per eind april een jaar lang fulltime onderzoek kan doen naar het Phelan-McDermid syndroom.

In deze nieuwsbrief leest u bij Stand Onderzoek UMCG over de al lopende projecten, zoals het naderende einde van de insulinstudie, over de vorderingen van het onderzoek naar ontwikkeling en gedrag bij kinderen en alvast een korte terugkoppeling uit de vragenlijst over volwassenen met P-MS. Ook bespreken we de andere plannen voor het komende jaar.

Bij vragen of opmerkingen kunt u altijd contact opnemen met Renée Zwanenburg: r.j.zwanenburg@umcg.nl

Vriendelijke groeten namens de projectgroep.

Stand Onderzoek UMCG

Insuline neusspray

Op dit moment hebben 21 van de 25 kinderen het onderzoek met de insulinenesspray afgerond.

'Wanneer komt de uitslag van het insulineonderzoek?'

Half juni zijn de laatste deelnemers klaar. Nadat alle gegevens van de ontwikkeling- en gedragstesten in de database zijn vastgelegd kunnen wij de blinding opheffen. Dan wordt bekend wanneer elk kind de insuline neusspray heeft gehad. Het zal tijd kosten om de resultaten te berekenen en conclusies te trekken. We hopen dat de neusspray een positief effect heeft op de ontwikkeling en/of het gedrag van de kinderen.

Renée Zwanenburg zal de komende maanden contact opnemen met ouders van de deelnemers om na te gaan hoe het onderzoek verlopen is en hoe ouders het ervaren hebben. Ook zal zij kijken hoeveel neussprayflesjes zijn gebruikt. Dit is erg belangrijk voor een betrouwbare uitspraak over de werking van de insuline neusspray.

De Phelan-McDermid syndroom projectgroep zal in samenspraak met de oudercontactgroep een bijeenkomst proberen te plannen in het najaar van 2015. Het doel van deze bijeenkomst is om de resultaten van de insulinstudie te bespreken. Ook wordt er tijd ingepland voor andere vragen. Ouders die niet hebben meegedaan met de insulinstudie zijn ook van harte welkom.

Zie volgende pagina voor het vervolg

Contactgegevens:

**Afdeling Klinische Genetica,
UMC Groningen**

Postbus 30.001
9700 RB Groningen

Telefoon:
(050) 361 72 29

E-mail:
R.J.Zwanenburg@umcg.nl

Vervolg Stand onderzoek UMCG

'Is de insuline neusspray beschikbaar?'



In afwachting van de resultaten van het onderzoek is het mogelijk om de insulinenesspray aan te vragen, mits de eigen huis-, kinder- of VG-arts hier geen bezwaar tegen heeft. De insuline neusspray is beschikbaar, omdat het voldoende veilig lijkt uit eerdere studies en uit onze eigen ervaring. Het is wel belangrijk om er bij stil te staan dat de werking nog steeds niet bewezen is. Ook is nog niets bekend over eventuele effecten op langere termijn.

Ouders die toch graag de insuline neusspray willen krijgen voor hun kind kunnen een recept aanvragen en dat indienen bij hun eigen apotheek. Deze kan de neusspray bestellen bij de ziekenhuisapotheek van het UMCG, die een grotere voorraadbereiding heeft gemaakt. De kosten zijn hiermee lager geworden (ongeveer 25 euro per flesje, exclusief verzendkosten) en de houdbaarheid van de flesjes is nu ook langer.

Helaas konden de verzekeraars nog niet overtuigd worden om het middel te vergoeden. Hiervoor wachten zij de resultaten van de studie af. Dit betekent dat de ouders de neusspray voorlopig zelf moeten betalen.

Als blijkt dat de neusspray een positief effect heeft, dan zal de neusspray gebruiksvriendelijker gemaakt moeten worden. Hopelijk verbeteren dan de lokale bijwerkingen die we kennen, namelijk irritatie van het neusslijmvlies en de kans op bloedneuzen. Hopelijk zullen de verzekeraars het middel in de toekomst dan ook gaan vergoeden. Als er straks géén bewijs is dat de neusspray een positief effect heeft, dan zal de insuline neusspray niet meer beschikbaar zijn.

Ontwikkeling en gedrag

Vijfendertig kinderen hebben een ontwikkeling en gedragsonderzoek gekregen. Bij het ontwikkelingsonderzoek hebben we gekeken naar het ontwikkelingsniveau, de groei in ontwikkeling en de verschillen tussen kinderen. De gegevens van het ontwikkelingsonderzoek zijn uitgewerkt in een artikel, dat wij aanbieden aan een internationaal medisch tijdschrift. Andere deskundigen zullen vervolgens met ons meedenken over de bevindingen en wat dit betekent. U hoort zo snel mogelijk van deze resultaten.

Bij het gedragsonderzoek kijken we naar de gedragskenmerken van P-MS. Veel kinderen hebben trekjes van autisme, maar vaak is er geen typisch autisme. Mogelijk is de verstandelijke beperking de oorzaak van de autisme-achtige trekjes. Ook kijken we naar de emotionele en sociale ontwikkeling, de belemmeringen in het dagelijkse leven en het leren van vaardigheden. Hopelijk geeft dit meer inzicht in de beste benadering en begeleiding. Ook deze gegevens worden uitgewerkt in een artikel en aangeboden aan een medisch tijdschrift.

Onderzoek bij volwassenen

Allereerst hartelijk dank aan de families die hebben meegewerkt aan het invullen van de vragenlijst. Wij beseffen goed dat dit veel emoties los kan maken. Toch zijn deze gegevens erg waardevol. Wij bespreken de eerste bevindingen van de vragenlijst.

Op basis van de eerste 15 vragenlijsten zien wij dat er ongeveer evenveel mannen als vrouwen bekend zijn met het Phelan-McDermid syndroom. De leeftijd varieert van 21 tot 59 jaar. Bij twee personen is de diagnose lang geleden gesteld. Dit komt omdat zij een ringchromosoom 22 hebben. Dit kon men vroeger onder de microscoop al zien. De betekenis was toen nog niet goed bekend. De meeste diagnoses zijn dus pas in de afgelopen 5 jaar gesteld. Dit komt omdat met nieuwe technieken (array) ook kleinere deleties opgespoord worden. De deletie zelf varieert van zeer klein (ongeveer 65 kb = 65.000 baseparen, de DNA bouwstenen) tot redelijk groot (6,5 Mb = 6.500.000 baseparen).

Alle volwassenen zijn zelfstandig gaan lopen. De leeftijd waarop varieert van ongeveer 1 jaar tot ongeveer 4 jaar. Alle volwassenen hebben een verstandelijke handicap en trekken van autisme zoals dwangmatig gedrag en/of beperkt maken van contact. Dertien volwassenen hebben stemmingswisselingen, bij de één ernstiger dan bij de ander. Het intreden van de puberteit lijkt een rol te spelen, maar ook ziekte of verandering in de omgeving lijken invloed te hebben.

Zie volgende pagina voor het vervolg

*Eerste bevindingen
van de vragenlijst
voor volwassenen
met P-MS*

Vervolg Stand onderzoek UMCG

Elf volwassenen zijn zindelijk geworden. Als het minder goed met hen gaat kan deze vaardigheid wel (tijdelijk) verloren gaan.

Vijf volwassenen worden behandeld voor epilepsie. We weten nog niet of dit altijd onderdeel is van het syndroom of dat andere factoren een rol spelen. De beginleeftijd van de epilepsie varieert van ongeveer 3 tot 13 jaar. Twee volwassenen lijken last te hebben van lymfoedeem (vasthouden van vocht in de ledematen). We zullen nog nagaan of dit te maken heeft met de grootte van de deletie. Niet alle volwassenen hebben een hart en/of nierecho gehad, maar voor zover bekend komen er geen hartafwijkingen voor. Twee volwassenen hadden op de nierecho een afwijking van het weefsel, maar voor zover bekend geen afwijking van de vorm.

Het onderzoek bij volwassenen willen wij verder uitbreiden. Daarbij werken wij samen met andere onderzoekers in Nederland en België. Het doel is om hiermee kennis op te doen en ervaringen uit te wisselen.

Andere plannen

Eerder gaven wij aan dat er in de afgelopen jaren steeds meer ouders en kinderen bij ons op de polikliniek zijn langsgelopen met vragen om meer informatie. Hierdoor leren wij steeds meer over de kinderen en volwassenen zelf. Met deze gegevens willen wij verder om ook andere vragen te beantwoorden, namelijk over het voorkomen van:

- Uiterlijke kenmerken (dysmorfieën)
- De bijdrage van andere aanlegfactoren in de 22q13 deletie aan het beeld van P-MS, naast het *SHANK3*-gen
- Epilepsie, wat is er wel en niet te zien op een EEG (hersenscan)
- Hersenafwijkingen, wat is er wel en niet te zien op een MRI (hersenscan)
- Nierafwijkingen
- (Lymf)oedeem
- Stemningsproblemen

Dit zijn veel vragen die niet gemakkelijk te beantwoorden zijn. Hiervoor werken we dan ook samen met onderzoekers uit verschillende disciplines en met verschillende expertises.

Vragen om op te lossen



MRI-scan

Activiteiten

Mei 2015

Op de website van de Phelan-McDermid syndrome Foundation staat een overzicht van activiteiten en bijeenkomsten op het gebied van P-MS, zowel in Amerika als in Europa. Het is mooi om te zien dat ook in andere Europese landen meer en meer bewustwording is van deze aandoening. Diverse onderzoeksgroepen in Frankrijk, Duitsland en Spanje houden zich bezig met de genetische en praktische vragen. Ook worden er regelmatig familiebijeenkomsten gehouden. Mocht u interesse hebben dan geeft deze website een overzicht: www.22q13.org

www.22q13.org

Najaar 2015

In het najaar zullen wij een bijeenkomst organiseren voor ouders en andere geïnteresseerden in het Nederlandse onderzoek. Details worden nog uitgewerkt en volgen nog.

Onderzoeksdag

Veel ouders van volwassenen en kinderen met P-MS hebben contact via Facebook. Regelmatig worden door ouders zelf familiebijeenkomsten georganiseerd. Zie voor meer informatie: Facebook pagina: 22q13 Delete

*Facebook:
22q13 Delete*

Uit de medische literatuur

Hoe vaak komen een 22q13 deletie of fouten in SHANK3 voor?

Artikelen

Refining analyses of copy number variation identifies specific genes associated with developmental delay

Coe BP,, Eichler EE. *Nat Genet.* 2014 October ; 46(10): 1063–1071

Link: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25217958>

Meta-analysis of SHANK Mutations in Autism Spectrum Disorders: A Gradient of Severity in Cognitive Impairments

Leblond CS,, Bourgeron T. *Plos Genet.* 2014 Sep 4;10(9):e1004580.

Link: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25188300>

Zoals u weet wordt het Phelan-McDermid syndroom veroorzaakt door het ontbreken van een stukje erfelijk materiaal aan het uiteinde van chromosoom 22: een 22q13.3 deletie. Bij vrijwel alle kinderen mist daarbij de erfelijke aanleg voor SHANK3 (*SHANK3*-gen). Ook kinderen met een fout in de aanleg van SHANK3 hebben kenmerken van P-MS, namelijk een ontwikkelingsachterstand en/of kenmerken van autisme. Daarom wordt gedacht dat het SHANK3 gen een belangrijke bijdrage geeft aan de verstandelijke handicap en de kenmerken van autisme.

Bij 0.15% van personen met een ontwikkelingsachterstand of een verstandelijke handicap wordt een 22q13 deletie gevonden

Hoe vaak wordt een 22q13 deletie gevonden bij personen met een ontwikkelingsachterstand of verstandelijke handicap?

Eén artikel beschrijft de resultaten van verschillende onderzoeken, waar bij in totaal 29.085 personen met een ontwikkelingsachterstand een gedetailleerd chromosomenonderzoek is gedaan (Coe *et al* 2014). Bij 43 personen was een 22q13 deletie vastgesteld. Dit zou neerkomen op 0.15% (1.5 op 1000).

Deze kans op het vinden van een 22q13 deletie hangt wel af van de samenstelling van de groep. Als personen worden geselecteerd met een matig tot ernstige ontwikkelingsachterstand, autisme-achtige kenmerken en een normale lichaamslengte, dan wordt ongetwijfeld veel vaker een 22q13 deletie gevonden.

Ook interessant: bij 11 personen werd juist een duplicatie (verdubbeling) van 22q13 gevonden.

Bij 2.1% van de personen met autisme en een verstandelijke beperking wordt een fout gevonden in het SHANK3-gen

Hoe vaak wordt een deletie of fout van SHANK3 gevonden bij personen met autisme?

Een onderzoeksgroep uit Frankrijk deed een grote literatuurstudie (meta-analyse). Daarvoor hebben zij de uitkomsten van verschillende studies uit de literatuur samen genomen.

Van de patiënten met een autisme-spectrum stoornis, had ongeveer 0.18% (1.8 op 1000) een 22q13 deletie, waaronder het *SHANK3*-gen. Bij 0.7% (7 op 1000) werd een fout in het *SHANK3*-gen gerapporteerd.

Ook hebben zij gekeken naar patiënten met een autisme-spectrum stoornis en een matige tot ernstige verstandelijke beperking (IQ van 70 of kleiner). Van hen had ongeveer 0.7% (7 op 1000) een deletie en 1.5% (15 op 1000) een fout in het *SHANK3*-gen.

De kans op het vinden van een 22q13 deletie of een fout in het *SHANK3*-gen, hangt dus af van in welke groep personen dit wordt onderzocht.

Deze studies laten zien dat als een gedetailleerd chromosomenonderzoek geen deletie van chromosoom 22q13 laat zien, het heel belangrijk is om bij deze groep het *SHANK3*-gen zelf nauwkeurig na te kijken op foutjes.