

# Richtlijn 22q13 deletiesyndroom (Phelan-McDermid syndroom)

## Inhoudsopgave

	Inhoudsopgave .....	2
	Inleiding /startpagina .....	3
	Waar gaat deze richtlijn over? .....	3
5	Voor wie is deze richtlijn bedoeld? .....	3
	Hoe is de richtlijn tot stand gekomen? .....	3
	Voor ouders en familieleden .....	3
	1. Algemeen.....	5
	1.1 Definitie .....	5
10	1.2 Incidentie en prevalentie .....	5
	1.3 Klinische kenmerken .....	6
	1.4 Relatie tussen de genetische afwijking en de klinische kenmerken .....	7
	2. (Genetische) counseling .....	14
	3. Specifieke klachten bij 22q13 deletiesyndroom .....	19
15	3.1 Taal- en spraakproblemen.....	19
	3.2 Kauw-, slik- en gastro-intestinale problemen .....	24
	3.3 Sensore dysfunctie .....	29
	3.4 Epilepsie .....	34
	3.5 Slaapstoornissen.....	38
20	3.6 Lymfoedeem.....	43
	3.7 Psychische stoornissen.....	46
	4. Medicamenteuze behandeling van ontwikkeling en gedrag .....	51
	5. Organisatie van zorg.....	59
	5.1 Leidraad medische begeleiding voor personen met 22q13DS.....	64
25	Bijlage 1 Voorwaarden proefbehandeling intranasaal toegediende insuline.....	67
	Bijlage 2 Kennislacunes .....	68
	Bijlage 3 Indicatoren.....	69
	Bijlage 4 Verantwoording.....	72
	Bijlage 5 Resultaten knelpunteninventarisatie .....	80
30	Bijlage 6 Tabellen .....	81
	Evidence-tabel.....	81
	Risk of bias-tabel .....	83

## Inleiding /startpagina

### Waar gaat deze richtlijn over?

Deze richtlijn gaat over 22q13 deletiesyndroom (Phelan-McDermid syndroom, PMS), in deze richtlijn afgekort tot 22q13DS. 22q13DS wordt in deze richtlijn gedefinieerd als een deletie van 22q13.3, inclusief het *SHANK3*-gen, ongeacht de oorzaak van deze deletie (zie Module [Algemeen, Definitie](#)).

In de richtlijn komen de volgende onderwerpen aan de orde:

1. Algemeen: definitie, incidentie, prevalentie, klinische kenmerken en relatie tussen de genetische afwijking en de klinische kenmerken.
- 10 2. (Genetische) counseling: verwijzing naar klinisch geneticus en herhalingskans.
3. De prevalentie, het mechanisme en de behandeling/begeleiding van specifieke klachten bij personen met 22q13DS: taal- en spraakproblemen, kauw-, slik- en gastro-intestinale problemen, sensore dysfunctie, epilepsie, slaapstoornissen, lymfoedeem en psychische stoornissen.
4. Medicamenteuze behandeling van ontwikkeling en gedrag.
- 15 5. Organisatie van zorg.

### Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

Deze richtlijn is primair bestemd voor alle professionele zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor kinderen en volwassenen met 22q13DS.

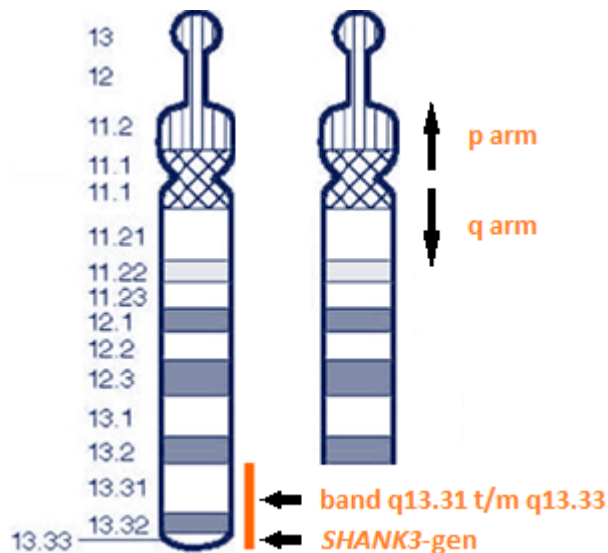
20 Voor ouders en familieleden is aan het eind van deze module een korte toelichting toegevoegd met verwijzing naar voor hen relevante informatiebronnen.

### Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Deze richtlijn is tot stand gekomen met een subsidie van ZonMw in samenwerking met het expertisecentrum Zeldzame Chromosoomaandoeningen van het UMC Groningen. De richtlijn is opgesteld door een multidisciplinaire commissie met vertegenwoordigers vanuit de klinisch genetica, kindergeneeskunde, kinderpsychiatrie, neurologie, logopedie en een arts voor verstandelijk gehandicapten. In de werkgroep hebben twee patiëntvertegenwoordigers zitting genomen. Daarnaast is een digitale enquête verspreid onder patiëntvertegenwoordigers. De resultaten hiervan zijn gebruikt bij de selectie van de uitgangsvragen voor de richtlijn.

### Voor ouders en familieleden

Het 22q13 deletiesyndroom (22q13DS), wordt ook wel Phelan-McDermid syndroom (PMS) genoemd. Het is een chromosoomaandoening. Normaal zijn er twee complete chromosomen 22 aanwezig. Bij 22q13DS ontbreekt er van één van beide chromosomen 22 aan het uiteinde een stuk erfelijk materiaal (zie Figuur 1). Dit wordt een 22q13 deletie genoemd. Ook een ringchromosoom 22 kan leiden tot een 22q13 deletie.



**Figuur 1. Chromosoom 22**

5 In het ontbrekende stuk chromosoom 22q13 ligt een erfelijke factor (gen) die betrokken is bij de ontwikkeling van het zenuwstelsel, het *SHANK3*-gen. Dit *SHANK3*-gen codeert voor het SHANK3-eiwit, dat een rol speelt in de zenuwcellen op de plaats waar de signalen tussen zenuwcellen worden overgebracht (de synaps). Bij 22q13DS is er een tekort aan SHANK3-eiwit in de zenuwcellen, waardoor de signaaloverdracht minder goed werkt.

10 De schatting is dat 22q13DS voorkomt bij 1 op de 30.000 geboortes. Dit is gebaseerd op een landelijke inventarisatie: aantal diagnoses bij levendgeborenen in 2010 t/m 2014 t.o.v. totaal aantal levendgeborenen in die jaren (Centraal Bureau voor de Statistiek).

15 De belangrijkste kenmerken van dit syndroom zijn een lage spierspanning na de geboorte (hypotonie), een algehele ontwikkelingsachterstand op jonge leeftijd en een matig tot ernstige verstandelijke beperking op oudere leeftijd. Andere kenmerken die vaak voorkomen zijn een hoge pijndrempel, overgevoeligheid voor warmte, overbeweeglijke gewrichten (hyperlaxiteit), gedragskenmerken passend binnen een autismespectrumstoornis en gezondheidsproblemen (voedingsproblemen, gastro-oesofageale reflux, obstipatie, epilepsie, vesico-uretrale reflux en frequente bovenste luchtweginfecties). Op latere leeftijd kunnen stemmingsstoornissen en lymfoedeem ontstaan.

20 Daarnaast hebben sommige personen met 22q13DS een aantal niet opvallende uiterlijke kenmerken (voor een uitgebreide beschrijving zie de Module [Klinische kenmerken](#)).

Meer informatie over 22q13DS is te vinden via de volgende links:

25 <http://www.uniek-erfelijk.nl/22q13-deleties>. Op basis van deze richtlijn is de 'Uniek folder voor ouders' geactualiseerd.

<http://www.kinderneurologie.eu/ziektebeelden/syndromen/phelan%20mcdermid.php>

<http://www.rug.nl/research/genetics/research/phelan-mcdermid-syndrome/>

# 1. Algemeen

## 1.1 Definitie

### Algemeen

5 Het 22q13 deletiesyndroom (22q13DS, Phelan-McDermid syndroom, PMS), is een chromosomale  
aandoening die zich uit als een syndromale en neurologische ontwikkelingsstoornis. Deze aandoening  
wordt veroorzaakt door verlies van het uiteinde van chromosoom 22, specifiek band q13.3. Dit verlies  
van materiaal is bij ongeveer 79% (30/38) van de personen het gevolg van een geïsoleerde, meestal  
10 terminale (= eindstandige) deletie, bij 16% (6/38) van een ringchromosoom 22 en bij 5% (2/38) van  
een ongebalanceerde translocatie (data uit (Bonaglia et al. 2011)). In zeldzamere gevallen is de 22q13  
deletie het gevolg van een complexere chromosoomafwijking (Slavotinek et al. 1997; Tagaya et al.  
2008; Jafri et al. 2011; Watt et al. 1985). Zie ook module 2 (Genetische) counseling.

In 2001 beschrijven Katy Phelan en Heather McDermid de klinische en cytogenetische kenmerken bij  
15 37 personen met een 22q13.3 deletie (Phelan et al. 2001). Sindsdien wordt het 22q13DS in de  
literatuur ook Phelan-McDermid syndroom of afgekort PMS genoemd.

Het belangrijkste gen dat in de deletie ligt, is het *SHANK3*-gen (Luciani et al. 2003; Wilson et al. 2003).  
Hoewel er door de komst van nieuwe technieken ook steeds meer varianten van het *SHANK3*-gen  
worden beschreven (Betancur and Buxbaum 2013), is het effect van de varianten (puntmutaties, indels  
en intragene deleties) en het klinische beeld dat hiermee gepaard gaat nog niet helemaal  
20 uitgekristalliseerd. Daarom wordt het 22q13DS in deze richtlijn gedefinieerd als een deletie van  
22q13.3, inclusief het *SHANK3*-gen, ongeacht de oorzaak van deze deletie. Gegevens over personen  
met een geïsoleerde variant in *SHANK3* worden buiten beschouwing gelaten.

## 1.2 Incidentie en prevalentie

### Algemeen

25 Het is niet precies bekend hoeveel kinderen er jaarlijks geboren worden met een 22q13 deletie, omdat  
de diagnose meestal pas in de loop van de kindertijd gesteld wordt. De geboorteprevalentie in  
Nederland wordt geschat op 1 op de 30.000 geboortes (berekening op basis van het aantal gestelde  
diagnoses in de 8 Nederlandse laboratoria voor Cytogenetica in de periode 2010 t/m september 2017  
30 bij kinderen geboren in 2010 t/m 2014, en de geboortecijfers van het CBS in dezelfde periode).  
Waarschijnlijk is dit een onderschatting, omdat een deel van de diagnoses, ondanks de vroege  
presentatie van ontwikkelingsachterstand, pas op latere leeftijd gesteld wordt.

Daarnaast is er onderzoek gedaan naar hoe vaak het 22q13DS voorkomt in verschillende populaties.  
35 Naar schatting komt een 22q13 deletie voor bij ongeveer 0,25% (maximum 3,33%) van de personen  
met een ontwikkelingsachterstand en/of verstandelijke beperking (Ravnan 2006; Utine et al. 2009;  
Gong et al. 2012; Xu et al. 2016) en bij 0,19% (maximum 0,88%) van de personen met een  
autismespectrumstoornis (ASS) (Nair-Miranda et al. 2004; Betancur and Buxbaum 2013; Leblond et al.  
2014; Chen et al. 2017). Dit percentage stijgt naar 0,39% (maximum 4,48%) als er sprake is van een  
40 verstandelijke beperking in combinatie met ASS (Cooper et al. 2011; Waga et al. 2011; Leblond et al.  
2014) en 2,1% als er sprake is van matig tot ernstige verstandelijke beperking (Leblond et al. 2014).  
Deze percentages zijn echter sterk afhankelijk van de selectiecriteria van de onderzoekspopulatie en  
de diagnostische technieken die zijn gebruikt.

In Nederland zijn ten minste 65 kinderen en 40 volwassenen met een 22q13 deletie gemeld bij het Expertisecentrum Chromosoomaandoeningen in Groningen, dat het 22q13DS als één van de specifieke aandachtsgebieden heeft. Waarschijnlijk is dit aantal een onderschatting, omdat niet iedereen bij dit centrum aangemeld wordt en omdat een groot aantal volwassenen met een verstandelijke beperking en/of gedragsproblemen nooit uitgebreid genetisch is onderzocht.

## 1.3 Klinische kenmerken

### Algemeen

#### Belangrijke kenmerken

- 10 De kenmerken van het 22q13DS die het meest voorkomen en vaak als eerste opvallen zijn een (neonatale) hypotonie en een algehele ontwikkelingsachterstand op jonge leeftijd bij een onopvallend uiterlijk, lengte, hoofdomtrek en gewicht (Rollins et al. 2011; Sarasua et al. 2014). De problemen in de ontwikkeling uit zich met name op het gebied van spraak-taal en cognitie en resulteren op oudere leeftijd in een matig tot ernstige verstandelijke beperking.
- 15 Andere frequent voorkomende kenmerken zijn een hoge pijndrempel, warmte-intolerantie, hyperlaxiteit en psychische problemen (Luciani et al. 2003; Jeffries et al. 2005; Soorya et al. 2013; Sarasua et al. 2014). De psychische problemen uit zich met kenmerken van het autismespectrum, zoals sociale communicatie, sociale interactie en sensore dysfunctie. Ongeveer 53% van de personen met 22q13DS voldoet aan de klinische criteria voor autismespectrumstoornis (Oberman et al. 2015; Mises et al. 2016).

#### Gezondheidsproblemen

- 25 De gezondheidsproblemen komen niet bij iedereen met het 22q13DS voor. Deze problemen zijn slikproblemen, maag-darmproblemen (zoals gastro-oesofageale reflux, overgeven, obstipatie en diarree), koortsstuipen en/of epilepsie, afwijkingen van de urinewegen (waaronder aangeboren nierafwijkingen en vesico-uretrale reflux), slaapproblemen, frequente bovenste luchtweginfecties en lymfoedeem (Luciani et al. 2003; Jeffries et al. 2005; Soorya et al. 2013; Sarasua et al. 2014).
- Opvallend bij het 22q13DS is het (tijdelijke) verlies van vaardigheden, stemmingsproblemen met name vanaf de puberteit. Afwijkingen van de hersenen kunnen ook voorkomen, waaronder een dun corpus callosum, witte stofafwijkingen, arachnoidale cystes en verwijde ventrikels), maar de klinische betekenis hiervan is niet duidelijk (Kolevzon et al. 2014).
- 30 Tot slot zijn er een aantal verschijnselen die wel zijn beschreven, maar waarbij onvoldoende duidelijk is of deze onderdeel zijn van de aandoening. Dit zijn bijvoorbeeld een aangeboren hartafwijking, vroege of juist late puberteit, een sacrale dimple, hypothyreoïdie en een overmatige immuunreactie (auto-immuun hepatitis) (Luciani et al. 2003; Jeffries et al. 2005; Soorya et al. 2013; Sarasua et al. 2014).

#### Uiterlijke kenmerken

- 40 De meeste mensen met 22q13DS hebben geen opvallend uiterlijk. Soms zijn specifieke kenmerken (dysmorfiën) aanwezig, zoals brede en rechte wenkbrauwen, volle oogleden met lange wimpers, volle wangen, een bolvormige neus, een puntige kin, grote oren, grote vlezige handen en voeten, niet goed gevormde teennagels en wijd staande tanden van het volwassen gebit (Luciani et al. 2003; Jeffries et al. 2005; Soorya et al. 2013; Sarasua et al. 2014; Egger et al. 2016). Omdat de uiterlijke kenmerken specifiek en niet opvallend zijn, wordt 22q13DS meestal niet herkend op basis van het uiterlijk.

## 1.4 Relatie tussen de genetische afwijking en de klinische kenmerken

### Algemeen

Het steeds beter kunnen bepalen van de onderliggende genetische afwijking (genotyperen) en het beschrijven en vastleggen van klinische kenmerken (fenotyperen) heeft geleid tot een betere kennis over de relatie tussen de oorzaak en de kenmerken van het 22q13DS. Naast de belangrijke gemeenschappelijke kenmerken zijn er diverse kenmerken en gezondheidsproblemen die niet bij alle personen met een 22q13 deletie voorkomen. De uitdaging is om meer inzicht te krijgen in wie risico loopt op bepaalde gezondheidsproblemen en over het beloop van de kenmerken in de loop van het leven, zodat er na het stellen van de diagnose een betere uitleg kan worden gegeven over de verwachtingen.

### Ontdekking van ringchromosoom 22

De eerste publicaties over personen die achteraf waarschijnlijk een 22q13 deletie hadden, beschreven het G-deletie syndroom II, bestaande uit een verstandelijke beperking, hypotonie, epicanthusplooiën en een 2-3 syndactylie van de tenen. De hypothese was dat het G-deletie syndroom II werd veroorzaakt door een ringchromosoom 22 waarbij een gedeelte van chromosoom 22 verloren was gegaan, wat destijds een partiële monosomie werd genoemd (Reisman et al. 1967; Weleber et al. 1968; Warren and Rimoïn 1970; Chauvel et al. 1972). In 1973 werd, met de invoering van de chromosoombandering waardoor chromosomen beter herkend konden worden, het bewijs hiervoor geleverd (Warren et al. 1973).

### Terminale 22q13 deletie

Pas in 1985 werd een terminale (=eindstandige) 22q13 deletie beschreven zonder ringchromosoom 22 (Watt et al. 1985). Vrijwel alle publicaties over 22q13 deleties bestonden destijds uit case reports en de exacte grootte van de deleties kon nog niet moleculair worden bepaald (Herman et al. 1988; Kirshenbaum et al. 1988; Romain et al. 1990; Narahara et al. 1992; Phelan et al. 1992).

De eerste beschrijving van het '22q13 deletie syndroom' als zodanig werd gepubliceerd in 1994: zeven personen met een terminale 22q13.3 deletie hadden als gemeenschappelijke kenmerken een algehele ontwikkelingsachterstand, een ernstige achterstand in de spraakontwikkeling, hypotonie, een normale of toegenomen groei en milde dysmorphieën bestaand uit dolichocefalie, ptosis, epicanthus plooiën en dysplastische oren. De minimale kritische deletieregio was echter nog groot en werd geschat op 5 miljoen baseparen (Mb) (Nesslinger et al. 1994).

### Microdeleties en de kritische regio

In de jaren erna worden met behulp van FISH- en MLPA-technieken meer en ook kleinere deleties van 22q13.3 aangetoond. De eerste beschrijving van een terminale microdeletie was in 1995 met een grootte van ongeveer 130.000 baseparen (130 kb) (Flint et al. 1995; Wong et al. 1997). Het kandidaatgen voor de kenmerken van het 22q13DS werd in 2001 gevonden bij een meisje met een gebalanceerde translocatie, waarbij het breukpunt dwars door het *ProSAP2*-gen (*SHANK3*) liep (Bonaglia et al. 2001). Het jaar daarna werd een microdeletie van ongeveer 100kb beschreven met onderbreking van het *SHANK3*-gen en daarnaast een deletie van het *ACR*- en het *RABL2B*-gen (Anderlid et al. 2002). De daaropvolgende grotere studies bevestigen deze minimale kritische regio, waarbij het *SHANK3*-gen wordt gezien als belangrijkste kandidaatgen voor de algehele ontwikkelingsachterstand, spraak-taal problemen en gedragsproblemen (Luciani et al. 2003; Wilson et al. 2003).

### Functie van SHANK3

Het *SHANK3*-gen, codeert voor het SHANK3-eiwit. Dit eiwit bevindt zich met name in zenuwcellen van de cerebrale cortex, de hippocampus en het cerebellum (Sheng and Kim 2000), gebieden in de hersenen die betrokken zijn bij het integreren en coördineren van informatie, waaronder leren, plannen, emotie en geheugen (Hampson and Blatt 2015).

Het SHANK3-eiwit is van belang voor de ontwikkeling van de verbindingen (synapsen) tussen zenuwcellen. Het heeft een functie als 'scaffold' eiwit, waarbij het de structuur van excitatoire synapsen bepaalt via interacties met andere eiwitten (Sheng and Kim 2000). Zo zorgt SHANK3 voor de hoeveelheid receptoren, voor verbindingen met andere structuureiwitten en het cytoskelet, en voor afstemming in de signalering tussen de pre- en postsynaps. Deze functies zijn belangrijk voor het aantal en de grootte van de synapsen, wat weer invloed heeft op de signalering tussen zenuwcellen en het in stand houden van de netwerken (Bockmann et al. 2002; Roussignol et al. 2005; Halbedl et al. 2016). Wanneer het *SHANK3*-gen wordt uitgeschakeld in neuronale celculturen, dan ziet men minder expressie van SHANK3-mRNA en SHANK3-eiwit, met als gevolg minder expressie van excitatoire receptoren en synapsen, een veranderde morfologie van synapsen en verminderde synaptische plasticiteit (Verpelli et al. 2011; Arons et al. 2012; Shcheglovitov et al. 2013). Onderzoek in Shank3-deficiente diermodellen laat verder zien dat daarbij afwijkingen ontstaan in sociaal gedrag, vocalisaties, repetitief gedrag en problemen met leren en geheugen (Bozdagi et al. 2010; Peça et al. 2011; Wang et al. 2011).

Het SHANK3-eiwit komt overigens ook voor in andere weefsels zoals het hart, de lever en thymus (Lim et al. 1999; Redecker et al. 2006). Afwijkingen in deze organen zijn niet gerapporteerd bij 22q13DS. Mogelijk zijn deze organen minder gevoelig voor een verminderde expressie van SHANK3-eiwit.

### Overige genen en klinische kenmerken

De verschillen in klinische presentatie bij personen met het 22q13DS kunnen mogelijk verklaard worden door een verschil in lengte van de deletie, bijkomende deleties en duplicaties van andere chromosomen, epigenetische factoren en andere variaties in het erfelijk materiaal (Tabet et al. 2017). Dit betekent dat andere factoren invloed kunnen hebben op de hoeveelheid SHANK3-eiwit dat wordt aangemaakt, maar ook dat andere genen naast *SHANK3* invloed kunnen hebben op de klinische kenmerken en gezondheidsproblemen bij 22q13DS. Daarnaast is nog niet goed bekend of een aantal kenmerken met name pas op latere leeftijd tot uiting komen. Een aantal relaties tussen het genotype en fenotype zijn intussen wel bekend.

### Kleine versus grote deleties

Door verbeterde technieken zijn intussen steeds meer personen gediagnostiseerd met een microdeletie van 22q13. In de praktijk wordt steeds duidelijker dat personen met de eerder beschreven terminale microdeletie van ongeveer 130kb met daarin drie genen, een gunstiger beloop hebben van de algemene ontwikkeling dan personen met een grotere 22q13 deletie (Zwanenburg et al. 2016). Bij de personen met de microdeletie wordt de diagnose regelmatig op oudere kinderleeftijd gesteld, omdat pas later naast de gedragsproblemen ook de ontwikkelingsachterstand op de voorgrond komt te staan.

Wat precies bepaalt dat grotere deleties dan 130kb een ernstiger beeld geven is minder goed bekend. Er is wel een correlatie gerapporteerd tussen de lengte van de deletie en de mate van ontwikkelingsachterstand (Sarasua et al. 2013), maar welke overige genen hier invloed op hebben is nog onbekend.



## Geïsoleerde deletie versus ringchromosoom 22

Mensen met een geïsoleerde 22q13 deletie hebben dezelfde klinische kenmerken als mensen met een ringchromosoom 22, omdat beide hetzelfde deel van chromosoom 22q13 missen waaronder het *SHANK3*-gen (Jeffries et al. 2005). In theorie kan het zijn dat bij met array vastgestelde identieke grootte van de deletie, bij een ringchromosoom de functionele deletie groter is door een “silencing” effect van de p-arm op de genen van de q-arm. Dit is aangetoond voor ringchromosoom 14 versus geïsoleerde terminale deletie 14q (van Karnebeek et al. 2002). Echter de afwezigheid van *SHANK3* is bij 22q13DS de belangrijkste bepalende factor voor het fenotype, dus zal hier een eventueel toegevoegd effect kleiner zijn.

Er is echter wel een ander belangrijk klinisch verschil. Mensen met een ringchromosoom 22 hebben een verhoogde kans op het ontwikkelen van neurofibromatose type 2 (Denayer et al. 2009; Zirn et al. 2012). Dit komt doordat ringchromosomen vanwege hun afwijkende vorm problemen kunnen geven bij de celdeling. Hierbij kan het ringchromosoom 22 verloren gaan waardoor alleen nog het normale chromosoom 22 in de cel over blijft. In de cellen waar dit gebeurt, is daardoor nog maar één kopie van het *NF2*-gen over. In het zenuwstelsel (het ruggenmerg of de hersenen) kan zo'n cel zich ontwikkelen tot goedaardige tumor (schwannoom of meningeoom) als er in het nog resterende *NF2*-gen een somatische mutatie ontstaat. Hier hoeft men geen last van te hebben, maar dit kan soms leiden tot epilepsie, uitvalsverschijnselen of andere neurologische problemen als gevolg van verdrukking van het normale weefsel. Bij mensen met een ringchromosoom 22 moet men bij deze verschijnselen of algehele achteruitgang daarom bedacht zijn op de mogelijkheid van een goedaardige tumor als oorzaak van de klachten. De persoon kan dan baat hebben bij een behandeling, bijvoorbeeld met lasertherapie (gamma-knife).

Vanwege de kans op *NF2* is het belangrijk dat indien de 22q13 deletie met array-onderzoek is vastgesteld, chromosomenonderzoek volgt om een ringchromosoom 22 uit te sluiten (zie Module (Genetische) counseling).

## Referenties

Anderlid B-M, Schoumans J, Annerén G, Tapia-Paez I, Dumanski J, Blennow E, et al. FISH-mapping of a 100-kb terminal 22q13 deletion. *Hum Genet.* 2002 May;110(5):439–43.

Arons MH, Thynne CJ, Grabrucker AM, Li D, Schoen M, Cheyne JE, et al. Autism-Associated Mutations in ProSAP2/Shank3 Impair Synaptic Transmission and Neurexin-Neuroigin-Mediated Transsynaptic Signaling. *J Neurosci.* 2012 Oct 24;32(43):14966–78.

Betancur C, Buxbaum JD. SHANK3 haploinsufficiency: a “common” but underdiagnosed highly penetrant monogenic cause of autism spectrum disorders. *Mol Autism.* 2013;4(1):17.

Bockmann J, Kreutz MR, Gundelfinger ED, Böckers TM. ProSAP/Shank postsynaptic density proteins interact with insulin receptor tyrosine kinase substrate IRSp53. *J Neurochem.* 2002 Nov;83(4):1013–7.

Bonaglia MC, Giorda R, Beri S, De Agostini C, Novara F, Fichera M, et al. Molecular mechanisms generating and stabilizing terminal 22q13 deletions in 44 subjects with Phelan/McDermid syndrome. *PLoS Genet.* 2011 Jul;7(7):e1002173.

Bonaglia MC, Giorda R, Borgatti R, Felisari G, Gagliardi C, Selicorni A, et al. Disruption of the ProSAP2 gene in a t(12;22)(q24.1;q13.3) is associated with the 22q13.3 deletion syndrome. *The American Journal of Human Genetics.* Elsevier; 2001 Aug;69(2):261–8.

Bozdagi O, Sakurai T, Papapetrou D, Wang X, Dickstein DL, Takahashi N, et al. Haploinsufficiency of the autism-associated Shank3 gene leads to deficits in synaptic function, social interaction, and

- social communication. *Mol Autism*. 2010;1(1):15.
- Chauvel PJ, Schindeler JD, Warren RJ. G-deletion syndrome II. *Humangenetik*. 1972;14(2):164–6.
- Chen C-H, Chen H-I, Liao H-M, Chen Y-J, Fang J-S, Lee K-F, et al. Clinical and molecular  
5 characterization of three genomic rearrangements at chromosome 22q13.3 associated with  
autism spectrum disorder. *Psychiatr Genet*. 2017 Feb;27(1):23–33.
- Cooper GM, Coe BP, Girirajan S, Rosenfeld JA, Vu TH, Baker C, et al. A copy number variation  
morbidly map of developmental delay. *Nat Genet*. 2011 Aug 14;43(9):838–46.
- Denayer E, Brems H, de Cock P, Evans GD, Van Calenbergh F, Bowers N, et al. Pathogenesis of  
10 vestibular schwannoma in ring chromosome 22. *BMC Med Genet*. BioMed Central; 2009 Sep  
22;10(1):97.
- Egger JIM, Zwanenburg RJ, van Ravenswaaij-Arts CMA, Kleefstra T, Verhoeven WMA.  
Neuropsychological phenotype and psychopathology in seven adult patients with Phelan-  
McDermid syndrome: implications for treatment strategy. *Genes Brain Behav*. 5 ed. Blackwell  
Publishing Ltd; 2016 Apr;15(4):395–404.
- 15 Flint J, Wilkie AO, Buckle VJ, Winter RM, Holland AJ, McDermid HE. The detection of subtelomeric  
chromosomal rearrangements in idiopathic mental retardation. *Nat Genet*. 1995 Feb;9(2):132–  
40.
- Gong X, Jiang Y-W, Zhang X, An Y, Zhang J, Wu Y, et al. High Proportion of 22q13 Deletions and  
SHANK3 Mutations in Chinese Patients with Intellectual Disability. *PLoS ONE*. 2012 Apr  
20 11;7(4):e34739.
- Halbedl S, Schoen M, Feiler MS, Boeckers TM, Schmeisser MJ. Shank3 is localized in axons and  
presynaptic specializations of developing hippocampal neurons and involved in the modulation  
of NMDA receptor levels at axon terminals. *J Neurochem*. 2016 Apr;137(1):26–32.
- Hampson DR, Blatt GJ. Autism spectrum disorders and neuropathology of the cerebellum. *Front*  
25 *Neurosci* 2015;9:e420.
- Herman GE, Greenberg F, Ledbetter DH. Multiple congenital anomaly/mental retardation (MCA/MR)  
syndrome with Goldenhar complex due to a terminal del(22q). *Am J Med Genet*. Wiley  
Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 1988 Apr;29(4):909–15.
- Jafri F, Fink J, Higgins RR, Tervo R. 22q13.32 Deletion and Duplication and Inversion in the Same  
30 Family: A Rare Occurrence. *ISRN Pediatrics*. 2011;2011:1–4.
- Jeffries AR, Curran S, Elmslie F, Sharma A, Wenger S, Hummel M, et al. Molecular and phenotypic  
characterization of ring chromosome 22. *Am J Med Genet A*. Wiley Subscription Services, Inc., A  
Wiley Company; 2005 Aug 30;137(2):139–47.
- Kirshenbaum G, Chmura M, Rhone DP. Long arm deletion of chromosome 22. *J Med Genet*. BMJ  
35 Publishing Group; 1988 Nov;25(11):780.
- Kolevzon A, Angarita B, Bush L, Wang AT, Frank Y, Yang A, et al. Phelan-McDermid syndrome: a  
review of the literature and practice parameters for medical assessment and monitoring. *J*  
*Neurodev Disord*. BioMed Central Ltd; 2014;6(1):39.
- Leblond CS, Nava C, Polge A, Gauthier J, Hugué G, Lumbroso S, et al. Meta-analysis of SHANK  
40 Mutations in Autism Spectrum Disorders: a gradient of severity in cognitive impairments. *PLoS*  
*Genet*. 2014 Sep;10(9):e1004580.
- Lim S, Naisbitt S, Yoon J, Hwang JI, Suh PG, Sheng M, et al. Characterization of the Shank family of  
synaptic proteins. Multiple genes, alternative splicing, and differential expression in brain and  
development. *J Biol Chem*. 1999 Oct 8;274(41):29510–8.
- 45 Luciani JJ, de Mas P, Depetris D, Mignon-Ravix C, Bottani A, Prieur M, et al. Telomeric 22q13

- deletions resulting from rings, simple deletions, and translocations: cytogenetic, molecular, and clinical analyses of 32 new observations. *J Med Genet.* 2003 Sep;40(9):690–6.
- Mieses AM, Tavassoli T, Li E, Soorya L, Lurie S, Wang AT, et al. Brief Report: Sensory Reactivity in Children with Phelan-McDermid Syndrome. *J Autism Dev Disord.* 2nd ed. Springer US; 2016 Jul;46(7):2508–13.
- 5 Nair-Miranda K, Murch A, Petterson B, Hill W, Nikolova-Hill A, Bradley L, et al. An investigation into sub-telomeric deletions of chromosome 22 and pervasive developmental disorders. *Am J Med Genet.* 2004;125B(1):99–104.
- Narahara K, Takahashi Y, Murakami M, Tsuji K, Yokoyama Y, Murakami R, et al. Terminal 22q deletion associated with a partial deficiency of arylsulphatase A. *J Med Genet.* 1992 Jun;29(6):432–3.
- 10 Nesslinger NJ, Gorski JL, Kurczynski TW, Shapira SK, Siegel-Bartelt J, Dumanski JP, et al. Clinical, cytogenetic, and molecular characterization of seven patients with deletions of chromosome 22q13.3. *The American Journal of Human Genetics.* Elsevier; 1994 Mar;54(3):464–72.
- Oberman LM, Boccuto L, Cascio L, Sarasua S, Kaufmann WE. Autism spectrum disorder in Phelan-McDermid syndrome: initial characterization and genotype-phenotype correlations. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:105.
- 15 Peça J, Feliciano C, Ting JT, Wang W, Wells MF, Venkatraman TN, et al. Shank3 mutant mice display autistic-like behaviours and striatal dysfunction. *Nature.* 2011 Apr 28;472(7344):437–42.
- Phelan MC, Rogers RC, Saul RA, Stapleton GA, Sweet K, McDermid H, et al. 22q13 deletion syndrome. *Am J Med Genet.* 2001 Jun 15;101(2):91–9.
- 20 Phelan MC, Thomas GR, Saul RA, Rogers RC, Taylor HA, Wenger DA, et al. Cytogenetic, biochemical, and molecular analyses of a 22q13 deletion. *Am J Med Genet.* Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 1992 Jul 15;43(5):872–6.
- Ravnan JB. Subtelomere FISH analysis of 11 688 cases: an evaluation of the frequency and pattern of subtelomere rearrangements in individuals with developmental disabilities. *J Med Genet.* 2006 Jun 1;43(6):478–89.
- 25 Redecker P, Bockmann J, Böckers TM. Expression of postsynaptic density proteins of the ProSAP/Shank family in the thymus. *Histochem Cell Biol.* Springer-Verlag; 2006 Dec;126(6):679–85.
- 30 Reisman LE, Darnell A, Murphy JW, Hall B, Kasahara S. A child with partial deletion of a G-group autosome. *Am J Dis Child.* 1967 Sep;114(3):336–9.
- Rollins JD, Sarasua SM, Phelan K, DuPont BR, Rogers RC, Collins JS. Growth in Phelan-McDermid syndrome. *Am J Med Genet A.* 2011 Sep;155A(9):2324–6.
- Romain DR, Goldsmith J, Cairney H, Columbano-Green LM, Smythe RH, Parfitt RG. Partial monosomy for chromosome 22 in a patient with del(22)(pter-q13.1;q13.33-qter). *J Med Genet.* BMJ Publishing Group; 1990 Sep;27(9):588–9.
- 35 Roussignol G, Ango F, Romorini S, Tu JC, Sala C, Worley PF, et al. Shank expression is sufficient to induce functional dendritic spine synapses in aspiny neurons. *J Neurosci.* 2005 Apr 6;25(14):3560–70.
- 40 Sarasua SM, Boccuto L, Sharp JL, Dwivedi A, Chen C-F, Rollins JD, et al. Clinical and genomic evaluation of 201 patients with Phelan-McDermid syndrome. *Hum Genet.* 2014 Jul;133(7):847–59.
- Sarasua SM, Dwivedi A, Boccuto L, Chen C-F, Sharp JL, Rollins JD, et al. 22q13.2q13.32 genomic regions associated with severity of speech delay, developmental delay, and physical features in Phelan-McDermid syndrome. *Genet Med.* 2013 Oct 17;16(4):318–28.
- 45

- Shcheglovitov A, Shcheglovitova O, Yazawa M, Portmann T, Shu R, Sebastiano V, et al. SHANK3 and IGF1 restore synaptic deficits in neurons from 22q13 deletion syndrome patients. *Nature*. 2013 Nov 14;503(7475):267–71.
- Sheng M, Kim E. The Shank family of scaffold proteins. *J Cell Sci*. 2000 Jun;113 ( Pt 11):1851–6.
- 5 Slavotinek A, Maher E, Gregory P, Rowlandson P, Huson SM. The phenotypic effects of chromosome rearrangement involving bands 7q21.3 and 22q13.3. *J Med Genet*. BMJ Group; 1997 Oct;34(10):857–61.
- Soorya L, Kolevzon A, Zweifach J, Lim T, Dobry Y, Schwartz L, et al. Prospective investigation of autism and genotype-phenotype correlations in 22q13 deletion syndrome and SHANK3 deficiency. *Mol Autism*. 2013;4(1):18.
- 10 Tabet AC, Rolland T, Ducloy M, Lévy J, Buratti J, Mathieu A, et al. A framework to identify contributing genes in patients with Phelan-McDermid syndrome. *NPJ Genome Med*. 2017;2:e23.
- Tagaya M, Mizuno S, Hayakawa M, Yokotsuka T, Shimizu S, Fujimaki H. Recombination of a maternal pericentric inversion results in 22q13 deletion syndrome. *Clin Dysmorphol*. 2008 Jan;17(1):19–
- 15 21.
- Utine GE, Celik T, Alanay Y, Alikasıfoğlu M, Boduroğlu K, Tunçbilek E, et al. Subtelomeric rearrangements in mental retardation: Hacettepe University experience in 130 patients. *Turk J Pediatr*. 2009 May;51(3):199–206.
- Van Karnebeek CD, Quik S, Sluijter S, Hulsbeek MM, Hoovers JM, Hennekam RC. Further delineation
- 20 of the chromosome 14q terminal deletion syndrome. *Am J Med Genet* 2002;110A:65-72.
- Verpelli C, Dvoretzkova E, Vicidomini C, Rossi F, Chiappalone M, Schoen M, et al. Importance of Shank3 protein in regulating metabotropic glutamate receptor 5 (mGluR5) expression and signaling at synapses. *J Biol Chem*. 2011 Oct 7;286(40):34839–50.
- Waga C, Okamoto N, Ondo Y, Fukumura-Kato R, Goto Y-I, Kohsaka S, et al. Novel variants of the
- 25 SHANK3 gene in Japanese autistic patients with severe delayed speech development. *Psychiatr Genet*. 2011 Aug;21(4):208–11.
- Wang X, McCoy PA, Rodriguiz RM, Pan Y, Je HS, Roberts AC, et al. Synaptic dysfunction and abnormal behaviors in mice lacking major isoforms of Shank3. *Hum Mol Genet*. 2011 Aug 1;20(15):3093–
- 30 108.
- Warren RJ, Rimoin DL. The G deletion syndromes. *J Pediatr*. 1970 Oct;77(4):658–63.
- Warren RJ, Rimoin DL, Summitt RL. Identification by fluorescent microscopy of the abnormal chromosomes associated with the G-deletion syndromes. *Am J Hum Genet*. Elsevier; 1973
- Jan;25(1):77–81.
- Watt JL, Olson IA, Johnston AW, Ross HS, Couzin DA, Stephen GS. A familial pericentric inversion of
- 35 chromosome 22 with a recombinant subject illustrating a 'pure' partial monosomy syndrome. *J Med Genet*. 1985 Aug;22(4):283-7.
- Weleber RG, Hecht F, Giblett ER. Ring-G chromosome, a new G-deletion syndrome? *Am J Dis Child*. 1968 Apr;115(4):489–93.
- Wilson HL, Wong ACC, Shaw SR, Tse W-Y, Stapleton GA, Phelan MC, et al. Molecular characterisation
- 40 of the 22q13 deletion syndrome supports the role of haploinsufficiency of SHANK3/PROSAP2 in the major neurological symptoms. *J Med Genet*. 2003 Aug;40(8):575–84.
- Wong AC, Ning Y, Flint J, Clark K, Dumanski JP, Ledbetter DH, et al. Molecular characterization of a 130-kb terminal microdeletion at 22q in a child with mild mental retardation. *The American Journal of Human Genetics*. 1997 Jan;60(1):113–20.
- 45 Xu Q, Goldstein J, Wang P, Gadi IK, Labreche H, Rehder C, et al. Chromosomal microarray analysis in

- clinical evaluation of neurodevelopmental disorders-reporting a novel deletion of SETDB1 and illustration of counseling challenge. *Pediatric Research*. 2016 Apr 27;80(3):371–81.
- Zirn B, Arning L, Bartels I, Shoukier M, Hoffjan S, Neubauer B, et al. Ring chromosome 22 and neurofibromatosis type II: proof of two-hit model for the loss of the NF2 gene in the development of meningioma. *Clin Genet*. 2012 Jan;81(1):82–7.
- 5 Zwanenburg RJ, Ruiter SAJ, Van den Heuvel ER, Flapper BCT, Van Ravenswaaij-Arts CMA. Developmental phenotype in Phelan-McDermid (22q13.3 deletion) syndrome: a systematic and prospective study in 34 children. *J Neurodev Disord*. 2016;8(1):16.

## 2. (Genetische) counseling

### Inleiding

5 *In deze richtlijn wordt de term 22q13 deletiesyndroom (22q13DS) gehanteerd, dit wordt ook wel Phelan-McDermid syndroom (PMS) genoemd.*

De diagnose 22q13DS kan door verschillende medisch specialisten worden gesteld. Meestal zijn de kinderarts, AVG en klinisch geneticus betrokken bij het stellen van de diagnose, een enkele keer een andere medisch specialist.

10 De diagnose heeft niet alleen consequenties voor de patiënt zelf (zie Module [Klinische Kenmerken](#) en Module [Specifieke klachten bij 22q13 deletiesyndroom](#)), maar mogelijk ook voor familieleden. Het vaststellen van een indicatie voor onderzoek bij familieleden en het bepalen van de wijze van onderzoek daarbij is de expertise van de klinisch geneticus. Daarnaast zal de klinisch geneticus uitleg geven over de variabiliteit van het klinische beeld en de relatie tussen genotype en fenotype, en  
15 worden de reproductieve opties bij kinderwens besproken.

### Uitgangsvragen

Naar aanleiding van een knelpunteninventarisatie in de richtlijnwerkgroep en onder patiëntvertegenwoordigers zijn de volgende uitgangsvragen geformuleerd:

- 20
- Wanneer moeten personen met 22q13DS worden doorverwezen naar de klinisch geneticus?
  - Wanneer is er sprake van een verhoogde herhalingskans voor ouders van een kind met 22q13DS en welk vervolgonderzoek is nodig om dit in te schatten?

### Zoeken en selecteren (methode)

25 Aangezien 22q13DS een zeldzame aandoening is (geboorteprevalentie 1:30.000), is er bij deze richtlijn voor gekozen om één generieke search op Phelan-McDermid syndroom uit te voeren. Vervolgens is de literatuur geselecteerd en verdeeld over de vooraf opgestelde uitgangsvragen (zie [Zoekverantwoording](#)).

30 Uit deze generieke search naar 22q13DS is geen specifieke literatuur gekomen over counseling en herhalingskans bij 22q13DS. Er is vervolgens gekeken naar welke oorzaken van herhaling bij 22q13DS in de literatuur zijn beschreven. Bij de formulering van de aanbevelingen werd rekening gehouden met de mate waarin wetenschappelijke onderbouwing aanwezig was.

### Samenvatting literatuur

#### 35 [Verwijzing naar klinisch geneticus](#)

Het werkterrein van de klinisch geneticus omvat het geven van uitleg bij, vaak zeldzame en complexe, erfelijke en aangeboren aandoeningen. Deze uitleg omvat: het fenotype en de verwachte variatie daarin; de onderliggende oorzaak (genotype) en het effect daarvan op het fenotype; de kans op herhaling, alsmede welk onderzoek nodig is om dat vast te stellen; en de mogelijkheden van prenatale diagnostiek en andere reproductieve opties (Galjaard 1997).

40 Voor de diagnose 22q13DS is met name het bespreken van het effect van het genotype op het fenotype en de kans op herhaling belangrijk. 22q13DS wordt veroorzaakt door een deletie van chromosoom 22q13. Deze deletie kan het gevolg zijn van een pure (geïsoleerde) deletie, zowel terminaal als

interstitieel (Luciani et al. 2003), maar kan ook het gevolg zijn van een ringchromosoom 22 of een ongebalanceerde translocatie (Bonaglia et al. 2011).

Indien de deletie eindstandig is en met [array-onderzoek](#) is vastgesteld, dan kan op basis van de grootte van de deletie het effect op het fenotype bij benadering worden ingeschat, hoewel ook bij personen met eenzelfde deletie-grootte het fenotype verschillend is gebleken (Zwanenburg et al. 2016). Vervolgens is het belangrijk dat chromosomenonderzoek volgt om een ringchromosoom uit te sluiten vanwege het risico op NF2 bij ringchromosoom 22 (ook als het NF2-gen zelf niet gedeleteerd is in het ringchromosoom) (Zirn et al. 2012).

#### 10 [Herhalingskans en de wijze van vervolgonderzoek bij ouders](#)

Empirische data met betrekking tot de herhalingskans bij 22q13DS zijn niet bekend. Bij de meeste personen is de deletie *de novo* ontstaan, waardoor de herhalingskans voor ouders praktisch nihil is (Sarasua et al. 2014). De kans op kiembaanmosaïcisme is bij structurele chromosoomafwijkingen vele malen lager (<1%) dan bij bijvoorbeeld *de novo* puntmutaties in het genetisch materiaal. De kans is echter niet nul en ouders van een kind met een *de novo* deletie kunnen gebruik maken van prenatale diagnostiek indien gewenst.

De herhalingskans is echter wel duidelijk verhoogd wanneer één van de ouders drager is van een gebalanceerde chromosoomafwijking, waarbij chromosoom 22q13 is betrokken. De exacte herhalingskans is daarbij afhankelijk van de chromosoomafwijking bij de betreffende ouder en kan niet altijd in een duidelijk percentage worden weergegeven. Doorgaans betreft de chromosoomafwijking een gebalanceerde reciproke translocatie (Phelan et al. 2001; Rodríguez et al. 2003; Wilson et al. 2003; Manning et al. 2004), maar een interstitiële translocatie (insertie) en pericentrische inversie zijn ook beschreven (Slavotinek et al. 1997; Jafri et al. 2011). De herhalingskans is ook verhoogd wanneer één van de ouders de deletie van chromosoom 22q13 in mozaïekvorm heeft (Tabolacci et al. 2005; Verhoeven et al. 2012). Een verhoogde herhalingskans doordat een van de ouders zelf 22q13DS heeft, is slechts eenmaal beschreven (Denayer et al. 2012).

Ten aanzien van onderzoek ter bepaling van de herhalingskans is het belangrijk dat de aanvrager zich realiseert dat gebalanceerde chromosoomveranderingen niet aan te tonen zijn met array-onderzoek en dat hiervoor bij voorkeur fluorescente-in-situ-hybridisatie (FISH) wordt gebruikt, omdat daarmee ook submicroscopische veranderingen aangetoond kunnen worden (Zwijnenburg et al. 2014).

#### Conclusies

Na het stellen van de diagnose 22q13DS is altijd verwijzing naar de klinisch geneticus geïndiceerd voor uitleg over (de relatie tussen) het genotype en fenotype en het inschatten van de herhalingskans voor ouders (Galjaard 1997).

Na het stellen van de diagnose 22q13DS met behulp van array is het van belang om vervolgonderzoek (karyotypering) in te zetten naar een ringchromosoom 22 vanwege het effect op het fenotype (Zirn et al. 2012).

De 22q13 deletie bij een patiënt met 22q13DS kan het gevolg zijn van een gebalanceerde chromosoomafwijking of mozaïek deletie 22q13 bij een van de ouders, wat een verhoogde herhalingskans geeft (Manning et al. 1990; Phelan et al. 2001; Rodríguez et al. 2003; Wilson et al. 2003).

## Overwegingen

### Verwijzing naar klinisch geneticus

5 Feitelijk is er dus altijd een indicatie voor verwijzing naar een klinisch genetisch centrum als de diagnose 22q13DS gesteld wordt. Speciale aandachtspunten zijn het effect van het genotype op het fenotype, de kans op herhaling en het uitsluiten van een ringchromosoom (NF2). Voor het laatste is microscopisch chromosomenonderzoek nodig dat gecombineerd kan worden met fluorescente-in-situ-hybridisatie (FISH) om een geschikte probe voor de 22q13 regio vast te stellen ten behoeve van het onderzoek bij ouders naar een eventueel verhoogde herhalingskans (zie onder).

### 10 Herhalingskans en de wijze van vervolgonderzoek bij ouders

Om de herhalingskans op 22q13DS vast te kunnen stellen is fluorescente-in-situ hybridisatie (FISH) met een probe voor 22q13 bij beide ouders de aangewezen methode van onderzoek, omdat met array analyse een gebalanceerde translocatie bij ouders niet aangetoond kan worden. Het verdient aanbeveling daarbij een sample van het kind als positieve controle mee te nemen. Om te onderzoeken of er sprake is van dragerschap van de deletie of van een gebalanceerde translocatie wordt bij alle 15 ouderparen geadviseerd metafaseanalyse te verrichten. Onderzoek naar een mozaïek deletie bij de ouders, bij voorkeur in andere weefsels dan bloed (bijv. wangslimvlies of urine) wordt alleen geadviseerd als onverklaard een tweede kind met 22q13DS binnen een gezin geboren wordt.

20 Wanneer dragerschap van een chromosomale afwijking bij één van de ouders is vastgesteld, dan is de herhalingskans verhoogd, maar de kans op herhaling kan niet altijd in een exact getal worden weergegeven omdat dit afhangt van de eigenschappen van de chromosoomafwijking (breukpunten van de translocatie of percentage van het mozaïcisme in de kiemcellen). Hoe dan ook komen ouders altijd in aanmerking voor het bespreken van reproductieve opties bij kinderwens, omdat ook met behulp van FISH een mozaïek deletie 22q13 bij ouders kan worden gemist (denk aan kiemcel 25 mozaïcisme).

Bij conventionele (microscopische) karyotypering kan een deletie 22q13 gemist worden. Dus ook prenataal dient FISH of array-onderzoek verricht te worden indien de vraagstelling 22q13DS is.

Ook als ouders zelf geen kinderwens hebben, is verder onderzoek bij beide ouders van belang om de kans op een kind met 22q13DS voor overige familieleden vast te kunnen stellen.

30

## Aanbevelingen

Verwijs alle personen met 22q13DS naar een klinisch geneticus voor uitleg over (de relatie tussen) het genotype en fenotype en om een verhoogde herhalingskans op een kind met 22q13DS voor ouders (en andere familieleden) te kunnen stellen.

Verricht bij een met array gevonden terminale (=eindstandige) deletie 22q13 karyotypering om een ringchromosoom 22 uit te sluiten (vanwege het risico op NF2).

Om de herhalingskans voor ouders vast te kunnen stellen, is fluorescente-in-situ hybridisatie (FISH) met een probe voor locus 22q13 bij hen beiden het onderzoek van eerste keuze om een eventuele gebalanceerde translocatie aan te tonen.



Omdat een laaggradige mozaïek van de deletie 22q13 bij ouders van een kind met 22q13DS nooit met zekerheid kan worden uitgesloten, moet aan ouders bij kinderwens prenataal onderzoek worden aangeboden bij een volgende zwangerschap.

## Referenties

- Bonaglia MC, Giorda R, Beri S, De Agostini C, Novara F, Fichera M, et al. Molecular mechanisms generating and stabilizing terminal 22q13 deletions in 44 subjects with Phelan/McDermid syndrome. *PLoS Genet.* 2011 Jul;7(7):e1002173.
- Denayer A, Van Esch H, de Ravel T, Frijns JP, Van Buggenhout G, Vogels A, et al. Neuropsychopathology in 7 Patients with the 22q13 Deletion Syndrome: Presence of Bipolar Disorder and Progressive Loss of Skills. *Mol Syndromol.* 2012 Jun;3(1):14–20.
- Galjaard H. [Clinical genetics in The Netherlands. II. Genetic counseling and prenatal diagnosis]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1997 Dec 6;141(49):2386–91.
- Jafri F, Fink J, Higgins RR, Tervo R. 22q13.32 Deletion and Duplication and Inversion in the Same Family: A Rare Occurrence. *ISRN Pediatrics.* 2011;2011:1–4.
- Luciani JJ, de Mas P, Depetris D, Mignon-Ravix C, Bottani A, Prieur M, et al. Telomeric 22q13 deletions resulting from rings, simple deletions, and translocations: cytogenetic, molecular, and clinical analyses of 32 new observations. *J Med Genet.* 2003 Sep;40(9):690–6.
- Manning MA, Cassidy SB, Clericuzio C, Cherry AM, Schwartz S, Hudgins L, et al. Terminal 22q deletion syndrome: a newly recognized cause of speech and language disability in the autism spectrum. *Pediatrics.* 2004 Aug;114(2):451–7.
- Manning NJ, Olpin SE, Pollitt RJ, Webley J. A comparison of [9,10-3H]palmitic and [9,10-3H]myristic acids for the detection of defects of fatty acid oxidation in intact cultured fibroblasts. *J Inherit Metab Dis.* 1990;13(1):58–68.
- Phelan MC, Rogers RC, Saul RA, Stapleton GA, Sweet K, McDermid H, et al. 22q13 deletion syndrome. *Am J Med Genet.* 2001 Jun 15;101(2):91–9.
- Rodríguez L, Guardia NM, Herens C, Jamar M, Verloes A, López F, et al. Subtle trisomy 12q24.3 and subtle monosomy 22q13.3: Three new cases and review. *Am J Med Genet A.* 2003 Jun 30;122A(2):119–24.
- Sarasua SM, Boccutto L, Sharp JL, Dwivedi A, Chen C-F, Rollins JD, et al. Clinical and genomic evaluation of 201 patients with Phelan-McDermid syndrome. *Hum Genet.* 2014 Jul;133(7):847–59.
- Slavotinek A, Maher E, Gregory P, Rowlandson P, Huson SM. The phenotypic effects of chromosome rearrangement involving bands 7q21.3 and 22q13.3. *J Med Genet.* BMJ Group; 1997 Oct;34(10):857–61.
- Tabolacci E, Zollino M, Lecce R, Sangiorgi E, Gurrieri F, Leuzzi V, et al. Two brothers with 22q13 deletion syndrome and features suggestive of the Clark-Baraitser syndrome. *Clin Dysmorphol.* 2005 Jul;14(3):127–32.
- Verhoeven WM, Egger JI, Willemsen MH, de Leijer GJ, Kleefstra T. Phelan-McDermid syndrome in two adult brothers: atypical bipolar disorder as its psychopathological phenotype? *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2012;8:175–9.
- Wilson HL, Wong ACC, Shaw SR, Tse W-Y, Stapleton GA, Phelan MC, et al. Molecular characterisation of the 22q13 deletion syndrome supports the role of haploinsufficiency of SHANK3/PROSAP2 in the major neurological symptoms. *J Med Genet.* 2003 Aug;40(8):575–84.
- Zirn B, Arning L, Bartels I, Shoukier M, Hoffjan S, Neubauer B, et al. Ring chromosome 22 and

neurofibromatosis type II: proof of two-hit model for the loss of the NF2 gene in the development of meningioma. *Clin Genet*. 2012 Jan;81(1):82–7.

Zwanenburg RJ, Ruiter SAJ, Van den Heuvel ER, Flapper BCT, Van Ravenswaaij-Arts CMA.

5 Developmental phenotype in Phelan-McDermid (22q13.3 deletion) syndrome: a systematic and prospective study in 34 children. *J Neurodev Disord*. 2016;8(1):16.

Zwijnenburg PJG, Lakeman P, Pfundt R, Wassink-Ruiter JSK, Kerstjens-Frederikse WS, van Ravenswaaij-Arts CMA. Detectie van submicroscopische chromosomale afwijkingen door middel van array-diagnostiek. *Tijdschr kindergeneeskunde*. Bohn Stafleu van Loghum; 2014 Feb 22;82(1):3–18.

10

### 3. Specifieke klachten bij 22q13 deletiesyndroom

In deze module worden enkele veel voorkomende gezondheidsproblemen bij 22q13DS beschreven, mede gebaseerd op de door de richtlijnwerkgroep gehouden enquête onder Nederlandse ouders. Deze problemen zijn: taal en spraakproblemen, slik- en gastro-intestinale problemen, problemen rondom de sensore dysfunctie, epilepsie, slaapstoornissen, lymfoedeem, psychische stoornissen en gedragsproblemen. In de verschillende submodules worden diverse behandel mogelijkheden genoemd, waarbij zoveel mogelijk gerefereerd wordt naar bestaande richtlijnen. Uit praktische overwegingen worden wel de belangrijkste aanbevelingen uit die richtlijnen genoemd (bij elke revisie van deze richtlijn zal gecontroleerd worden of die aanbevelingen nog actueel zijn).

#### 3.1 Taal- en spraakproblemen

##### Inleiding

*In deze richtlijn wordt de term 22q13 deletiesyndroom (22q13DS) gehanteerd, dit wordt ook wel Phelan-McDermid syndroom (PMS) genoemd.*

Taal- en spraakproblemen komen voor bij alle kinderen met 22q13DS (Sarasua et al. 2014). Dit zorgt voor beperkingen in de communicatie en is voor ouders één van de meest voorkomende problemen die zij ervaren. Uit de enquête onder ouders ter voorbereiding op deze richtlijn bleek dat alle ouders problemen m.b.t. spraak/communicatie ervaren. Mensen met taal- en spraakproblemen hebben ook een verhoogd risico op sociale-, emotionele- en gedragsproblemen (Lindsay et al. 2007).

De normale taal- en spraakontwikkeling is een complex proces, omdat verschillende sensorische, cognitieve en motorische vaardigheden aangesproken worden. Taal kan worden opgedeeld in taalbegrip (taalperceptie, receptieve taal), taalproductie (taalexpressie, structuur en betekenis) en spraakproductie (motorische aansturing en uitvoering van spraakklanken). Voor taalperceptie moet men informatie kunnen waarnemen, herkennen en verwerken. Voor taalexpressie moet men informatie uit het geheugen kunnen oproepen, kunnen verwerken tot woorden en zinnen waarna uiteindelijk via spraakproductieprocessen klanken en woorden worden gerealiseerd.

Er kan pas worden gesproken van een taalontwikkelingsstoornis als het niveau van het taalvermogen substantieel en kwantificeerbaar onder het niveau ligt wat gezien de leeftijd verwacht mag worden ([Auris](#)).

Bij 22q13DS kunnen problemen op verschillende niveaus aanwezig zijn. Er zijn echter weinig studies die specifiek gekeken hebben naar de verschillende aspecten van taal- en spraakproblemen bij 22q13DS.

##### Uitgangsvragen

Naar aanleiding van een knelpunteninventarisatie in de richtlijnwerkgroep en een enquête onder patiëntvertegenwoordigers zijn de volgende uitgangsvragen geformuleerd:

- Wat is de prevalentie van taal- en spraakproblemen bij 22q13DS (en zijn dit een bepaald type problemen)?
- Wat is het mechanisme van taal- en spraakproblemen bij 22q13DS?
- Wat is de behandeling en/of begeleiding voor taal- en spraakproblemen bij 22q13DS?

## Zoeken en selecteren

Aangezien 22q13DS een zeldzame aandoening is (1 op 30.000 levendgeborenen), is er bij deze richtlijn voor gekozen om één generieke search op Phelan-McDermid syndroom uit te voeren. Vervolgens is de literatuur geselecteerd en verdeeld over de vooraf opgestelde uitgangsvragen (zie [Zoekverantwoording](#)).

Uit deze generieke search naar 22q13DS is één artikel geselecteerd specifiek voor deze module (Rankine et al. 2017). Verder is er gebruik gemaakt van overige publicaties waarin taal- en spraak beschreven werd bij 22q13DS en van algemene informatie over taal- en spraakproblemen. Bij de formulering van de aanbevelingen werd rekening gehouden met de mate waarin wetenschappelijke onderbouwing aanwezig was.

## Samenvatting literatuur

### Prevalentie van taal- en spraakproblemen bij 22q13DS

Taal- en spraakproblemen komen voor bij alle personen met 22q13DS, maar de mate waarin varieert van geen gesproken taal (50%), maximaal 40 woorden (27%), meer dan 50 woorden en gebruik van zinnen (10%), tot goede communicatie met volledig zinsgebruik (13%) (Sarasua et al. 2014).

Bij kinderen met 22q13DS is de achterstand in taalontwikkeling meer uitgesproken dan van andere ontwikkelingsdomeinen zoals cognitie, motoriek en sociale vaardigheden. Zowel het receptieve taalniveau als het expressieve taalniveau is beperkt, maar kinderen scoren gemiddeld iets beter op receptieve taal dan op expressieve taal. Bij onderzoek onder 34 kinderen vond Zwanenburg een maximaal niveau van receptieve en expressieve taal van 34 maanden. Circa 25% van de kinderen scoorde beter op receptieve taal, maar daarentegen scoorde 20% beter op expressieve taal. Het verschil in receptief taalniveau ten opzichte van expressief taalniveau bij 22q13DS is in de praktijk dus beperkt. Specifieker voor 22q13DS is, dat kinderen aanvankelijk wel enkele woorden spreken, maar deze ook weer kwijt kunnen raken. Daarbij valt op dat het ontwikkelingsquotiënt (ontwikkelingsleeftijd/ kalenderleeftijd) voor zowel perceptieve als expressieve taalontwikkeling afneemt met de leeftijd. Dit betekent dat de taalachterstand ten opzichte van de norm dus toeneemt met de leeftijd (Zwanenburg et al. 2016).

### Mechanisme van taal- en spraakproblemen bij 22q13DS

Er zijn geen studies die specifiek gekeken hebben naar het onderliggende mechanisme van taal- en spraakproblemen bij 22q13DS. Een aantal mogelijke oorzaken zijn:

- geleidingsproblemen en slechthorendheid als gevolg van frequente middenoorontstekingen (Wilson et al. 2003; Soorya et al. 2013);
- achterstand in cognitieve vaardigheden, zoals het verwerken van informatie, het gebruik van het geheugen en het toepassen van opgeslagen informatie (Zwanenburg et al. 2016);
- problemen met adaptief gedrag en de sociaal-emotionele ontwikkeling, waardoor taal als communicatiemiddel lastig te begrijpen is (Oberman et al. 2015; Zwanenburg et al. 2016);
- een hoog palatum waardoor problemen met de tongpositionering en afwijkende mondgewoonten mogelijk zijn (Sarasua et al. 2014);
- neurologische problemen zoals hypotonie, waardoor problemen met de mondmotoriek en motorische programmerings- en aansturingsproblemen (verbale dyspraxie / spraakapraxie) (Sarasua et al. 2014).

### Behandeling en/of begeleiding van taal- en spraakproblemen bij 22q13DS

5 In de literatuur is één studie verschenen over de aanpak van taal- en spraakproblemen bij 22q13DS. Dit betrof onderzoek in de VS naar het gebruik van een spraakrecorder bij 18 kinderen met 22q13DS met ASS en een ernstige taalontwikkelingsstoornis in de leeftijd van 30 maanden tot 14 jaar (Rankine et al. 2017). LENA (Language Environment Analysis) kan gebruikt worden door ouders van kinderen tussen 0 en 5 jaar, met als doel de spontane taal te analyseren en stimuleren. Uit dit onderzoek bleek dat LENA voldoende valide is om de expressieve taal in kinderen met 22q13DS te analyseren, waarbij wel de betrouwbaarheid afnam boven de leeftijd van 4 jaar. Verder onderzoek naar de toegevoegde waarde voor het individu moet nog volgen.

10

### Conclusies

Taal- en spraakproblemen komen voor bij alle personen met 22q13DS. De mate waarin verschilt per individu (Sarasua et al. 2014).
Het merendeel van de personen met 22q13DS lijkt problemen te hebben met de spraakproductie (Sarasua et al. 2014).
Er is mogelijk een hoger niveau van de receptieve taal dan van de expressieve taal bij personen met 22q13DS (Zwanenburg et al. 2016).
Verschillende factoren kunnen van invloed zijn op de taal-spraakproblemen bij 22q13DS, zoals frequente oorontstekingen, cognitieve vaardigheden, gedragsproblemen en neurologische problemen (Wilson et al. 2003; Soorya et al. 2013; Sarasua et al. 2014; Oberman et al. 2015; Zwanenburg et al. 2016).
Mogelijk kunnen hulpmiddelen voor het analyseren van expressieve taal, zoals LENA, een bijdrage leveren aan de communicatie tussen personen met 22q13DS en hun omgeving (Rankine et al. 2017).

### Overwegingen

15 Bij kinderen met 22q13DS moet men vanaf de diagnose bedacht zijn op een ernstige bedreiging van de taal- en spraakontwikkeling. Verschillende factoren kunnen hierop van invloed zijn, zoals frequente oorinfecties, de ontwikkelingsachterstand, de gedragsproblemen en neurologische problemen. Wat de relatieve bijdrage is van deze factoren bij personen met 22q13DS is moeilijk te bepalen en kan bovendien verschillen per individu. Mogelijk is dit een verklaring voor de wisselende ernst in taal- en spraakproblemen bij deze groep.

20 Voor een goede behandeling en begeleiding bij de taal- en spraakproblemen van personen met 22q13DS moet daarom rekening worden gehouden met de verschillende factoren die van invloed zijn. Er wordt geadviseerd om zo vroeg mogelijk te starten met behandelen/begeleiden, bij voorkeur rond het 1<sup>e</sup> jaar. Het is daarbij essentieel dat verwezen wordt naar een Audiologisch centrum of ander multidisciplinair team waarbij al deze factoren geanalyseerd kunnen worden. Voorwaarden voor communicatie zijn essentieel. Er moet wel gewaakt worden voor een te vroege start van logopedie in  
25 engere zin, wanneer de cognitieve vaardigheden nog niet goed ontwikkeld zijn, want dat kan leiden tot frustraties bij kind, ouders en behandelaar. Een ter zake kundige logopedist is van groot belang.

## Diagnostiek

Het is van belang dat de voorwaarden voor communicatie, receptieve en expressieve taal en spraakmotoriek/articulatie in kaart worden gebracht met de daarvoor geëigende testen door een kundig logopedist, rekening houdend met het ontwikkelingsniveau van het kind. Tevens moet er  
5 aandacht zijn voor eventuele ondersteunende communicatie wanneer het spreken niet op gang lijkt te komen.

Voor vroegtijdige opsporing van taalstoornissen wordt gebruik gemaakt van de [Handreiking](#) Uniforme signalering van taalachterstanden bij jonge kinderen (NCJ, 2013). De JGZ Richtlijn Spraaktaalontwikkeling wordt verwacht in 2018. Beschikbare screeningsinstrumenten zijn  
10 bijvoorbeeld VTO Taal 2-jarigen en de [SNEL](#) (Spraak- en taal Normen Eerste Lijn).

De communicatiematrix ([www.communicationmatrix.org](http://www.communicationmatrix.org)) is een digitale vragenlijst waarbij de communicatieve functies in kaart gebracht worden. Dit kan informatie geven over de voorwaarden voor communicatie en beheersing van de communicatieve functies. Daarnaast kan de communicatiematrix informatie verstrekken om de richting te bepalen op het gebied van  
15 ondersteunde communicatie.

## Behandeling

Bij voorkeur wordt gewerkt aan de communicatieve voorwaarden in zijn geheel (verbaal en non-verbaal), waarbij rekening wordt gehouden met de cognitieve vaardigheden van het kind.

20 Eén van de centrale behandelingen voor taal- en spraakproblemen is logopedie. Deze logopedische behandeling kan gericht zijn op de receptieve en/of expressieve taal en de spraakmotoriek, of op het aanbieden van ondersteunde communicatie in de vorm van gebaren, foto's, pictogrammen of een dynamisch hulpmiddel, zoals specifieke communicatieapparatuur met spraakuitvoer. Ondersteunende communicatie kan al in een zeer vroeg stadium ingezet worden, zonder dat het de ontwikkeling van  
25 gesproken taal belemmert (Romski and Sevcik 2005).

Voor kinderen waar de gesproken taal niet op gang komt wordt voor stimulering van de non-verbale communicatie verwezen naar de International Society for augmentative and alternative communication ([ISAAC-NF](#)).

Ouders kunnen al op zeer jonge leeftijd de communicatie proberen te stimuleren in samenwerking met een gespecialiseerde logopedist. Voor voorbeelden wordt verwezen naar de NCJ-folder '[Tips voor Taal](#)' of de '[Checklist Communicatie en Opvoeding](#)' van BOSK. Wel dient hierbij rekening gehouden te worden met het cognitieve ontwikkelingsniveau.

Daarnaast wordt onderzoek gedaan naar de mogelijke toepassingen van [LENA](#) in Nederland door de Nederlandse Stichting voor Het Dove en Slechthorende Kind (NSDSK) in samenwerking met het  
35 Audiologisch Centrum Kentalis.

## Aanbevelingen

Bij kinderen met 22q13DS moet men vanaf de diagnose bedacht zijn op een ernstige bedreiging van de taal- en spraakontwikkeling.

Verwijs voor vroege opsporing en behandeling naar een Audiologisch Centrum of een ander multidisciplinair team waarbij verschillende factoren die van invloed zijn op taal-spraakproblemen bij 22q13DS geanalyseerd kunnen worden.

Logopedie gericht op de ontwikkeling van de receptieve en expressieve taal, de spraakmotoriek en/of ondersteunende communicatie ter verbetering van de communicatieve redzaamheid is een centraal onderdeel van de behandeling.

Een gespecialiseerde logopedist kan ouders adviseren hoe de spraak/taalontwikkeling gestimuleerd kan worden vanaf jonge leeftijd.

## Referenties

- Gerrits E, Beers M, Bruinsma G, Singer I. Handboek Taalontwikkelingsstoornissen. Bussum: Coutinho; 2017
- 5 Helmhout S. Logopedie voor mensen met een verstandelijke beperking. Den Haag: Boom Lemma; 2012.
- Lindsay G, Dockrell JE, Strand S. Longitudinal patterns of behaviour problems in children with specific speech and language difficulties: child and contextual factors. *Br J Educ Psychol*. Blackwell Publishing Ltd; 2007 Dec;77(Pt 4):811–28.
- 10 Oberman LM, Boccuto L, Cascio L, Sarasua S, Kaufmann WE. Autism spectrum disorder in Phelan-McDermid syndrome: initial characterization and genotype-phenotype correlations. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:105.
- Rankine J, Li E, Lurie S, Rieger H, Fourie E, Siper PM, et al. Language ENvironment Analysis (LENA) in Phelan-McDermid Syndrome: Validity and Suggestions for Use in Minimally Verbal Children with
- 15 Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 5 ed. Springer US; 2017 Mar 2;47(6):1605–17.
- Romski M, Sevcik RA. Augmentative Communication and Early Intervention: Myths and Realities. *Infants & Young Children*. 2005 18(3):174.
- Sarasua SM, Boccuto L, Sharp JL, Dwivedi A, Chen C-F, Rollins JD, et al. Clinical and genomic evaluation of 201 patients with Phelan-McDermid syndrome. *Hum Genet*. 2014 Jul;133(7):847–
- 20 59.
- Soorya L, Kolevzon A, Zweifach J, Lim T, Dobry Y, Schwartz L, et al. Prospective investigation of autism and genotype-phenotype correlations in 22q13 deletion syndrome and SHANK3 deficiency. *Mol Autism*. 2013;4(1):18.
- Wiig EH, Secord WA, Semel E, de Jong J. CELF preschool-2-NL: clinical evaluation of language
- 25 fundamentals: preschool - Nederlandstalige versie. Handleiding. Pearson; 2012.
- Wilson HL, Wong ACC, Shaw SR, Tse W-Y, Stapleton GA, Phelan MC, et al. Molecular characterisation of the 22q13 deletion syndrome supports the role of haploinsufficiency of SHANK3/PROSAP2 in the major neurological symptoms. *J Med Genet*. 2003 Aug;40(8):575–84.
- Zwanenburg RJ, Ruiter SAJ, Van den Heuvel ER, Flapper BCT, Van Ravenswaaij-Arts CMA.
- 30 Developmental phenotype in Phelan-McDermid (22q13.3 deletion) syndrome: a systematic and prospective study in 34 children. *J Neurodev Disord*. 2016;8(1):16.

## Overige bronnen

- Auris. [Criteria](#) toelating tot zorg of onderwijs.
- 35 • BOSK. [Checklist](#) Communicatie en Opvoeding.
- Child development & Rehabilitation Center. [Communication Matrix](#).
- International Society for Augmentive and Alternative Communication Netherlands and Flanders ([ISAAC-NF](#)).

- Kind en Taal. Spraak- en taal Normen Eerste Lijn ([SNEL](#)).
  - Nederlands Centrum Jeugdgezondheid. [Handreiking](#) Uniforme signalering van taalachterstanden bij jonge kinderen: 2013.
  - Nederlands Centrum Jeugdgezondheid. [Folder](#) Tips voor Taal.
- 5 • Nederlandse Stichting voor Het Dove en Slechthorende Kind. [LENA](#).

## 3.2 Kauw-, slik- en gastro-intestinale problemen

### Inleiding

10 *In deze richtlijn wordt de term 22q13 deletiesyndroom (22q13DS) gehanteerd, dit wordt ook wel Phelan-McDermid syndroom (PMS) genoemd.*

Gastro-intestinale problemen komen bij het 22q13 deletiesyndroom veelvuldig voor (zie prevalentie). Met name kauw- en slikproblemen, gebitsproblemen, refluxziekte, cyclisch braken, obstipatie en diarree worden beschreven. In deze richtlijn wordt met name in gegaan op refluxziekte en obstipatie.

15

### Uitgangsvragen

Naar aanleiding van een knelpunteninventarisatie in de richtlijnwerkgroep en een enquête onder patiëntvertegenwoordigers zijn de volgende uitgangsvragen geformuleerd:

- 20
- Hoe vaak komen gastro-intestinale problemen voor bij personen met 22q13DS?
  - Hoe kunnen refluxziekte en obstipatie bij personen met 22q13DS behandeld worden?

### Zoeken en selecteren

Aangezien 22q13DS een zeldzame aandoening is (1 op 30.000 levendgeborenen) is er bij deze richtlijn voor gekozen om één generieke search op Phelan-McDermid syndroom uit te voeren. Vervolgens is de literatuur geselecteerd en verdeeld over de vooraf opgestelde uitgangsvragen (zie [Zoekverantwoording](#)). Uit deze generieke search is geen specifieke literatuur naar voren gekomen over gastro-intestinale problemen bij personen met 22q13DS.

25

30 De samenvatting van de literatuur, conclusies en aanbevelingen in deze module zijn gebaseerd op reviews over 22q13DS en onderstaande algemene richtlijnen. Deze richtlijnen lijken ook van toepassing bij 22q13 deletiesyndroom.

- De [NVK richtlijn](#) gastro-oesofageale reflux(ziekte) bij kinderen van 0-18 jaar (NVK, 2012);
  - De [Deelrichtlijn](#) Refluxziekte bij mensen met een ernstige verstandelijke beperking, deel 1: protocol voor de praktijk (NIVEL, 2008);
  - De [NVK richtlijn](#) obstipatie bij kinderen van 0-18 jaar (NVK/NHG, 2016);
  - Het [NVK werkboek](#) Zorg voor kinderen met een ernstige meervoudige beperking, hoofdstuk obstipatie (NVK, versie juni 2016);
  - De [NHG-Standaard](#) obstipatie (NHG, 2010).
- 35

40 Bij de formulering van de aanbevelingen werd rekening gehouden met de mate waarin wetenschappelijke onderbouwing aanwezig was.



## Samenvatting literatuur

### Prevalentie kauw- en slikproblemen

Kauw- en slikproblemen komen voor bij meer dan 50% van de mensen met 22q13DS. Dit heeft verschillende oorzaken. Er is vaak sprake van hypotonie (57-85%), waardoor kauwen en slikken bemoeilijkt kan worden. Daarnaast komen bij meer dan 25% gebitsproblemen voor; waaronder malocclusie, wijd geplaatste tanden en een hoog gehemelte. Tandknarsen, en pica en kauwen op oneetbare voorwerpen is beschreven bij respectievelijk 25% en 60-88% van de mensen met 22q13DS. De anatomische afwijkingen kunnen in combinatie met de hypotonie en het typische kauw- en monddrag, leiden tot kauw- en slikproblemen en speekselverlies. Het is zinvol om in een vroeg stadium een prelogopedist te betrekken (van den Engel-Hoek 2015)

### Prevalentie gastrointestinale problemen

Gastro-oesofagale reflux wordt bij 30-50% van de mensen met 22q13DS gezien en cyclisch braken bij ongeveer 25% (Phelan and McDermid 2012; Sarasua et al. 2014).

Obstipatie komt in het algemeen frequent (26-57%) voor bij kinderen en volwassenen met een verstandelijke beperking (Morad et al. 2007; Veugelers et al. 2010). Bij personen met 22q13DS worden klachten van obstipatie en/of diarree gezien bij ongeveer 40%, zonder relatie met leeftijd (Kolevzon et al. 2014; Sarasua et al. 2014).

Bij volwassenen met 22q13DS wordt bij ongeveer 10% overgewicht gezien, mogelijk vanwege minder lichaamsbeweging en overmatig eten bij het typische monddrag (Phelan and Rogers 2005).

### Gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ)

Refluxziekte ontstaat als het maagzuur naar de slokdarm stroomt, waardoor het slijmvlies wordt beschadigd en een ontstekingsreactie ontstaat. Refluxziekte komt bij mensen met een verstandelijke beperking vaker voor als er sprake is van overgewicht, geneesmiddelengebruik (anti-epileptica, benzodiazepines), spasticiteit, scoliose en een IQ onder de 35. Het plaatsen van een voedingssonde bij kinderen met voedingsproblemen en neurologische beperkingen verhoogt het risico op refluxziekte. Langdurige refluxklachten kunnen complicaties geven in de vorm van anemie, stricturen of een Barret oesofagus (Bohmer et al. 1999).

### Cyclisch braken

De literatuur geeft wel adviezen ten aanzien van cyclisch braken bij kinderen, zoals uitsluiten verhoogde intracranieële druk en geven van infuus bij (dreigende) dehydratie, maar de onderliggende etiologie is niet bekend (Romano C et al. 2018).

### Obstipatie

Zoals genoemd komt obstipatie bij 40% van de personen met 22q13DS voor (Kolevzon et al. 2014) en de volgende factoren zijn hierbij van invloed:

- Verstoorde gastro-intestinale motiliteit. Het neuronale netwerk van de darm heeft veel verbindingen met het centraal zenuwstelsel. Afhankelijk van de aard en omvang van de neurologische problematiek bij het kind, kan de motiliteit van de darm gestoord zijn (NVK werkboek, hoofdstuk obstipatie). Dit uit zich als vertraagde maagontlediging, vertraagde colonpassagetijd en obstipatie of juist diarree.
- Onvoldoende controle over de defecatie. Verstandelijke beperkte kinderen, waaronder kinderen met 22q13DS, kunnen moeite hebben met het komen tot normale zindelijkheid (NVK werkboek,

hoofdstuk obstipatie). Dit hangt samen met onvoldoende bewuste coördinatie van de (bekkenbodem)musculatuur en het niet kunnen integreren van sensaties van aandrang in een adequate respons die leidt tot defecatie.

- Voeding en vocht. Voeding kan vezelarm zijn, zoals vaak het geval met makkelijk te puren voeding. Dit draagt bij aan het ontwikkelen van obstipatie. Bovendien kan de vochtbalans verstoord zijn (o.a. door slikproblemen, braken, diarree en overmatig speekselverlies), waardoor het risico op obstipatie verhoogd wordt (NVK werkboek, hoofdstuk obstipatie).
- Bijwerkingen van medicatie. Medicatie zoals: anti-epileptica (o.a. valproïnezuur), anti-cholinergica, phenothiazines (o.a. promethazine) en opiaten hebben een negatieve invloed op de colon passagetijd (NVK werkboek, hoofdstuk obstipatie). Obstipatie is dan ook een belangrijke bijwerking van deze medicijnen.
- Een verminderde schildklierwerking kan klachten van obstipatie geven. Hypothyreoïdie komt gemiddeld iets vaker (ongeveer 6%) voor bij 22q13DS (Sarasua et al. 2014).
- Immobiliteit (NVK werkboek, hoofdstuk obstipatie). Immobiliteit kan ontstaan door de vaker voorkomende hypotonie, maar ook door vermoeidheid bij slaapproblemen bij personen met 22q13DS. Dit verhoogt het risico op obstipatie.

## Conclusies

Kauw- en slikstoornissen en gastro-intestinale problematiek zoals reflux, cyclisch braken en obstipatie komen frequent voor bij 22q13DS, mede door beperkte cognitieve ontwikkeling, hypotonie, afwijkend kauwpatroon, pica, gebitsproblemen en hypothyreoïdie (Phelan and McDermid 2012; Kolevzon et al. 2014; Sarasua et al. 2014).

## 20 Overwegingen

### Gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ)

Onderstaande overwegingen zijn gebaseerd op:

- De [NVK richtlijn](#) Gastro-oesofageale reflux(ziekte) bij kinderen van 0-18 jaar (NVK, 2012);
- De [Deelrichtlijn](#) Refluxziekte bij mensen met een ernstige verstandelijke beperking, deel 1: protocol voor de praktijk (NIVEL, 2008).

### Diagnostiek van gastro-oesofageale refluxziekte

Het stellen van de diagnose GORZ wordt bemoeilijkt door soms beperkte communicatie met de patiënt. Alarmsignalen kunnen zijn: gebrek aan eetlust, voedselweigering, gebitsklachten, regurgiteren en overgeven, maar ook atypische klachten zoals slaapproblemen door nachtelijke reflux, rusteloosheid, gedragsproblemen en zelfverwondend gedrag. Aanvullend onderzoek, met name bij jonge kinderen, kan zijn radiologisch onderzoek van het maagdarmkanaal met contrast, gastroscopie inclusief biopsen, screening op toxiciteit van gebruikte medicatie en pH/impedantieonderzoek.

### Behandeling gastro-oesofageale refluxziekte

Bij de behandeling is het van belang dat leefstijladviezen op maat worden gegeven.

Gezien de hoge prevalentie van GORZ bij verstandelijk beperkten, kan bij oudere kinderen en volwassenen overwogen worden zonder diagnostisch onderzoek direct een proefbehandeling met

een Protonpomp remmer te starten. Dit kan alleen als er duidelijke symptomen zijn en de symptomen geëvalueerd kunnen worden voor en na een proefperiode van 4-8 weken. Het is gebleken dat langdurig gebruik van protonpompremmers nodig is om de symptomen onder controle te houden. Wanneer het effect van de protonpompremmer onvoldoende blijkt of refluxklachten terugkomen, kan van onderdosering sprake zijn (Hassall 2012; Romano et al., 2017).

## Cyclisch braken

### Diagnostiek van cyclisch braken

10 Infecties, verhoogde intracraniale druk, migraine, epilepsie, darmobstructie en een reactie op medicatie of voeding dienen uitgesloten te worden (Romano et al. 2018).

### Behandeling cyclisch braken

15 Romano (2018) geeft een overzicht van de mogelijkheden van medicamenteuze behandeling bij kinderen. Als middel van eerste keus voor profylaxe (inter-emetische fase) worden cyprohepatdine (<5 jaar) en amitriptyline (>5 jaar) genoemd. Tijdens de emetische fase moet men bedacht zijn op uitdroging.

## Obstipatie

Onderstaande overwegingen zijn gebaseerd op:

- 20 • De [NVK richtlijn](#) Obstipatie bij kinderen van 0-18 jaar (NVK/NHG, 2016);
- Het [NVK werkboek](#) Zorg voor kinderen met een ernstige meervoudige beperking, hoofdstuk obstipatie (NVK, versie juni 2016).
- De [NHG-standaard](#) Obstipatie (NHG, 2010).

### 25 Diagnostiek van obstipatie

Voor de diagnose obstipatie zijn verschillende definities geformuleerd. Een algemeen geaccepteerde definitie is vastgesteld in de ROME III criteria beschreven in de [NVK richtlijn](#) Obstipatie (NVK/NHG, 2016). Verder kan een obstipatielijst behulpzaam zijn, zoals de Bristol Stool Scale (Lewis and Heaton 1997). Aan de hand van de ontlastingsfrequentie, hoeveelheid, consistentie en een zorgvuldig 30 lichamelijk onderzoek kan de diagnose obstipatie gesteld worden. Voor de behandeling is het van belang om vast te stellen in welke fase het ontlastingsprobleem zich bevindt: obstipatie met of zonder distensie van het rectum ('megarectum'), en met of zonder fecesincontinentie. Bij twijfel kan een X-BOZ worden gemaakt om meer duidelijkheid te krijgen.

### 35 Behandeling van obstipatie

Voorlichting aan ouders of verzorgers is een essentieel onderdeel van de behandeling. Voorlichting dient erop gericht te zijn obstipatie in een vroeg stadium vast te stellen en adequaat te behandelen. Tevens is het belangrijk om aandacht te hebben voor: voldoende vochtintake, het verhogen van de vezelinhoud van de voeding, en waar mogelijk het staken of verminderen van medicatie die 40 obstipatie in de hand kan werken.

Behandeling met orale laxantia (osmotisch, volume vergrotend of contactlaxantia) is vaak nodig. Het bijhouden van een ontlastingsdagboek is ook van waarde, omdat hiermee kan worden bijgehouden of er voldoende ontlastingsproductie is. Zie voor specifieke behandeling de eerdergenoemde richtlijnen.

45

## Aanbevelingen

De behandeling van gastro-oesofageale reflux bestaat uit voorlichting, voedingsadviezen en eventueel behandeling met protonpompremmers.

De behandeling van obstipatie bestaat uit voorlichting (aan de ouders/verzorgers), dieetadviezen en zo nodig behandeling met orale laxantia.

Bij toename van gedragsproblematiek, slaapstoornissen, mouthing behaviour of automutilatie moet gedacht worden aan onderliggende oorzaken als gastro-oesofageale reflux en obstipatie.

Overweeg verwijzing naar een pre-verbaal logopedist bij kauw- en slikstoornissen.

## Referenties

- 5 Böhmer CJM, Niezen-de Boer MC, Klinkenberg-Knol EC, Deville WLJM, Nadorp JHSM, Meuwissen SGM. The prevalence of gastroesophageal reflux disease in institutionalized intellectually disabled individuals. *The American Journal of Gastroenterology*. Nature Publishing Group; 1999 Mar;94(3):804–10.
- Hassall E. Over-prescription of acid-suppressing medications in infants: how it came about, why it's wrong, and what to do about it. *J Pediatr*. 2012;160:193-198.
- 10 Kolevzon A, Angarita B, Bush L, Wang AT, Frank Y, Yang A, et al. Phelan-McDermid syndrome: a review of the literature and practice parameters for medical assessment and monitoring. *J Neurodev Disord*. BioMed Central Ltd; 2014;6(1):39.
- Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol*. Taylor & Francis; 1997 Sep;32(9):920–4.
- 15 Morad M, Nelson NP, Merrick J, Davidson PW, Carmeli E. Prevalence and risk factors of constipation in adults with intellectual disability in residential care centers in Israel. *Research in Developmental Disabilities*. 2007 Nov;28(6):580–6.
- Phelan K, Rogers RC (2005, updated 2011). In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LH, Bird TD, Ledbetter N, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017.
- 20 Phelan K, McDermid HE. The 22q13.3 Deletion Syndrome (Phelan-McDermid Syndrome). *Mol Syndromol*. 2012 Apr;2(3-5):186–201.
- Romano C, Dipasquale V, Rybak A, Comito D, Borrelli O. An overview of the clinical management of cyclic vomiting syndrome in childhood. *Cur Med Res Opin*. 2018 Mar;23:1-7.
- 25 Romano C, van Wynckel M, Hulst J, Broekaert I, Bronsky J, Dall'Oglio L, et al. European Society for paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition guidelines for the evaluation and treatment of gastrointestinal and nutritional complications in children with neurological impairment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;65:242-264.
- Sarasua SM, Boccuto L, Sharp JL, Dwivedi A, Chen C-F, Rollins JD, et al. Clinical and genomic evaluation of 201 patients with Phelan-McDermid syndrome. *Hum Genet*. 2014 Jul;133(7):847–59.
- 30 Van den Engel-Hoek L, Harding C, van Gerven M, Cockerill H. Pediatric feeding and swallowing rehabilitation: An overview. *J Pediatr Rehabil Med*. 2017;10:95-105.
- 35 Veugelers R, Benninga MA, Calis EAC, Willemsen SP, Evenhuis H, Tibboel D, et al. Prevalence and clinical presentation of constipation in children with severe generalized cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. Blackwell Publishing Ltd; 2010 Sep;52(9):e216–21.

## Overige bronnen

- [NVK richtlijn](#) Gastro-oesofageale reflux(ziekte) bij kinderen van 0-18 jaar (NVK, 2012).
- [Deelrichtlijn](#) Refluxziekte bij mensen met een ernstige verstandelijke beperking, deel 1: protocol voor de praktijk (NIVEL, 2008).
- 5 • [NVK richtlijn](#) Obstipatie bij kinderen van 0-18 jaar (NVK/NHG, 2016).
- [NVK werkboek](#) Zorg voor kinderen met een ernstige meervoudige beperking, hoofdstuk obstipatie (NVK, versie juni 2016).
- [NHG-Standaard](#) obstipatie (NHG, 2010).

## 10 3.3 Sensore dysfunctie

### Inleiding

*In deze richtlijn wordt de term 22q13 deletiesyndroom (22q13DS) gehanteerd, dit wordt ook wel Phelan-McDermid syndroom (PMS) genoemd.*

- 15 Ouders rapporteren vaak een verminderde of veranderde pijnbeleving bij kinderen met 22q13DS. Dit wordt een sensore dysfunctie genoemd, het onvermogen om prikkels te verwerken zoals visuele, auditieve, tast, reuk of pijngevoelens. Sensore dysfunctie is het verlies van gevoel voor prikkels en de centrale coördinatie daarvan. Oorzaken hiervoor zijn onder andere geriatrisch, traumatisch of genetisch. Zo kan sensore dysfunctie voorkomen bij bepaalde vormen van verstandelijke beperking
- 20 (Battaglia 2011) al dan niet in combinatie met een stoornis binnen het autismespectrum (ASS). Een afwijkende gevoeligheid voor prikkels komt voor bij 40-70% van de kinderen met een ASS, bij wie een gemiddeld sterke prikkel als extreem intens of sterk afgevlakt kan worden waargenomen (Biersdorff 1994; Tavassoli et al. 2017). Dezelfde prikkels kunnen daardoor op verschillende momenten, verschillende reacties veroorzaken bij hetzelfde individu. Pijnervaring kan verbaal/vocaal, met
- 25 gezichtsuitdrukking, of met vertoning van ander gedrag uitgedrukt worden (Rattaz et al. 2013). Personen met 22q13DS hebben altijd een verstandelijke beperking en vaak gedrag dat gekenmerkt wordt door ASS. Dit kan mede verklaren waarom bij hen een verminderde pijnperceptie zowel in de literatuur als door ouders vaak gemeld wordt. Er kan echter ook een directe invloed van de *SHANK3* haploinsufficiëntie zijn.

30

### Uitgangsvragen

Naar aanleiding van een knelpunteninventarisatie in de richtlijnwerkgroep en een enquête onder patiëntvertegenwoordigers zijn de volgende uitgangsvragen geformuleerd:

- Hoe vaak zien we een sensore dysfunctie bij patiënten met 22q13DS en welk type?
- 35 • Wat kan het onderliggend mechanisme van een sensore dysfunctie bij 22q13DS zijn?
- Waar moeten artsen en ouders/verzorgers op letten bij patiënten met 22q13DS inzake de sensore dysfunctie?

### Zoeken en selecteren

- 40 Aangezien 22q13DS een zeldzame aandoening is (1 op 30.000 levendgeborenen), is er bij deze richtlijn voor gekozen om één generieke search op Phelan-McDermid syndroom uit te voeren. Vervolgens is de literatuur geselecteerd en verdeeld over de vooraf opgestelde uitgangsvragen (zie [Zoekverantwoording](#)):

- Voor de uitgangsvraag over het *vóórkomen van sensore dysfunctie* zijn de volgende artikelen geïnccludeerd: (Phelan et al. 2001; Philippe et al. 2008; Battaglia 2011; Kolevzon et al. 2014; Sarasua et al. 2014; Mieses et al. 2016).
  - Voor de uitgangsvraag over de *oorzaak van sensore dysfunctie* zijn de volgende artikelen geïnccludeerd die bij muizen een relatie beschrijven tussen sensore dysfunctie en een *SHANK3* defect: (Han et al. 2016; Orefice et al. 2016; Li et al. 2017).
  - Voor de uitgangsvraag *waar artsen/ouders/verzorgers op moeten letten mbt sensore dysfunctie* zijn 2 artikelen geïnccludeerd die specifiek hebben gekeken naar de sensore reactiviteit bij personen met 22q13DS: (Philippe et al. 2008; Mieses et al. 2016).
- Daarnaast wordt verwezen naar de multidisciplinaire [richtlijn](#) Signaleren van pijn bij mensen met een verstandelijke beperking (Trimbos Instituut, 2015)
- Bij de formulering van de aanbevelingen werd rekening gehouden met de mate waarin wetenschappelijke onderbouwing aanwezig was.

### Samenvatting literatuur

#### Prevalentie verminderde reactie op pijn en sensore dysfunctie

Een verminderde pijnperceptie wordt bij 42-75% van de personen met 22q13DS gezien (Phelan and Rogers 2005; Kolevzon et al. 2014). Een groot cohortonderzoek meldt een geringe maar significante toename met de leeftijd: 69% tot 5 jaar, 79% 5-10 jaar, 84% 10-18 jaar en 89% 18-65 jaar. Ook andere sensore dysfuncties worden in dit onderzoek genoemd: warmteregulatie stoornis bij 68%, verminderd zweeten bij 60% en overgevoelig voor tastprikkelers bij 46% (Sarasua et al. 2014). Ook kan er een overprikkeling als reactie op de omgeving zijn, zoals paniek bij onverwachte geluiden, de telefoon, of een snelle verandering in het gezichtsveld. Opvallend is het anderzijds juist zoeken naar stimuli, met name oraal (papier kauwen, likken van glas of ijzeren objecten), geur (ruiken aan dingen of mensen) of proprioceptief (op de vloer liggen of op de knieën voortbewegen). Naarmate de kinderen ouder worden nemen deze gedragingen af (Phelan et al. 2001).

#### Sensore dysfunctie en verminderde reactie op pijn bij 22q13DS

Een verminderde reactie op pijn kan het gevolg zijn van een sensore dysfunctie passend bij ASS. Twee publicaties vergelijken de sensore dysfunctie tussen kinderen met ASS en 22q13DS. Daaruit blijkt dat de sensore dysfunctie bij 22q13DS verschilt van kinderen met idiopathische ASS, terwijl er wel een vergelijkbare veranderde reactie op pijn is.

Philippe et al. constateerden in hun kleine studie (n=8) dat kinderen met 22q13DS een sterk verminderde respons op verbale- en pijnstimuli lieten zien, terwijl op andere stimuli (tast, plotselinge geluiden) een overreactie werd gezien. Zij vonden echter bij deze acht 22q13DS kinderen geen andere bij ASS frequent voorkomende gedragingen zoals laterale ooghoek georiënteerd kijken of bewegingsgerelateerde fascinaties en auditieve hypersensitiviteit (Philippe et al. 2008).

Ook Mieses et al toonden aan dat kinderen met 22q13DS een minder uitgesproken sensore dysfunctie hebben dan kinderen met een idiopathische ASS. Desondanks vonden ook zij een verminderde reactie op pijn bij 22q13DS kinderen die echter niet verschilde van hun controlegroep met ASS. Ze vergeleken de sensore reactiviteit tussen 24 kinderen met 22q13DS en 61 leeftijd gematchte kinderen met idiopathische ASS en een laag IQ, door gebruik te maken van de Short Sensory Profile test (Kientz and Dunn 1997; Dunn 1999). De opvallendste bevinding in deze studie was dat kinderen met 22q13DS wel overmatig sensitief waren, maar een minder uitgesproken sensore sensitiviteit vertoonden dan de

kinderen met ASS. Kanttekening bij dit onderzoek is dat er in de 22q13DS groep relatief meer meisjes waren en het (verbale) IQ lager was (Mieses et al. 2016).

Dus kinderen met 22q13DS hebben een minder uitgesproken sensorische dysfunctie dan kinderen met ASS, terwijl beide groepen een gelijke verminderde reactie op pijn laten zien ten opzichte van normaal ontwikkelende kinderen (Mieses et al. 2016; Tavassoli et al. 2017).

#### Oorzaak verminderde reactie op pijn bij 22q13DS

Bij het 22q13DS wordt verondersteld dat het heterozygoot gedeleteerde *SHANK3*-gen, dat betrokken is bij de formatie en stabilisatie van postsynaptische glutamaat receptoren bijdraagt aan de veranderde pijnperceptie (Roussignol et al. 2005). Uit de huidige literatuur kan *SHANK3* niet als enige gen verantwoordelijk voor de sensorische informatieverwerking bij 22q13DS worden gezien en mogelijk spelen ook andere factoren een rol. Wel toonden Han et al. aan dat *SHANK3* tot expressie komt in sensorische zenuwen en het ruggenmerg en werd bij *Shank3* haploinsufficiënte muizen een verminderde pijngevoeligheid gezien. Daarnaast toonden zij aan dat *SHANK3* de perifere pijnregulatie (via de presynaptische pijntransmissie) beïnvloedt (Han et al. 2016).

Orefice et al. onderzochten bij meerdere muismodellen voor ASS, waaronder een *Shank3* model, het effect van perifere mechanosensore zenuwdysfunctie op de tactiele respons en het gedrag van de muizen. De muizen vertoonden een veranderde tastdiscriminatie en waren overgevoelig voor zachte tastprikkelers. Op die manier lieten zij zien dat een stoornis in het perifere tastgevoel bijdraagt aan gedragsproblemen zoals verhoogde angst en verminderde sociale interactie bij muizen (Orefice et al. 2016).

Li et al. onderzochten in een muismodel of er, naast een veranderde respons op pijn, ook een veranderde gevoeligheid voor anesthesie was. Zij vonden bij *Shank3* haploinsufficiënte muizen een verhoogde gevoeligheid voor het anaestheticum isofluraan (Li et al. 2017). Wat de betekenis hiervan voor mensen is moet nog onderzocht worden.

#### Diagnostiek, behandeling en begeleiding bij sensorische dysfunctie en verminderde pijnperceptie bij 22q13DS

Hierover is weinig literatuur voorhanden. Wel zijn algemene adviezen te geven (zie [Overwegingen](#)) o.a. gebaseerd op de [richtlijn](#) Signaleren van pijn bij mensen met een verstandelijke beperking (Trimbos Instituut 2015).

#### Conclusies

Bij personen met 22q13DS worden bij een aanzienlijk deel sensorische dysfuncties gerapporteerd, namelijk een verminderde pijnperceptie, warmteregulatie stoornis, verminderd zweten en een overgevoeligheid voor tastprikkelers en omgevingsprikkelers (Phelan and Rogers 2005; Kolevzon et al. 2014; Sarasua et al. 2014).

Bij kinderen met 22q13DS is sprake van een atypische sensorische reactiviteit vergeleken met kinderen met idiopathisch ASS, namelijk wel een verminderde pijnrespons maar een minder uitgesproken sensorische sensitiviteit (Philippe et al. 2008; Mieses et al. 2016).

Personen met 22q13DS en idiopathische ASS lijken een ander profiel hebben op de De Short Sensory Profile test (Mieses et al. 2016; Tavassoli et al. 2017).

## Overwegingen

### Diagnostiek van sensorische dysfunctie bij 22q13DS

5 Gezien de verstandelijke beperking in combinatie met de sensorische dysfunctie is testen lastig. De door verzorgers af te nemen Short Sensory Profile test geeft inzicht in het sensorische profiel van 22q13DS (Kientz and Dunn 1997; Dunn 1999). Atypisch SSP hoort bij ASS en is te onderscheiden van het profiel bij 22q13DS.

10 Het is aan te bevelen dat bij 22q13DS verwezen wordt naar een therapeut (fysiotherapeut, ergotherapeut of logopedist), die gespecialiseerd is in sensorische informatieverwerking. Na afname van een Sensory Profile (SP-NL), kan passende ondersteuning of therapie plaatsvinden.

### Behandeling en begeleiding bij sensorische dysfunctie en verminderde pijnperceptie bij 22q13DS

15 Ondanks een gebrek aan wetenschappelijke onderbouwing van behandeling en begeleiding, zijn er wel aandachtspunten te benoemen zoals de veranderde pijnperceptie bij 22q13DS. Sensorische dysfunctie heeft invloed op het gedrag en kan leiden tot meer angst en onzekerheid. Stimuli leiden tot andere dan verwachte gedragingen en pijn wordt anders beleefd en gecommuniceerd. Overweeg omgevingsaanpassingen zoals een goede akoestische ruimte, vermijden van plotselinge geluiden, warmte/koude wisselingen of plotselinge aanrakingen.

20 De hogere pijntolerantie en de verminderde expressieve communicatie kunnen er toe leiden dat verwondingen of ontstekingen pas laat ontdekt of onopgemerkt blijven (bijv. botbreuken of gebitsproblemen). Men moet dus extra bedacht zijn op bijvoorbeeld oorontsteking, gastro-oesofageale reflux, gebitsproblemen, obstipatie en andere medische aandoeningen bij verandering van gedrag. Hiervoor verwijzen we naar de [richtlijn](#) Signaleren van pijn bij mensen met een verstandelijke beperking (Trimbos Instituut, 2015), waarin de verschillende pijngedragingen en meetinstrumenten voor het objectiveren van pijn worden besproken. Belangrijkste aanbeveling uit  
25 deze richtlijn is dat bij een verandering in gedrag een zorgverlener of begeleider er altijd rekening mee dient te houden dat de verandering veroorzaakt kan worden door pijn. Ook reeds lang bestaand opvallend gedrag kan veroorzaakt worden door pijn.

## Aanbevelingen

Verwijs de persoon met 22q13DS naar een SI therapeut voor onderzoek, behandeling en advies ten aanzien van de sensorische informatieverwerking, indien er twijfels zijn over de sensorische prikkelverwerking of bij onbegrepen gedrag.

Wees alert op een mogelijk verminderde/veranderde pijnperceptie, waarbij somatische klachten onopgemerkt kunnen blijven.

Voor algemene diagnostiek en behandeling van pijnsignalering zie de [richtlijn](#) Signaleren van pijn bij mensen met een verstandelijke beperking (Trimbos Instituut, 2015). Belangrijkste aanbeveling hieruit:  
Bij een verandering in gedrag dient een zorgverlener of begeleider er altijd rekening mee te houden dat de verandering veroorzaakt kan worden door pijn. Ook reeds lang bestaand opvallend gedrag kan veroorzaakt worden door pijn.



## Referenties

- Battaglia A. Sensory impairment in mental retardation: a potential role for NGF. *Arch Ital Biol.* 2011 Jun;149(2):193–203.
- 5 Biersdorff KK. Incidence of significantly altered pain experience among individuals with developmental disabilities. *Am J Ment Retard.* 1994 Mar;98(5):619–31.
- Dunn W. *Sensory Profile.* 1999.
- Han Q, Kim YH, Wang X, Liu D, Zhang Z-J, Bey AL, et al. SHANK3 Deficiency Impairs Heat Hyperalgesia and TRPV1 Signaling in Primary Sensory Neurons. *Neuron.* 2016 Dec 21;92(6):1279–93.
- 10 Kientz MA, Dunn W. A Comparison of the Performance of Children With and Without Autism on the Sensory Profile. *American Journal of Occupational Therapy.* American Occupational Therapy Association; 1997 Jul 1;51(7):530–7.
- Kolevzon A, Angarita B, Bush L, Wang AT, Frank Y, Yang A, et al. Phelan-McDermid syndrome: a review of the literature and practice parameters for medical assessment and monitoring. *J Neurodev Disord.* BioMed Central Ltd; 2014;6(1):39.
- 15 Li C, Schaefer M, Gray C, Yang Y, Furmanski O, Liu S, et al. Sensitivity to isoflurane anesthesia increases in autism spectrum disorder Shank3+/ $\Delta$ c mutant mouse model. *Neurotoxicol Teratol.* 2017 Apr;60:69–74.
- Mieses AM, Tavassoli T, Li E, Soorya L, Lurie S, Wang AT, et al. Brief Report: Sensory Reactivity in Children with Phelan-McDermid Syndrome. *J Autism Dev Disord.* 2nd ed. Springer US; 2016 Jul;46(7):2508–13.
- 20 Orefice LL, Zimmerman AL, Chirila AM, Sleboda SJ, Head JP, Ginty DD. Peripheral Mechanosensory Neuron Dysfunction Underlies Tactile and Behavioral Deficits in Mouse Models of ASDs. *Cell.* 2016 Jul;166(2):299–313.
- Phelan MC, Rogers RC, Saul RA, Stapleton GA, Sweet K, McDermid H, et al. 22q13 deletion syndrome. *Am J Med Genet.* 2001 Jun 15;101(2):91–9.
- 25 Phelan K, Rogers RC (2005, updated 2011). In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LH, Bird TD, Ledbetter N, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K, editors. *GeneReviews*<sup>®</sup> [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017.
- Philippe A, Boddaert N, Vaivre-Douret L, Robel L, Danon-Boileau L, Malan V, et al. Neurobehavioral profile and brain imaging study of the 22q13.3 deletion syndrome in childhood. *Pediatrics.* 2008 Aug;122(2):e376–82.
- 30 Rattaz C, Dubois A, Michelon C, Viellard M, Poinso F, Baghdadi A. How do children with autism spectrum disorders express pain? A comparison with developmentally delayed and typically developing children. *Pain.* 2013 Oct;154(10):2007–13.
- 35 Roussignol G, Ango F, Romorini S, Tu JC, Sala C, Worley PF, et al. Shank expression is sufficient to induce functional dendritic spine synapses in aspiny neurons. *J Neurosci.* 2005 Apr 6;25(14):3560–70.
- Sarasua SM, Boccuto L, Sharp JL, Dwivedi A, Chen C-F, Rollins JD, et al. Clinical and genomic evaluation of 201 patients with Phelan-McDermid syndrome. *Hum Genet.* 2014 Jul;133(7):847–59.
- 40 Tavassoli T, Miller LJ, Schoen SA, Jo Brout J, Sullivan J, Baron-Cohen S. Sensory reactivity, empathizing and systemizing in autism spectrum conditions and sensory processing disorder. *Dev Cogn Neurosci.* 2017 May 18.

## Overige bronnen

- [Richtlijn](#) Signaleren van pijn bij mensen met een verstandelijke beperking (Trimbos Instituut, 2015).

5

## 3.4 Epilepsie

### Inleiding

*In deze richtlijn wordt de term 22q13 deletiesyndroom (22q13DS) gehanteerd, dit wordt ook wel Phelan-McDermid syndroom (PMS) genoemd.*

10

Epilepsie komt relatief frequent voor bij 22q13DS. In zijn review komen Kolevzon en collega's tot een prevalentie van al dan niet koorts-gerelateerde aanvallen van 24% (Kolevzon et al. 2014).

Epilepsie is een op zichzelf frequent voorkomende neurologische aandoening met een prevalentie van ongeveer 1%, maar epilepsie komt vaker voor bij mensen met ASS in combinatie met of zonder verstandelijke beperking (21,5% en 8% respectievelijk) (Amiet et al. 2008; Suren et al. 2012). Ook bij 22q13DS hebben de verstandelijke beperking, ASS en epilepsie een tenminste gedeelde onderliggende pathogenese.

15

### Uitgangsvragen

20 Naar aanleiding van een knelpunteninventarisatie in de richtlijnwerkgroep en een enquête onder patiëntvertegenwoordigers zijn de volgende uitgangsvragen geformuleerd:

- Wat is de prevalentie van epilepsie bij 22q13DS (en is dit een bepaald type epilepsie)?
- Wat is het mechanisme van epilepsie bij 22q13DS?
- Wat is de behandeling van epilepsie bij 22q13DS?

25

### Zoeken en selecteren

Aangezien 22q13DS een zeldzame aandoening is (1 op 30.000 levendgeborenen), is er bij deze richtlijn voor gekozen om één generieke search op Phelan-McDermid syndroom uit te voeren. Vervolgens is de literatuur geselecteerd en verdeeld over de vooraf opgestelde uitgangsvragen (zie

30 [Zoekverantwoording](#)):

- Voor de uitgangsvragen over prevalentie, type en mechanisme van epilepsie bij 22q13DS zijn de volgende artikelen geïncludeerd: (Lund et al. 2013; Shcheglovitov et al. 2013; Soorya et al. 2013; Figura et al. 2014; Sarasua et al. 2014; Holder and Quach 2016; Yi et al. 2016; Reiersen et al. 2017).
- Voor de uitgangsvraag over behandeling van epilepsie bij 22q13DS zijn de volgende artikelen geïncludeerd: (Lund et al. 2013; Soorya et al. 2013; Figura et al. 2014; Holder and Quach 2016).
- Daarnaast wordt verwezen naar de richtlijn Diagnostiek en behandeling van epilepsie, [hoofdstuk](#) verstandelijke beperking (NVN, versie juni 2017)

35 Bij de formulering van de aanbevelingen werd rekening gehouden met de mate waarin wetenschappelijke onderbouwing aanwezig was.

40

## Samenvatting literatuur

### Prevalentie van epilepsie bij 22q13DS

De gemiddelde prevalentie van al dan niet koorts-gerelateerde aanvallen bij 22q13DS is 24% op basis van een groot review (Kolevzon et al. 2014). In het grootste cohort (n=201) wordt een prevalentie van “any type of seizures” genoemd van 27%, met een significante toename met de leeftijd: 11% onder de 5 jaar; 26% tussen 5 en 10 jaar; 43% tussen 10 en 18 jaar; 60% boven de 18 jaar (Sarasua et al. 2014). Dus de in studies gerapporteerde prevalenties van epilepsie bij 22q13DS kunnen worden beïnvloed door de leeftijd van de onderzochte populatie.

In een studie bij 32 mensen met 22q13DS werden bij 41% epileptische aanvallen gerapporteerd door de ouders, welke bij 22% bestonden uit koortsconvulsies, bij 13% niet-febriele aanvallen en bij 6% beiden. Bij de niet-febriele aanvallen was sprake van gegeneraliseerde en complex partiële aanvallen en bewezen EEG-afwijkingen. Overigens had 13% van de personen in deze studie geen klinische aanvallen, maar wel een afwijkend EEG (Soorya et al. 2013). Bij 22q13DS worden dus epileptiforme EEG-afwijkingen gezien bij zowel personen met (doorgemaakte) epilepsie als bij personen zonder manifeste verschijnselen van epilepsie.

In een andere studie onder 20 individuen met 22q13DS heeft 45% ooit een aanval doorgemaakt. Het type klinische convulsie op basis van de toen geldende epilepsie-classificatie varieerde van atypische absences (bij de meesten), tot tonisch, atonisch, tonisch-clonisch en myoclonisch (Holder and Quach 2016). Ongeveer 50% had een combinatie van typen convulsies en 25% een status epilepticus. In deze studie worden geen specifieke EEG-afwijkingen gezien en beeldvorming door middel van MRI hersenen leverde in deze groep geen structurele afwijkingen als verklaring voor de epilepsie. Er werd in dit onderzoek geen verklaring gevonden voor het feit dat de ene persoon met 22q13DS een enkelvoudig type aanvalsvorm ontwikkelt en een andere een complexe aanvalsvorm met neiging tot pharmacoresistentie. Een mogelijk voorspellende factor voor het ontwikkelen van moeilijk behandelbare epilepsie, is een traag of ontbrekend occipitaal dominant ritme op het EEG (Holder and Quach 2016).

In een groep van 50 personen met 22q13DS is onderzocht of er een relatie is tussen epilepsie en de regressie rond het 6<sup>e</sup> jaar die bij 43% van de personen geconstateerd was. Zowel het abnormale EEG als de epilepsie leek niet geassocieerd met een verhoogde kans op regressie (Reiersen et al. 2017).

### Mechanisme van epilepsie bij 22q13DS

Een grote cohortstudie toonde geen relatie aan tussen de grootte van de deletie en de kans op het hebben van epilepsie (Sarasua et al. 2014). Dit betekent dat de *SHANK3*-deletie op zich voldoende is voor de verhoogde kans op epilepsie. Daarnaast is aangetoond dat de grootte van de deletie ook niet gecorreleerd was met de ernst van de epilepsie, maar wel met de kans op het hebben van een afwijkend EEG (Reiersen et al. 2017). De EEG-afwijkingen zelf zijn echter veelal niet specifiek voor 22q13DS. Wel wordt frequent een traag achtergrondpatroon gezien (Holder and Quach 2016).

Onderzoek met excitatoire neuronen, gevormd uit pluripotente cellen (iPSC) van personen met 22q13DS geven aanwijzingen voor een verhoogde prikkelbaarheid van deze cellen. Dit is mogelijk geassocieerd met de verhoogde gevoeligheid voor het ontwikkelen van epilepsie (Shcheglovitov et al. 2013). Studies bij muizen met een *loss-of-function* mutatie in *SHANK3* geven vooralsnog geen duidelijkheid over het mechanisme van de epilepsie. In deze studie wordt aan een rol gedacht voor een subunit van het hyperpolarisatie geactiveerde cyclisch nucleotide gated kanaal (HCN). Deze studie geeft daarmee een mogelijke verklaring waarom haploinsufficiëntie van *SHANK3* een

verhoogde gevoeligheid geeft voor epilepsie en eveneens waarom er meerdere aanvalstypen zijn, met op het EEG het beeld van atypische absences (Yi et al. 2016).

#### Behandeling van epilepsie bij 22q13DS

- 5 In een studie bij 6 personen met 22q13DS wordt een relatief gemakkelijk te behandelen epilepsie vastgesteld (Figura et al. 2014). In de literatuur wordt echter ook incidenteel de ontwikkeling van een moeilijk tot onbehandelbare epilepsie beschreven met bijvoorbeeld een Lennox Gastaut syndroom (Lund et al. 2013). Bij één persoon met 22q13DS was vanwege therapieresistente epilepsie (niet verder gespecificeerd) een temporale lobectomie nodig (Soorya et al. 2013).
- 10 Er is slechts één studie die specifiek gekeken heeft naar de behandeling van epilepsie bij 22q13DS. Bij 20 personen met 22q13DS werd een gevarieerd spectrum aan anti-epileptica gegeven, meest frequent lamotrigine, levetiracetam en topiramaat. Er was geen sprake van een voorkeurs anti-epilepticum. Epilepsie die zich uitte met slechts één aanvalsvorm leek beter te reageren op een enkel anti-epilepticum dan indien er meerdere epileptische uitingsvormen aanwezig waren. Bij twee
- 15 mensen met pharmaco-resistente epilepsie werd een nervus vagus stimulator geïmplant. Hierbij werd een bescheiden verbetering in aanvalsfrequentie gezien (< 50% reductie in aanvallen) (Holder and Quach 2016).

#### Conclusies

Epileptische aanvallen komen voor bij ongeveer 24% van de personen met 22q13DS (Kolevzon et al. 2014).

Bij 22q13DS komen convulsies bij koorts het meest frequent voor (Sarasua et al. 2014). Het meest frequente type convulsie is een atypische absence, maar er is geen specifiek type convulsie bij 22q13DS (Holder and Quach 2016)

Bij 22q13DS worden EEG afwijkingen gevonden bij zowel personen met als personen zonder klinische verschijnselen van epilepsie. Er zijn geen EEG bevindingen die specifiek zijn bij 22q13DS, maar een traag achtergrondpatroon komt het meest voor (Holder and Quach 2016).

Een deletie van het *SHANK3*-gen geeft, ongeacht de grootte van de deletie, een verhoogde kans op epilepsie (Sarasua et al. 2014). De grootte van de deletie is niet geassocieerd met de ernst van de epilepsie (Reiersen et al. 2017).

Er is geen specifieke behandeling voor epilepsie bij 22q13DS. Wel lijkt een enkelvoudig aanvalsvorm beter te reageren op een anti-epilepticum dan wanneer er sprake is van meerdere aanvalsvormen (Holder and Quach 2016).

20

#### Overwegingen

Gezien het feit dat epilepsie zowel met als zonder klinische verschijnselen in een relatief hoge frequentie (24%) van de mensen met 22q13DS voorkomt is dit een punt van aandacht. Er is sprake van zowel koorts-gerelateerde aanvallen als niet-febriële aanvallen, gegeneraliseerde en complex

25 partiële aanvallen. De frequentie van epilepsie lijkt toe te nemen met de leeftijd.

Bij klinisch manifeste aanvallen dient de epilepsie nader geëvalueerd te worden. De aanvallen zijn, met name als er één type aanvallen optreedt, goed behandelbaar. In een minderheid van de personen met 22q13DS ontwikkelt de epilepsie zich tot een moeilijk behandelbare vorm. Er is geen bewijs dat personen met 22q13DS baat hebben bij een specifieke farmacotherapeutische  
5 behandeling van de epilepsie.

Het EEG is belangrijk voor de diagnose maar heeft een minder duidelijke rol bij het voorspellen van de ontwikkeling van het epilepsie beeld. De bijdrage van beeldvorming (MRI) is waarschijnlijk beperkt, maar er is nog weinig onderzoek gedaan naar cerebrale beeldvorming bij 22q13DS. Zeker bij minder goed op therapie reagerende epilepsie kan daarom wel een MRI overwogen worden, bij  
10 voorkeur in kader van expertisetzorg met evaluatie van deze zorg.

### Aanbevelingen

Bij personen met 22q13DS dient men alert te zijn op epilepsie vanwege de hoge prevalentie van epilepsie in deze groep.
Bij afwezigheid van klinische symptomen wordt een EEG-registratie niet aangeraden.
Bij vermoeden van of aanwijzingen voor aanvallen, waarbij men alert moet zijn op atypische afwezigheids-aanvallen, is nader onderzoek door (kinder-)neuroloog of kinderarts aangewezen.
Epilepsie bij 22q13DS wordt volgens gangbare principes behandeld waarbij monotherapie veelal volstaat (zie Richtlijn Diagnostiek en behandeling van epilepsie, <a href="#">hoofdstuk</a> verstandelijke beperking (NVN, versie juni 2017))

### Referenties

- 15 Amiet C, Gourfinkel-An I, Bouzamondo A, Tordjman S, Baulac M, Lechat P, et al. Epilepsy in autism is associated with intellectual disability and gender: evidence from a meta-analysis. *Biological Psychiatry*. 2008 Oct 1;64(7):577–82.
- Figura MG, Coppola A, Bottitta M, Calabrese G, Grillo L, Luciano D, et al. Seizures and EEG pattern in the 22q13.3 deletion syndrome: Clinical report of six Italian cases. *Seizure*. Elsevier; 2014  
20 Oct;23(9):774–9.
- Holder JL, Quach MM. The spectrum of epilepsy and electroencephalographic abnormalities due to SHANK3 loss-of-function mutations. *Epilepsia*. 2016 Oct;57(10):1651–9.
- Kolevzon A, Angarita B, Bush L, Wang AT, Frank Y, Yang A, et al. Phelan-McDermid syndrome: a review of the literature and practice parameters for medical assessment and monitoring. *J Neurodev Disord*. BioMed Central Ltd; 2014;6(1):39.
- 25 Lund C, Brodtkorb E, Røsbj O, Rødningen OK, Selmer KK. Copy number variants in adult patients with Lennox-Gastaut syndrome features. *Epilepsy Res*. Elsevier; 2013 Jul;105(1-2):110–7.
- Reiersen G, Bernstein J, Froehlich-Santino W, Urban A, Purmann C, Berquist S, et al. Characterizing regression in Phelan McDermid Syndrome (22q13 deletion syndrome). *J Psychiatr Res*. 2017  
30 Aug;91:139–44.
- Sarasua SM, Boccuto L, Sharp JL, Dwivedi A, Chen C-F, Rollins JD, et al. Clinical and genomic evaluation of 201 patients with Phelan-McDermid syndrome. *Hum Genet*. 2014 Jul;133(7):847–59.

Shcheglovitov A, Shcheglovitova O, Yazawa M, Portmann T, Shu R, Sebastiano V, et al. SHANK3 and IGF1 restore synaptic deficits in neurons from 22q13 deletion syndrome patients. *Nature*. 2013 Nov 14;503(7475):267–71.

5 Soorya L, Kolevzon A, Zweifach J, Lim T, Dobry Y, Schwartz L, et al. Prospective investigation of autism and genotype-phenotype correlations in 22q13 deletion syndrome and SHANK3 deficiency. *Mol Autism*. 2013;4(1):18.

Suren P, Bakken IJ, Aase H, Chin R, Gunnes N, Lie KK, et al. Autism Spectrum Disorder, ADHD, Epilepsy, and Cerebral Palsy in Norwegian Children. *Pediatrics*. 2012 Jul 2;130(1):e152–8.

10 Yi F, Danko T, Botelho SC, Patzke C, Pak C, Wernig M, et al. Autism-associated SHANK3 haploinsufficiency causes Ih channelopathy in human neurons. *Science*. American Association for the Advancement of Science; 2016 May 6;352(6286):aaf2669–9.

### Overige bronnen

- 15
- Richtlijn Diagnostiek en behandeling van epilepsie, [hoofdstuk](#) verstandelijke beperking (NVN, versie juni 2017).

## 3.5 Slaapstoornissen

### Inleiding

20 *In deze richtlijn wordt de term 22q13 deletiesyndroom (22q13DS) gehanteerd, dit wordt ook wel Phelan-McDermid syndroom (PMS) genoemd.*

25 Slaapproblemen komen frequent voor bij personen met een verstandelijke beperking. De prevalentiecijfers variëren van 15 tot 88%, afhankelijk van studieopzet en gebruikte definities. Bij 9,2% komen ernstige slaapstoornissen voor. Slaapproblemen komen ook vaker voor bij kinderen en volwassenen met epilepsie, visusstoornis, een autismspectrumstoornis (ASS) of ADHD. Hierbij kan het slaappatroon verstoord zijn of de slaapefficiëntie inadequaat. Biologische klokstoornissen, waarbij de melatonineproductie verstoord is, kunnen problemen veroorzaken bij in- of doorslapen. Dit kan resulteren in een vervroegde slaafase stoornis (vroeg moe, vroeg wakker) een vertraagde slaafase stoornis (laat inslapen en lang uitslapen) of een verstoord slaappatroon (korte dutjes zowel 's nachts als overdag). Overige slaapstoornissen zijn problemen rondom het naar bed gaan, parasomnieën (onwillekeurige bewegingen tijdens de slaap), slaapapneu syndroom (ademhalingsstoornis) en narcolepsie (overmatig slapen)(van de Wouw et al. 2012).

35 Slaapstoornissen hebben niet alleen grote impact op de gezondheid, het gedrag, functioneren en leermogelijkheden van die personen, maar ook op het welbevinden en de draagkracht van de ouders of verzorgers.

### Uitgangsvraag

40 Naar aanleiding van een knelpunteninventarisatie in de richtlijnwerkgroep en een enquête onder patiëntvertegenwoordigers zijn de volgende uitgangsvragen geformuleerd:

- Hoe vaak komen slaapproblemen voor bij 22q13DS en zijn dit een bepaald type slaapstoornissen?
- Hoe kunnen slaapproblemen bij 22q13DS begeleid en behandeld worden?

## Zoeken en selecteren

Aangezien 22q13DS een zeldzame aandoening is (1 op 30.000 levendgeborenen) is er bij deze richtlijn voor gekozen om één generieke search op Phelan-McDermid syndroom uit te voeren. Vervolgens is de literatuur geselecteerd en verdeeld over de vooraf opgestelde uitgangsvragen (zie [Zoekverantwoording](#)).

- Uit de generieke search zijn twee artikelen geselecteerd voor deze module (Figura et al. 2014; Bro et al. 2017).
- Tevens is gebruik gemaakt van gevonden case series (Soorya et al. 2013; Sarasua et al. 2014) en review (Kolevzon et al. 2014).

Daarnaast is gebruik gemaakt van het [hoofdstuk](#) Slaapstoornissen in het online werkboek Zorg voor kinderen met een ernstige meervoudige beperking van de sectie erfelijke en aangeboren aandoeningen (EAA) van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK).

Bij de formulering van de aanbevelingen werd rekening gehouden met de mate waarin wetenschappelijke onderbouwing aanwezig was.

## Samenvatting literatuur

### Voorkomen van slaapproblemen bij 22q13DS en type slaapstoornissen

Studies gericht op slaapproblemen bij 22q13DS zijn beperkt. In een grote cohortstudie van 201 personen met 22q13DS (mediane leeftijd 6,2 jaar, leeftijdsrange 0,4-64,2 jaar), zijn gegevens slechts beschikbaar voor 26 personen. Slaapproblemen komen voor bij 12 van de 26 (46%), waarbij het geen slaapapneu betrof maar verder niet vermeld wordt of het hier om in- of door-slaapproblemen gaat (Sarasua et al. 2014). In een andere cohortstudie wordt benoemd dat 13 van de 32 (41%) personen slaapstoornissen hebben (Soorya et al. 2013). Ook zij gaan niet verder in op het type slaapstoornissen. De prevalentie van deze studies samen geven dus een prevalentie van 25/58 (43%). Dit percentage komt niet overeen met een recentere vragenlijststudie onder 193 verzorgers van personen met 22q13DS. Met de Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ), stelden zij vast dat 90% van de personen met 22q13DS slaapstoornissen had (mediane leeftijd 8 jaar, range <1 tot >40 jaar). Slechts 22% had echter een slaaponderzoek gehad en bij 17% was de formele diagnose slaapstoornis gesteld (Bro et al. 2017). Opgemerkt moet worden dat de vragenlijst was uitgezet onder 1035 leden van een 22q13DS oudervereniging en de respons slechts 19% bedroeg. Er is dus mogelijk sprake van reporting bias.

Belangrijk is dat deze studie wel gekeken heeft naar het type slaapstoornissen. Dit bleek het hele spectrum te bevatten. Ongeveer de helft (40%) heeft inslaapproblemen, waarbij vaak een ouder aanwezig moest zijn bij het inslapen. Het merendeel van de personen met 22q13DS slaapt niet binnen 20 minuten. Doorslaapproblemen komen bij iets meer dan de helft (59%) voor, waarbij zij vaak langer dan 15 minuten wakker zijn. Opvallend was dat kinderen vaak (70%) onrustig zijn in hun slaap, nachtelijk incontinent (67%) zijn en tandenknarsen (54%). Het slaaponderzoek bij de 17% (n=32) met een formele diagnose slaapstoornis leverde de volgende informatie op: 20/32 (63%) slaapapneu en 6/32 (19%) insomnia. Verder bleek uit dit onderzoek dat een toename van slaapstoornissen bij het kind correleerden met een toename van slaapstoornissen en slaperigheid overdag bij de ouder (Parents Sleep Habits Questionnaire) (Bro et al. 2017).

In een kleine studie bij 6 personen met 22q13DS (mediane leeftijd 19,5, range 11-20 jaar) is onderzoek gedaan naar EEG-patronen tijdens waken en inslapen. Drie personen hadden relatief mild verlopende myoclonie of tonisch-clonische aanvallen en paroxysmale EEG-afwijkingen, met name fronto-temporaal, die toenamen tijdens slaap. De auteurs geven aan dat de epilepsie ook subklinisch kan zijn.

Een relatie tussen epilepsie en slaapproblemen wordt niet benoemd, maar is in theorie wel mogelijk (Figura et al. 2014).

#### Behandeling en begeleiding van slaapproblemen bij personen met 22q13DS

- 5 Uit de vragenlijststudie onder 193 verzorgers van personen met 22q13DS wordt geconcludeerd dat screening op en het evalueren van slaapproblemen bij personen met 22q13DS belangrijk is en een lange termijn impact kan hebben op het welbevinden van deze personen en hun verzorgers. Verder krijgt ongeveer 1/3 van de personen slaapmedicatie waarbij melatonine (76%) en clonidine (18%) het vaakst werden gegeven (Bro et al. 2017)
- 10 Melatonine wordt vaak gebruikt bij slaapproblemen bij kinderen met een autismespectrumstoornis. 85% van de ouders in deze groep rapporteerden een verbetering van het slaappatroon met gebruik van melatonine (Andersen et al. 2008). Alhoewel dit nog niet systematisch onderzocht is bij 22q13DS, wordt ook bij deze groep melatonine het meest frequent voorgeschreven.
- 15 Op basis van een meta-analyse van studies met personen met een verstandelijke beperking wordt geconcludeerd dat melatonine effectief en veilig is bij de behandeling van slaapproblemen (Braam et al. 2009). Omdat er nog weinig informatie is over de veiligheid bij langdurig gebruik, stelt Braam wel voor om melatonine bij voorkeur pas te geven als met onderzoek in bijvoorbeeld speeksel een verstoord biologisch melatonine-ritme is vastgesteld (Pandi-Perumal et al. 2007).
- 20 Er bestaat (nog) geen Nederlandse richtlijn voor de behandeling van slaapproblemen bij verstandelijke beperking. Er is wel een hoofdstuk slaapproblemen in het boek Medische zorg voor patiënten met een verstandelijke beperking (Braam, 2014). Zie ook het NVK werkboek Zorg voor kinderen met een ernstige meervoudige beperking, [hoofdstuk](#) slaapproblemen (NVK, versie juni 2016)

Belangrijke aandachtspunten uit het online werkboek en het hoofdstuk slaapproblemen zijn:

- 25
- Sluit somatische oorzaken uit (reflux, aspiratie, hoesten, (subklinische) epilepsie (Figura et al. 2014), slaapapneu, spasticiteit, pijn, spasmen, heupdislocatie, obstipatie, enuresis, allergie, houdingsbeperkingen).
  - Besteed aandacht aan de slaapomgeving (geluiden, omgevingslicht, kamertemperatuur, matras, beddengoed etc).
- 30
- Optimaliseer slaaphygiëne en daarmee de biologische klok (vaste en passende bedtijden, rustgevend routine voor het naar bed gaan, reduceer cafeïne of cafeïne houdende dranken).
  - Behandel zo nodig psychische stoornissen (ADHD, ASS).
  - Behandel problematisch slaapgedrag, door een ervaren gedragsdeskundige. Bedtime fading, extinction en gradual distancing zijn evidence-based behandelingen bij mensen met een verstandelijke beperking (Richdale and Wiggs 2005), die gegeven kunnen worden in een slaapcentrum.
- 35
- Onderzoek of er een stoornis in het circadiaan melatonine-ritme is. De endogene melatonine productie kan middels speekseltesten op verschillende momenten worden gemeten ([www.slaapproblemen.nl](http://www.slaapproblemen.nl); [www.melatoninecheck.nl](http://www.melatoninecheck.nl)).
- 40
- Overig onderzoek naar het slaappatroon kan bestaan uit het bijhouden van een slaapdagboek, videoregistraties, het maken van een actigrafie (meten van beweging tijdens de slaap) of polysomnografie. Hiervoor kan verwezen worden naar een gespecialiseerd slaapcentrum.
  - Lichttherapie (minimaal 3000 lux, gedurende minimaal 15 minuten) kan ingezet worden om de lichaamseigen melatonine productie te beïnvloeden. De melatonine productie kan hiermee zowel
- 45 naar voren als naar achteren worden verschoven.



- Medicamenteuze behandeling van slaapproblemen is afhankelijk van het onderliggend probleem.
  - Bij een aangetoond of vermoeden van verschuiving van het circadiaan ritme kan gestart worden met een proefbehandeling melatonine (begin met 0,5-1mg bij kinderen en volwassenen en hoog dit geleidelijk op tot maximaal 3mg bij kinderen en maximaal 5mg bij volwassenen), evalueer het effect per week bij kinderen en per 2 weken bij volwassenen.
- 5
- Overige medicamenteuze therapie bestaat met name uit clonidine, sederende antidepressiva, atypische neuroleptica en antihistaminica.

### Conclusies

Slaapproblemen komen bij een substantieel deel van de personen met 22q13DS voor (Soorya et al. 2013; Sarasua et al. 2014; Bro et al. 2017).
Er zou een verband kunnen bestaan tussen epilepsie en slaapproblemen bij personen met 22q13DS , maar niet duidelijk is of dit een causaal verband betreft en verder onderzoek naar deze relatie is nodig (Figura et al. 2014).
Zowel inslaap- als doorslaapstoornissen komen voor bij personen met 22q13DS. Er is echter weinig informatie uit formeel slaaponderzoek beschikbaar (Bro et al. 2017).
De belangrijkste elementen van begeleiding/behandeling zijn: uitsluiten somatische problematiek, goede slaaphygiëne, behandelen gedragsproblemen (eventueel met hulp van een Slaapcentrum) en zo nodig medicamenteuze behandeling (melatonine, clonidine) (Braam, 2014; NVK werkboek <a href="#">hoofdstuk slaapproblemen</a> ).

10

### Overwegingen

Slaapproblemen zijn van grote invloed op gezondheid, gedrag en functioneren van de persoon met 22q13DS en zijn/haar naaste omgeving. Instructies rondom slaaphygiëne zijn belangrijk en diagnostiek en behandeling van slaapproblemen zijn daarom van groot belang. Hierbij dienen somatische oorzaken (waaronder epilepsie) te worden uitgesloten. Ook gedrag, stemming, epilepsie en motoriek kunnen door behandeling van het slaapprobleem verbeteren.

Melatonine wordt veel gebruikt bij de behandeling van slaapproblemen en is een veilig middel gebleken. Het starten van een proefbehandeling in een lage startdosering, met een goede effectevaluatie geeft vaak al het gewenste effect. Indien onvoldoende of averechts effect bereikt wordt, kan onderzoek van het biologische melatonine-ritme in speeksel of bloed plaatsvinden.

20 Het verdient de voorkeur om melatonine te laten voorschrijven door artsen met ervaring met slaapproblemen (kinderartsen-EAA , AVG, psychiaters).

### Aanbevelingen

25 De hieronder gegeven aanbevelingen zijn grotendeels gebaseerd op het NVK werkboek Zorg voor kinderen met een ernstige meervoudige beperking, [hoofdstuk slaapproblemen](#) (NVK, versie juni 2016) Zie onder [Samenvatting Literatuur](#).

Bij slaapproblemen dienen somatische oorzaken te worden uitgesloten.
Zorg voor een goede slaaphygiëne en gestructureerde aanpak (gedragsproblemen) bij slaapproblemen.
Overweeg een slaap-EEG bij nachtelijke onrust.
Breng het slaappatroon in kaart met behulp van een slaapdagboek of aanvullend onderzoek (actigrafie, polysomnografie).
Overweeg verwijzing naar een specialist met ervaring met slaapproblemen (kinderarts-EAA , AVG, psychiater) voor medicamenteuze behandeling (melatonine, clonidine).
Overweeg een speekseltest naar de endogene melatonineproductie, met name indien een proefbehandeling met melatonine niet het gewenste effect heeft.
Overweeg een verwijzing naar een gespecialiseerd slaapcentrum: <a href="http://www.slaapstoornissen.nl">www.slaapstoornissen.nl</a>

## Referenties

- Andersen IM, Kaczmarska J, McGrew SG, Malow BA. Melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorders. *Journal of Child Neurology*. 4 ed. SAGE PublicationsSage CA: Los Angeles, CA; 2008 May;23(5):482–5.
- 5 Braam W, Smits MG, Didden R, Korzilius H, Van Geijlswijk IM, Curfs LMG. Exogenous melatonin for sleep problems in individuals with intellectual disability: a meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. Blackwell Publishing Ltd; 2009 May;51(5):340–9.
- Braam W, Duinen-Maas MJ van, Festen DAM, Gelderen I van, Huisman SA, Tonino MAM. Medische zorg voor patiënten met een verstandelijke beperking. Houten: Prelum; 2014. pp. 125-38.
- 10 Bro D, O'Hara R, Primeau M, Hanson-Kahn A, Hallmayer J, Bernstein JA. Sleep Disturbances in Individuals With Phelan-McDermid Syndrome: Correlation With Caregivers' Sleep Quality and Daytime Functioning. *Sleep*. 2017 Feb 1;40(2).
- Figura MG, Coppola A, Bottitta M, Calabrese G, Grillo L, Luciano D, et al. Seizures and EEG pattern in the 22q13.3 deletion syndrome: Clinical report of six Italian cases. *Seizure*. Elsevier; 2014 Oct;23(9):774–9.
- 15 Kolevzon A, Angarita B, Bush L, Wang AT, Frank Y, Yang A, et al. Phelan-McDermid syndrome: a review of the literature and practice parameters for medical assessment and monitoring. *J Neurodev Disord*. BioMed Central Ltd; 2014;6(1):39.
- 20 Pandi-Perumal SR, Smits M, Spence W, Srinivasan V, Cardinali DP, Lowe AD, et al. Dim light melatonin onset (DLMO): A tool for the analysis of circadian phase in human sleep and chronobiological disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2007 Jan;31(1):1–11.
- Richdale A, Wiggs L. Behavioral approaches to the treatment of sleep problems in children with developmental disorders: What is the state of the art? *International Journal of Behavioral Consultation and Therapy*. 2005;1(3):165–90.
- 25 Sarasua SM, Boccuto L, Sharp JL, Dwivedi A, Chen C-F, Rollins JD, et al. Clinical and genomic

evaluation of 201 patients with Phelan-McDermid syndrome. Hum Genet. 2014 Jul;133(7):847–59.

Soorya L, Kolevzon A, Zweifach J, Lim T, Dobry Y, Schwartz L, et al. Prospective investigation of autism and genotype-phenotype correlations in 22q13 deletion syndrome and SHANK3 deficiency. Mol Autism. 2013;4(1):18.

van de Wouw E, Evenhuis HM, Echteld MA. Prevalence, associated factors and treatment of sleep problems in adults with intellectual disability: a systematic review. Research in Developmental Disabilities. 2012 Jul;33(4):1310–32.

## 10 Overige bronnen

- NVK werkboek Zorg voor kinderen met een ernstige meervoudige beperking, [hoofdstuk](#) slaapstoornissen (NVK, versie juni 2016).
- Samenwerkende Nederlandse Slaapcentra: [www.slaapstoornissen.nl](http://www.slaapstoornissen.nl)
- Melatoninecheck: [www.melatoninecheck.nl](http://www.melatoninecheck.nl)

15

## 3.6 Lymfoedeem

### Inleiding

20 *In deze richtlijn wordt de term 22q13 deletiesyndroom (22q13DS) gehanteerd, dit wordt ook wel Phelan-McDermid syndroom (PMS) genoemd.*

Lymfoedeem wordt beschouwd als één van de klinische kenmerken die voor kunnen komen bij het 22q13 deletiesyndroom. Lymfoedeem kan op latere leeftijd progressief zijn en daardoor belangrijke behandelingsconsequenties hebben. Alhoewel lymfoedeem ook bij andere syndromen kan voorkomen is het een zeldzaam verschijnsel bij andere chromosomale aandoeningen.

25 Lymfoedeem is een symptoom van een gestoorde lymfafvloed en kent verschillende pathofysiologische mechanismen. Enerzijds kan er een defect systeem zijn (anatomisch of functioneel) dat leidt tot zwelling, maar ook kan er sprake zijn van een overload van een initieel goed of gering insufficiënt lymfsysteem. We spreken dan van een dynamische lymfafvloed insufficiëntie of een  
30 verhoogde pre-load.

### Uitgangsvragen

Naar aanleiding van een knelpunteninventarisatie in de richtlijnwerkgroep en een enquête onder patiëntvertegenwoordigers zijn de volgende uitgangsvragen geformuleerd:

- 35 • Hoe vaak zien we lymfoedeem bij 22q13DS en wat is bekend over het onderliggend mechanisme?
- Wat is de beste behandeling voor lymfoedeem voor personen met 22q13DS?
- Zijn er mogelijkheden voor vroegdiagnostiek en vroegtijdige behandeling?

### Zoeken en selecteren

40 Aangezien 22q13DS een zeldzame aandoening is (1 op 30.000 levendgeborenen), is er bij deze richtlijn voor gekozen om één generieke search op Phelan-McDermid syndroom uit te voeren. Vervolgens is de literatuur geselecteerd en verdeeld over de vooraf opgestelde uitgangsvragen (zie [Zoekverantwoording](#)).

Voor deze module zijn de volgende artikelen geïncludeerd: (Dhar et al., 2010; Kolevzon et al., 2014; McGaughan et al., 2010; Nesslinger et al., 1994; Phelan et al., 2005; Sarasua et al., 2014; Soorya et al., 2013)

5 Verder is er gebruik gemaakt van de Nederlandse [richtlijn](#) lymfoedeem (NVDV, 2014) en werd een [webinar](#) geraadpleegd. Bij de formulering van de aanbevelingen werd rekening gehouden met de mate waarin wetenschappelijke onderbouwing aanwezig was.

## Samenvatting literatuur

### Voorkomen van lymfoedeem bij 22q13DS

10 De associatie tussen lymfoedeem en 22q13 deleties werd al in 1994 beschreven (Nesslinger et al., 1994). Soms kan er een vroege presentatie zijn met progressie op de late kinderleeftijd. Incidenteel worden daarbij ascites en pleura effusie beschreven (McGaughan et al., 2010).

In een grote klinische studie onder 201 personen met 22q13DS worden de volgende prevalentie cijfers genoemd op basis van lichamelijk onderzoek: totale groep 24% (26/108), onder de 5 jaar 17% (8/47),  
15 5-10 jaar 18% (6/34), 10-18 jaar 35% (7/20) en boven de 18 jaar 71% (5/7). Alhoewel de aantallen klein zijn, lijkt er dus een toename met de leeftijd te zijn (Sarasua et al., 2014).

In een groot review (Kolevzon et al., 2014) worden naast de studie van Sarasua, nog drie kleinere studies aangehaald waarin de volgende prevalentiecijfers voor lymfoedeem worden genoemd: 29% (2/7) (Nesslinger et al., 1994), 23% (3/13) (Dhar et al., 2010) en 22% (7/32) (Soorya et al., 2013). De  
20 vier studies samen resulteren in een prevalentie van 25%. In andere studies wordt lymfoedeem niet gemeld en er kan dus een overschatting zijn.

### Onderliggend mechanisme lymfoedeem bij 22q13DS

25 Het lymfoedeem bij 22q13DS wordt beschouwd als congenitaal lymfoedeem, meest waarschijnlijk veroorzaakt door een onvoldoende aangelegd lymfvat-systeem. Over het onderliggend mechanisme van de lymfoedeem bij 22q13DS is niets bekend. Volgens [OMIM](#) zijn er geen genen in de regio die geassocieerd zijn met lymfoedeem.

Indien lymfoedeem op oudere leeftijd ontstaat bij personen met mobiliteitsstoornissen en/of overgewicht, dan speelt vaak ook pre-load problematiek een rol.

30

### Behandeling lymfoedeem bij 22q13DS

In de literatuur over 22q13DS en lymfoedeem wordt geen specifieke behandeling besproken anders dan bij andere vormen van lymfoedeem: het gebruik van compressie kousen en verhogen van het voeteneind van het bed, en bij ernstigere vormen pneumatische compressie therapie en chirurgie  
35 (Phelan and Rogers 2005; Kolevzon et al., 2014). Omdat er geen systematisch onderzoek naar het effect van de behandeling van lymfoedeem bij 22q13DS is gedaan, wordt hier verwezen naar de bestaande algemene [richtlijn](#) lymfoedeem (NVDV, 2013), waarvan ook een [patiëntenversie](#) bestaat (NVDV, 2014).

Belangrijkste behandelingsopties volgens deze richtlijn: reduceren van risicofactoren (obesitas en gebrek aan bewegen), huidverzorging ter voorkoming van erysipelas, compressietechnologie en in de  
40 onderhoudsfase het gebruik van compressie kousen (NVDV, 2013).

## Conclusies

Bij ongeveer 25% van de personen met 22q13 deletiesyndroom komt primair lymfoedeem voor (Kolevzon et al., 2014; Sarasua et al., 2014).

Het exacte onderliggende mechanisme van het lymfoedeem bij 22q13DS is onbekend.

Er is geen syndroom-specifieke behandeling voor het lymfoedeem bij 22q13DS.

## Overwegingen

- 5 Bij 22q13 deletiesyndroom komt, vergeleken met andere syndromen, relatief vaak lymfoedeem voor. Er is weinig bekend over het natuurlijk beloop maar een jonge beginleeftijd en progressie vanaf de late kinderleeftijd zijn beschreven. In ieder geval lijkt de prevalentie toe te nemen met de leeftijd. Het is belangrijk dat de zorgverlener aandacht heeft voor deze mogelijke co-morbiditeit zodat een behandeling tijdig begonnen kan worden.
- 10 De behandeling van primair lymfoedeem kan complex zijn en bij onvoldoende effect wordt geadviseerd te verwijzen naar een gespecialiseerd centrum (zie richtlijn lymfoedeem). Omdat het hier gaat om een complicatie bij een zeldzame aandoening waarmee nog weinig ervaring bestaat, is verwijzing naar een expertisecentrum voor lymfoedeem geïndiceerd.

## Aanbevelingen

De zorgverlener dient aandacht te hebben voor het mogelijk ontwikkelen van lymfoedeem bij personen met 22q13 deletiesyndroom.

Verwijs personen met 22q13DS die progressief lymfoedeem hebben naar een [expertisecentrum](#) voor lymfoedeem.

15

## Referenties

- Damstra RJ, Halk AB. The Dutch lymphedema guidelines based on the international classification of functioning, disability, and health and the chronic care model. *J Vasc Surg: Venous Lymphatic Disorders*. 2017;5:754-65.
- 20 Dhar, S. U., del Gaudio, D., German, J. R., Peters, S. U., Ou, Z., Bader, P. I., et al. 22q13.3 deletion syndrome: Clinical and molecular analysis using array CGH. *American Journal of Medical Genetics. Part A*. 2010;152A(3):573–581.
- Kolevzon, A., Angarita, B., Bush, L., Wang, A. T., Frank, Y., Yang, A., et al. Phelan-McDermid syndrome: a review of the literature and practice parameters for medical assessment and monitoring. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*. 2014;6(1):39.
- 25 McGaughran, J., Hadwen, T., & Clark, R. (2010). Progressive edema leading to pleural effusions in a female with a ring chromosome 22 leading to a 22q13 deletion. *Clinical Dysmorphology*. 2010;19(1):28–29.
- Nesslinger, N. J., Gorski, J. L., Kurczynski, T. W., Shapira, S. K., Siegel-Bartelt, J., Dumanski, J. P., et al. Clinical, cytogenetic, and molecular characterization of seven patients with deletions of chromosome 22q13.3. *The American Journal of Human Genetics*. 1994;54(3):464–472.
- 30

Phelan K, Rogers RC (2005, updated 2011). In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LH, Bird TD, Ledbetter N, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017.

5 Sarasua, S. M., Boccutto, L., Sharp, J. L., Dwivedi, A., Chen, C.-F., Rollins, J. D., et al. Clinical and genomic evaluation of 201 patients with Phelan-McDermid syndrome. *Human Genetics*. 2014;133(7):847–859.

Soorya, L., Kolevzon, A., Zweifach, J., Lim, T., Dobry, Y., Schwartz, L., et al. Prospective investigation of autism and genotype-phenotype correlations in 22q13 deletion syndrome and SHANK3 deficiency. *Molecular Autism*. 2013;4(1):18.

10

#### Overige bronnen

- [Richtlijn](#) Lymfoedeem (NVDV, 2013)
- [Richtlijn](#) Lymfoedeem, patiëntenversie (NVDV, 2014)
- Phelan-McDermid Syndrome Foundation. [Webinar](#) lymphedema.
- 15 • Online Mendelian Inheritance in Man ([OMIM](#))

#### Expertisecentrum Lymfoedeem

Ziekenhuis Nij Smellinghe, Compagnonsplein 1, 9202 NN Drachten  
Postbus 20200, 9200 DA Drachten. Telefoon 0512-588 888

20

<https://www.nijsmellinghe.nl/195/expertisecentrum-voor-lymfo-vasculaire-geneeskunde>

## 3.7 Psychische stoornissen

### Inleiding

25 *In deze richtlijn wordt de term 22q13 deletiesyndroom (22q13DS) gehanteerd, dit wordt ook wel Phelan-McDermid syndroom (PMS) genoemd.*

Bij mensen met 22q13DS komen psychische stoornissen voor, of kenmerken/symptomen daarvan, o.a. kenmerken van autismespectrumstoornis (ASS) en stemmingsstoornissen. De symptomen van psychische stoornissen kunnen beschouwd worden als onderdeel van het gedragsfenotype van 22q13DS maar kunnen en dienen ook in kaart gebracht te worden vanuit gedragstherapeutisch oogpunt, zodat daaruit (behandel)adviezen voortvloeien, die deze symptomen kunnen verminderen.

30

Met (kenmerken van) psychische stoornissen wordt bedoeld allerlei soorten verstoringen in het gedrag, ongeacht de oorzaak. In het psychiatrisch classificatiehandboek DSM-5 ([American Psychiatric Association, 2013](#)) worden alleen clusters van gedragingen beschreven en verwijst de indeling daarvan niet naar een specifieke oorzaak of combinatie van oorzaken. Onder de term psychische stoornissen vallen diverse soorten gedragsclusters (gedragsfenotypen), zoals ontwikkelingsstoornissen (o.a. verstandelijke ontwikkelingsstoornis, ASS, ADHD en ticstoornissen), stemmingsstoornissen (o.a. depressie en bipolaire stoornis), psychotische stoornissen, angststoornissen en persoonlijkheidsstoornissen. Er is sprake van een psychische stoornis volgens DSM-5 wanneer sprake is van een voldoende aantal symptomen. Doorgaans is bij elk type symptomen in de praktijk sprake van een continuüm, waarbij veelal ook bij aanwezigheid van slechts een deel van de symptomen van een psychische stoornis adviezen van belang kunnen zijn.

40

## Uitgangsvragen

Naar aanleiding van een knelpunteninventarisatie in de richtlijnwerkgroep en een enquête onder patiëntvertegenwoordigers zijn de volgende uitgangsvragen geformuleerd:

- 5 • Welke soorten (symptomen van) psychische stoornissen komen voor bij mensen met 22q13DS en hoe vaak?
- Wat is de behandeling van psychische stoornissen bij 22q13DS?

## Zoeken en selecteren

10 Aangezien 22q13DS een zeldzame aandoening is (1 op 30.000 levendgeborenen), is er bij deze richtlijn voor gekozen om één generieke search op Phelan-McDermid syndroom uit te voeren. Vervolgens is de literatuur geselecteerd en verdeeld over de vooraf opgestelde uitgangsvragen (zie [Zoekverantwoording](#)).

15 Voor deze module zijn de volgende artikelen geïncludeerd: (Denayer et al., 2012; Egger et al., 2016; Egger et al., 2017; Glaser et al., 2011; Oberman et al., 2015; Serret et al., 2015; Soorya et al., 2017; Verhoeven et al., 2012; Verhoeven et al., 2013).

Verder is gebruik gemaakt van de volgende richtlijnen:

- Multidisciplinaire [richtlijn](#) diagnostiek en behandeling van autismespectrumstoornissen bij volwassenen (NVvP/NIP, 2013).
- 20 • [Richtlijn](#) diagnostiek en behandeling autismespectrumstoornissen bij kinderen en jeugdigen (NVvP, 2009).

Bij de formulering van de aanbevelingen werd rekening gehouden met de mate waarin wetenschappelijke onderbouwing aanwezig was.

## Samenvatting literatuur

### 25 Psychische stoornissen en specifiek gedrag bij 22q13DS

Psychische stoornissen of kenmerken daarvan die bij 22q13DS kunnen voorkomen zijn (symptomen van) ASS (zoals repetitieve bewegingen en teruggetrokken gedrag), stemmingsstoornissen (in het bijzonder bipolaire stoornis), ADHD, psychose en katatonie.

30 In een studie bij zeven personen met 22q13DS, onder wie drie kinderen, kwamen bij alle zeven personen kenmerken van ASS voor en was één van de kinderen gediagnosticeerd met ADHD (Denayer et al., 2012). ASS-symptomen zijn ook beschreven in een ander onderzoek bij 40 kinderen en adolescenten met 22q13DS (Oberman et al., 2015). Tot ASS-symptomen behoren enerzijds sociaal-communicatieve symptomen (beperkingen in de sociale wederkerigheid en in de communicatie) en  
35 anderzijds restrictieve en repetitieve gedragingen (bijv. beperkte en herhaalde patronen van bewegingen en/of belangstellingen). In het genoemde onderzoek waren de sociaal-communicatieve symptomen bij 90% (36/40) van de personen aanwezig en de restrictieve en repetitieve gedragingen bij 55% (22/40) (Oberman et al., 2015). In een andere studie werden 18 kinderen met 22q13DS met 19 kinderen met ASS zonder 22q13 deletie vergeleken. De onderzoekers vonden bij de kinderen met  
40 22q13DS minder teruggetrokken gedrag dan bij de kinderen met ASS zonder 22q13 deletie (Glaser and Shaw, 2011).

Bij de vier volwassenen met 22q13DS uit de eerste studie was tevens sprake van bipolaire stoornis, en bij één van hen ook psychotische symptomen en katatonie (Denayer et al., 2012). In een andere studie

met zeven volwassenen werden zowel symptomen van ASS als van bipolaire stoornis gezien (Egger et al., 2016). Een atypische bipolaire stemmingsstoornis wordt ook beschreven in een tweetal case-reports (Egger et al, 2017; Verhoeven et al., 2013). Opvallend is dat op volwassen leeftijd vaak al vroeg een progressief verlies van vaardigheden wordt gezien (Denayer et al., 2012). Een samenhang met de bipolaire stoornis is mogelijk, maar nader onderzoek daarnaar, alsmede naar het effect van behandeling van de psychische problemen op het behoud van vaardigheden is nodig.

### Diagnostiek en behandeling

Er is geen literatuur specifiek over de behandeling van ASS bij 22q13DS. Diagnostiek en behandeling van ASS bij kinderen, jongeren en volwassenen worden beschreven in de NVvP-richtlijnen:

- [Richtlijn](#) diagnostiek en behandeling autismespectrumstoornissen bij kinderen en jeugdigen (NVvP, 2009).
- Multidisciplinaire [richtlijn](#) diagnostiek en behandeling van autismespectrumstoornissen bij volwassenen (NVvP/NIP, 2013).

Ook verwijzen we naar de [NVAVG standaard](#) Voorschrijven van psychofarmaca (NVAVG, 2016). Drie wetenschappelijke artikelen beschrijven een positief effect van lithium bij volwassenen met 22q13DS. In de studie van Egger konden de symptomen van bipolaire stoornis effectief worden behandeld met stemmingsstabilisatoren (Egger et al., 2016). Ook Verhoeven meldt succesvolle behandeling met een stemmingsstabilisator van twee volwassen broers met 22q13DS en een atypische bipolaire stoornis (Verhoeven et al., 2012), evenals Serret, die verbetering beschrijft bij twee (jong)volwassenen met 22q13DS, ASS, symptomen van katatonie en disruptieve gedragsproblemen op behandeling met lithium (Serret et al., 2015). Zie verder Module [Medicamenteuze behandeling](#).

### Conclusies

De sociaal-communicatieve symptomen van ASS komen bij bijna alle kinderen en adolescenten met 22q13DS voor en de restrictieve en repetitieve symptomen bij de helft (Oberman et al., 2015).

Bij volwassenen met 22q13DS komen relatief vaak stemmingsproblemen voor, in het bijzonder symptomen van bipolaire stoornis en behandeling met een stemmingsstabilisator lijkt effectief (Denayer et al., 2012; Egger et al., 2016; Verhoeven et al., 2012).

Bij volwassenen met 22q13DS kan progressief verlies van vaardigheden optreden (Denayer et al., 2012).

### Overwegingen

Psychische stoornissen worden vastgesteld door een psycholoog, psychiater en/of AVG die daarbij de probleemgedragingen, de gedragsproblemen, in kaart brengt via meerdere informanten, zoals ouders/verzorgers, begeleiders, pedagogisch medewerkers en leerkrachten. Er is sprake van een psychische stoornis wanneer aan voldoende criteria wordt voldaan van de betreffende aandoening zoals beschreven in het classificatiesysteem van DSM-5. Ook als niet aan een volledig beeld uit DSM-5 wordt voldaan, is het goed het betreffende symptoomdomein in kaart te brengen en behandeling en begeleiding daarop te richten, als de betreffende gedragingen het functioneren verstoren. In de diagnostiek wordt vaak gebruik gemaakt van vragenlijsten en gestandaardiseerde diagnostische instrumenten. Informatie hierover zie Kenniscentrum kinder- en jeugdpsychiatrie:



[Diagnostiek/Instrumenten](#). Een raamwerk voor neuropsychologisch onderzoek bij 22q13DS wordt beschreven door Soorya et al. (2017).

- 5 Voor de kernsymptomen van ASS (problemen in het sociale contact en restrictieve/repetitieve gedragingen) bestaat geen curatieve behandeling. Wel kunnen bijkomende problemen bij ASS, zoals angst, agressie, druk gedrag en slaapproblemen vaak worden behandeld m.b.v. gedragsinterventies en/of met farmacotherapie. Ook t.b.v. eventueel andere bijkomende problemen, bijv. als kinderen gepest worden door andere kinderen, kunnen adviezen gegeven worden.
- 10 Naast het periodiek in kaart brengen van gedragssymptomen, als basis voor eventuele (nieuwe) behandel- en begeleidingsadviezen, is het goed ook de ontwikkeling te volgen. Ook na de kinder- en adolescentietijd is het nuttig periodiek het ontwikkelingsniveau met intelligentie-/ontwikkelingsonderzoek in kaart te brengen, zodat ook een bij 22q13DS geregeld voorkomende cognitieve teruggang c.q. een verlies van vaardigheden gevolgd kan worden en hierop de begeleiding
- 15 kan worden afgestemd.

### Aanbevelingen

Overweeg om periodiek, d.w.z. bij kinderen/adolescenten met 22q13DS op bijv. de (schakel)leeftijden van 3, 7, 11, 15 en 18 jaar, en bij volwassenen met 22q13DS bijv. om de vijf jaar, en eventueel tussendoor op indicatie, (probleem)gedrag in kaart te brengen om te bezien of er sprake is van een behandelbare psychische stoornis of symptoomcomponent, m.n. ASS, stemmingsstoornissen (in het bijzonder bipolaire stoornis), ADHD, psychose en katatonie. Met schakelleeftijden wordt bedoeld leeftijden waarop een (mogelijke) overgang tussen dagverblijf, schooltype en werksituatie aanstaande is.

Overweeg om bij kinderen, adolescenten en volwassenen met 22q13DS op dezelfde momenten als hierboven genoemd het ontwikkelingsniveau m.b.v. intelligentie-/ontwikkelingsonderzoek in kaart te brengen, om een eventueel cognitieve teruggang c.q. een verlies van vaardigheden te onderkennen en hierop de begeleiding af te stemmen.

Overweeg deze periodieke evaluatie/gedragsdiagnostiek te laten plaatsvinden in het expertisecentrum, door een team waar o.a. een (kinder- en jeugd)psychiater bij betrokken is. Hieruit komen dan periodiek adviezen voort, die bij voorkeur door de eigen behandelaar(s), in de eigen regio, worden uitgevoerd. Deze periodieke gedragsdiagnostiek zal tevens bijdragen aan de kennisopbouw over 22q13DS.

### Referenties

- 20 Denayer, A., Van Esch, H., de Ravel, T., Frijns, J. P., Van Buggenhout, G., Vogels, A., et al. Neuropsychopathology in 7 Patients with the 22q13 Deletion Syndrome: Presence of Bipolar Disorder and Progressive Loss of Skills. *Molecular Syndromology*. 2012;3(1):14–20.
- Egger, J.I.M., Verhoeven, W.M.A., Groenendijk-Reijenga, R., & Kant, S.G. Phelan-McDermid syndrome due to SHANK3 mutation in an intellectually disabled adult male: successful treatment with
- 25 lithium. *BMJ Case Rep*. 2017: Sep 28
- Egger, J. I. M., Zwanenburg, R. J., van Ravenswaaij-Arts, C. M. A., Kleefstra, T., & Verhoeven, W. M. A.

- Neuropsychological phenotype and psychopathology in seven adult patients with Phelan-McDermid syndrome: implications for treatment strategy. *Genes, Brain, and Behavior*. 2016; 15(4):395–404.
- 5 Glaser, S. E., & Shaw, S. R. Emotion regulation and development in children with autism and 22q13 Deletion Syndrome: Evidence for group differences. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2011;5(2):926–934.
- Oberman, L. M., Boccuto, L., Cascio, L., Sarasua, S., & Kaufmann, W. E. Autism spectrum disorder in Phelan-McDermid syndrome: initial characterization and genotype-phenotype correlations. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2015;10:105.
- 10 Serret, S., Thümmeler, S., Dor, E., Vesperini, S., Santos, A., & Askenazy, F. Lithium as a rescue therapy for regression and catatonia features in two SHANK3 patients with autism spectrum disorder: case reports. *BMC Psychiatry*. 2015;15(1):188.
- Soorya, L., Leon, J., Pilar Trelles, M., & Thurm, A. Framework for assessing individuals with rare genetic disorders associated with profound intellectual and multiple disabilities (PIMD): the example of Phelan McDermid Syndrome. *The Clinical Neuropsychologist*. 2017; DOI: 10.1080/13854046.2017.1413211
- 15 Verhoeven, W.M.A., Egger, J.I., Cohen-Snuijf, R., Kant, S.G., & de Leeuw, N. Phelan-McDermid syndrome: clinical report of a 70-year-old woman. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2013;161A:158-61.
- 20 Verhoeven, W. M., Egger, J. I., Willemsen, M. H., de Leijer, G. J., & Kleefstra, T. Phelan-McDermid syndrome in two adult brothers: atypical bipolar disorder as its psychopathological phenotype? *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2012;8:175–179.

### Overige bronnen

- 25
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition: DSM-5*. American Psychiatric Publishing.
  - Kenniscentrum kinder- en jeugdpsychiatrie. [Diagnostiek/Instrumenten](#).
  - [Richtlijn](#) diagnostiek en behandeling van autismspectrumstoornissen bij volwassenen (Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie en Nederlands Instituut van Psychologen, 2013).
- 30
- [Richtlijn](#) diagnostiek en behandeling autismspectrumstoornissen bij kinderen en jeugdigen (Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie, 2009).
  - [NVAVG standaard](#) Voorschrijven van psychofarmaca (NVAVG, 2016)

## 4. Medicamenteuze behandeling van ontwikkeling en gedrag

### Inleiding

5 *In deze richtlijn wordt de term 22q13 deletiesyndroom (22q13DS) gehanteerd, dit wordt ook wel Phelan-McDermid syndroom (PMS) genoemd.*

Op dit moment is er nog geen standaard beleid voor medicamenteuze behandeling bij het 22q13DS ten aanzien van de belangrijkste kenmerken: ontwikkelingsachterstand, verstandelijke beperking en gedragsproblemen (zie Module [Klinische kenmerken](#)). Er is een vertraagde ontwikkeling  
10 waarneembaar in de eerste twee tot drie levensjaren, waarna de ontwikkelingstoename afneemt of zelfs stagneert (Zwanenburg et al. 2016b). Regelmatig komt bij kinderen een (tijdelijk) verlies van verworven vaardigheden voor, die bij volwassenen met 22q13DS progressief kan zijn (Denayer et al. 2012; Reiersen et al. 2017). Daarnaast krijgt een deel van de mensen met het 22q13DS vanaf de puberteit te maken met atypische stemmingsproblemen, al dan niet geluxeerd door andere psychische  
15 problemen of somatische aandoeningen (Egger et al. 2016).

In de literatuur zijn twee randomised controlled clinical trials (RCT's) bij mensen met 22q13DS verschenen die het effect onderzochten van respectievelijk intranasaal toegediende insuline en subcutaan toegediende IGF-1 op ontwikkeling en/of gedrag (Kolevzon et al. 2014; Zwanenburg et al.  
20 2016a). Insuline en IGF-1 hebben, naast hun functie als hormoon in de systemische circulatie, een functie als neurotransmitter en neurotrofe factor in het brein. Beide binden aan dezelfde receptoren, echter met een verschillende affiniteit. De insuline-IGF-1 pathway is onder andere betrokken bij de vorming van zenuwuitlopers en synaptische verbindingen hiertussen (Lee et al. 2011). De vorming van deze synaptische verbindingen zijn bij het 22q13DS verstoord door een verminderde expressie van  
25 SHANK3 (zie Module [Algemeen](#)).

Daarnaast zijn er een aantal medicijnen die op basis van preklinisch onderzoek een interessante behandelstrategie kunnen zijn bij ontwikkelings- en gedragsproblemen, maar die nog niet systematisch zijn onderzocht bij 22q13DS. Dit zijn valproïnezuur, lithium en oxytocine. **Valproïnezuur**  
30 wordt voorgeschreven bij bepaalde vormen van epilepsie of bij een bipolaire stoornis. **Lithium** wordt gebruikt voor de behandeling van stemmingsstoornissen, te weten bipolaire stoornis en soms, in combinatie met een antidepressivum, unipolaire depressie (depressie zonder manische episodes). **Oxytocine** is een hormoon dat invloed heeft op sociaal gedrag. Klinische studies met intranasale oxytocine bij mensen met een autismespectrumstoornis (ASS), fragilele-X syndroom en Prader-Willi  
35 syndroom suggereren een positief effect op sociaal gedrag, maar de resultaten zijn niet éénduidig. Het exacte werkingsmechanisme van intranasale oxytocine is niet bekend. Mogelijk is de dopaminerge pathway betrokken (DeMayo et al. 2017).

De literatuur over bovengenoemde middelen wordt hieronder nader beschreven. De overige literatuur bestaat uit case reports waarvan de bewijsvoering zeer beperkt is en de behandeling niet specifiek is  
40 voor 22q13DS. Van de RCT's met intranasaal insuline en subcutaan IGF-1 bij 22q13DS wordt de kwaliteit van het wetenschappelijke bewijs in deze module beoordeeld.

### Uitgangsvraag

- Is er een toegevoegde waarde van medicatie op ontwikkeling en gedrag bij kinderen met 22q13DS?

## Zoeken en selecteren

### Zoekstrategie en selectiecriteria

Volgens een generieke zoekstrategie is gezocht naar artikelen over 22q13DS (zie [Zoekverantwoording](#)). Uit deze lijst zijn vervolgens alle studies geselecteerd die onderzoek hebben gedaan naar medicamenteuze therapieën op zowel fundamenteel als klinisch niveau specifiek voor SHANK3 haploinsufficiënte. Daarbij zijn 9 studies geselecteerd voor de beoordeling van de volledige tekst (Schmidt et al. 2009; Bozdagi et al. 2013; Shcheglovitov et al. 2013; Kolevzon et al. 2014; Darville et al. 2016; Egger et al. 2016; Liu et al. 2016; Zwanenburg et al. 2016a; Harony-Nicolas et al. 2017). Vervolgens zijn twee RCT's geïncludeerd voor beantwoording van de uitgangsvraag (Kolevzon et al. 2014; Zwanenburg et al. 2016a). Deze RCT's zijn beoordeeld volgens de GRADE-systematiek. Voor de inleiding en aanvullende achtergrondinformatie zijn aanvullende referenties gevonden via reference tracking of een gerichte zoekactie in Pubmed (Lee et al. 2005; 2011; Denayer et al. 2012; DeMayo et al. 2017; Reiersen et al. 2017).

### 15 Cruciale uitkomstmaten

Voor deze uitgangsvraag werden de volgende cruciale uitkomstmaten vastgesteld:

- Significante en klinisch relevante verbetering van ontwikkeling.
- Significante en klinisch relevante verbetering van gedragsproblemen.

### 20 Samenvatting literatuur

#### Valproïnezuur en lithium

Onderzoek in hersenen van zebrafissen toont aan dat valproïnezuur zorgt voor een toename van bepaalde isovormen van *shank3*-mRNA (Liu et al. 2016). Onderzoek in neuronen, ontwikkeld uit pluripotente stamcellen van twee personen met een pathogene *SHANK3*-mutatie, laat zien dat zowel valproïnezuur als lithium zorgen voor een toename van het aantal synapsen met SHANK3-eiwit en hun activiteit. Eén van de personen wiens stamcellen werden onderzocht, ontwikkelde een stemmingsstoornis met regressie. Behandeling met lithium had een positief effect op de manische symptomen, het cognitief functioneren en de ernst van de autisme-kenmerken bij deze persoon (Darville et al. 2016). Ook een case serie met zowel eerder als niet eerder gepubliceerde personen met 22q13DS (n=18) liet zien dat een stemmingsstabilisator zoals lithium, of valproïnezuur eventueel aangevuld met een antipsychoticum (bijv. quetiapine), een positief effect had op het functioneren en de stemming wanneer sprake was van een bipolaire stoornis (Egger et al. 2016).

#### Oxytocine

Onderzoek bij ratten met een *Shank3*-deficiëntie toonde aan dat intracraniële injecties met oxytocine een positief effect heeft op sociaal geheugen, aandacht en de plasticiteit van de synapsen (Harony-Nicolas et al. 2017). Intussen is in de VS een klinische pilotstudie gestart naar het effect van intranasale oxytocine op aandacht, sociaal geheugen, socialisatie, taal en repetitief gedrag bij kinderen met 22q13DS ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), NCT02710084).

40

#### Insuline en Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1)

De onderliggende hypothese voor onderzoek naar het effect van behandeling met insuline en IGF-1 is dat activering van de insuline-IGF-1 pathway, via de insulinereceptor, zorgt voor toename van PSD-95 (Lee et al. 2005). PSD-95 is, net als SHANK3, een postsynaptisch verbindingseiwit. Toename van PSD-95 kan de beperking in de celsignalering t.g.v. haploinsufficiënte van SHANK3 verminderen.

45

Behandeling met IGF-1 bij *Shank3*-deficiënte diermodellen en bij neuronale cellijnen van mensen met 22q13DS laten inderdaad een toename van PSD-95 expressie en van het aantal synapsen met PSD-95 zien (Bozdagi et al. 2013; Shcheglovitov et al. 2013).

5 De eerste klinische pilotstudie met subcutane IGF-1 injecties bij mensen met 22q13DS, laat ook in de praktijk een positief effect zien op sociaal en restrictief gedrag (Kolevzon et al. 2014).

De eerste klinische pilotstudie met intranasaal toegediende insuline bij 6 kinderen met het 22q13DS liet een positief effect zien op motorische activiteit, cognitieve functie, non-verbale communicatie en autonomie (Schmidt et al. 2009). Door de insuline toe te dienen via een neusspray wordt het direct naar de hersenvloeistof getransporteerd, waarbij de bloed-hersen-barrière gepasseerd wordt en effecten op de glucose- en insuline waarden in het bloed vermeden worden (Born et al. 2002; Benedict et al. 2004). De pilotstudie met intranasale insuline was echter niet geblindeerd of placebo gecontroleerd.

10 Zowel het onderzoek met IGF-1 als de pilotstudie met intranasale insuline hebben geleid tot een gerandomiseerde dubbel blind placebo gecontroleerde trial, om deze positieve effecten te valideren (Kolevzon et al. 2014; Zwanenburg et al. 2016a). Beide studies zullen hieronder nader beschreven worden.

#### Beschrijving van de beschikbare RCT's

Er zijn twee gerandomiseerde dubbelblind placebo gecontroleerde trials bij mensen met 22q13DS gepubliceerd, één over het effect van intranasale insuline en één over het effect van subcutane IGF-1 op ontwikkeling en gedrag (Zwanenburg et al. 2016a, Kolevzon et al. 2014;).

#### Methode

25 Intranasaal toegediende insuline: RCT-onderzoek bij 25 kinderen (1-16 jaar) met een bewezen 22q13.3 deletie inclusief het *SHANK3*-gen. Er is gebruik gemaakt van een stepped wedge design, waarbij deelnemers gerandomiseerd zijn over drie groepen voor de periode waarmee begonnen wordt met de insuline-neusspray. De interventie bestaat uit een dagelijkse dosering met intranasale insuline of intranasale albumine (als placebo) voor een periode van steeds 6 maanden. Eenmaal begonnen met de insuline-neusspray, krijgen de deelnemers intranasale insuline tot het einde van de studie.

30 Uitkomstmaat was de toename in ontwikkelingsleeftijd op het gebied van ontwikkeling en ontwikkeling van gedrag, gemeten met behulp van diverse instrumenten (Bayley-III-NL of WPPSI-III-NL, Vineland screener 0-6 en de Experimentele Schaal voor de beoordeling van het Sociaal-Emotionele Ontwikkelings Niveau (ESSEON)) (Zwanenburg et al. 2016a).

35 Subcutaan toegediende IGF-1: de RCT is in 2016 afgerond ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), NCT01525901). Helaas zijn de resultaten nog niet gepubliceerd. Daarom gaan we hier nader in op het eerder uitgevoerde pilotonderzoek bij negen kinderen (5-15 jaar) met een bewezen 22q13.3 deletie inclusief het *SHANK3*-gen of een mutatie in *SHANK3*. Er is gebruikt gemaakt van een cross-over design, waarbij deelnemers gerandomiseerd zijn over twee groepen voor de volgorde van behandeling versus placebo.

40 De interventie bestaat na een medicamenteuze opbouwfase uit tweemaal daags subcutane IGF-1 injecties of fysiologisch zout (als placebo) voor een periode van 12 weken met aansluitend 4 weken zonder behandeling (wash out) en vervolgens weer 12 weken behandeling. Uitkomstmaat was het verschil in de score voor sociaal teruggetrokken gedrag en restrictief gedrag, twee subschalen van gevalideerde testen (ABC en Repetitive Behavior Scale (RBS)) (Kolevzon et al. 2014).

45

Voor verdere details verwijzen wij naar de [Evidence Tabel](#) die als bijlage is toegevoegd aan deze richtlijn.

### Kwaliteit van bewijs

5 Intranasaal toegediende insuline: sterke punten van het onderzoek zijn de randomisering, gebruik van placebo, dubbele blindering, de beperkte loss-to-follow-up en het gebruik van een intention-to-treat analyse. De kwaliteit van bewijs is echter laag vanwege het risico op vertekening van de resultaten door onnauwkeurigheid (impresion -2). Het betreft een relatief kleine en variabele studiegroep (leeftijd, lengte deletie, ontwikkelingsniveau). Verder is de toename in ontwikkeling en ontwikkeling  
10 van gedrag bij 22q13DS beperkt, waardoor de grootte van het effect van insuline hierop en de significantie van het resultaat beperkt is. Bovendien zijn uitkomstmaten als ontwikkeling en gedrag sterk afhankelijk van de omstandigheden rondom en tijdens de testafnames. Tot slot is nog onbekend hoeveel van de toegediende dosis op de plaats van bestemming aankomt en welke dosis toereikend is voor het gewenste effect (Zwanenburg et al. 2016a).

15

Subcutaan toegediende IGF-1: sterke punten van het onderzoek zijn gebruik van placebo, dubbele blindering en het gebruik van een intention-to-treat analyse.

De kwaliteit van bewijs is echter zeer laag vanwege een groot risico op vertekening van de resultaten door onnauwkeurigheid (impresion -2) Het betreft een zeer kleine en variabele studiegroep (leeftijd, ontwikkelingsniveau), waarvan de genetische details (genotype) ontbreken. Verder is er een risico op  
20 bias (risk of bias -1) aangezien de methode van randomisatie en de blindering van de toewijzing van de interventie niet worden beschreven.

Daarnaast zijn alleen de meest opvallende resultaten gemeld en de significantie van het effect is alleen beschreven voor medicatie ten opzichte van placebo en niet of de behandeling zelf een significante  
25 verandering geeft. Ook bij deze studie is de uitkomstmaat sterk afhankelijk van omstandigheden rondom en tijdens de testafnames en is onbekend hoeveel van de toegediende dosis op de plaats van bestemming aankomt en welke dosis toereikend is voor het gewenste effect (Kolevzon et al. 2014).

Voor verdere details betreffende de opzet van de studies verwijzen wij naar de [Risk of Bias Tabel](#) die  
30 als bijlage is toegevoegd aan deze richtlijn.

### Gewenste effecten

Intranasaal toegediende insuline: onder baseline omstandigheden (zonder behandeling) wordt gemiddeld een significante vooruitgang gezien bij 3 van de 11 ontwikkelingsdomeinen, met een  
35 maximale toename in ontwikkelingsleeftijd van 1,8 maanden per 6 maanden kalenderleeftijd. Tijdens gebruik van intranasale insuline wordt bij 8 van de 11 ontwikkelingsdomeinen een additionele toename van de ontwikkelingsleeftijd gezien. Deze toename varieert per domein en is maximaal 1,4 maanden (= gemiddelde additionele toename ontwikkelingsleeftijd per 6 maanden toename kalenderleeftijd). Dit additionele effect van insuline, bovenop de baseline ontwikkeling, is op zichzelf  
40 niet statistisch significant en de spreiding van de toename is groot. Wel is de toename van ontwikkelingsleeftijd mét intranasale insuline significant bij 10 van de 11 domeinen, terwijl deze toename zonder insuline (baseline) significant is bij slechts 3 ontwikkelingsdomeinen. Opvallend is dat de additionele toename in ontwikkelingsleeftijd onder insuline-behandeling groter is in de subgroep van kinderen ouder dan 3 jaar. Bij deze groep wordt een additioneel effect van insuline gezien op 9  
45 ontwikkelingsdomeinen met als maximale toename van de ontwikkelingsleeftijd voor een domein van

gemiddeld 1,5 maanden (per 6 maanden kalenderleeftijd) en een significant effect van insuline op 2 ontwikkelingsdomeinen. Op de totale groep is er dus een significante ontwikkeling onder insuline bij 10/11 domeinen, terwijl deze zonder insuline slechts bij 3/11 domeinen significant is. Dit effect is sterker bij kinderen >36 maanden, waarschijnlijk omdat zij minder spontane ontwikkeling laten zien dan jongere kinderen.

5 Een toename in ontwikkelingsleeftijd op welk domein dan ook, zelfs als deze toename beperkt is, maakt op het ontwikkelingsniveau bij het 22q13DS een verschil in het wel of niet verwerven van bepaalde vaardigheden. Dus hoewel het *additionele* effect van intranasale insuline in de hele groep niet statistisch significant is, is het effect op de ontwikkelingstoename wel klinisch relevant en zelfs  
10 groter in de subgroep van kinderen ouder dan 3 jaar (Zwanenburg et al. 2016a).

Subcutaan toegediende IGF-1: onder behandeling met IGF-1 werd een gemiddelde afname gezien van 8 punten op de subschaal van sociaal teruggetrokken gedrag (van 15,8 naar 7,6) en 2 punten op de subschaal van restrictief gedrag (van 5 naar 3), terwijl onder placebo respectievelijk een afname werd  
15 gezien van slechts 1,5 punt (van 11,2 naar 9,7) en zelfs een toename van 0,7 punt (van 3,6 naar 4,3). Dit verschil tussen IGF-1 en placebo is statistisch significant voor beide subdomeinen (Kolevzon et al. 2014).

#### Ongewenste effecten

20 Intranasaal toegediende insuline: de toediening is niet invasief en er zijn geen invasieve controles nodig voor het meten van de bloedglucose of insulinewaarden, omdat systemische effecten vermeden worden. Wel zijn er lokale bijwerkingen gemeld als irritatie van de neus en bloedneuzen als gevolg van het conserveringsmiddel metacresol, zowel tijdens gebruik van intranasale insuline als intranasale placebo. Daarnaast werden zowel in de insuline- als placebogroep recidiverende bovenste  
25 luchtweginfecties en gastro-enteritiden gerapporteerd. Er hebben zich geen 'serious adverse events' of 'serious adverse reactions' voorgedaan. Eventuele nadelige effecten op lange termijn zijn niet bekend (Zwanenburg et al. 2016a).

Subcutaan toegediende IGF-1: de toediening is invasief. De meeste bijwerkingen werden in beide  
30 groepen gerapporteerd en lijken niet gerelateerd aan IGF-1. De bijwerkingen die vaker voor kwamen bij IGF-1 dan placebo zijn hypoglycemie (7 versus 3), slaapstoornissen (7 versus 2), toename in trek (4 versus 0) en huiduitslag (3 versus 0). Er hebben zich geen 'serious adverse events' of 'serious adverse reactions' voorgedaan. Eventuele nadelige effecten op lange termijn zijn niet bekend (Kolevzon et al. 2014).

35

#### Kosteneffectiviteit

Intranasaal toegediende insuline: het middel is gebaseerd op een standaard product dat gebruikt wordt voor diabetes mellitus, aangevuld met fysiologisch zout voor intranasaal gebruik. De kosten van deze bereiding zijn beperkt ten opzichte van andere medicijnen voor zeldzame aandoeningen, terwijl  
40 het potentiële effect voor de persoon met 22q13DS en zijn of haar familie en omgeving klinisch relevant is. De kosten voor de behandeling bedragen ongeveer 500 euro per half jaar. Deze kosten worden nog niet door de zorgverzekeraar vergoed (aanvraag wordt ingediend).

Subcutaan toegediende IGF-1: het middel is gebaseerd op een standaard product dat gebruikt wordt  
45 voor de behandeling van groeistoornissen in de VS. De kosten van deze bereiding zijn conform deze

toepassing in de klinische praktijk. Het potentiële effect voor de persoon met 22q13DS en zijn of haar familie en omgeving lijkt gunstig, maar resultaten zijn pas bekend over twee gedragsdomeinen. De Kosten zijn voor Nederland niet bekend. IGF-1 is niet opgenomen in het Farmacotherapeutisch Kompas.

5

### Conclusies

Laag	De kwaliteit van het bewijs voor het effect van intranasale insuline op ontwikkeling en gedrag is laag (Zwanenburg et al. 2016a).
Zeer laag	De kwaliteit van het bewijs voor het effect van subcutane IGF-1 op ontwikkeling en gedrag is zeer laag (Kolevzon et al. 2014).

### Overwegingen

#### Intranasaal toegediende insuline

10 Behandeling met insuline neusspray liet een verbetering van de ontwikkeling zien. De statistische significantie hiervan kon niet aangetoond worden voor alle domeinen in de kleine onderzoeksgroep. Omdat elke toename in vaardigheden bij 22q13DS van belang is voor de persoon met 22q13DS zelf, zijn familie en omgeving, is een proefbehandeling te rechtvaardigen binnen een expertisecentrum ([zie bijlage](#)). Het toedienen van insuline via de neus is veilig, niet invasief en er zijn geen ongewenste  
 15 systemische effecten. De mogelijke lokale bijwerkingen zijn beperkt en er zijn geen ernstige incidenten of reacties opgetreden. Het middel is eenvoudig te bereiden en de maatschappelijke kosten voor deze bereiding en relatief kleine patiëntengroep zijn beperkt.

Na afloop van de Nederlandse studie hebben een aantal ouders aangegeven zoveel positief effect te zien dat zij door willen gaan met de behandeling. Ook nieuwe ouders hebben gevraagd om de  
 20 behandeling. In overeenstemming met artikel 34 en 37 van de Verklaring van Helsinki, is de werkgroep van mening dat ondanks dat er behoefte is aan validatie van de insuline-trial in een grotere studiegroep, een (proef)behandeling niet onthouden kan worden als ouders hier om vragen (artikel 34), mits monitoring en registratie plaats vindt (artikel 37), mede om te voorkomen dat ongecontroleerd gebruik van de neusspray gaat plaats vinden. Indien een proefbehandeling  
 25 overwogen wordt, dan adviseert de richtlijn dit te doen volgens de in [bijlage](#) vermelde procedure.

#### Subcutaan toegediende IGF-1

De werkgroep is van mening dat er op dit moment onvoldoende bewijs bij personen met 22q13DS is voor een positief effect van IGF-1 op ontwikkeling en gedrag om het in de praktijk aan te bevelen.  
 30 Tevens moet men zich afvragen of het eventuele klinische effect van subcutane IGF-1 opweegt tegen de belasting van het toedienen en eventueel ongewenste neveneffecten. IGF-1 heeft een invasieve toediening en mogelijk systemische effecten zoals hypoglycemie, ook al lijkt dit laatste beperkt. Er is in Nederland nog geen ervaring met dit middel waardoor een praktische implementatie nog niet mogelijk is.

35

### Aanbevelingen

Overweeg bij iedere patiënt met 22q13DS een proefbehandeling met insuline-neusspray (zie [bijlage](#)).



Er dient een centrale registratie en follow-up plaats te vinden van alle 22q13DS patiënten die met insuline-neusspray worden behandeld.

## Referenties

- Benedict C, Hallschmid M, Hatke A, Schultes B, Fehm HL, Born J, et al. Intranasal insulin improves memory in humans. *Psychoneuroendocrinology*. 2004 Nov;29(10):1326–34.
- 5 Born J, Lange T, Kern W, McGregor GP, Bickel U, Fehm HL. Sniffing neuropeptides: a transnasal approach to the human brain. *Nat Neurosci*. 2002 Jun;5(6):514–6.
- Bozdagi O, Tavassoli T, Buxbaum JD. Insulin-like growth factor-1 rescues synaptic and motor deficits in a mouse model of autism and developmental delay. *Mol Autism*. 2013;4(1):9.
- Darville H, Poulet A, Rodet-Amsellem F, Chatrousse L, Pernelle J, Boissart C, et al. Human Pluripotent Stem Cell-derived Cortical Neurons for High Throughput Medication Screening in Autism: A Proof of Concept Study in SHANK3 Haploinsufficiency Syndrome. *EBioMedicine*. 2016 Jul;9:293–305.
- 10 DeMayo MM, Song YJC, Hickie IB, Guastella AJ. A Review of the Safety, Efficacy and Mechanisms of Delivery of Nasal Oxytocin in Children: Therapeutic Potential for Autism and Prader-Willi Syndrome, and Recommendations for Future Research. *Paediatr Drugs*. Springer International Publishing; 2017 Oct;19(5):391–410.
- 15 Denayer A, Van Esch H, de Ravel T, Frijns JP, Van Buggenhout G, Vogels A, et al. Neuropsychopathology in 7 Patients with the 22q13 Deletion Syndrome: Presence of Bipolar Disorder and Progressive Loss of Skills. *Mol Syndromol*. 2012 Jun;3(1):14–20.
- Egger JIM, Zwanenburg RJ, van Ravenswaaij-Arts CMA, Kleefstra T, Verhoeven WMA. 20 Neuropsychological phenotype and psychopathology in seven adult patients with Phelan-McDermid syndrome: implications for treatment strategy. *Genes Brain Behav*. 5 ed. Blackwell Publishing Ltd; 2016 Apr;15(4):395–404.
- Harony-Nicolas H, Kay M, Hoffmann JD, Klein ME, Bozdagi-Gunal O, Riad M, et al. Oxytocin improves behavioral and electrophysiological deficits in a novel Shank3-deficient rat. *Elife*. eLife Sciences Publications Limited; 2017 Jan 31;6:752.
- 25 Kolevzon A, Bush L, Wang AT, Halpern D, Frank Y, Grodberg D, et al. A pilot controlled trial of insulin-like growth factor-1 in children with Phelan-McDermid syndrome. *Mol Autism*. 2014;5(1):54.
- Lee C-C, Huang C-C, Hsu K-S. Insulin promotes dendritic spine and synapse formation by the PI3K/Akt/mTOR and Rac1 signaling pathways. *Neuropharmacology*. 2011 Sep;61(4):867–79.
- 30 Lee C-C, Huang C-C, Wu M-Y, Hsu K-S. Insulin stimulates postsynaptic density-95 protein translation via the phosphoinositide 3-kinase-Akt-mammalian target of rapamycin signaling pathway. *J Biol Chem*. 2005 May 6;280(18):18543–50.
- Liu C-X, Peng X-L, Hu C-C, Li C-Y, Li Q, Xu X. Developmental profiling of ASD-related shank3 transcripts and their differential regulation by valproic acid in zebrafish. *Dev Genes Evol*. Springer Berlin Heidelberg; 2016 Nov;226(6):389–400.
- 35 Reiersen G, Bernstein J, Froehlich-Santino W, Urban A, Purmann C, Berquist S, et al. Characterizing regression in Phelan McDermid Syndrome (22q13 deletion syndrome). *J Psychiatr Res*. 2017 Aug;91:139–44.
- Schmidt H, Kern W, Giese R, Hallschmid M, Enders A. Intranasal insulin to improve developmental delay in children with 22q13 deletion syndrome: an exploratory clinical trial. *J Med Genet*. 2009 Apr;46(4):217–22.
- 40 Shcheglovitov A, Shcheglovitova O, Yazawa M, Portmann T, Shu R, Sebastiano V, et al. SHANK3 and

IGF1 restore synaptic deficits in neurons from 22q13 deletion syndrome patients. *Nature*. 2013 Nov 14;503(7475):267–71.

5 Zwanenburg RJ, Bocca G, Ruiters SAJ, Dillingh JH, Flapper BCT, Van den Heuvel ER, et al. Is there an effect of intranasal insulin on development and behaviour in Phelan-McDermid syndrome? A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Hum Genet*. 2016a Dec;24(12):1696–701.

Zwanenburg RJ, Ruiters SAJ, Van den Heuvel ER, Flapper BCT, Van Ravenswaaij-Arts CMA. Developmental phenotype in Phelan-McDermid (22q13.3 deletion) syndrome: a systematic and prospective study in 34 children. *J Neurodev Disord*. 2016b;8(1):16.

10

## 5. Organisatie van zorg

### Inleiding

5 *In deze richtlijn wordt de term 22q13 deletiesyndroom (22q13DS) gehanteerd, dit wordt ook wel Phelan-McDermid syndroom (PMS) genoemd.*

Dit hoofdstuk beschrijft de organisatie van de zorg voor personen met 22q13DS. Tevens is een leidraad opgenomen met een overzicht van adviezen met betrekking tot specifieke controles.

### 10 Uitgangsvragen

Naar aanleiding van een knelpunteninventarisatie in de richtlijnwerkgroep en een enquête onder patiëntvertegenwoordigers zijn de volgende uitgangsvragen geformuleerd:

- Wat is de rol van het expertisecentrum en het behandelteam bij 22q13DS?
- Welke disciplines zijn betrokken bij 22q13DS binnen het expertisecentrum en het behandelteam?
- 15 • Wat is de rol van een regievoerend arts en wie is dit bij 22q13DS?
- Waaruit bestaat de leidraad voor medische begeleiding van personen met 22q13DS?
- Hoe is de transitiezorg geregeld voor personen met 22q13DS?

### Zoeken en selecteren

20 Er werd per uitgangsvraag voor de onderbouwing zoveel mogelijk naar relevante literatuur gezocht. Tevens is er gebruik gemaakt van expertise en consensus binnen de richtlijnwerkgroep. Bij de formulering van de aanbevelingen werd rekening gehouden met de mate waarin wetenschappelijke onderbouwing aanwezig was.

### 25 Samenvatting literatuur

#### Expertisecentrum en behandelteam

De definitie van een expertisecentrum wordt gegeven door de (toetsings-)criteria waaraan het expertisecentrum moet voldoen (zie tabel 1). Een expertisecentrum levert hooggespecialiseerde (topreferente) zorg en is belast met de aansturing en de algemene coördinatie van de integrale zorgketen.

30 Integrale zorg is zorg waarbij verschillende zorgverleners hun activiteiten zoveel mogelijk op elkaar afstemmen, zodat het individu alle zorg krijgt die hij nodig heeft. Shared care wil zeggen dat naast de hooggespecialiseerde zorg vanuit het expertisecentrum ook specialistische zorg en basiszorg wordt verleend op lokaal of regionaal niveau, door een behandelteam (Vajda, 2015).

35 Het behandelteam is het lokale of regionale team rond de persoon met 22q13DS die belast is met de directe zorg en begeleiding in afstemming met het expertisecentrum. Naast het rapporteren en periodiek toesturen van medische gegevens/bevindingen voert het behandelteam regelmatig inhoudelijk overleg met het expertisecentrum over de breedte van haar zorgaanbod (wanneer wordt een patiënt doorverwezen naar het expertisecentrum) en bijzondere gevallen. Of een patiënt  
40 voornamelijk in een expertisecentrum behandeld en/of gecontroleerd wordt of door een lokaal/regionaal behandelteam, hangt van meerdere factoren af. Het uitgangspunt hierbij is 'dichtbij wat kan en ver weg wat moet' (Vajda et al., 2015).

In de praktijk is er bij 22q13DS sprake van shared care door één centraal expertisecentrum voor zeldzame chromosoomaandoeningen (zie volgende alinea) en het lokale/regionale behandelteam.

Thema's	Kwaliteitscriteria t.b.v. de nationale toetsing van expertisecentra voor zeldzame aandoeningen
<b>I. Kwaliteit van zorg</b>	Het EC is - indien relevant voor de specifieke zeldzame aandoening - in staat tot het leveren van hoog gespecialiseerde complexe patiëntenzorg □ diagnostiek, □ behandeling en nazorg, □ follow up
	Het EC levert de zorg met een vaststaand multidisciplinair team.
	Het EC levert inbreng bij ontwikkeling van zorgstandaarden en richtlijnen en werkt mee aan de verspreiding hiervan, samen met vertegenwoordigers van betrokken patiëntenorganisaties
	Het EC coördineert het zorgaanbod binnen de gehele keten voor de specifieke aandoening.
	Binnen het EC is men op de hoogte van en draagt bij aan de meest recente (basaal) wetenschappelijke ontwikkelingen ten aanzien van de diagnostiek, causale en/of symptomatische behandeling en van secundaire en tertiaire preventieve maatregelen en/of van specifieke psychosociale begeleiding van de patiëntengroep.
	Het EC beschikt over een systematiek om de kwaliteit van de zorg te waarborgen.
	<b>II. Transitie</b>
<b>III. Continuïteit van EC</b>	Het EC draagt zorg voor de opleiding van c.q. de overdracht van kennis naar (nieuwe) experts van het MD-team.
	Het EC is erkend door de Raad van Bestuur.
	Het EC is bereid tot visitatie.
<b>IV. Samenwerking met andere partijen</b>	Het EC werkt, op basis van een samenwerkingsovereenkomst, met patiënten(organisatie(s) samen om de kwaliteit van zorg te verbeteren.
	Het EC werkt samen op het terrein van onderzoek en patiëntenzorg met andere expertisecentra in binnen- en buitenland.
<b>V. Informatie &amp; communicatie</b>	Het EC fungeert als informatieloket en vraagbaak voor zorgverleners, patiënten en hun naasten.
	Het EC draagt zorg voor voorlichting over de (cluster van) zeldzame aandoening(en) aan zorgprofessionals buiten het EC en andere beroepsbeoefenaars buiten de gezondheidszorg.
<b>VI. Onderzoek</b>	Het EC verricht (basaal) wetenschappelijk onderzoek op het gebied van de zeldzame aandoening en publiceert hierover.
	Het EC draagt zorg voor dataregistralie van patiënten met de desbetreffende aandoening.
<b>VII. Grensoverschrijdende gezondheidszorg</b>	Het EC coördineert en adviseert, indien nodig, grensoverschrijdende gezondheidszorg met aangewezen EC's in andere EU-landen, waarnaar patiënten of biologische monsters kunnen worden doorverwezen.

**Tabel 1: Kwaliteitscriteria t.b.v. de nationale toetsing van expertisecentra voor zeldzame aandoeningen**

5

#### Expertisecentra voor zeldzame chromosoomaandoeningen

Voor een actueel overzicht van de door VWS erkende nationale expertisecentra voor zeldzame aandoeningen in Nederland, zie de website [www.zichtopzeldzaam.nl](http://www.zichtopzeldzaam.nl).

10 Met het verschijnen van deze module bestaan er in Nederland onderstaande expertisecentra voor zeldzame syndromen met verstandelijke beperking, die allen onderdeel zijn van het Europese Referentie Netwerk ITHACA:

- UMC Groningen: Centre of Expertise for rare chromosome disorders;
- Radboudumc Nijmegen: Centre of Expertise for genetic neurodevelopmental disorders;
- Maastricht UMC+: Centre of Expertise for rare syndromes and cognitive disorders;
- 15 • Erasmus MC Rotterdam: Centre of Expertise for neuro-developmental disorders (ENCORE);
- Amsterdam UMC: Amsterdam Expertise Centrum voor Ontwikkelingsstoornissen (AECO).

Expertise voor zeldzame chromosoomaandoeningen is met name aanwezig in UMCG en Radboudumc met specifieke expertise op het gebied van 22q13DS in het UMCG.

#### Multidisciplinair team bij 22q13DS van het expertisecentrum en behandelteam

5 Het multidisciplinaire team voor personen met 22q13DS kan bestaan uit specialist(en), huisarts, paramedici en andere relevante zorgverleners. Deze zorgverleners kunnen in één zorgstelling aanwezig zijn (expertisecentrum) of verdeeld over meerdere zorginstellingen (behandelteam). Zorgverleners die in enige of alle fasen van het zorgtraject betrokken kunnen zijn staan weer gegeven in de [Leidraad](#) en [conclusies](#). In het expertisecentrum zijn alle genoemde disciplines aanwezig  
10 (behalve de huisarts) en beschikbaar voor consultatie afhankelijk van de zorgvraag. De samenstelling van het behandelteam is afhankelijk van de zorgvraag en leeftijdsfase van de persoon met 22q13DS.

Goede onderlinge communicatie en informatieoverdracht tussen de zorgverleners uit de multidisciplinaire teams is essentieel voor goede zorg aan personen met 22q13DS. Hierbij speelt de  
15 regievoerend arts (zie volgende alinea) een centrale rol, ook in de communicatie met (de coördinator van) het expertisecentrum.

#### Regievoerend arts

Elke persoon met 22q13DS heeft één regievoerend arts, soms in het expertisecentrum maar meestal  
20 binnen het behandelteam waar de persoon met 22q13DS in behandeling/onder controle is (Roos et al., 2013, [Zorgstandaard ADCA](#)).

Taken die bij de rol van de regievoerend arts horen:

- heeft het medisch inhoudelijk overzicht, geeft sturing, houdt regie, bewaakt en coördineert de totale (levenslange) multidisciplinaire zorg voor een persoon met 22q13DS, inclusief follow up,  
25 monitoring en transitie van kinder- naar volwassenenzorg (de rol van regievoerend arts kan hierbij worden overgedragen naar een andere medisch specialist);
- is het aanspreekpunt voor (verzorgers van) de persoon met 22q13DS betreffende zorginhoudelijke vragen;
- stelt samen met (de verzorgers van) de persoon met 22q13DS het individueel zorgplan op (met  
30 eventueel consulteren van het multidisciplinaire behandelteam en het expertisecentrum) en ziet toe op de uitvoering en actualiteit ervan;
- ondersteunt het zelfmanagement van (de verzorgers van) de persoon met 22q13DS;
- heeft toegang tot de recente wetenschappelijke ontwikkelingen en behandelmethoden van  
35 22q13DS (eventueel via het expertisecentrum).

Bij alle betrokkenen (vertegenwoordigers en zorgverleners van persoon met 22q13DS) is bekend wie de regievoerend arts is. Deze informatie wordt vastgelegd in het individueel zorgplan (IZP).

De regievoerend arts is in eerste instantie de medisch specialist die de diagnose 22q13DS gesteld heeft (klinisch geneticus/kinderarts). De rol van regievoerend arts kan afhankelijk van de zorgvraag  
40 daarna overgaan naar een ander medisch specialisme (AVG).

De taken van een regievoerend arts kunnen door één medisch specialist worden uitgevoerd, maar kunnen ook deels naar een andere zorgverlener worden gedelegeerd, bijv. een AIOS of physician assistant. Wel blijft de regievoerend arts eindverantwoordelijk (Roos et al., 2013).

45

### Hoofdbehandelaar

Een hoofdbehandelaar draagt de inhoudelijke eindverantwoordelijkheid van een bepaald deel van het behandeltraject (bijv. de neuroloog is verantwoordelijk voor de behandeling van epilepsie, de orthopeed voor de behandeling van scoliose). De hoofdbehandelaar is altijd een medisch specialist en meestal lid van het multidisciplinair team ([Zorgstandaard ADCA](#)). Bij voorkeur is dit een medische specialist 'dichtbij huis'. Afhankelijk van de levensfase en persoonlijke omstandigheden van de persoon met 22q13DS kan dit in een academisch, topklinisch of perifeer ziekenhuis zijn. Het hoofdbehandelaarschap – zoals juridisch bepaald – kan dus in de diverse zorgfasen bij diverse specialisten liggen met duidelijk omschreven juridische status.

Afhankelijk van de patiënt met 22q13DS, de samenwerkingsvorm en de fase van het zorgproces kunnen er één of meerdere hoofdbehandelaars zijn. Er is echter maar één hoofdbehandelaar per specialisme en altijd maar één regievoerend arts. Dit leggen de persoon met 22q13DS en hoofdbehandelaar(s) samen met de regievoerend arts vast in het individuele zorgplan, eventueel na afstemming met de overige zorgverleners en het expertisecentrum.

15

### Individueel zorgplan

Een individueel zorgplan (IZP) is een dynamische set van afspraken van de patiënt en de zorgverlener(s) over zorg én zelfmanagement. Deze afspraken zijn gebaseerd op de individuele doelen, behoeften en situatie van de patiënt. Zij komen in gezamenlijke besluitvorming tot stand (CPZ, 2012). Het IZP is een flexibel document en groeit mee met de problematiek van een patiënt: simpel en kort als het kan, complex en uitgebreid als dat nodig is (Heijmans, 2015).

De regievoerend arts zorgt ervoor dat het individueel zorgplan wordt opgesteld en draagt zorg voor het actualiseren van dit IZP. De invulling gebeurt in samenwerking met de (verzorgers van de) persoon met 22q13DS. Het IZP bevat bij de diagnose in ieder geval de contactinformatie van de regievoerend arts en het initiële behandelplan. De ontwikkeling van een op 22q13DS gericht IZP valt buiten het bestek van deze module.

25

### Leidraad medische begeleiding voor personen met 22q13DS

Zie submodule [Leidraad](#)

30

### Transitie van zorg

Transitie is de doelbewuste planmatige overgang van adolescenten en jongvolwassenen met een chronische aandoening van een kindgericht zorgsysteem naar een zorgsysteem dat gericht is op volwassenen (Blum et al., 1993). In de [handreiking](#) transitie van zorg bij adolescenten met een verstandelijke beperking wordt onder andere het volgende aanbevolen:

- Tijdig aankakten van moment van transitie, minimaal vanaf 14 jaar;
- Een goede schriftelijke overdracht inclusief voorgeschiedenis;
- Ten minste eenmalig een gezamenlijk consult in de vorm van een multidisciplinair team (voor overdracht tussen pediatrische en volwassen specialisten).

De regievoerend arts coördineert de transitie, zo nodig in overleg met het expertisecentrum. De regievoerend arts tijdens de kinderleeftijd (kinderarts/AVG) en de toekomstig regievoerend arts tijdens de volwassenzorg (AVG) stemmen beiden met de overdracht in en informeren het expertisecentrum en het behandelteam hierover.

45

### Registratie 22q13 deletiesyndroom

- 5 Voor de aandoening 22q13DS bestaat nog geen Europees register. Wel bestaat er een internationaal register voor personen met 22q13DS in de Verenigde Staten. Het expertisecentrum zeldzame chromosoomaandoeningen UMCG beheert een lokaal register voor Nederlandse personen met 22q13DS. Personen dienen te allen tijde goed geïnformeerd te worden en kunnen zelf de keuze maken om wel/geen toestemming te geven voor opname in het register.

### Conclusies

In Nederland zijn er expertisecentra voor zeldzame syndromen met verstandelijke beperking. Specifieke expertise op het gebied van 22q13DS is aanwezig in het UMCG (zie <a href="http://www.zichtopzeldzaam.nl">www.zichtopzeldzaam.nl</a> voor een actueel overzicht van door VWS erkende expertisecentra in Nederland).
Het multidisciplinaire team voor personen met 22q13DS bestaat in ieder geval uit een kinderarts/AVG, klinisch geneticus, (kinder- en jeugd) psychiater, (kinder)neuroloog, huisarts, revalidatiearts, arts Jeugdgezondheidszorg en paramedici. Afhankelijk van de symptomen/beperkingen die de persoon met 22q13DS ervaart kan dit worden aangevuld met andere specialisten (KNO-arts, oogarts, vaatchirurg/dermatoloog, e.a.).
In het multidisciplinair behandelteam voor 22q13DS kunnen de zorgverleners in één of meerdere zorgstellingen aanwezig zijn. In het expertisecentrum zijn alle zorgverleners vertegenwoordigd m.u.v. de eerstelijns (huisarts).
De regievoerend arts voor een persoon met 22q13DS is een kinderarts of AVG in het expertisecentrum of behandelteam. De taken kunnen ook deels naar een andere zorgverlener worden gedelegeerd (bijv. AIOS of verpleegkundig specialist) maar de regievoerend arts blijft eindverantwoordelijk.
Indien de regievoerend arts niet in het expertisecentrum werkt, dan regelt het expertisecentrum de (laag-frequente) follow-up met adviezen en periodieke testen (zie leidraad), alsmede overdracht van nieuwe kennis uit onderzoek en literatuur. Regievoerend arts en expertisecentrum informeren elkaar wederzijds.
De regievoerend arts zorgt ervoor dat het individueel zorgplan wordt opgesteld en geactualiseerd.
De regievoerend arts coördineert de transitie, zo nodig in overleg met het expertisecentrum en behandelteam.
Het expertisecentrum zeldzame chromosoomaandoeningen in het UMCG beheert een lokaal register met data van personen met 22q13DS.

### 10 Overwegingen

Niet van toepassing

### Aanbevelingen

De werkgroep is van mening dat iedere persoon met 22q13DS standaard verwezen moet worden naar een door VWS erkend expertisecentrum voor zeldzame chromosoomaandoeningen (zie [www.zichtopzeldzaam.nl/expertisecentra](http://www.zichtopzeldzaam.nl/expertisecentra) voor een actueel overzicht van de door VWS erkende expertisecentra in Nederland).

De persoon met 22q13DS wordt na het stellen van de diagnose geïnformeerd welke medisch specialist als regievoerend arts verantwoordelijk is voor de medisch inhoudelijke regievoering en voor de coördinatie van de zorg. Dit zal meestal een kinderarts of AVG zijn.
De regievoerend arts bepaalt in overleg in iedere zorgfase wie de hoofdbehandelaar is voor de betreffende zorgfase en legt dit vast in het individuele zorgplan.
Beschrijf in het Individueel Zorgplan bij diagnose in ieder geval de contactinformatie van de regievoerend arts en het initiële behandelplan.
Het verdient aanbeveling de hier gepresenteerde leidraad te gebruiken bij de follow-up. Het expertisecentrum is verantwoordelijk voor het tijdig aanpassen van de leidraad bij veranderde inzichten.
De regievoerend arts tijdens de kinderleeftijd (kinderarts/AVG) stemt de overdracht van zorg vast met de toekomstig regievoerend arts tijdens de volwassenleeftijd (AVG) (transitiezorg) en communiceren dit met het expertisecentrum en het behandelteam.
Personen met 22q13DS dienen geïnformeerd te worden over het patiëntenregister

## Referenties

- Blum RW, Garell D, Hodgman CH, Jorissen TW, Okinow NA, Orr DP, Slap GB. Transition from child-centered to adult health-care systems for adolescents with chronic conditions. A position paper of the Society for Adolescent Medicine. *J Adolesc Health*. 1993;14:570-576.
- 5 Heijmans, M., Jansen, D., Rijken, M. Het gebruik van individuele zorgplannen in de zorg voor mensen met een chronische ziekte. Utrecht: NIVEL; 2015. p. 42
- Roos R, Engberts D, Tamsma J. Regievoerend arts biedt houvast. *Med Contact* 2013: 1510-13.
- 10 Vajda I, van Breukelen S, Segers M. VSOP Visiedocument Concentratie en organisatie van zorg bij zeldzame aandoeningen. Soest: VSOP; 2015.

## Overige bronnen

- Coördinatieplatform Zorgstandaarden voor chronische ziekten. [Raamwerk](#) Individueel Zorgplan; 2012.
- 15 • [Handreiking](#) transitie van zorg bij adolescenten met een verstandelijke beperking (NVAVG/NVK/NVKN/VRA kinderrevalidatie, 2013)
- Zorgstandaarden Zeldzame Aandoeningen. [Zorgstandaard ADCA](#). Soest: ADCA Vereniging Nederland; 2015.

## 20 5.1 Leidraad medische begeleiding voor personen met 22q13DS

Onderstaande leidraad geeft een overzicht van de aandachtspunten bij de follow-up van personen met 22q13DS. Regievoerend arts is hierbij meestal kinderarts, kinderarts EAA of AVG, door wie de



persoon met 22q13DS regelmatig wordt gezien (frequentie afhankelijk van leeftijd, problematiek en zorgvraag). Het behandelteam bestaat uit de specialisten van genoemde orgaansystemen. In het schema staat tevens aangegeven wanneer verwijzing naar een expertisecentrum (EC) wordt geadviseerd.

5

De gekleurde vakken in onderstaand schema geven aan wanneer controle met betrekking tot dit gezondheidsitem geadviseerd wordt, zo nodig staat aanvullende informatie in het gekleurde vak (geen tekst betekent dus niet geen aandacht). In de kolom staan items die tenminste eenmalig bij het stellen van de diagnose worden geadviseerd.

10

Kleur = aandacht hiervoor. Zo nodig is in de gekleurde vakken nadere specificatie gegeven Voor onderbouwing zie betreffende hoofdstukken in deze richtlijn. Indien niet in de richtlijn besproken volgt beknopte toelichting onder het schema of staan de prevalentiegegevens in de tabel.

		BIJ DIAGNOSE	0-2 JAAR	2-12 JAAR	12-16 JAAR	>16 JAAR
GENETICA	Klinische diagnose en genetisch onderzoek - array of exoom sequencing					
	Genetische counseling: - uitleg fenotype 22q13DS - herhalingskans: evt. FISH en karyotypering - bespreken reproductieve opties					
	Bezoek aan Expertisecentrum 22q13DS (EC): counseling omtrent updates 22q13DS, participatie wetenschappelijke onderzoek en bij vragen (gecombineerd met algehele follow-up).		Jaarlijks EC	Elke 2 jaar EC	Elke 2-3 jaar EC	Elke 3 tot 5 jaar EC
COGNITIE- GEDRAG	Algehele ontwikkelingsachterstand, met name op het gebied van spraak-taal en cognitie (matig tot ernstige verstandelijke beperking). Kenmerken van autismespectrumstoornis.			Onderzoek naar ontwikkeling en gedrag op lft 3, 7 en 11 jaar	Onderzoek naar ontwikkeling en gedrag op lft 15 jaar	Onderzoek naar ontwikkeling en gedrag op lft 18 jaar onderzoek
	Slaapstoornissen: - cave somatische oorzaken - EEG bij nachtelijke onrust - z.n. verwijzen slaapcentrum					
	Verwijs bij vragen over een proefbehandeling met intranasale insuline naar het expertisecentrum 22q13DS					
SPRAAK TAAAL	Problemen met taal en spraak	Verwijs naar een Audiologisch Centrum.	Audiologisch centrum of logopedie	Logopedie thuis/school	Logopedie thuis/school	Op indicatie
KNO, GEHOOR, TANDHEELKUNDE	Recidiverende middenoorontstekingen (60%), gehoorproblemen (20%), vertraagde reacties op spraak	Verwijs naar KNO-arts: audiometrie en tympanometrie				
	Malocclusie, crowding en scheefstand van het gebit, verminderde kwaliteit tandglazuur, tandenknarsen/mouthing behavior.		tandarts	Tandarts, overweeg verwijzing Bijzondere Tandheelkunde	Tandarts, overweeg verwijzing Bijzondere Tandheelkunde	Tandarts, overweeg verwijzing Bijzondere Tandheelkunde
	Slikproblemen o.b.v. hypotonie		Overweeg slikonderzoek	Overweeg slikonderzoek		
VISUS	Strabismus (35%), centrale visusstoornis (6%), ptosis (65%)	Consult oogarts				
GASTRO- INTESTINAAL	Voedingsproblemen (verminderde zuigreflex, kauwen)		Logopedie	Logopedie		
	Gastro-oesofagale reflux (30%): verweeg verder onderzoek en: - dieetadviezen - protonpompremmers					
	Periodiek braken (25%)		Verwijzing naar Kinderarts	Verwijzing naar Kinderarts		
	Overgewicht (10%): voedings- en bewegingsadvies (diëtist, fysiotherapeut)					

	Obstipatie (40%): - dieetadvies - laxantia					Overweeg diagnostiek megacolon
<b>HART EN LONGEN</b>	Congenitale afwijkingen max. 8% (o.a. TI, ASD, PDB) - (kinder)cardioloog op indicatie	Consult cardiologie: ECG, echocardiogram (< 2jaar) op indicatie				
	Recidiverende bovenste luchtweginfecties 40%					
<b>NEUROLOGIE</b>	Cerebrale aanlegstoornissen (15%)	laagdrempelig MRI van de hersenen op indicatie (kinder)neuroloog				
	Hypotonie: slechte hoofdbalans, voedingsproblemen, vermoeidheid, onvoldoende beweging.		Kinderfysiotherapeut, ergotherapie, logopedie	Kinderfysiotherapeut, ergotherapie, logopedie	Adviseer sport, eventueel onder begeleiding fysiotherapeut	Adviseer sport, eventueel onder begeleiding fysiotherapeut
	Vertraagde motorische ontwikkeling, motore dyspraxie		Kinderrevalidatiearts, kinderfysiotherapeut, ergotherapie	Kinderrevalidatiearts, kinderfysiotherapeut, ergotherapie		
	Epilepsie (25-50%), vaak febriële convulsies		EEG en kinderneuroloog op indicatie	EEG en kinderneuroloog op indicatie	EEG en kinderneuroloog op indicatie	EEG en neuroloog op indicatie
<b>SENSORE DYSFUNCTIE</b>	Verminderde reactie op pijn: alert zijn op somatische problematiek					
	Verminderde of afwijkende reacties op sensore prikkels (temperatuur, tast, geluid, evenwicht, beeld)			Verwijzing therapeut sensorische informatieverwerking		
<b>ENDO-CRIEN</b>	Lengtegroei					
	Hypothyreoïdie (5%)	TSH	TSH 1x per jaar	TSH 1x per jaar	TSH 1x per jaar	TSH 1x per 2 aar
<b>RENAAL UROGENITAAL</b>	Congenitale afwijkingen: vesico-ureterale reflux, cystenieren, dysplastische nieren of hydronefrose	In ieder geval eenmalig echo nieren/ urinewegen				
	Recidiverende urineweginfectie					Sluit onderliggende problematiek uit en overweeg profylaxe
	Anticonceptie en kindrewens					
<b>HUID EN LYMFIE</b>	Dysplastische, dunne teennagels die frequent ingroeien (80%)					
	Primair lymfoedeem (19-25%) , prevalentie neemt toe met de leeftijd				Overweeg verwijzing expertisecentrum lymfoedeem	Overweeg verwijzing expertisecentrum lymfoedeem
	Warmte intolerantie door verminderde transpiratie (60%)					

### Tandheelkunde

De meest frequente tandheelkundige problemen zijn malocclusie en crowding van de tanden (>25%).

Lage spierspanning, tandenknarsen, overmatig kauwen (op objecten) en tongbewegingen kunnen

- 5 hieraan bijdragen. Malocclusie kan een rol spelen bij slikproblemen en kwijlen. Medicatie (antibiotica), reflux en langdurige flesvoeding (antibiotica) kunnen bijdragen aan een matig tandglazuur.

### Congenitale hartafwijkingen

- 10 In veel cohortstudies worden aangeboren hartafwijkingen niet genoemd. Slechts in 2 studies wordt melding gemaakt van aangeboren hartafwijkingen bij 4/30 en 1/32 personen met 22q13DS (TI=tricuspidaal insufficiëntie, ASD=atrium septum defect, PDB= persisterende ductus Botalli).

### Urogenitale afwijkingen

- 15 Urineweginfecties (8%) komen voor en ook hydronefrose (5%) en vesicouretrale reflux (14%) zijn gerapporteerd. Polycysteuze nieren (5%) en aangeboren nierafwijkingen komen incidenteel voor. In het algemeen worden nierproblemen gemeld bij ongeveer 25% van de personen met 22q13DS.

## Bijlage 1 Voorwaarden proefbehandeling intranasaal toegediende insuline

### Rationale

5 Vanwege de implicaties van de ontwikkelings- en gedragsproblemen bij patiënten met 22q13DS en hun omgeving is de werkgroep van mening dat ieder kind met 22q13DS op verzoek van ouders toegang moet hebben tot een proefbehandeling met intranasale insuline, onder specifieke voorwaarden ter voorkoming van ongecontroleerd en niet geëvalueerd gebruik. Daarom vindt de werkgroep dat er een centrale registratie en follow-up dient te zijn in het Expertisecentrum voor Zeldzame Chromosoomaandoeningen in Groningen (zie ook Module [Organisatie van Zorg](#)). Dit vanwege de  
10 ervaring met het middel in dit centrum en ter verzameling en evaluatie van de (lange termijn) effecten van de proefbehandelingen. Centrale registratie en (centraal gecoördineerde) follow-up zijn dus een voorwaarde bij de (proef)behandeling met insuline-neusspray.

### 15 Belangrijke voorwaarden voor de proefbehandeling:

- Afstemming met alle betrokkenen of een proefbehandeling wenselijk en mogelijk is: ouders, kinderarts/AVG of andere hoofdbehandelaar, medewerkers van de dagopvang etc.
- Bepalen in welke periode de start met de proefbehandeling het meest optimaal is, bij voorkeur in een rustige periode zonder wijzigingen in de persoonlijke situatie zoals verhuizing, verandering van  
20 opvang etc.
- Een nulmeting van het niveau van ontwikkeling en gedrag, bijvoorbeeld met een ontwikkelingstest zoals de Bailey-III-NL, Vineland Screener of Stages and Ages Questionnaire (dit kan ook in de eigen omgeving mits resultaten gedeeld worden met expertisecentrum).
- Recept en bijsluiter worden geleverd door het Expertisecentrum voor Zeldzame Chromosoomaandoeningen van het UMCG.
- Na 6 maanden behandeling met de insuline-neusspray wordt een follow-up ontwikkelingstest gedaan om de effecten te evalueren (dit kan ook in de eigen omgeving mits resultaten gedeeld worden met expertisecentrum).
- Indien er een duidelijke verbetering op de ontwikkelings- of gedragstest wordt gezien of indien er  
30 een terugval in ontwikkeling of gedrag ontstaat na stoppen, dan kan een nieuw recept worden aangevraagd.
- De maximale termijn van aansluitende behandelingen is 2 jaar. Hierna wordt een half jaar gestopt om het effect te evalueren.

35 Er is nog geen ervaring met volwassenen, maar indien een proefbehandeling gewenst is kan dit overlegd worden met het Expertisecentrum. Het is mogelijk dat het positieve effect op ontwikkeling en gedrag niet alleen geldt voor personen met 22q13DS, maar ook voor personen met een ernstige ontwikkelingsachterstand en gedragsproblemen door een andere oorzaak. Hier zal echter eerst verder onderzoek naar gedaan moeten worden.

40

## Bijlage 2 Kennislacunes

Tijdens de ontwikkeling van de richtlijn 22q13 deletiesyndroom is systematisch gezocht naar onderzoeksbevindingen die nuttig konden zijn voor het beantwoorden van de uitgangsvragen. Een  
5 deel (of een onderdeel) van de uitgangsvragen is met het resultaat van deze zoekacties te beantwoorden, een deel echter niet.

Door gebruik te maken van de evidence-based methodiek is duidelijk geworden dat op het terrein van 22q13 deletiesyndroom nog lacunes in de beschikbare kennis bestaan. De werkgroep is van mening dat (vervolg)onderzoek wenselijk is, om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen geven op  
10 vragen uit de praktijk. Om deze reden heeft de richtlijnwerkgroep de volgende top vier van lacunes in kennis geprioriteerd, waarvoor nader onderzoek het meest dringend is:

1. Relatie genetische afwijking en klinische kenmerken, ten behoeve van risico-inventarisatie gezondheidsproblemen ([Module Algemeen](#)).
- 15 2. Pathogenese 22q13DS in centrale zenuwstelsel of perifere zenuwstelsel? ([Module Algemeen](#)).
3. Oorzaak en behandeling van cyclisch braken bij kinderen met 22q13DS (Module Kauw-, slik- en gastro-intestinale problemen)
4. Gegevens over het beloop van cognitieve ontwikkeling en psychische stoornissen bij personen met 22q13DS ([Module Psychische stoornissen](#)).
- 20 5. Effect van intranasaal toegediende insuline op stemmingsstoornissen bij volwassenen met 22q13DS ([Module Medicamenteuze behandeling van ontwikkeling en gedrag](#)).

## Bijlage 3 Indicatoren

In de richtlijnwerkgroep zijn 4 indicatoren ontwikkeld om de implementatie van de richtlijn te evalueren:

1	FISH onderzoek bij ouders van nieuw gediagnosticeerde personen met 22q13DS (module Counseling)	Procesindicator
2	Karyotypering bij personen met array vastgestelde terminale deletie 22q13DS (Module Counseling)	Procesindicator
3	Verwijzingen naar expertisecentrum van nieuw gediagnosticeerde personen met 22q13DS (Module Organisatie van zorg)	Procesindicator
4	Het hebben van een regievoerend arts voor personen met 22q13DS (Module Organisatie van zorg)	Procesindicator

1. FISH onderzoek	
Relatie met kwaliteit	Aanbeveling uit Module Counseling: Om de herhalingskans voor ouders (of andere familieleden) vast te kunnen stellen is fluorescente-in-situ hybridisatie (FISH), met een probe voor locus 22q13, bij hen beiden het onderzoek van eerste keuze om een gebalanceerde translocatie uit te sluiten.
Definitie	Het percentage ouders van nieuw gediagnosticeerde personen met 22q13DS bij wie FISH onderzoek is uitgevoerd
Teller	Aantal ouders van nieuw gediagnosticeerde personen met 22q13DS bij wie FISH onderzoek is uitgevoerd
Noemer	Aantal ouders van nieuw gediagnosticeerde personen met 22q13DS
Type indicator	Procesindicator
In- en exclusiecriteria	Inclusie: ouders van nieuw-gediagnosticeerde personen met 22q13DS (op te vragen bij de laboratoria voor genoomdiagnostiek) Exclusie: overleden of anderszins niet beschikbare ouders
Kwaliteitsdomein	Effectiviteit
Meetfrequentie	1x per verslagjaar
Verslagjaar	01-07-2018 tot 01-07-2022
Rapportagefrequentie	1x per verslagjaar

<b>2. Karyotypering</b>	
Relatie met kwaliteit	Aanbeveling uit module Counseling: Verricht karyotypering bij een met array gevonden eindstandige deletie 22q13 om een ringchromosoom 22 uit te sluiten (NF2 risico).
Definitie	Het percentage personen met 22q13DS met een door array vastgestelde terminale deletie, waarbij karyotypering is verricht
Teller	Het aantal personen met 22q13DS met een door array vastgestelde terminale deletie die tevens karyotypering hebben gehad
Noemer	Het aantal personen met 22q13DS met een door array vastgestelde terminale deletie
Type indicator	Procesindicator
In- en exclusiecriteria	Inclusie: alle personen met een middels array nieuw gediagnosticeerde 22q13 terminale deletie (op te vragen bij de laboratoria voor genomdiagnostiek)  Exclusie: personen die in het verleden al karyotypering hebben gehad, personen boven de leeftijd van 40 jaar*, personen bij wie de diagnose NF2 al is gesteld
Kwaliteitsdomein	Effectiviteit
Meetfrequentie	1x per verslagjaar
Verslagjaar	01-07-2018 tot 01-07-2022
Rapportagefrequentie	1x per verslagjaar

\* De kans op het ontwikkelen van Schwannomen na deze leeftijd is nihil

<b>3. Expertisecentrum</b>	
Relatie met kwaliteit	Aanbeveling uit Module Organisatie van zorg: De werkgroep is van mening dat iedere persoon met 22q13DS standaard verwezen moet worden naar een door VWS erkend expertisecentrum voor zeldzame chromosoomaandoeningen
Definitie	Percentage nieuwe gediagnosticeerde personen met 22q13DS die zijn doorverwezen naar een expertisecentrum
Teller	Het aantal nieuwe gediagnosticeerde personen met 22q13DS die zijn doorverwezen naar een expertisecentrum
Noemer	Het aantal nieuwe gediagnosticeerde personen met 22q13DS
Type indicator	Procesindicator

In- en exclusiecriteria	Inclusie: alle nieuwe gediagnosticeerde personen met 22q13DS (op te vragen bij de laboratoria voor genoomdiagnostiek)  Exclusie: in buitenland woonachtige personen
Kwaliteitsdomein	Effectiviteit, Patiëntgerichtheid
Meetfrequentie	1x per verslagjaar
Verslagjaar	01-07-2018 tot 01-07-2022
Rapportagefrequentie	1x per verslagjaar

<b>4. Regievoerend arts</b>	
Relatie met kwaliteit	Aanbeveling uit module Organisatie van zorg: De persoon met 22q13DS wordt na het stellen van de diagnose geïnformeerd welke medisch specialist als regievoerend arts verantwoordelijk is voor de medisch inhoudelijke regievoering en voor de coördinatie van de zorg. Dit zal meestal een kinderarts of AVG zijn.
Definitie	Percentage personen met 22q13DS die een regievoerend arts hebben
Teller	Aantal personen met 22q13DS die een regievoerend arts hebben
Noemer	Aantal personen met 22q13DS
Type indicator	Procesindicator
In- en exclusiecriteria	Inclusie: alle nieuwe gediagnosticeerde personen met 22q13DS (via laboratoria voor genoomdiagnostiek enquête uitsturen naar aanvragers, om anonimiteit te borgen)  Exclusie: in buitenland woonachtige personen
Kwaliteitsdomein	Effectiviteit, Patiëntgerichtheid
Meetfrequentie	1x per verslagjaar
Verslagjaar	Het jaar 2022
Rapportagefrequentie	1x per verslagjaar

## Bijlage 4 Verantwoording

5 De Verantwoording wordt na het doorlopen van de commentaar- en autorisatiefase opgenomen in de Richtlijndatabase ([www.richtlijndatabase.nl](http://www.richtlijndatabase.nl)). Verwijzingen naar 'aanverwante producten' zijn in de huidige versie van de richtlijntekst terug te vinden als bijlagen (zie inhoudsopgave bij de richtlijn).

### Autorisatiedatum en Geldigheid

Laatst beoordeeld: 29-10-2018

Laatst geautoriseerd: 29-10-2018

10

Voor het beoordelen van de actualiteit van deze richtlijn wordt de werkgroep niet in stand gehouden. Uiterlijk in 2022 bepaalt het bestuur van de Vereniging Klinische Genetica Nederland in overleg met het expertisecentrum Zeldzame Chromosoomaandoeningen UMCG of deze richtlijn of module nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

15

De Vereniging Klinische Genetica Nederland is als houder van deze richtlijn(module) de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van deze richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijk verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

20

### Algemene gegevens

#### Initiatief

25 Mw. Prof. Dr. C.M.A. van Ravenswaaij, klinisch geneticus, Universitair Medisch Centrum Groningen, Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN)

#### In samenwerking met

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)

30 Nederlandse Vereniging voor Logopedie en Foniatrie (NVLF)

Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVVP)

Vereniging van Artsen voor Verstandelijk Gehandicapten (NVAVG)

#### Met ondersteuning van

35 Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP)

#### Financiering

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de VIMP subsidie van ZonMw (VIMP-80-83600-98-50003 in het kader van het programma Goed Gebruik Geneesmiddelen).

40 Patiëntenparticipatie bij deze richtlijn werd mede gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Patiënten Consumenten (SKPC) binnen het programma KIDZ.



## Doel en doelgroep

### Doel

5 Doel van de richtlijn is om aanbevelingen te geven voor in de praktijk ervaren knelpunten en zo te komen tot meer uniforme en beter afgestemde zorgverlening. De aanbevelingen zijn gebaseerd op een zorgvuldige weging van de laatste wetenschappelijke inzichten, expert opinion en patiëntenvoorkeuren. De richtlijn ondersteunt zorgprofessionals in hun klinische besluitvorming en biedt transparantie naar patiënten en derden.

### Doelgroep

10 Deze richtlijn is geschreven voor alle leden van de beroepsgroepen die betrokken zijn bij de zorg voor personen met 22q13 deletiesyndroom (Phelan-McDermid syndroom).

### Samenstelling werkgroep

15 Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2017 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld. De werkgroepleden zijn door hun beroepsvereniging gemandateerd voor deelname. De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

- Mw. J.M. Carbin, patiëntvertegenwoordiger;
  - Dr. I.F.M. de Coo, neuroloog, Coördinator NeMo expertise centrum;
  - Mw. Drs. M.E. Doornbos, kinderarts EEA, Albert Schweitzer Ziekenhuis Dordrecht, NVK;
  - 20 • Mw. Dr. S.G. Kant, klinisch geneticus, Leids Universitair Medisch Centrum, VKGN;
  - Mw. E. Kuiper, patiëntvertegenwoordiger;
  - Mw. C. Navis, klinisch preverbaal logopedist, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam, NVLF;
  - Dr. P.F.A. de Nijs, kinder- en jeugdpsychiater, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam, NVvP;
  - Mw. Prof. Dr. C.M.A. van Ravenswaaij, klinisch geneticus, Universitair Medisch Centrum Groningen, VKGN (voorzitter);
  - 25 • Mw. Drs. D. Stemkens, beleidsmedewerker VSOP;
  - Mw. Drs. M.J. Walinga, arts voor verstandelijk gehandicapten, Paterswolde, NVAVG;
  - Mw. Drs. R.J. Zwanenburg, klinisch geneticus i.o., Universitair Medisch Centrum Groningen, VKGN.
- 30 Aan de ontwikkeling van de submodule taal- en spraakproblemen heeft bijgedragen:
- Mw. Anne Marie van de Zande, logopedist/klinisch linguïst, Rijndam kinderrevalidatie.

### Belangenverklaringen

35 De code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstremgeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of ze directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatie management, kennisvalorisatie) hebben gehad. De belangenverklaringen zijn op te vragen bij de VSOP, een overzicht vindt u hieronder:

Naam werkgroep lid	Belangen, ja / nee	Toelichting
Mw. J.M. Carbin	Nee	Moeder van dochter met 22q13DS
Dr. I.F.M. de Coo	Nee	N.v.t.
Mw. Drs. M.E. Doornbos	Nee	N.v.t.

Mw. Dr. S.G. Kant	Nee	N.v.t.
Mw. E. Kuiper	Nee	Moeder van dochter met 22q13DS; Bestuurslid VG-Netwerken Beheerder facebookgroep Phelan-McDermid syndroom
Mw. C. Navis		N.v.t.
Dr. P.F.A. de Nijs	Nee	Werkgever (Erasmus MC, Afdeling Kinder- en Jeugdpsychiatrie/psychologie) verkoopt de ASEBA-vragenlijsten (CBCL, TRF, YSR enz.) in Nederland en België.
Mw. Prof. Dr. C.M.A. van Ravenswaaij	Nee	De richtlijn is deels gebaseerd op eerder onderzoek dat wij verricht hebben bij een grote groep patiënten met het Phelan-McDermid syndroom. Echter de literatuur is systematisch gezocht en voor de module medicamenteuze behandeling systematisch beoordeeld. Hierdoor is een objectieve afweging gemaakt om te komen tot een gefundeerd advies met vermelding van de mate van evidence. Het is mogelijk dat een advies direct betrekking kan hebben op bepaalde expertisecentra, waaronder het expertisecentrum zeldzame chromosoomaandoeningen van het UMCG (bijvoorbeeld centrale monitoring en evaluatie van de adviezen gegeven in de richtlijn).
Mw. Drs. D. Stemkens	Nee	N.v.t.
Mw. Drs. M.J. Walinga	Nee	N.v.t.
Mw. Drs. R.J. Zwanenburg	Nee	De richtlijn wordt deels gefinancierd met behulp van een ZonMw VIMP subsidie. Deze subsidie heeft tot doel de implementatie van bevindingen uit eerder onderzoek te bevorderen. Hier heeft ZonMw geen primair belang bij.

### Inbreng patiëntenperspectief

- Voor de knelpuntenanalyse is een digitale enquête uitgezet onder patiëntvertegenwoordigers. Een verslag hiervan is opgenomen onder aanverwante producten (zie [Bijlage](#)). Tevens werd bij de ontwikkeling van de richtlijn aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door twee patiëntvertegenwoordigers in de werkgroep. De conceptrichtlijn is ten slotte voor commentaar voorgelegd aan de Patiëntenfederatie Nederland.

### Implementatie

- 10 In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. De werkgroep heeft tevens kwaliteitsindicatoren ontwikkeld om het toepassen van de richtlijn in de praktijk te volgen en te versterken (zie [Bijlage](#)).
- 15 De richtlijn wordt digitaal verspreid onder alle relevante wetenschappelijke verenigingen. Tevens wordt de richtlijn aangeboden aan de Richtlijndatabase en het Register van Zorginstituut Nederland.

## Werkwijze

### AGREE

Deze richtlijn is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; Brouwers, 2010), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is.

### AQUA

Deze richtlijn is ontwikkeld aan de hand van de Leidraad voor Kwaliteitsstandaarden van de Advies- en expertgroep kwaliteitsstandaarden (AQUA; 2015)

### Knelpunteninventarisatie

Tijdens de voorbereidende fase inventariseerden leden van de richtlijnwerkgroep de knelpunten. Tevens is er een knelpuntenanalyse uitgezet onder patiëntvertegenwoordigers via een digitale enquête. Een verslag hiervan is opgenomen onder aanverwante producten (zie [Bijlage resultaten knelpunteninventarisatie](#))

### Uitgangsvragen en uitkomstmaten

De knelpunten geïnventariseerd in de richtlijnwerkgroep en uit de enquête onder patiëntvertegenwoordigers zijn besproken en geprioriteerd. De geprioriteerde knelpunten zijn omgezet naar uitgangsvragen. De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

### Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

Aangezien 22q13 deletiesyndroom een zeldzame aandoening is (1 op 30.000 levendgeborenen), is er bij deze richtlijn voor gekozen om aan de hand van specifieke zoektermen één generieke search op 22q13 deletiesyndroom uit te voeren in verschillende elektronische databases. Tevens werd aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvragen te beantwoorden. Indien in de literatuur geen evidence specifiek voor 22q13 deletiesyndroom gevonden kon worden, dan is verwezen naar algemeen bestaande richtlijnen.

De databases waarin is gezocht, de zoekstrategie en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden bij [Zoekverantwoording](#).

### Kwaliteitsbeoordeling individuele studies

Voor de Module 'Medicamenteuze behandeling van ontwikkeling en gedrag' werden individuele studies systematisch beoordeeld door middel van GRADE, om zo het risico op vertekende studieresultaten (risk of bias) te kunnen inschatten. Deze beoordelingen kunt u vinden in de Risk of bias (ROB) tabellen ([Bijlage Tabellen](#)).

### Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

A) De module Medicamenteuze behandeling van ontwikkeling en gedrag

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation (zie <http://www.gradeworkinggroup.org/>).

GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, matig, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie (Schünemann, 2013).

5

GRADE	Definitie
Hoog	Er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; Het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Matig	Er is matige zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; Het is mogelijk dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Laag	Er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; Er is een reële kans dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Zeer laag	Er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; De literatuurconclusie is zeer onzeker.

#### Samenvatten van de literatuur

10 Voor de Module Medicamenteuze behandeling van ontwikkeling en gedrag zijn de relevante onderzoeksgegevens van de geselecteerde artikelen overzichtelijk weergegeven in een evidence tabel ([Bijlage Tabellen](#)). De belangrijkste bevindingen uit de literatuur werden bij iedere module beschreven in de samenvatting van de literatuur.

#### Formuleren van de conclusies

15 A) Bij de Module Medicamenteuze behandeling van ontwikkeling en gedrag werd het wetenschappelijk bewijs samengevat in een literatuurconclusies waarbij het niveau van bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methodiek.  
B) Bij de overige modules is bij de formulering van de conclusies rekening gehouden met de mate waarin wetenschappelijke onderbouwing aanwezig was.

20

#### Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

25 Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk en deze zijn meegewogen, zoals de expertise van de werkgroepleden, de waarden en voorkeuren van de patiënt, kosten, beschikbaarheid van voorzieningen en organisatorische zaken. Deze aspecten worden, voor zover geen onderdeel van de literatuursamenvatting, vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje Overwegingen.

### Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen, en een weging van de gunstige en ongunstige effecten van de relevante interventies. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk. De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen.

5 Omdat 22q13 deletiesyndroom een zeldzame aandoening is en de evidentie op wetenschappelijke basis beperkt, is het oordeel van (ervarings-)deskundigen op het gebied van 22q13 deletiesyndroom (beschreven onder Overwegingen) zwaar meegewogen.

### Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)

15 Bij de ontwikkeling van de richtlijn is rekening gehouden met de organisatie van zorg. Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van een specifieke uitgangsvraag maken onderdeel uit van de overwegingen bij de bewuste uitgangsvraag. Meer algemene, overkoepelende, of bijkomende aspecten van de organisatie van zorg worden behandeld in de [Module](#) Organisatie van zorg.

20

### Indicatorontwikkeling

Gelijktijdig met het ontwikkelen van de conceptrichtlijn werden er interne kwaliteitsindicatoren ontwikkeld om het toepassen van de richtlijn in de praktijk te volgen en te versterken ([Bijlage Indicatoren](#)).

25

### Kennislacunes

Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvragen. Bij elke uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden. Vervolgens zijn deze onderwerpen geprioriteerd en zijn er vier onderwerpen geselecteerd waarvoor (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek van belang wordt geacht. Deze zijn beschreven in de [bijlage Kennislacunes](#).

30

### Commentaar- en autorisatiefase

35 De conceptrichtlijn werd voor commentaar voorgelegd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen, Nederlandse Vereniging voor Neurologie, Patiëntenfederatie Nederland, Zorgverzekeraars Nederland en de expertisecentra voor zeldzame syndromen met verstandelijke beperking:

- UMC Groningen: Centre of Expertise for rare chromosome disorders;
- Radboudumc Nijmegen: Centre of Expertise for genetic neurodevelopmental disorders;
- Maastricht UMC+: Centre of Expertise for rare syndromes and cognitive disorders;
- Erasmus MC Rotterdam: Centre of Expertise for neuro-developmental disorders (ENCORE);
- Amsterdam UMC: Amsterdam Expertise Centrum voor Ontwikkelingsstoornissen (AECO).

45 Tevens werd de richtlijn voor commentaar gestuurd naar de chromosomen poli van de afdeling Klinische Genetica van het LUMC. De commentaren werden verzameld en besproken met de

werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijn werd aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en Patiëntenfederatie Nederland voorgelegd voor autorisatie.

5 Geautoriseerd door:

- Nederlandse Vereniging van Artsen voor Verstandelijk Gehandicapten
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Logopedie en Foniatrie
- Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie

10 • Patiëntenfederatie Nederland

- Vereniging Klinische Genetica Nederland

Zorgverzekeraars Nederland heeft geen bezwaar tegen de opname van de richtlijn in het Register van Zorginstituut Nederland. Een kwaliteitsstandaard beschrijft wat goede zorg is, ongeacht de Financieringsbron (Zorgverzekeringswet (Zvw), Wet langdurige zorg (Wlz), Wet maatschappelijke Ondersteuning (Wmo), aanvullende verzekering of eigen betaling door de cliënt/patiënt). Opname

15 van een kwaliteitsstandaard in het Register van Zorginstituut Nederland betekent dus niet noodzakelijkerwijs dat de in de kwaliteitsstandaard beschreven zorg verzekerde zorg is.

## Zoekverantwoording

20 **Achtergrond**

Aangezien 22q13 deletiesyndroom een zeldzame aandoening is (1 op 30.000 levendgeborenen) is er bij deze richtlijn voor gekozen om in eerste instantie één generieke en brede zoekactie op 22q13 en/of *SHANK3* deletie uit te voeren. Vervolgens hebben twee werkgroepleden (D. Stemkens, R.J. Zwanenburg) de eerste selectie (op titel/abstract) en de tweede selectie (op volledige tekst) op de

25 artikelen die via PubMed (PM) zijn gevonden onafhankelijk uitgevoerd. De zoekactie in Embase (EB) is uitgevoerd door één werkgroeplid (R.J. Zwanenburg). Hierbij zijn 82 hits gevonden die niet in pubmed werden gevonden. Deze hits zijn ter controle voor de twee selectiestappen voor inclusie voorgelegd aan een tweede werkgroeplid (D. Stemkens).

30 Bij de selectie is gebruik gemaakt van de volgende exclusiecriteria:

- geen 22q13 en/of *SHANK3* deletie;
  - ringchromosoom 22 (n=24 PM + 23 EB), hoewel hier in eerste instantie wel op werd gezocht zijn deze bij de uiteindelijke selectie geëxcludeerd i.v.m. complexe patronen en mozaïeken als gevolg van de ringvorm en vaak gebrek aan specifieke genetische data, waardoor het fenotype niet zuiver te vergelijken is met een pure terminale een 22q13 deletie);
  - (on)gebalanceerde translocaties;
  - interstitiële 22q13 deleties waarbij het *SHANK3*-gen niet betrokken is;
  - *SHANK3*-mutatie;
  - cel- en dierstudies die qua onderwerp niet aansluiten bij één van de uitgangsvragen.
- 40 • case reports;
- taal anders dan Nederlands/Engels.

Vervolgens zijn de artikelen op basis van onderwerp geselecteerd en verdeeld over de vooraf opgestelde uitgangsvragen (zie paragraaf 'zoeken en selecteren' van de betreffende modules).

Daarnaast is er per module bekeken of er gerefereerd kon worden naar bestaande Nederlandse richtlijnen over dat onderwerp en werd eventueel aanvullende (niet 22q13DS-specifieke) literatuur over dat specifieke onderwerp opgezocht.

Database	Datum	Zoektermen	Aantal gevonden artikelen	Aantal artikelen geselecteerd
Pubmed	10 mei 2017	<b>P=</b> (("telomeric 22q13 monosomy syndrome"[Supplementary Concept]) OR "shank3 protein, human"[Supplementary Concept] OR "chromosome 22 ring"[Supplementary Concept] OR (ring 22[tiab] OR Phelan-McDermid[tiab] OR ((22q[tiab] AND terminal[tiab]) OR 22q13[tiab] OR SHANK3[tiab]) AND (deletion[tiab] OR monosomy[tiab] OR syndrome[tiab])))	457 hits	61
Embase	28 juli 2017	<b>P=</b> (('phelan-mcdermid syndrome'/exp OR 'ring chromosome 22':ab,ti OR 'phelan mcdermid':ab,ti OR (('22q terminal':ab,ti OR 22q13:ab,ti OR shank3:ab,ti) AND (deletion:ab,ti OR monosomy:ab,ti OR syndrome:ab,ti))) AND [embase]/lim	525 hits, waarvan 82 nieuwe hits tov PubMed	1 nieuwe hit tov PubMed
<b>Richtlijnen</b>				
Guidelines International Network	28 juli 2017	Phelan-McDermid* 22q13*	0	0

5 <sup>[1]</sup> P Staat voor "Patient" of "Problem" in de PICO methode voor wetenschappelijk onderzoek.

## Bijlage 5 Resultaten knelpunteninventarisatie

### Knelpuntenanalyse richtlijnwerkgroep

5 Naar aanleiding van de VIMP subsidie van ZonMw is de medicamenteuze behandeling van ontwikkeling en gedrag bij personen met 22q13DS beschreven in de richtlijn. Op 28 maart 2017 is in de richtlijnwerkgroep geïnventariseerd welke aanvullende onderwerpen van belang zijn om in de richtlijn te beschrijven. Hierbij kwam de richtlijnwerkgroep tot de volgende onderwerpen:

- Algemeen: definitie, vóórkomen, klinische kenmerken, genotype-fenotype relatie.
- (Genetische) Counseling: doorverwijzing naar klinisch geneticus, (diagnostiek voor vaststellen) herhalingsrisico.
- Behandeling en begeleiding van specifieke klachten van patiënten met 22q13DS: taal- en spraakproblemen, sensore dysfunctie, epilepsie, gastro-intestinale problemen, lymfoedeem en psychische stoornissen.

### 15 Knelpuntenanalyse patiëntvertegenwoordigers

Vervolgens is de gehele maand mei 2017 een digitale enquête uitgezet om na te gaan welke onderwerpen familieleden van personen met 22q13DS belangrijk vinden om te beschrijven in de richtlijn. Deze digitale enquête is verspreid via de besloten facebookgroep en het Expertisecentrum Chromosoomaandoeningen in Groningen. De enquête is door 47 patiëntvertegenwoordigers volledig ingevuld. Een mooie respons, aangezien in Nederland ten minste 65 kinderen en 40 volwassenen met een 22q13 deletie zijn gemeld bij het Expertisecentrum Chromosoomaandoeningen in Groningen.

De meeste onderwerpen die de patiëntvertegenwoordigers belangrijk vonden waren reeds door de richtlijnwerkgroep geprioriteerd. Naar aanleiding van de enquête zijn de volgende onderwerpen extra aan de richtlijn toegevoegd:

- De onderwerpen warmte-intolerantie, hypotonie en de relatie tussen ringchromosoom en Neurofibromatose type 2 worden beschreven in de Module Algemeen.
  - De module slaapstoornissen is toegevoegd aan de richtlijn.
  - De module organisatie van zorg is toegevoegd aan de richtlijn.
- 30 Tevens is naar aanleiding van de enquête de richtlijnwerkgroep uitgebreid met een logopediste en heeft een klinisch linguïst meegewerkt aan de module taal- en spraakproblemen.



## Bijlage 6 Tabellen

## Evidence-tabel

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics <sup>2</sup>	Intervention (I)	Comparison / control (C) <sup>3</sup>	Follow-up	Outcome measures and effect size <sup>4</sup>	Comments
Zwanenburg, 2016	<p><u>Type of study:</u> Prospective randomized, controlled study</p> <p><u>Setting:</u> University Medical Centre Groningen</p> <p><u>Country:</u> The Netherlands</p> <p><u>Source of funding:</u> Grants from the Netherlands Organization for Health Research and Development (ZonMw)</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Patients recruited from a group of 38 Dutch children with PMS who had been diagnosed in the Clinical Genetics department of the University Medical Centre Groningen or referred to this centre from other hospitals in the Netherlands</p> <p>A molecularly confirmed 22q13.3 deletion including SHANK3, a calendar age between 12 months and 18 years, and having parents who understand and speak Dutch.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Children with severe (perinatal) brain damage or with a metabolic or neuromuscular disease</p> <p><u>N total at baseline:</u> 25</p>	<p>Recombinant human insulin solution consisted of the licensed parenteral drug Humuline Regular 100 IU/ml. One spray was 0,1 ml; containing 10 IU of insulin.</p> <p>The insulin dose was calculated on both estimated body weight and head circumference. The medication was administered twice a day.</p>	<p>The composition and packaging of the placebo solution was identical to the insulin buffer solution. In the placebo solution, insulin was replaced by human albumin (Albuman 200g/l) to a concentration of 3,47mg/ml.</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 18 months</p> <p><u>Loss to follow-up:</u> N=2 (8%)</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> N=2 (8%)</p> <p>2 children did not finish the whole-treatment period of the study due to non-SAEs</p>	<p><u>Primary:</u> 1. General developmental (Bayley-III-NL) or WPPSI-III-NL).</p> <p>2. Behaviour (Vineland screener 0-6 and ESSEON).</p> <p>Raw scores were converted to a developmental age equivalent (DAE)</p> <p><u>Secondary:</u> Behavioural problems (BRIEF-p and CBCL/1.5-5)</p> <p><u>Adverse affects</u></p>	<p>Stepped wedge design: In the clinical trial phase, each subsequent treatment period consisted of 6 months at the end of which time development and behaviour were assessed (6-6, t=12 and t=18 months). Immediately after each assessment, participants switched to a new set of nose sprays. Once started on intranasal insulin, participants remained on insulin until the end of the trial.</p>
Schmidt, 2009	<p><u>Type of study:</u> Observational study</p> <p><u>Setting:</u> Not stated</p> <p><u>Country:</u> Germany</p> <p><u>Source of funding:</u> Not stated</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Children with 22q13 deletion syndrome</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> -</p> <p><u>N total at baseline:</u> 6</p>	<p>Insulin (40 IU/ml) was diluted with 0,9% saline solution to a concentration of 10 IU/ml. So that each 0,1 ml puff contained a dose of 2 IU insulin.</p> <p>Subjects received 1 dose of 2 IU insulin per day during the</p>	-	<p><u>Length of follow-up:</u> 13 months</p> <p><u>Loss to follow-up:</u> -</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> -</p>	<p>After 6 weeks and 1 year of treatment, parent were asked to fill in a behavioural questionnaire for the assessment of developmental progress.</p> <p>Ratings were compared with clinical observations</p>	<p>Intranasal insulin treatment for 12 months</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics <sup>2</sup>	Intervention (I)	Comparison / control (C) <sup>3</sup>	Follow-up	Outcome measures and effect size <sup>4</sup>	Comments
Kolevzon, 2014	<p><u>Type of study:</u> Randomized, placebo-controlled pilot study</p> <p><u>Setting:</u> Recruited as part of ongoing studies in PMS at the Seaver Autism Center for Research and Treatment at the Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York</p> <p><u>Country:</u> USA</p> <p><u>Source of funding:</u> Not stated</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Children between 5 and 15 years old with PMS and confirmed to have SHANK3 deletions of mutations based on chromosomal microarray of high-throughput or targeted sequencing. All subjects were on stable medication regimes for at least 3 months prior to enrollment.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> 1) Closed epiphyses 2) Active or suspected neoplasia 3) Intracranial hypertension 4) Hepatic insufficiency 5) Renal insufficiency 6) Cardiomegaly/valvulopathy 7) Allergy to IGF-1 8) Patients with comorbid conditions deemed too medically compromised to participate</p> <p><u>N total at baseline:</u> 9</p>	<p>IGF-1 is an aqueous solution for injection containing human insulin-like growth factor-1 produced by recombinant DNA technology.</p> <p>Dose titration was initiated at 0,04 mg/kg twice daily by subcutaneous injection, and increased, as tolerated, every week by 0,04 mg/kg per dose to a maximum of 0,12 mg/kg twice daily.</p> <p>Doses could be decreased according to tolerability by 0,04 mg/kg per dose.</p> <p>Medication was administered twice daily with meals.</p>	<p>Placebo consisted of saline prepared in identical bottles by the research pharmacy at Mount Sinai.</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 12 weeks</p> <p><u>Loss to follow-up:</u> N=1</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> -</p>	<p>Primary:</p> <p>Behavioural features (ABC-SW subscale)</p> <p>Repetitive behavior (RBS-R)</p> <p>Cognitive abilities (Mullen Scales for Early Learning of the Leiter International Performance Scale-Revised)</p> <p>Adaptive functioning (Vineland Adaptive Behavior Scales)</p> <p>Secondary Safety, tolerability and adverse events (SMURF)</p>	<p>made by the examiner and with observations of psychologists, physiotherapists and occupational therapists made during routine examinations.</p>

**Notes**

1. Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures
2. Provide data per treatment group on the most important prognostic factors [(potential) confounders]
3. For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls
4. For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate

5

## Risk of bias-tabel

Study reference (first author, publication year)	Describe method of randomisation <sup>1</sup>	Bias due to inadequate concealment of allocation? <sup>2</sup> (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation? <sup>3</sup> (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation? <sup>3</sup> (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation? <sup>3</sup> (unlikely/likely/unclear)	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results? <sup>4</sup> (unlikely/likely/unclear)	Bias due to loss to follow-up? <sup>5</sup> (unlikely/likely/unclear)	Bias due to violation of intention to treat analysis? <sup>6</sup> (unlikely/likely/unclear)
Zwanenburg, 2016	Randomisation was done by the Department of Clinical Pharmacy and Pharmacology of the University Medical Centre Groningen using a restricted randomization method with permuted blocks of three groups	Unlikely	Unlikely, parents and participants were blinded for treatment allocation. Placebo was used.	Unlikely, care providers not involved	Unlikely, study investigators were blinded for treatment allocation	Unlikely, all primary outcome measures reported in methods section were described.	Unlikely, 2 patients loss to follow-up (8%). Reasons are described and intention-to-treat analysis is performed	Unlikely, groups were analyzed according to randomization.
Kolevzon, 2014	Method of randomization is not described	Unclear	Unlikely, double-blind design study	Unlikely, care providers not involved	Unlikely, study investigators were blinded for treatment allocation	Unclear, outcome measures are not reported in the method section. It is a pilot as part of an ongoing study.	Unlikely, 1 patient loss to follow-up (11%). Reasons are described and intention-to-treat analysis is performed	Unlikely, groups were analyzed according to randomization.

### Notes

- 5 1. Randomisation: generation of allocation sequences have to be unpredictable, for example computer generated random-numbers or drawing lots or envelopes. Examples of inadequate procedures are generation of allocation sequences by alternation, according to case record number, date of birth or date of admission.
2. Allocation concealment: refers to the protection (blinding) of the randomisation process. Concealment of allocation sequences is adequate if patients and enrolling investigators cannot foresee assignment, for example central randomisation (performed at a site remote from trial location) or sequentially numbered, sealed, opaque envelopes. Inadequate procedures are all procedures based on inadequate randomisation procedures or open allocation schedules.
- 10 3. Blinding: neither the patient nor the care provider (attending physician) knows which patient is getting the special treatment. Blinding is sometimes impossible, for example when comparing surgical with non-surgical treatments. The outcome assessor records the study results. Blinding of those assessing outcomes prevents that the knowledge of patient assignment influences the proces of outcome assessment (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.
- 15 4. Results of all predefined outcome measures should be reported; if the protocol is available, then outcomes in the protocol and published report can be compared; if not, then outcomes listed in the methods section of an article can be compared with those whose results are reported.
5. If the percentage of patients lost to follow-up is large, or differs between treatment groups, or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups, bias is likely. If the number of patients lost to follow-up, or the reasons why, are not reported, the risk of bias is unclear
- 20 6. Participants included in the analysis are exactly those who were randomized into the trial. If the numbers randomized into each intervention group are not clearly reported, the risk of bias is unclear; an ITT analysis implies that (a) participants are kept in the intervention groups to which they were randomized, regardless of the intervention they actually received, (b) outcome data are measured on all participants, and (c) all randomized participants are included in the analysis.