

ALGEMEEN

Het Phelan-McDermid (PMS) syndroom is een aangeboren aandoening die gekenmerkt wordt door neonatale hypotonie, algehele ontwikkelingsachterstand, afwezige tot ernstig vertraagde spraakontwikkeling en milde abnormale uiterlijke kenmerken. Het wordt ook wel 22q13.3 microdeletiesyndroom genoemd.²

VOORKOMEN

Het Phelan McDermid syndroom (PMS) is een zeldzame aandoening. Pas in 1998 is een betrouwbare test ontwikkeld en inmiddels zijn meer dan 600 patiënten met dit syndroom beschreven. In Nederland zijn ca. 100 kinderen en volwassenen met PMS.⁴

De geschatte incidentie is 1:11.000 tot 1:15.000 levendgeborenen. Omdat de deletie vaak te klein is om met microscopisch chromosonenonderzoek vast te stellen, bestaat er onderdiagnostiek bij oudere kinderen en volwassenen.¹ PMS komt even vaak voor bij jongens als bij meisjes.⁴

1 MEDISCH

1.1 KARAKTERISTIEKEN

GENOTYPE

PMS wordt veroorzaakt door een deletie van 22q13.3 inclusief SHANK3-gen, de erfelijke code voor het SHANK3-eiwit. Dit gen speelt een belangrijke rol in de ontwikkeling van het zenuwstelsel - inclusief de hersenen – in het vroege embryo, het is belangrijk bij de vorming van verbindingen (synapsen) tussen de zenuwcellen. Deze synapsen maken het mogelijk dat prikkels van verschillende zenuwcellen worden dóórgegeven. Daarnaast is gebleken dat SHANK3 ook een rol speelt bij een deel van de patiënten met een verstandelijke beperking of met autisme. Gedacht wordt daarom dat de neurologische verschijnselen (ontwikkeling en gedrag) bij het PMS met name veroorzaakt worden door een tekort aan SHANK3.

In 80-85% van de gevallen is de deletie nieuw ontstaan.

Er zijn meerdere genetische mechanismen die leiden tot het 22.13 deletie syndroom, namelijk:

- 80% Deletie 22q13.3
 - Terminale deletie (uiteinde van het chromosoom is verloren gegaan)
 - Interstitiële deletie (uiteinde is aanwezig maar het bandje met 22q13.3 is verloren gegaan)
- 20% Ongebalanceerde translocatie (verlies van genetisch materiaal en extra genetisch materiaal van ander chromosoom)
- Ringchromosoom formatie (beide uiteinden breken af, de nieuwe uiteinden groeien tot een ring aan elkaar)
- Mutatie in kritische regio: SHANK3-gen.^{1,9}

FENOTYPE

De variatie in het fenotype bij PMS is groot. Er zijn mogelijk wel associaties tussen de grootte van de deletie en het fenotype.¹

Uiterlijke kenmerken

De volgende kenmerken komen in wisselende samenstelling bij ongeveer 50-75% van de mensen met PMS voor

- ▶ Lange schedel
- ▶ Volle wenkbrauwen
- ▶ Amandelogen
- ▶ Gezwollen oogleden met hangend ooglid
- ▶ Brede neusbrug
- ▶ Volle wangen
- ▶ Puntige kin
- ▶ Grote oorschelpen^{1,8}
- ▶ Grote volle handen
- ▶ Dysplastische teennagels

Motorische kenmerken

De motorische ontwikkeling verloopt vertraagd. Kinderen met PMS leren bijna altijd los lopen, gemiddeld met 32 maanden.¹

Zintuiglijke kenmerken

- ▶ Problemen met diepte zien
- ▶ Scheelzien
- ▶ In de eerste levensjaren frequente middenoorinfecties
- ▶ Reactie op spraak en geluiden vertraagd, gehoor is vaak wel normaal²

Gastro-intestinale kenmerken

Neonataal zijn er vaak voedingsproblemen op basis van een verminderde zuigreflex en slikproblemen. Later in het leven spelen obstipatie of juist chronische diarree een belangrijke rol.

30% van de personen heeft GORZ en 25% heeft last van periodiek braken (denk aan arachnoïdale cyste).^{2,4}

Kenmerkend gedrag

- ▶ Autistiform gedrag, veel gelijkenis met ASS.
- ▶ Zwakke communicatie
- ▶ Zwakke sociale interacties
- ▶ Hyperactief
- ▶ Concentratieproblemen
- ▶ Onhandigheid o.a. door problemen met fijne motoriek
- ▶ Geen gevaar zien
- ▶ Tandenknersen
- ▶ In mond stoppen van en kauwen op voorwerpen
- ▶ Soms agressief gedrag^{1,2}

COMMUNICATIE

Er is sprake van ernstig vertraagde tot afwezige spraakontwikkeling.

Een peuter met PMS gaat meestal wel brabbelen en leert vaak ook enkele woordjes zeggen, de spraak wordt niet verder doorgezet en zonder herhaalde oefening kan het geleerde weer verloren gaan.

De universiteit van Groningen doet experimenteel onderzoek naar de werking van intranasaal insuline bij personen met het PMS. Uit onderzoek blijkt dat de werking van SHANK3 in de hersenen direct of indirect beïnvloed wordt door insuline. Men denkt dat toediening van extra insuline via een ander mechanisme kan compenseren voor het tekort aan SHANK3. De voorlopige uitkomsten lijken erop te wijzen dat de insuline een positief effect heeft op de communicatie van de kinderen.^{1,4}

NIVEAU VAN FUNCTIONEREN

Matige tot ernstig verstandelijke beperking (gemiddeld ernstiger dan bijv. bij syndroom van Down), waarbij de zeer vertraagde spraakontwikkeling heel kenmerkend is.^{1,2,4}

CO-MORBIDITEIT

- ▶ Nierproblemen komen voor bij 10% van de kinderen met PMS. Hierbij gaat het om vergrote nieren en veel voorkomende urineweginfecties³
- ▶ Epilepsie komt vaker voor dan gemiddeld
- ▶ Aangeboren hartafwijking bij meer dan 25%
- ▶ Recidiverend bovenste luchtweginfecties komt bij 40% van de kinderen met PMS voor, neemt bij het ouder worden af
- ▶ Vanwege verminderde transpiratie is er een grote kans op oververhitting
- ▶ Slaapproblemen komen voor bij 75%
- ▶ 5% heeft hypothyreoïdie
- ▶ Lymfoedeem en cellulitis kunnen al tijdens de kinderjaren ontstaan³

OVERIGE

- ▶ Hoge pijndrempel
- ▶ Slecht gebit/tandglazuur, o.a. door scheefstand wordt verergerd door tandenknersen, het in de mond stoppen en kauwen op dingen, hypotonie, reflux, aanleg²
- ▶ Arachnoïdale cystes (cystes gevuld met hersenvocht) komen vaker voor bij kinderen met PMS. Deze hoeven geen klachten te geven. Wanneer ze groter worden en de hersenen in de verdrukking brengen, kunnen klachten als hoofdpijn met misselijkheid en braken ontstaan.¹

1.2 ANTROPOMETRIE

LENGTE

De lengtegroei van baby's is normaal, maar verloopt daarna soms versneld tot vaak net boven de +2SD. Kinderen lijken daarom vaak lang en slank. De uiteindelijke lengte is nauwelijks bovengemiddeld.¹

GEWICHT

Geen bijzonderheden⁸

GROEICURVE

Er kan gebruik gemaakt worden van de standaard groeicurve van TNO bij PMS.

BMI

10% van de volwassenen heeft overgewicht in verband met overmatig eten.¹

1.3 ONTWIKKELINGSFASEN

BABY

Na de geboorte vallen baby's met PMS slechts op door hypotonie en de daarmee verbonden voedingsproblemen. Dit uit zich in slechte hoofdbalans, zacht huilen en voedingsproblemen met 'failure to thrive' (kind gedijt niet goed). 33% van de baby's heeft reflux.⁴

De meeste kinderen met een 22q13 deletie hebben een aantal subtiele kenmerken met elkaar gemeen, zie fenotype.

Middenoorinfecties komt bij 60% van de kinderen in de eerste levensjaren voor.²

Bij de overgang naar vast voedsel valt op dat het leren kauwen moeizaam verloopt.⁴

KIND

De spraakontwikkeling komt sterk vertraagd op gang en blijft meestal steken bij enkele woordjes. Meestal verdwijnt dit weer. Het taalbegrip komt wel tot ontwikkeling.¹

Hyperactiviteit, slechte concentratie. Zien geen gevaar. Stoppen dingen in hun mond om te kauwen. Tandknarsen.

15% van de jongeren krijgt een arachnoïdale cyste. Bij hoofdpijn, braken, veranderd gedrag en het ontstaan van epilepsie moet hieraan gedacht worden.²

Kinderen met PMS hebben baat bij een begeleidingsstijl zoals bij ASS.^{1,2}

ADOLESCENT

Puberteitsontwikkeling verloopt normaal en de menstruatiecyclus komt op normale leeftijd op gang.

15% van de jongeren krijgt een arachnoïdale cyste. Bij hoofdpijn, braken, veranderd gedrag en het ontstaan van epilepsie moet hieraan gedacht worden.²

VOLWASSENE

10% van de volwassenen heeft overgewicht in verband met overmatig eten.

Cellulitis door lymfoedeem 10-25%. De oorzaak is onbekend.

Verder geen specifieke bijzonderheden voor deze levensfase.¹

OUDERE

Levensverwachting is normaal, tenzij er ernstige co-morbiditeit is, maar hierover zijn weinig gegevens bekend.¹

1.4 MEDICATIE (MEEST TOEGEPAST)

- ▶ Risperidon ²
- ▶ Gedragsmedicatie ²
- ▶ Insuline neusspray (nog niet geregistreerd, onderzoek loopt nog) ¹

Medicijnen kunnen onderling interacties vertonen. Systemisch werkende medicatie (medicatie die uiteindelijk in de bloedbaan wordt opgenomen) kan een interactie geven met voeding. Hoe meer kennis over de wisselwerking tussen voeding en medicatie, hoe beter de voedingszorg en het effect van de medicatie zal zijn.

2 VOEDING

De gezondheid, de levensverwachting en de kwaliteit van leven kunnen sterk verbeteren door tijdige (voedings-) interventie en dieetbehandeling. Een dieet (een voeding die om medische redenen aan specifieke eisen moet voldoen ten behoeve van een individu) kan veel impact hebben op het dagelijkse leef- en eetpatroon.

Een Diëtist Verstandelijk Gehandicapten (Diëtist VG) gaat uit van een individuele benadering en levert daarmee maatwerk. Vanwege complexe problematiek is multidisciplinaire behandeling essentieel: arts (arts verstandelijk gehandicapten (AVG), huisarts, specialist, tandarts), diëtist VG, ergotherapeut, logopedist, fysiotherapeut, mondhygiënist, (ortho)pedagoog en ouders/verzorgers.

VOEDINGSPROBLEMATIEK	(DIEET)BEHANDELING	EB/PB *
<p>*) EB = Evidence Based, PB = Practice Based (voor uitgebreidere uitleg zie Informatorium Voeding & Diëtetiek, Evidence-Based Diëtetiek, dr. N.M. de Roos (juli 2008) of Former-Boon, M. ; Duinen van J.J. Evidence-Based Diëtetiek, Bohn Stafleu & Van Loghum, Houten, ISBN 9789031351282.</p>		
<p>Gastro-oesofageale reflux (GOR) (kan door hoge pijngrens en het niet aangeven van pijn en ongemak, lang onopgemerkt blijven) ^{1,2}</p>	<p>Informatie over de voeding met eisen aan de omvang en verdeling over de dag (gebruik van frequente kleine maaltijden). Indien nodig energie- en vetgehalte per maaltijd aanpassen. Informatie over voedingsmiddelen die klachten kunnen veroorzaken. Indien nodig energie- en vetgehalte per maaltijd aanpassen Alcohol vermijden. Regelmatige gebitscontrole.</p> <p><i>Zie dieetbehandelingsrichtlijn Gastro-oesofageale reflux bij zuigelingen, kinderen en volwassenen</i></p>	EB
<p>'Failure to thrive' ⁸</p>	<p>Intake controleren en zo nodig aanpassen. Houdingsadviezen. In overleg met logopedist een aangepaste fles en speen. Zo nodig neus-maagsonde of PEG sonde.</p>	PB
<p>Een combinatie van geringe spierspanning en een vrij kleine onderkaak kan het leren kauwen moeizaam maken. ^{1,2}</p>	<p>Inschakelen logopedist en/of eet-/drinkteam. Speciale kindertandarts en/of advies van een kinderorthodontist over de mogelijkheid om het gebit te reguleren.</p>	PB
<p>Obstipatie, afgewisseld met chronische diarree ¹</p>	<p>Voedingsvezelverrijkt (30-40g) en ruime hoeveelheid vocht (2-2,5L). Gevarieerd gebruik van verschillende soorten vezels Regelmatig voedingspatroon met aandacht voor groot ontbijt om gastrocolische reflex te bevorderen. Leefstijl en stimuleren van beweging. Dieetadvies in beeldvorm, begeleiden van het systeem van de cliënt.</p> <p><i>Zie dieetbehandelingsrichtlijn chronische obstipatie en diarree</i></p>	

>>

VOEDINGSPROBLEMATIEK	(DIEET)BEHANDELING	EB/PB *
Overgewicht ¹	Richtlijnen Goede Voeding of beperking van producten met hoge energiedichtheid en/of portiegrootte of energiebeperkt dieet. Regelmatig eetpatroon. Leefstijl en stimuleren van beweging. Dieetadvies in beeldvorm, begeleiding van het systeem van de cliënt. <i>Zie dieetadviezen adipositas bij volwassenen</i>	PB EB
Nierproblemen ¹	Terugkerende recidiverende urineweg infecties <i>Zie dieetadviezen bij chronische nierinsufficiëntie</i>	EB

3 BRONNEN

GERAADPLEEGDE LITERATUUR EN WEBSITES

LITERATUUR

- <https://www.erasmusmc.nl/huge/51023/177434/3517461/5936978/5937131>
- Braam W., Duinen- Maas van M.J., Festen D.A.M., Gelderen van I., Huisman S.A., Tonino M.A.M., *Medische zorg voor patienten met een verstandelijke beperking*. Prelum, Houten 2014, pag. 479-485 ISBN: 978 90 8562 124 9.
- www.rug.nl/research/genetics/research/phelan-mcdermid-syndrome/nieuwsbrief_pms_03_2014.pdf.
- www.vgnetwerken.nl/userfiles/file/Phelan%20McDermid/Nieuwsbrief_PMS_juni_2012.pdf.
- Renée J. Zwanenburg, Selma A.J. Ruiters, Edwin R. van den Heuvel, Boudien C.T. Flapper and Conny M.A. Van Ravenswaaij-Arts. 'Developmental phenotype in Phelan-McDermid (22q13.3 deletion) syndrome: a systematic and prospective study in 34 children'. *Journal of Neurodevelopmental Disorders* 2016;8:16. DOI 10.1186/s11689-016-9150-0
- Van den Heuvel E.R., Zwanenburg R.J., Van Ravenswaaij-Arts, CM. 'A stepped wedge design for testing an effect of intranasal insulin on cognitive development of children with Phelan-McDermid syndrome: a comparison of different designs'. *Stat Methods Med Res.* 2014 Nov 19. pii: 0962280214558864. pdf of paper.
- Sarasua S.M., Boccutto L., Sharp J.L., Dwivedi A., Chen C.F., Rollins J.D., Rogers R.C., Phelan K., DuPont B.R. *Hum Genet.* 'Clinical and genomic evaluation of 201 patients with Phelan-McDermid syndrome'. 2014 Jul;133(7):847-59. doi: 10.1007/s00439-014-1423-7. Abstract.
- www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3366702/pdf/msy-0002-0186.pdf
- http://www.rug.nl/research/genetics/research/phelan-mcdermid-syndrome/nieuwsbrief_8_pms_jan2013.pdf

RELEVANTE WEBSITES

- ▶ www.erasmusmc.nl
- ▶ www.kinderneurologie.eu/ziektebeelden/syndromen/phelan%20mcdermid.php
- ▶ www.nvavg.nl/wp-content/uploads/2014/03/2015-Medische-begeleiding-van-mensen-met-Phelan-McDermid-of-22q13.3-deletiesyndroom.pdf
- ▶ www.rarechromo.org
- ▶ www.rug.nl
- ▶ www.vgnetwerken.nl/userfiles/file/Phelan%20McDermid/Nieuwsbrief_PMS_juni_2012.pdf
- ▶ www.22q13.org

REALISATIE

De beschrijving van de voedingsproblematiek van het Phelan-McDermid Syndroom is gerealiseerd door Suzan Nieman en Esther Moekestorm, leden van de Vereniging Diëtetiek Verstandelijk Gehandicaptenzorg (DVG).

REDACTIE

Ivanka Beerepoot, Trea Harperink, Mieke Klaassen en Neeltje Rooymans, Werkgroep Handboek Syndromen en Voeding DVG.