

# Phelan-McDermid Syndroom

## Nieuwsbrief

### In deze nieuwsbrief

#### In dit nummer:

- Stand onderzoek UMCG:** 1  
Eerste ontwikkelings-onderzoeken zijn verricht
- Arts-onderzoeker stelt zich voor:** 2  
Renée Zwanenburg
- Vraag en antwoord:** 2  
Bereiding van studie medicatie
- Uit de medische literatuur** 3  
*K. Phelan en H.E. McDermid in Molecular Syndromology, November 2011*

Beste lezer,

Dit is de eerste Phelan-McDermid Syndroom Nieuwsbrief van de afdeling Klinische Genetica van het UMC Groningen. Het doel van deze nieuwsbrief is om ouders en/of verzorgers van patiënten met het Phelan-McDermid syndroom en andere geïnteresseerden op de hoogte te houden van de ontwikkelingen op dit gebied.

Naast nieuwe informatie en publicaties uit de vakliteratuur, zullen wij u ook op de hoogte brengen van de voortgang van het onderzoek dat op onze afdeling gestart is. Hierover kunt u lezen onder 'Stand onderzoek UMCG'.

Aan het onderzoek werken een heleboel mensen mee. Om u hier meer inzicht in te geven zal elke maand een medewerker van onze projectgroep zich aan u voorstellen in de rubriek '.... stelt zich voor'. In dit nummer zal Renée Zwanenburg, arts-onderzoeker zich voorstellen. Per mei 2012 heeft zij het project overgenomen van Eelco Dulfer.

Regelmatig ontvangen wij vragen van bijvoorbeeld ouders die ook interessant of van belang kunnen zijn voor anderen. In 'Vraag en antwoord' zullen wij deze vragen behandelen.

Deze nieuwsbrief zal maandelijks verschijnen. Als u vragen, opmerkingen of ideeën heeft over deze nieuwsbrief of iets anders, nodigen wij u van harte uit om contact met ons op te nemen (zie contactgegevens links onder).

Vriendelijke groeten namens de projectgroep.

### Stand Onderzoek UMCG

Op de ouderdag, 11 februari dit jaar, heeft u een presentatie kunnen bijwonen over het onderzoek dat we in het UMC Groningen aan het voorbereiden zijn. Bij dit onderzoek gaan we kijken of het gebruik van een neusspray met insuline een verbetering geeft van de ontwikkeling en het gedrag bij kinderen met het Phelan-McDermid Syndroom.

De eerste stap voor dit onderzoek was het aanvragen van een subsidie om het onderzoek te kunnen betalen. Deze subsidie is in november 2011 toegekend door ZonMw ([www.zonmw.nl](http://www.zonmw.nl)).

Vervolgens hebben we zoveel mogelijk ouders proberen te informeren over het onderzoek. Half mei is de afdeling Orthopedagogiek begonnen met de eerste ontwikkelingstesten bij de kinderen. Ongeveer een half jaar later zullen zij opnieuw getest worden om te kijken hoe zij vooruit zijn gegaan. Deze informatie is nodig om later de groepen in te kunnen delen voor het onderzoek.

In de tussentijd is de afdeling Klinische Genetica bezig met de aanvraag voor toestemming voor het tweede deel van het onderzoek. In dit tweede deel krijgen de kinderen de insuline neusspray of de neusspray met zoutoplossing. Een commissie in het UMCG moet eerst kijken of het onderzoek aan alle regels voldoet en geeft dan pas toestemming voor het uitvoeren van het onderzoek.

Verder is de ziekenhuisapotheek bezig om de insulinespray voor dit onderzoek te ontwikkelen. Wat daar bij komt kijken kunt u in deze Nieuwsbrief lezen bij 'Vraag en Antwoord'.

Om het onderzoek te kunnen starten moeten er minimaal 20 patiënten meedoen. Op dit moment hebben de ouders van 18 kinderen aangegeven mee te willen werken aan het onderzoek. We hopen dan ook nog meer kinderen te vinden die mee kunnen en willen doen aan het onderzoek.

Voor meer informatie of het stellen van vragen: zie de contactgegevens links.

#### Contactgegevens:

**Afdeling Klinische Genetica,  
UMC Groningen**

Postbus 30.001  
9700 RB Groningen

**Telefoon:**  
(050) 361 72 29

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

## Arts-onderzoeker stelt zich voor



Mijn naam is Renée Zwanenburg en per mei 2012 werk ik als arts-onderzoeker voor het project 'Intranasaal insulinegebruik bij het Phelan-McDermid syndroom' in het UMC Groningen.

Vanwege mijn fascinatie voor de werking van het menselijk lichaam ben ik begonnen met een bachelor Biomedische wetenschappen in Utrecht. Om de brug tussen onderzoek en praktijk te kunnen slaan in mijn werk heb ik daarna een vierjarige master gedaan tot zowel arts als onderzoeker, ook in Utrecht.

Nadat ik afgestudeerd ben heb ik een half jaar als arts-onderzoeker gewerkt op de afdeling Metabole Ziekten van het Wilhelmina Kinderziekenhuis. Per mei dit jaar ben ik begonnen op de afdeling Klinische Genetica van het UMC Groningen. Ik ben gevraagd om het Phelan-McDermid onderzoek over te nemen van Eelco Dulfer en ik zal binnenkort starten met de opleiding tot Klinisch Geneticus.

Binnen het Phelan-McDermid onderzoek ben ik verantwoordelijk voor de coördinatie en de samenwerking met de betrokken afdelingen (kindergeneeskunde, orthopedagogiek, klinische genetica, epidemiologie en ziekenhuisapotheek). Daarnaast zorg ik voor de communicatie en informatie voor ouders en belangstellenden, het verzamelen en analyseren van de onderzoeksgegevens en de verslaglegging van de resultaten. Tot slot ben ik ook verantwoordelijk voor de nieuwsbrief.

Het leukste van mijn werk in Groningen vind ik dat ik het onderzoek kan combineren met patiëntenzorg. De ambitie die werkelijkheid is geworden.

## Vraag en antwoord

*Waarom neemt de bereiding van de intranasale insuline voor het onderzoek zoveel tijd in beslag?*

Tijdens de Phelan-McDermid syndroom ouderdag op 11 februari 2012 werd een aantal keer de vraag gesteld waarom het ontwikkelen van de insuline neusspray voor klinisch onderzoek zoveel tijd in beslag neemt. De medewerkers van de Ziekenhuisapotheek hebben daarop een document gemaakt waarin deze voorbereidingen beschreven worden.

Hieronder volgt een overzicht van de belangrijkste punten:

Intranasaal insuline is nog niet geregistreerd als geneesmiddel bij het Phelan-McDermid syndroom. Daarom zijn er speciale regels waaraan men zich moet houden voordat het toegepast mag worden voor klinisch onderzoek.

1. Allereerst moet bewezen worden dat de ziekenhuisapotheek goed ingericht is voor het bereiden van de insuline. Dit wordt getoetst aan de hand van de richtlijnen 'Goede manier van produceren' (GMP).
2. Daarnaast moet er een speciaal dossier opgesteld worden, het 'Investigational Medicinal Product Dossier' (IMPD). Hierin moet onder andere alle informatie over het middel, de toepassing en de risico versus voordelen beschreven staan.

Vooral het tweede punt kost veel tijd. Ten eerste moeten alle gegevens verzameld en uitgewerkt worden. Omdat het toepassen van insuline via een neusspray een nieuwe manier is zijn een aantal gegevens nog niet goed bekend. Deze gegevens moeten eerst uitgezocht worden voordat we het middel kunnen gebruiken. Voorbeelden hiervan zijn: de meest ideale manier om de insuline via de neus toe te dienen, de soort insuline en noodzakelijke hulpstoffen die het best gebruikt kunnen worden en de houdbaarheid van het middel.

Voor het volledige document kunt u contact met ons opnemen (zie contactgegevens op pagina 1)

## Uit de medische literatuur

### The 22q13.3 Deletion Syndrome (Phelan-McDermid Syndrome)

*Molecular Syndromology* 2011;2:186-201

K. Phelan and H.E. McDermid

Link: [http://content.karger.com/ProdukteDB/produkte.asp?](http://content.karger.com/ProdukteDB/produkte.asp?Aktion=ShowFulltext&ArtikelNr=334260&Ausgabe=256952&ProduktNr=247640)

Aktion=ShowFulltext&ArtikelNr=334260&Ausgabe=256952&ProduktNr=247640

### Het 22q13.3 deletie syndroom (Phelan-McDermid syndroom)

Bij het 22q13.3 deletie syndroom, ook wel Phelan-McDermid syndroom genoemd, ontbreekt een stukje (deletie) van het einde van chromosoom 22. Inmiddels zijn meer dan 600 patiënten met dit syndroom beschreven.

#### Klinische verschijnselen

De belangrijkste verschijnselen van dit syndroom zijn spierslaptte na de geboorte (neonatale hypotonie), globale vertraging van de ontwikkeling, matige tot ernstige verstandelijke beperking en vertraging of afwezigheid van de spraakontwikkeling. Patiënten hebben een normale tot versnelde groei.

Verder kunnen patiënten uiterlijke kenmerken hebben die erg kunnen verschillen per patiënt. Voorbeelden hiervan zijn een lang hoofd, bolvormige neus, puntige kin, grote oren met een afwijkende vorm, brede wenkbrauw, brede neusbrug, lange en dikke wimpers, diep gelegen ogen, volle oogleden en bolle wangen. Andere kenmerken die relatief veel voorkomen zijn grote handen, niet goed gevormde teennagels en een verminderde gevoeligheid voor pijn (hoge pijndrempel).

Meer dan 50% van de patiënten vertoont autisme of autismeachtig gedrag. Karakteristiek zijn een zwakke communicatie en sociale interacties. Ongeveer 70% van de patiënten bijt op voorwerpen.

#### Genetica

In 80-85% van de gevallen is de deletie nieuw ontstaan. In vrijwel alle gevallen ontbreekt hierdoor het SHANK3 gen, de erfelijke code voor het SHANK3 eiwit. Dit eiwit zorgt voor een goede opbouw van de hersencellen op de plaats waar de signalen tussen de hersencellen worden overgebracht (synaps). Door de deletie is het SHANK3 eiwit minder aanwezig in de hersenen bij het Phelan-McDermid syndroom. Daarnaast is gebleken dat SHANK3 ook minder aanwezig is bij 1% van de patiënten met autisme. Gedacht wordt daarom dat de neurologische verschijnselen (ontwikkeling en gedrag) bij het Phelan-McDermid syndroom met name veroorzaakt worden door een tekort aan SHANK3.

#### Onderzoek naar behandelingsmogelijkheden

Uit onderzoek blijkt dat de werking van SHANK3 beïnvloed wordt door insuline. Onderzoekers denken dat wanneer SHANK3 minder aanwezig is, insuline een ander eiwit dan SHANK3 gaat gebruiken. Hierdoor zou het extra toedienen van insuline mogelijk compenseren voor het tekort aan SHANK3. Omdat insuline via het bloed niet in de hersenen kan komen is gekeken naar toediening van insuline via het neusslijmvlies (intranasaal). Uit onderzoek is gebleken dat dit het geheugen verbetert bij patiënten met de ziekte van Alzheimer en gezonde mensen. Het idee is dat intranasale toediening van insuline ook zorgt voor verbetering van de neurologische verschijnselen bij het Phelan-McDermid syndroom.

Onderzoek naar intranasaal insuline gebruik bij zes kinderen met het Phelan-McDermid syndroom in Duitsland heeft positieve resultaten laten zien. Bij vijf kinderen waren verbeteringen in bewegen denkvermogen. Bij één kind was sprake van een tegengestelde reactie, waardoor gestopt moest worden. De deelnemers verschilden erg in leeftijd en ontwikkeling waardoor de resultaten niet betrouwbaar zijn. Bovendien zijn de gevolgen op lange termijn nog onbekend. Daarom moeten er vooropgezette studies uitgevoerd worden onder gecontroleerde omstandigheden, voordat behandeling met intranasaal insuline aangeraden kan worden.

*22q13.3 deletie  
> 600 patiënten beschreven*

*Spierslaptte  
Globale vertraging van de  
ontwikkeling  
Uiterlijke kenmerken  
Autisme of autisme-achtig  
gedrag*

*Meestal nieuw ontstaan.  
SHANK3 eiwit.  
Relatie met autisme spectrum  
stoornissen.*

*SHANK3 wordt beïnvloed  
door insuline.*

*Intranasaal insuline verbetert  
het geheugen bij Alzheimer.*

*Onderzoek noodzakelijk  
voordat het betrouwbaar kan  
worden toegepast.*