

# Phelan-McDermid Syndroom

## Nieuwsbrief

### In deze nieuwsbrief

#### In dit nummer:

- Stand onderzoek UMCG:** 1  
 Patiënten zijn uitgenodigd op de polikliniek en onderzoek bij volwassenen met het Phelan-McDermid syndroom.
- Apotheker stelt zich voor:** 2  
 Jan Dillingh
- Vraag en antwoord:** 2  
 Wat zijn de uitkomsten van de gedragsvragenlijsten?
- Uit de medische literatuur** 3  
*F. Jafri et al.*  
*ISRN Pediatr. 2011*

Beste lezer,

In afwachting van de uitspraak van de ethische commissie zijn de meeste kinderen uitgenodigd in november voor een bezoek aan de gezamenlijke polikliniek van de klinische genetica en kindergeneeskunde. Dit bezoek geeft ons waardevolle informatie over het Phelan-McDermid syndroom bij kinderen. Hierover leest u meer bij 'Stand van het onderzoek'.

De ziekenhuisapotheek speelt een grote rol bij het ontwikkelen van de insuline neusspray. Jan Dillingh, de apotheker die betrokken is bij ons onderzoek, zal zich in deze nieuwsbrief aan u voorstellen.

Eerder hebben wij een samenvatting gegeven van de uitkomsten van het eerste ontwikkelingsonderzoek bij kinderen met het Phelan-McDermid syndroom. Op verzoek beschrijven wij nu ook het gedrag van de kinderen uit de onderzoeksgroep. Hierover leest u meer bij 'Vraag en antwoord'.

In 'Uit de medische literatuur' beschrijven wij een artikel van een bijzondere familie met veranderingen van chromosoom 22q13.3.

Vriendelijke groeten namens de projectgroep.

### Stand Onderzoek UMCG

Half oktober is het insulineonderzoek besproken door de ethische commissie van het UMC Groningen. Wij zijn nu in afwachting van het antwoord. Wel heeft er al een gedeeltelijke toetsing plaats gevonden door de landelijke centrale commissie mensgebonden onderzoek (CCMO). Deze toetsing is vooral gericht op de veiligheid van het te bestuderen medicijn. De CCMO is akkoord.

Intussen hadden wij aangekondigd dat we de kinderen zouden uitnodigen in november voor een bezoek aan de polikliniek klinische genetica in het UMC Groningen. Op maandag 5, maandag 12 en dinsdag 13 november zullen wij de kinderen en hun ouders spreken. Voor veel van de ouders en kinderen is dit een lange reis. Helaas hebben we hiervoor geen alternatieven kunnen vinden en we waarderen het dat deze ouders naar Groningen komen. We zullen zorgen dat er voor hen wat te drinken en iets lekkers klaar staat bij ontvangst op de polikliniek.

Voorafgaand aan het bezoek is een algemene vragenlijst opgestuurd over de gezondheid van de kinderen. Tijdens het gesprek kunnen wij op deze informatie ingaan en vragen van ouders zo goed mogelijk beantwoorden.

Tijdens dit bezoek zal de klinisch geneticus de uiterlijke kenmerken, verschijnselen en eventuele gezondheidsproblemen van Nederlandse kinderen met het Phelan-McDermid syndroom goed in kaart brengen. Door deze informatie op een rij te zetten hopen we een nog beter beeld te krijgen van de kenmerken van kinderen met het Phelan-McDermid syndroom, welke (gezondheids) problemen zij kunnen krijgen, hoe dit het best behandeld kan worden en welke oplossingen ouders hiervoor hebben gevonden. Deze informatie zullen wij uiteraard ook met alle ouders delen.

Daarnaast zal er door de kinderarts een gezondheidscheck gedaan worden. In de vorige nieuwsbrief heeft hij zich aan u voorgesteld. Deze gezondheidscheck is alvast in aanloop voor het insuline onderzoek, maar betekent nog niet dat ouders al toestemming geven voor het insuline onderzoek.

*(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**

In de komende maanden willen wij ons ook verdiepen in volwassenen met het Phelan-McDermid syndroom. De vragen die we ons stellen zijn: hoe gaat het met volwassenen met het Phelan-McDermid syndroom? Hoe is hun ontwikkeling, wat kunnen zij wel en niet, en hoe is het met het gedrag? Zijn er (gezondheids)problemen die bij hen veel voorkomen die (nog) niet bij kinderen voorkomen? Zijn er verschijnselen die wel bij kinderen voorkomen maar later verdwijnen? Om deze vragen te beantwoorden willen we gegevens verzamelen van volwassenen met het Phelan-McDermid syndroom.

**Apotheker ziekenhuisapothek stelt zich voor**

Mijn naam is Jan Dillingh en ik ben sinds 2004 in dienst van het UMCG als Apotheker Bereidingen. In de prachtige stad Groningen woon ik met veel plezier samen met mijn partner en twee zoons van 4 en 7 jaar. Tijdens mijn opleiding tot apotheker was ik vooral geïnteresseerd in het ontwerpen van de samenstelling van geneesmiddelen en hun productie.

Wat weinig mensen weten is dat veel geneesmiddelen nog geproduceerd worden binnen de muren van de Ziekenhuisapothek. Daarvoor hebben we de beschikking over een complex van farmaceutische productieruimten. Er werken ongeveer 50 medewerkers bij de afdeling Geneesmiddelenbereiding. Veel van de geneesmiddelen die wij produceren zijn bedoeld voor toepassing bij kinderen, omdat veel geneesmiddelen alleen verkrijgbaar zijn in een vorm bedoeld voor volwassenen. Een goed voorbeeld daarvan zijn onze zetpilltjes paracetamol 30mg voor de allerkleinsten. Naast de productie van geneesmiddelen zijn we voortdurend bezig met de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Het ontwikkelen van deze nieuwe producten vormt een belangrijk deel van mijn werk. Dat kan op verzoek van een specialist die een hele specifieke wens heeft voor zijn patiënt, maar dat kan ook naar aanleiding van een onderzoek zoals het Phelan-McDermid onderzoek.

Wat dit onderzoek voor mij bijzonder maakt was dat hier een neusspray gemaakt moest worden met een eiwit, insuline. Ook voor ons een productontwikkeling die niet dagelijks van ons wordt gevraagd. Nog bijzonderder vond ik dat de insuline via de neus de hersenen weet te bereiken. Het ontwerpen van de insuline-neusspray bleek na uitgebreide studie uiteindelijk mee te vallen. Om een placebo neusspray te ontwerpen die precies hetzelfde is als de insuline-neusspray maar dan zonder insuline, dat viel nog niet mee. Uiteindelijk zijn we in beide doelen uitstekend geslaagd.

Hoewel mijn werk een flink Willy Wortel gehalte heeft, ziet dat er niet altijd even dynamisch uit. Meer dan de helft van mijn werkdag zit ik achter mijn computer, in detail op te schrijven wat we willen doen of wat we daarnet gedaan hebben. Dit hangt samen met de strenge regelgeving waaraan voldaan moet worden voor het uitvoeren van geneesmiddelonderzoek bij mensen. Deze regelgeving is zeer nuttig want gericht op het voorkomen van risico's voor de proefpersonen maar ook gericht op een zo groot mogelijke kans op een geslaagd onderzoek. Er is ook een nadeel: het zorgvuldig voldoen aan de vele regelgeving kost veel tijd. Al met al is deze ontwikkeling een prachtige uitdaging. Ik twijfel er dan ook niet aan dat het Phelan-McDermid onderzoek succesvol zal zijn.

*Wat zijn de uitkomsten van de gedragsvragenlijsten?*

**Vraag en antwoord**

Rondom het eerste ontwikkelingsonderzoek hebben ouders van kinderen met het Phelan-McDermid syndroom een aantal vragenlijsten ingevuld over het gedrag van hun kind. Gebaseerd op deze gedragsvragenlijsten beschrijven wij het gedrag van de kinderen uit de onderzoeksgroep. Deze beschrijving is gebaseerd op de gemiddelde scores van de vragenlijsten. Omdat het om gemiddelden gaat, kan het zijn dat uw kind zich anders gedraagt dan hieronder omschreven wordt. Toch hopen we dat we op deze manier alvast een beeld kunnen geven van het gedrag van kinderen met het Phelan-McDermid syndroom.

*(Zie volgende pagina voor het vervolg)*

**Vervolg: Vraag en antwoord**

Niet bij alle kinderen zijn alle vragenlijsten afgenomen. Sommige kinderen waren te jong of te oud voor bepaalde vragenlijsten.

De meeste kinderen met het Phelan-McDermid syndroom zijn vrolijke, lieve en sociale kinderen. Wel kan de stemming van sommige kinderen plotseling veranderen of omslaan. Veel kinderen hebben moeite om langere tijd de aandacht ergens bij te houden en zich te concentreren op bijvoorbeeld spelletjes. Ook op de beurt wachten kan moeilijk zijn. Bijna alle kinderen reageren minder op pijn. Ze hebben een hoge pijndrempel en huilen bijvoorbeeld niet wanneer zij vallen of zich stoten. Veel kinderen kauwen op dingen die niet eetbaar zijn.

Vrijwel alle kinderen hebben problemen met de spraak en taal. De meeste ouders geven aan dat het taalbegrip beter is ontwikkeld dan de taalexpressie; de kinderen begrijpen meer dan dat ze zelf kunnen uitdrukken. Dit kwam ook uit het eerste ontwikkelingsonderzoek. De meeste kinderen maken op verschillende manieren contact met hun ouders en andere vertrouwde personen door middel van lichaamstaal. Er zijn enkele kinderen die wel spreken in zinnen.

Ouders geven aan dat de kinderen zichtbaar genieten van gezamenlijke activiteiten, bijvoorbeeld voorgelezen worden of samen zingen. Ook zijn ze graag in de nabijheid van groepsgenoten. Ze spelen vaak naast de ander terwijl ze dan bezig zijn met hun eigen activiteit.

**Uit de medische literatuur****22q13.32 deletion and duplication and inversion in the same family: a rare occurrence**

*ISRN Pediatr. 2011; 2011:829825. Epub 2011 Jun 21.*

*Jafri F., Fink J., Higgins R.R., Tervo R.*

**Link:** <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22389789>

**22q13.32 deletie en duplicatie en inversie in dezelfde familie: een zeldzame gebeurtenis**

Dit artikel geeft een beschrijving van twee broertjes, van zes en vier jaar, waarvan er één de 22q13.3 deletie heeft zoals bij het Phelan-McDermid syndroom en waarvan de ander een 22q13.3 duplicatie heeft. Bij een deletie is er een stuk chromosoom te weinig en bij een duplicatie is er een stuk chromosoom te veel aanwezig. In dit geval van chromosoom 22 het deel q13.3.

Bij het oudste broertje viel op dat hij op de leeftijd van 9 maanden verminderd contact maakte en vaak in de ruimte staarde. Hij werd verwezen naar een kinderarts omdat hij bij 18 maanden achterliep met zijn ontwikkeling. Het viel op dat hij een bovengemiddeld groot hoofd heeft, maar hij heeft verder geen opvallende uiterlijke kenmerken. Neuropsychologisch onderzoek toonde aan dat hij problemen heeft met sociale vaardigheden en aanpassingsvermogen. Ook is zijn taalbegrip beter dan zijn taalproductie.

Het jongere broertje had na de geboorte tijdelijk wat zuurstof nodig en lichttherapie vanwege geelzucht van de pasgeborene. Op de leeftijd van 13 maanden werd hij verwezen naar een kinderarts omdat zijn taal en motoriek achter liep. Hij was aan de grote kant, maar binnen de grenzen van normaal. Hij heeft gehoorsverlies, naar beneden wijzende oogspelen, vlezige handen, afwijkende nagels en kromme pinken. Hij heeft een wat grof gezicht met een brede neusbrug en een opvallende kin en oren. Verder kan hij niet goed tegen warmte omdat hij niet goed kan zweten. Hij heeft een hoge pijndrempel en loopt wat waggelend vanwege verminderde spierspanning. Wat betreft zijn gedrag knarst hij tanden en kauwt op niet-eetbare voorwerpen. Ook heeft hij kenmerken van autisme.

Voor de ouders of bekenden van een kind met het Phelan-McDermid syndroom zal direct duidelijk zijn welke van deze twee broers de 22q13.3 deletie heeft (namelijk de tweede). Het bijzondere aan deze familie is dat zowel een deletie als een duplicatie voorkomt. Om te achterhalen wat hiervan de oorzaak is zijn beide ouders onderzocht. Daarbij bleek dat bij de moeder van de jongens een inversie van chromosoom 22 voorkomt. Een inversie betekent dat een stuk van het chromosoom omgekeerd zit.

*(Zie volgende pagina voor het vervolg)*

*Zeldzaam binnen zeldzaam*

*Twee broers met ontwikkelingsachterstand en gedragsproblemen*

*Beiden hebben een verandering van chromosoom 22q13.3*

*Wat is de oorzaak?*

**Vervolg: Uit de medische literatuur**

De normale volgorde van de chromosomen is weergegeven aan de hand van de letters van het alfabet, dit ziet u in figuur 1A. De letter g staat bijvoorbeeld voor het stuk q13.3 van chromosoom 22, het belangrijke deel bij het Phelan-McDermid syndroom.

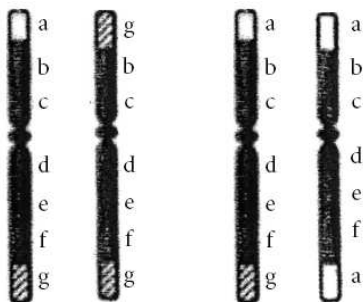
De inversie is weergegeven in figuur 1B. De inversie herkent u aan de volgorde van de letters die veranderd is in het rechter chromosoom. Voor deze moeder heeft de verandering in volgorde geen gevolgen. Bij elkaar opgeteld heeft zij namelijk van elke letter, ook de g, nog steeds twee kopieën.

Bij het vormen van haar eicellen vindt uitwisseling plaats tussen het chromosoom met de goede volgorde en het chromosoom met de verkeerde volgorde. Door deze uitwisseling kan er een chromosoom ontstaan waarbij de letter g twee keer op het ene chromosoom zit (duplicatie) en op het andere chromosoom niet meer (deletie). Zie figuur 1C.



**Figuur 1:** A. Normaal B: Inversie C: Duplicatie/deletie  
 A: Normale volgorde van de twee chromosomen (zoals bij vader)  
 B: Inversie van het rechter chromosoom (zoals bij moeder)  
 C: Abnormale chromosomen na uitwisseling (in de eicellen van moeder)

Samen met het chromosoom in de zaadcel van de vader (die de normale volgorde van de letters heeft) kan een kind dus in totaal de letter g drie keer (duplicatie) of maar 1 keer (deletie) krijgen, zoals in het voorbeeld hieronder.



**Figuur 2:** A. Duplicatie B. Deletie  
 A: Duplicatie bij het oudste broertje  
 B: Deletie bij het jongste broertje

Dit is een uitzonderlijk geval. Bij vrijwel alle kinderen met het Phelan-McDermid syndroom is de deletie nieuw ontstaan en hebben beide ouders normale chromosomen 22.

*Bij een inversie is de volgorde in het chromosoom veranderd*

*Hierdoor kunnen eicellen ontstaan waarbij delen van een chromosoom ontbreken*

*Als een afwijkende eicel bevrucht wordt met een normale zaadcel, dan ontstaat er een duplicatie of deletie*

*Dit is erg uitzonderlijk!*