Smith-Magenis Syndroom

Beknopte samenvatting n.a.v. syndroomreferaat arts VG opleiding en opleiding Klinische genetica Erasmus MC

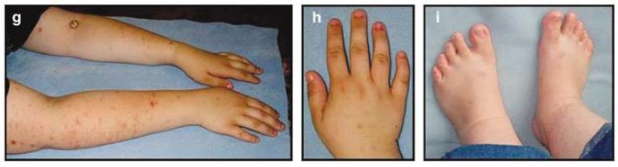
Introductie

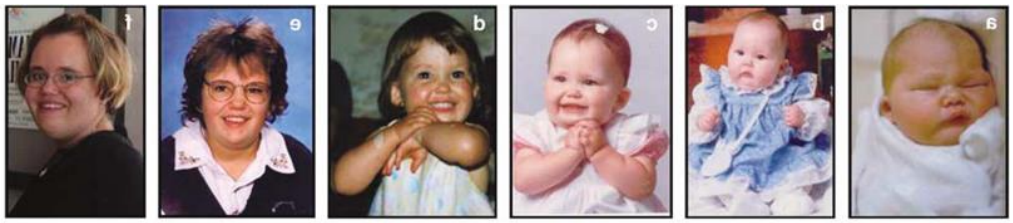
Smith-Magenis syndroom (SMS) is een autosomaal dominante afwijking op de korte arm van chromosoom 17 (17p11.2). Het werd voor het eerst beschreven in 1986 door Ann C.M. Smith (genetic counsellor) en R.E. Magenis (kinderarts en cytogeneticus). Het syndroom wordt gekenmerkt door faciale dysmorfieën die met de leeftijd duidelijker kunnen worden, een verstandelijke beperking en slaap- en gedragsstoornissen. Opvallend is de wijde spreiding van het IQ (variërend van moeilijk lerend tot een ernstige verstandelijke beperking) met daarbij een opvallend deficit tussen verwachte zelfstandigheid o.b.v. dit IQ en daadwerkelijk ontwikkelde zelfstandigheid. Men wijdt dit aan disproportioneel achterblijvende sociaalemotionele ontwikkeling. De slaap en gedragsstoornissen uitten zich op zeer kenmerkende wijze. Dit in combinatie met de verstandelijke beperking en/of uiterlijke kenmerken leidt er vaak toe dat men moet denken aan dit syndroom.

Dysmorfologie

Bij SMS worden verschillende dysmorfe kenmerken beschreven. De meest voorkomende zijn brachycefalie, breed gezicht, frontal bossing, midfaciale hypoplasie, synophrys, diepliggende ogen, upslant, kleine brede neus, vlakke neusbrug, tentvormige bovenlip (‘cupid bow’) en achterblijvende lengtegroei. Daarnaast wordt in een minderheid van de gevallen andere kenmerkende dysmorfieën beschreven. Te weten: dik haar en dikke wenkbrauwen, trichomegalie, telecanthus/hypertelorisme of juist hypotelorisme, epicanthus, strabismus, gespleten lip en/of gehemelte, naar beneden gedraaide mondhoeken en tijdens het eerste levensjaar micrognatie. De gelaatskenmerken worden met de leeftijd vaak meer uitgesproken, met name de de ontwikkeling van de brede opvallende mandibula t.o.v. aanwezige midfaciale hypoplasie).Handen en voeten zijn vaak breed, kort en geassocieerd met brachydactylie. Verder is de tandontwikkeling vaak afwijkend leidend tot malocclusie, taurodontisme (vergroting van de pulpa) of tandagenesie.







Samenvatting n.a.v. syndroomreferaat gemaakt door Lotte van Beek, Jolanda Bisschop, Rosan Lechner (2018) en aangepast door F. Thurik (klinische genetica), E.S. Vinke en I.E. Klaver (AIOS VG) (januari 2024).

Smith-Magenis Syndroom

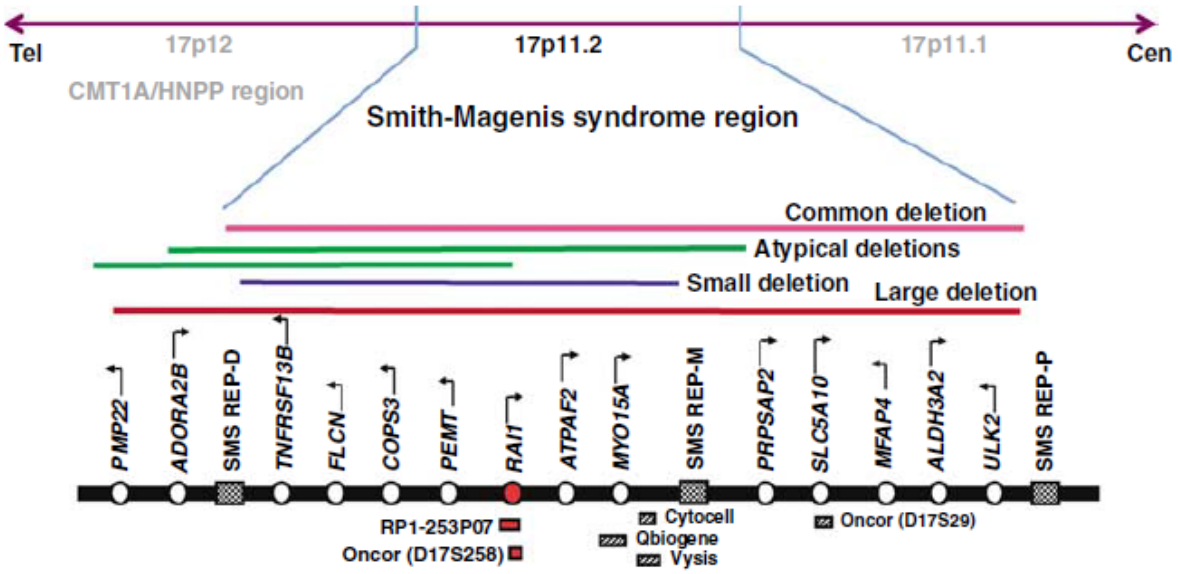
Beknopte samenvatting n.a.v. syndroomreferaat arts VG opleiding en opleiding Klinische genetica Erasmus MC

Epidemiologie

De prevalentie van SMS is 1:15:000 tot 1:25.000 (in Nederland 5-10 kinderen per jaar).

Ethiologie

SMS kan op 2 manieren worden veroorzaakt: door een deletie van de korte arm van chromosoom 17 (band p11.2) (90-95%) of door een pathogene variant in het in dit gebied gelegen in het *RAI1*-gen (retinoic acid-induced protein) (5-10%). De afwijking treedt vaak de novo op bij de aangedane persoon. Er zijn enkele gevallen beschreven waarbij de oorzaak voor de verandering een kiembaanmutatie, parentaal mocaïcisme of gebalanceerde translocatie is, bij één van beide ouders. Het herhalingsrisico is dan ook laag, maar aanwezig, gedefinieerd op +/- 1%. Er bestaat een indicatie voor prenatale diagnostiek indien door de ouders gewenst in een volgende zwangerschap. Als er sprake is van een deletie kan deze verschillende groottes hebben, ±70% van de SMS patiënten heeft de 'common deletie' van 3,7 Mb. De SMS 'critical region' is < 650 kb en omvat het *RAI1*-gen. Haploinsufficiëntie (slechts 1 functionele kopie) van *RAI1* verklaart het merendeel van de SMS kenmerken. Deze deletie treedt relatief vaak op doordat zich in dit chromosoom verscheidene regio's bevinden met een zeer sterke homologie, die zijn ontstaan uit eerdere verdubbelingen van genetisch materiaal. Deze herhalingen met een beperkt aantal kopieën (zogenaamde 'low copy repeats') werken in de hand dat er, op het moment dat het genetisch materiaal moet worden gekopieerd voorafgaand aan de celdeling, een verkeerde paring van de twee chromosomen van het 17e paar optreedt. Dit kan leiden tot deletie of duplicatie van delen van het chromosoom. Een deletie van 17p11.2 leidt tot het Smith-Magenis syndroom. Een duplicatie van 17p11.2 leidt tot het Potocki-Lupski syndroom, wat gepaard gaat met onder andere autisme en een lichte verstandelijke beperking. Bij deleties en duplicaties wordt ook wel gesproken van een contiguous gene syndrome omdat grotere deleties ook andere genen kunnen omvatten, zoals bijvoorbeeld ook het *PMP22*-gen, wat leidt tot erfelijke drukneuropathie (HNPP) / Charcot-Marie-Tooth en het *FLCN*-gen wat leidt tot Birt-Hogg-Dubé. Personen met SMS, die een deletie van het 17p11.2 gen hebben, kunnen ook kenmerken vertonen van bovenstaande genetische afwijkingen.



Samenvatting n.a.v. syndroomreferaat gemaakt door Lotte van Beek, Jolanda Bisschop, Rosan Lechner (2018) en aangepast door F. Thurik (klinische genetica), E.S. Vinke en I.E. Klaver (AIOS VG) (januari 2024).

Smith-Magenis Syndroom

Beknopte samenvatting n.a.v. syndroomreferaat arts VG opleiding en opleiding Klinische genetica Erasmus MC

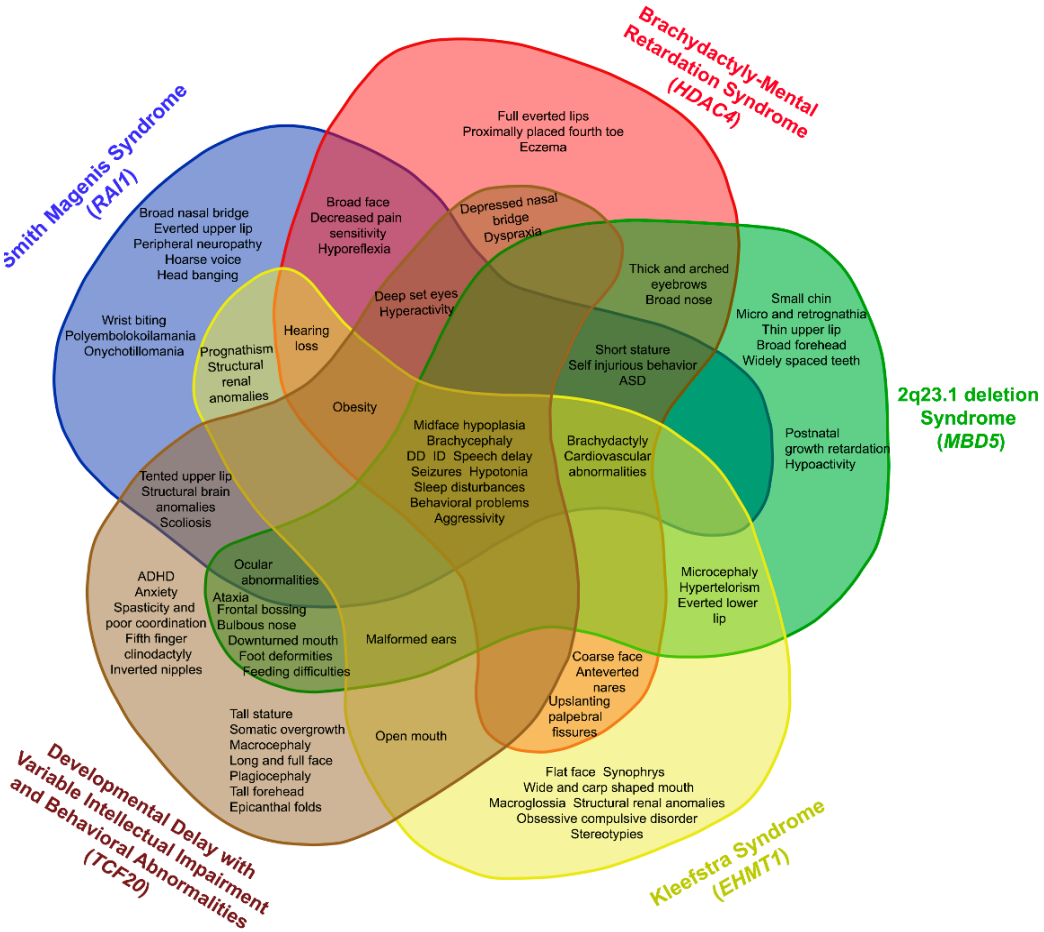
Genotype-fenotype correlatie

Personen met SMS ten gevolge van een pathogene mutatie in *RAI1* zijn vaak globaal minder ernstig aangedaan dan personen met een deletie. De eerst genoemde groep heeft vaak een hoger IQ, maar gedragsproblemen (waaronder automutilatie) en obesitas staan vaak meer op de voorgrond. Bij personen met een deletie komen overige afwijkingen vaker voor, zoals congenitale hartafwijkingen, veranderde/vertraagde spraaktaalontwikkeling, hypotonie, neuropatische klachten, motorische ontwikkelingsachterstand, gehoorverlies en kleine lengte.

Diagnostiek en differentiaal diagnose

Er zijn verschillende syndromen waaraan gedacht kan worden o.b.v. de klinische kenmerken (m.n. hypotonie, slaapproblemen, verstandelijke beperking en uiterlijke kenmerken). De syndromen met de meeste overlap zijn de volgende: Brachydactyly-Mental Retardation syndrome (*HDAC4*), 2q23.1 deletie (*MBD5*), Kleeftstra (*EHMT1* of 9q34.3 del) en Developmental Delay with Variable Intellectual impairment and Behavioral Abanormalities (*TCF20*). Maar ook vaak wordt gedacht aan 22q11.2 deletie, Prader-Willi-, Sotos- en Downsyndroom.

Genetische diagnostiek kan op verschillende manieren verricht worden. Namelijk door een SNP array, om een microdeletie aan te tonen, gerichte diagnostiek middels *RAI1* sequencing, het WES panel (gericht op verstandelijke beperking) en Episign (voor 17p11.2 deletie, niet voor *RAI1* varianten).



Samenvatting n.a.v. syndroomreferaat gemaakt door Lotte van Beek, Jolanda Bisschop, Rosan Lechner (2018) en aangepast door F. Thurik (klinische genetica), E.S. Vinke en I.E. Klaver (AIOS VG) (januari 2024).

Neurologische en gedragskenmerken

0-2 jaar

Een baby met SMS heeft vaak nog weinig opvallende dysmorfe kenmerken. Gedurende het eerste levensjaar valt op dat ze zich op alle vlakken trager ontwikkelen dan leeftijdsgenoten en dat ze overdag opvallend rustig of slaperig zijn, terwijl ze minder slapen per 24 uur dan andere baby's. Verder zijn de belangrijkste kenmerken bij zuigelingen hypotonie en verstoorde orale motoriek, waarbij ook voedingsproblemen kunnen bestaan.

2-12 jaar

In de loop van de kinderjaren wordt het klassieke beeld van SMS duidelijker. Vaak ontstaat de karakteristieke slaapproblematiek rond 2-jarige leeftijd. Deze problematiek bestaat uit slaperigheid overdag, minder slaap per 24 uur, vroeg naar bed willen en vroeg wakker worden. De ontwikkeling verloopt traag. Met name de taalproductie blijft achter, het taalbegrip ontwikkelt zich veel vlotter. Dit kan een factor zijn die meespeelt in frustratie en gedragsproblemen. Na het eerste jaar ontstaan vaak problemen met de agressie- en affectregulatie. Het gedrag dat hierbij kan passen is o.a. negatief zoekend en ongehoorzaam gedrag, hyperactiviteit, zwakke concentratie en driftbuien, impulsiviteit, agressiviteit, koppigheid en vernielzucht. Personen met SMS hebben significant vaker gedragsproblemen dan de gemiddelde persoon met een verstandelijke beperking. Vooral de automutilatie en agressiviteit/vernielzucht hebben in het dagelijks leven veel impact. Naast frustraties t.g.v. beperkte taalproductie is verstoorde slaap gerelateerd aan deze gedragsproblemen. Echter ook kinderen die optimaal worden ondersteund en behandeld voor slaapproblemen en taalgerelateerde problemen, ontwikkelen vaak gedragsproblemen. Er is wel enig bewijs dat goed getimede dutjes overdag gedragsproblemen verminderen. Automutilatie komt veel voor in de vorm van bijten en slaan, maar ook specifieke vormen; onychotillomanie ((het uittrekken van nagels) en polyembolokoilamanie (de neiging vreemde voorwerpen in lichaamsholten te stoppen), komen bij SMS regelmatig voor.

Ouder dan 12 jaar

In de puberteit, maar soms ook eerder, ontstaat stereotiep gedrag: self-hugging (de armen gekruist tegen de borstkas gedrukt houden gedurende enkele seconden welk wordt uitgelokt door de blijdschap, opwinding) en lick and flip (het likken aan een vinger en vervolgens typische vingerbewegingen maken alsof een blad omgeslagen wordt). Vanaf de puberteit nemen de gedragsproblemen vaak toe. Ook kunnen stemmingswisselingen, ADHD, en obsessief denken ontstaan. Epilepsie komt bij 11-30% van de personen met SMS voor en begint doorgaans in de puberteit. Bij meisjes bestaat er een relatie tussen de mentruatiecyclus en het toenemen van epilepsie en/of gedragsproblemen. Er is zeer vaak sprake van een verstoorde sensorische integratie. Veel personen met SMS zijn hypersensitief voor aanraking en geluid. Vanaf de puberteit komen ook eetproblemen meer op de voorgrond te staan. Hierin lijkt overlap te zijn met de eetproblemen bij Prader-Willi syndroom (onverzadigbaar eten en zoekgedrag), wat suggereert dat een vergelijkbare behandeling van de eetproblemen effectief zou kunnen zijn. Maar hiernaar is nog verder onderzoek nodig.

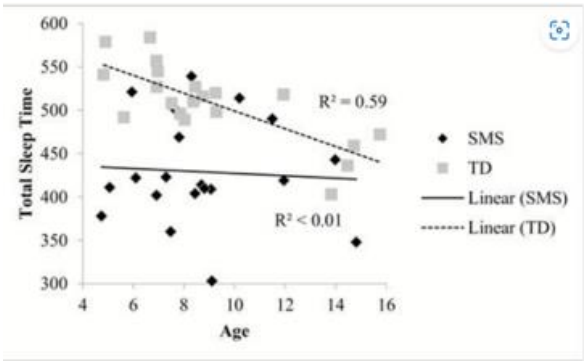
Smith-Magenis Syndroom

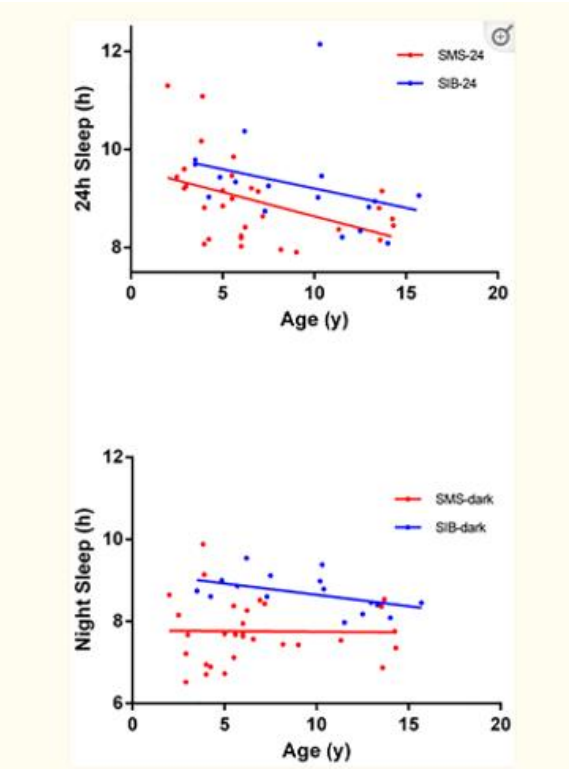
Beknopte samenvatting n.a.v. syndroomreferaat arts VG opleiding en opleiding Klinische genetica Erasmus MC

Volwassenen
Bij 75% van de mensen met SMS zijn er tekenen van perifere neuropathie: hyporeflexie, hypotonie en een hoge pijngrens. Dit hangt mogelijk o.a. samen met een comorbide deletie van PMP22. Er is dan sprake van terugkerende episodische demyeliniserende polyneuropathie. Waarbij in de klinische praktijk sprake is van tijdelijk (gedurende enkele uren tot maanden) sensorische of motorische uitval. Soms herstelt de cliënt niet volledig. Vaak ontstaan deze problemen vanaf het 20ste levensjaar, echter ontstaan in de kinderleeftijd of bij ouderen is ook mogelijk. Neuropathie gerelateerde problemen kunnen zich naast bovenstaande uiten op diverse andere wijze, zoals plots weigeren om te lopen of een van beide armen in te zetten, tenenlopen en rugpijn of het plots hebben van (neuropatische of krampende) pijnklachten. Ook kan er sprake zijn van deformatie van voeten of handen t.g.v. aanhoudende polyneuropathie. Er is geen oorzakelijke behandeling voor de perifere neuropathie. De behandeling bestaat uit voorkomen en beheersen van risicofactoren, zijnde druk, trauma en/of snel/veel afvallen. Een bekende risicofactor voor klachten is druk/rek letsel tijdens operaties. Verder blijven slaapproblemen bijna altijd het gehele leven op de voorgrond aanwezig. Verder blijft ook sprake van gedragsproblemen, o.a. bestaand uit aandacht opeisen, obsessief gedrag, angst, hyperactiviteit en agressie.

Slaapproblemen

Slaapproblemen worden gezien bij nagenoeg alle personen met SMS. De veranderde slaap begint reeds op zuigelingenleeftijd, op dat moment bestaande uit overmatige slaperigheid en erg rustig karakter overdag en verminderd totale slaaptijd per 24 uur. De slaapproblemen nemen een voor SMS typisch karakter aan vanaf 2 à 4 jaar. Dit typische patroon bestaat uit vroeg naar bed willen gaan, extreem vroeg wakker worden (= vervroegd ritme), verminderde slaap per 24 uur, veranderde REM-slaap en slaperigheid/dutjes overdag. De ontwikkeling van slaap gedurende de nacht en gedurende 24 uur is uiteengezet in figuur 1 en 2.



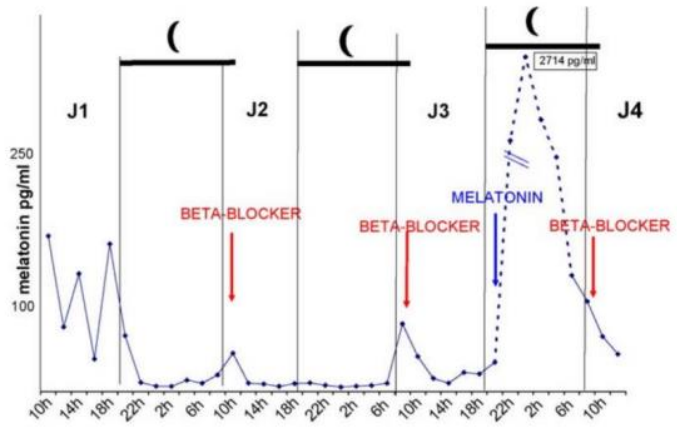


Figuur 1 en 2; ontwikkeling van slaapbehoefte bij “typically developing peers” (TD) en personen met SMS

In de meeste studies naar melatonineafgifte bij personen met SMS wordt een omgekeerd ritme gevonden, met stijging in de ochtend, een piek in de vroege middag (waarbij slaap “aanvallen” kunnen optreden) en een daling in de avond. Enkele studies beschrijven een tweede piek tussen 18:00 en 20:00. Dit is verklarend voor het ritme, maar niet voor het frequent wakker worden, wat ook karakteristiek is bij mensen met SMS. Waarschijnlijk hangt dit samen met diverse factoren, o.a. veranderde REM-slaap en veranderde afgifte van melatonine en cortisol. Mogelijk spelen ook lichamelijke ongemakken (o.a. epilepsie, reflux en pijn), OSAS (bij veranderde faciale anatomie en obesitas) en toegenomen mictiefrequentie in de nacht t.o.v. gemiddelde personen een rol.

Samenvatting n.a.v. syndroomreferaat gemaakt door Lotte van Beek, Jolanda Bisschop, Rosan Lechner (2018) en aangepast door F. Thurik (klinische genetica), E.S. Vinke en I.E. Klaver (AIOS VG) (januari 2024).

De oorzaak voor het veranderde ritme van melatonine afgifte en de veranderde afgifte van diverse andere stoffen is nog niet geheel bekend. Er lijkt sprake te zijn van een veranderd intern circadiaan ritme. Mogelijk spelen hierbij de retinale pigmentcellen een rol en/of veranderingen in het CLOCK-gen een rol. Naast melatonine zijn er diverse andere stoffen waarvan het ritme van afgifte anders is dan bij gemiddelde personen, o.a. vasopressine (remt urineproductie) en cortisol (“stresshormoon”). Het ritme van afgifte is bij deze lichaamsstoffen overigens niet omgekeerd, zoals bij melatonine, maar enkele uren vervroegd. Deze veranderde afgifte speelt waarschijnlijk een bijdragende factor in het veranderde slaapritme en slaapgedrag van personen met SMS.
Behandeling van de slaapproblemen begint in eerste instantie met een zorgvuldige anamnese en adviezen ten aanzien van slaaphygiëne. Verder bestaat deze uit het toedienen van melatonine in de avond. Melatonine analogen (o.a. Tasimelteon) zijn mogelijk ook effectief, echter hebben geen meerwaarde boven melatonine zelf en de kosten voor deze middelen zijn veel hoger. Het verdient aanbeveling de melatonine spiegel te meten, indien mogelijk, alvorens een behandeling te starten, omdat er grote individuele verschillen beschreven zijn. De behandeling met melatonine kan gecombineerd worden met het toedienen van een β-blokker in de ochtend, bijvoorbeeld metoprolol of acebutolol. β-blokkers remmen de productie van melatonine en kunnen dus zorgen voor lagere melatoninespiegels overdag (figuur 2).



Figuur 2; effect van bètablokkers op melatonine productie (De Leersnijder et al., 2006)

Behalve het eigen melatonine ritme is het belangrijk om voorafgaand aan de behandeling met melatonine te weten of er sprake is van polymorfisme van CYP1A2 waarbij iemand een slow metabolizer is. Deze personen breken melatonine langzamer af dan gemiddeld. Wanneer zij externe melatonine toegediend krijgen, zullen zij langer een hogere melatonine spiegel behouden en treedt stapeling makkelijker op. Dit kan behandeld worden door ’s avonds omeprazol te geven, dat CYP1A2 induceert, waardoor de afbraak van melatonine toeneemt. Deze slow metabolizers hebben vaak genoeg aan lagere doseringen, zoals 0,2-0,5 mg/dag i.p.v. de vaak gegeven 1-3 mg/dag. Uit onderzoek van Spruyt et al., 2016 is gebleken dat de subjectieve slaapbeleving bij lagere doseringen even goed is als bij hogere doseringen. De dosering en timing van melatonine kan (zeer) verschillend zijn per individu. Het advies is daarom te starten met een heel lage dosering en op basis van het effect van de melatonine te besluiten al dan niet verder op te hogen (tot max. 10mg).
Het melatonine metabolisme wordt door meerdere medicamenten beïnvloed. Het is daarom ook belangrijk om naast een gedegen slaapanamnese, altijd aandacht te besteden aan de medicatie die een cliënt gebruikt. Zoals hierboven beschreven stimuleert omeprazol bijvoorbeeld de afbraak van melatonine. Dit geldt ook voor fenobarbital en carbamazepine. Daarnaast zorgen andere medicamenten, o.a. ciproxin, erytromycine en fluvoxamine juist voor een inhibitie van CYP1A2, wat leidt tot een vertraagde afbraak van melatonine. Verder zijn er medicamenten die stimulerend of juist sederend en/of spierverslappend werken, die de slaap kunnen beïnvloeden. Er is geen aantoonbaar positief effect van psychostimulantia om slaperigheid overdag te remmen bij mensen met SMS, tenzij er sprake is van comorbide ADHD, waarbij stimulantia geïndiceerd zijn. Voor het geven van sederende medicatie voor de avond/nacht (o.a. antihistamine, clonidine en trazodon) is geen bewijs. Ten slotte kunnen overige klachten ook (medicamenteus) behandeld worden. Te denken valt aan

pijnstilling bij verdenking op pijnklachten, zuurremmende medicatie (niet zijnde PPI's) bij reflux en desmopressine (bij enuresis en/of frequente mictie in de nacht).
Bij kinderen met SMS kan een comorbide autisme spectrum stoornis (ASS) voorkomen. Er zijn veel vergelijkende studies tussen kinderen met SMS en ASS, waarbij kinderen met SMS meer nachtelijke problemen laten zien dan kinderen met ASS. De ASS kenmerken alleen zijn natuurlijk niet verklarend voor slecht slapen, maar er zijn wel overeenkomsten. Dit biedt mogelijk aanknopingspunten voor aanvullende behandeling, bijvoorbeeld op het gebied van prikkelverwerking.

Overige gezondheidsproblemen bij SMS

Cardiovasculaire afwijkingen worden specifiek beschreven bij mensen met SMS t.g.v. een 17p11.2 deletie (en dus niet bij een pathogene RAI-1 variant). Congenitale hartafwijkingen die het meest voorkomen zijn: een tetralogie van Fallot, een ventrikel- of atriumseptumdefect, klepafwijkingen en een abnormale pulmonale veneuze connectie. Ook arytmieën en geleidingsstoornissen worden beschreven (12%). Verder wordt hypercholesterolemie/hypertriglyceridemie beschreven in circa 50% van de individuen met SMS.

Bij individuen met SMS komt in veel gevallen slechthorendheid voor, volgens diverse bronnen 68-75%. Op jongere leeftijd is dit vaker een conductief gehoorverlies t.g.v. van recidiverende otitis media, op oudere leeftijd betreft het vaker een perceptief gehoorverlies. Verder blijken otolaryngologische afwijkingen veel voor te komen (94%) in de vorm van velopharyngeale insufficiëntie door hypotonie, maar ook poliepen, noduli, oedeem en soms paralyse worden gezien. Kenmerkend voor mensen met SMS is dan ook vaak een hese stem.

Het risico op maligniteiten wordt als niet verhoogd beschouwd bij mensen met SMS. De typische 17p.11.2 deletie omvat het *FLCN*-gen, geassocieerd met Birt-Hogg-Dubé syndroom (huidafwijkingen, spontane pneumothorax ten gevolge van pulmonaire cysten en het risico op niermaligniteiten). Een autosomaal dominant overervende heterozygote pathogene mutatie leidend tot een verlies van functie van het *FLCN*-gen is vereist voor de diagnose. Mensen met een 17p11.2 deletie krijgen niet per definitie de diagnose Birt-Hogg-Dubé, maar er zijn enkele casussen beschreven met overlap tussen beide syndromen. Hoewel in de klinische praktijk nog weinig bekend is over de risico's die mensen met SMS lopen t.g.v. de vaak voorkomende heterozygote *FLCN* deletie, zou met op theoretische gronden verwachten dat veel personen met SMS een verhoogd risico lopen. Derhalve zou men zich kunnen afvragen of oncologische screening van personen met SMS gerechtvaardigd zou zijn.

Aandacht voor het gezin

Ten slotte komt steeds meer uit de literatuur naar voren dat het zorgen voor een persoon met SMS een zware taak is, welke veel invloed kan hebben op zowel de primaire verzorgers als op de rest van het gezin. Hierbij spelen o.a. slaapproblemen en gedragsproblemen een grote rol. Vanuit het perspectief van ouders zijn de slaapproblemen het meest hevig in de vroege basisschoolleeftijd, wanneer het slaapgedrag ook het meest uit de pas loopt t.o.v. de algemene populatie en de verwachtingen van ouders. Verschillende studies laten zien dat er meer psychopathologie voorkomt bij ouders van kinderen met SMS, zijnde o.a. stress, depressie, concentratieproblemen, problemen in de relatie met andere gezinsleden en/of externe personen en slaapproblemen. Maar ook fysieke klachten komen mogelijk meer voor. In het kader van het behandelen van slaapproblemen en gedragsproblemen is het van bijzonder belang dat dit gebeurd door personen die kennis hebben van SMS en dus personen die een reële inschatting kunnen maken van de impact van dergelijke problematiek. Het is bijvoorbeeld belangrijk om aandacht te hebben voor slaaphygiëne, zoals voorgenoemd. Echter hierbij dient men zich ook te realiseren dat dit waarschijnlijk niet alle problemen oplost (= reële verwachtingen). Verder komt uit de literatuur naar voren dat een belangrijke optie om het gezin te ontlasten kan bestaan uit respijtzorg. Waarbij kinderen incidenteel en/of structureel logeren binnen een zorginstelling of waarbij er zorg in huis aanwezig is.

Smith-Magenis Syndroom

Beknopte samenvatting n.a.v. syndroomreferaat arts VG opleiding en opleiding Klinische genetica Erasmus MC

Samenvatting somatische gezondheidsproblemen

	0-2 jaar	2-12 jaar	>12 jaar

Neurologisch	• Hypotonie (>75%)
	• Vertraagde motorische ontwikkeling
	• Toegenomen slaperigheid overdag
	• Gestoorde orale motoriek en voedingsproblemen
	• Vertraagde spraak/taal ontwikkeling
	• Ventriculomegalie (50-75%)
	• Perifere neuropathie (75%)
	  ○ Hyporeflexie
	  ○ Hoge pijngrens
	  ○ Voetafwijkingen
	  ○ Veranderd bewegen
	  ○ Balansproblemen
	• Verstoorde sensorische integratie (o.a. hyperacusis en verhoogde gevoeligheid voor aanraking)
		• Idem
		• Slaapproblemen in de nacht (>95%)
			• Idem
			• Epilepsie (11-30%)
			• Slaapapneu (OSAS)

Ogen	• Diverse oogafwijkingen (50-75%)
	  ○ Myopie
	  ○ Strabismus
	  ○ Cataract
	  ○ Irisdysplasie
	  ○ Microcornea
		• Idem
		• Ablatio retinae (<25%, o.a. t.g.v. automutilatie)
			• Idem

KNO	• Recidiverende otitis media • Slechthorendheid (68-75%) • Otolaryngologische afwijkingen (94%) • Hese stem (>75%)	• Idem	• Idem
Orthopedie	• Pes planus (hypotonie) • Handanomalieën • Vertebrale anomalieën	• Idem • Afwijkend looppatroon (o.a. t.g.v. neuropathie) • Scoliose (50%)	• Idem

Cardiovasculair	• Congenitale hartafwijkingen (25-50%)
	  ○ Klepstenose/ -insufficiëntie
	  ○ VSD / ASD
	  ○ Supravalvulaire aorta- of pulmonaalstenose
	  ○ TAPVR
	  ○ Tetralogie van Fallot
	• Verhoogd cholesterol (50-75%)
		• Idem	• Idem

Immuunsysteem	• Verminderde afweer (vooral te weinig IgA, 25-50%)	• idem	• idem
Overig	• Gastro-oesophagale Reflux • Obstipatie (50-75%) • Congenitale afwijkingen aan urogenitaal systeem (<25%) • Schisis palatum of cheiloschisis • Afwijkingen aan het gebid (>75%)	• idem	• idem • Overgewicht/obesitas (75%) • Kleine lengte (50-75%) • Hypothyreoïdie (meestal vanaf de puberteit, maar ook eerder mogelijk, 25%)

Samenvatting n.a.v. syndroomreferaat gemaakt door Lotte van Beek, Jolanda Bisschop, Rosan Lechner (2018) en aangepast door F. Thurik (klinische genetica), E.S. Vinke en I.E. Klaver (AIOS VG) (januari 2024).

Smith-Magenis Syndroom

Beknopte samenvatting n.a.v. syndroomreferaat arts VG opleiding en opleiding Klinische genetica Erasmus MC

Health Watch

Leeftijd	Na stellen diagnose	Tot 3 jaar	3 tot 13 jaar	Vanaf 13 jaar
Frequentie		2-4 x per jaar, zo nodig vaker	1 x per 1-2 jaar	1 x per 1-4 jaar
Ontwikkelingsniveau	X	X	1x p/jaar	X
Groei (L + G + SO)	X	X	X	X
Bloedonderzoek: • **TSH, Ft4, urine**	X	1x p/jaar	1x p/jaar	1x p/jaar
Vetspectrum, IgA, IgM, IgG	X	P	P	X
Neurologie: • **met eventueel EEG, MRI, CT**	X	X	X	X
Epilepsie: • **EEG**	P	P	P	P
Slaap (ook apneu)	X	X	X	X
Gedrag/psyche		X	X	X
Oogafwijkingen/visus	X	1x p/jaar	1x p/jaar	1x p/jaar
KNO/oren/gehoor (evt. schisis)	X	1x p/jaar	1x p/jaar	1x p/jaar
Gastro-intestinaal: • **voeding, slikken**	X	X	P	P
GORZ, obstipatie	X	X	X	X
Gebit	X	X	X	X

Samenvatting n.a.v. syndroomreferaat gemaakt door Lotte van Beek, Jolanda Bisschop, Rosan Lechner (2018) en aangepast door F. Thurik (klinische genetica), E.S. Vinke en I.E. Klaver (AIOS VG) (januari 2024).

Smith-Magenis Syndroom

Beknopte samenvatting n.a.v. syndroomreferaat arts VG opleiding en opleiding Klinische genetica Erasmus MC

Cardiaal: • **echo hart**	X	P	P	P
Urogenitale congenitale afwijkingen: • **echo**	X	P	P	P
Puberteit/menstruatie			X	X
Motoriek/tonus	X	X	X	X
Skeletafwijkingen	X	P	P	P
Scoliose (X-wk)	X	1x p/jaar	1x p/jaar	1x p/jaar

X= gerichte aandacht geïndiceerd; P = bij problemen

Samenvatting n.a.v. syndroomreferaat gemaakt door Lotte van Beek, Jolanda Bisschop, Rosan Lechner (2018) en aangepast door F. Thurik (klinische genetica), E.S. Vinke en I.E. Klaver (AIOS VG) (januari 2024).

Literatuurlijst

1. Syndromen.net. (2020, december). *Leeswijzer | Syndromen.net*. Geraadpleegd op 17 november 2023, van https://syndromen.net/syndromen/smith-magenis-syndroom/zorgverleners/
2. Braam, W., van Duinen-Maas, Festen, D. A. M., van Gelderen, I., Huisman, S. A., & Tonino, M. A. M. (2014). *medische zorg voor mensen met een verstandelijke beperking*. Blz.515-522 Prelum.
3. van Beek, L., Bisschop, J., & Lechner, R. (2018, 18 juni). *Smith-Magenis Syndroom: Beknopte samenvatting n.a.v. syndroomreferaat AVG-opleiding en opleiding Klinische genetica Erasmus MC*. www.artsvgopleiding.nl. Geraadpleegd op 17 november 2023, van https://artsvgopleiding.nl/wp-content/uploads/2023/07/180910.samenvatting-SMS-def.pdf
4. Trickett, J., Oliver, C., Heald, M., Denyer, H., Surtees, A., Clarkson, E., Gringras, P., & Richards, C. (2019). Sleep in children with Smith–Magenis Syndrome: A case–control actigraphy study. *SLEEP*, *43*(4). https://doi.org/10.1093/sleep/zsz260
5. Smith, A. C. M., Morse, R. S., Introne, W. J., & Duncan, W. R. (2019). Twenty-four-hour motor activity and body temperature patterns suggest altered central circadian timekeeping in Smith–Magenis syndrome, a neurodevelopmental disorder. *American Journal of Medical Genetics - Part A*, *179*(2), 224–236. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61003
6. Karklinsky, S., Kugler, S., Bar-Yosef, O., Nissenkorn, A., Grossman-Jonish, A., Tirosh, I., Vivante, A., & Pode-Shakked, B. (2022). Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP): intrafamilial phenotypic variability and early childhood refusal to walk as the presenting symptom. *Italian Journal of Pediatrics*, *48*(1). https://doi.org/10.1186/s13052-022-01280-z
7. Meneses, R. M., Ganuza, G. A., Urriza, J., Yanguas, A. I., Useros, L. G., & De Gurtubay, I. G. (2022). Clinical and neurophysiological findings in patients with hereditary neuropathy with liability to pressure palsy and chromosome 17p11.2 deletion. *Neurología (English Edition)*, *37*(4), 243–249. https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2019.02.012
8. Attarian, S., Fatehi, F., Rajabally, Y. A., & Pareyson, D. (2019). Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Journal of Neurology*, *267*(8), 2198–2206. https://doi.org/10.1007/s00415-019-09319-8
9. Agar, G., Oliver, C., & Richards, C. (2022). Direct assessment of overnight parent-child proximity in children with behavioral insomnia: extending models of operant and classical conditioning. *Behavioral Sleep Medicine*, *21*(3), 254–272. https://doi.org/10.1080/15402002.2022.2076681
10. Agar, G., Bissell, S., Wilde, L., Over, N., Williams, C. A., Richards, C., & Oliver, C. (2022). Caregivers' experience of sleep management in Smith–Magenis Syndrome: a mixed-methods study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *17*(1). https://doi.org/10.1186/s13023-021-02159-8
11. Polymeropoulos, C., Brooks, J. C., Czeisler, E., Fisher, M., Gibson, M., Kite, K., Xiao, C., Elsea, S. H., Birznieks, G., & Polymeropoulos, M. H. (2021). Tasimelteon safely and effectively improves sleep in Smith–Magenis syndrome: a double-blind randomized trial followed by an open-label extension. *Genetics in Medicine*, *23*(12), 2426–2432. https://doi.org/10.1038/s41436-021-01282-y
12. Agar, G., Brown, C., Sutherland, D., Coulborn, S., Oliver, C., & Richards, C. (2021). Sleep Disorders in Rare Genetic Syndromes: A Meta-analysis of Prevalence and profile. *Molecular Autism*, *12*(1). https://doi.org/10.1186/s13229-021-00426-w
13. Woodford, E., McLay, L., France, K. G., Blampied, N. M., Gibbs, R., Swan, C. E., & Eggleston, M. (2021). Endogenous melatonin and sleep in individuals with Rare Genetic Neurodevelopmental Disorders (RGND): a systematic review. *Sleep Medicine Reviews*, *57*, 101433. https://doi.org/10.1016/j.smrv.2021.10143
14. Bharath Kumar Reddy, K. (2021). Sleep Coaching for Sleep Inversion in Smith-Magenis Syndrome. *Indian Pediatrics*.
15. Gandhi, A., Zhou, D., Alaimo, J. T., Chon, E., Fountain, M. D., & Elsea, S. H. (2020). Composite sleep problems observed across Smith–Magenis Syndrome, MBD5-Associated neurodevelopmental Disorder, Pitt–Hopkins Syndrome, and ASD. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *51*(6), 1852–1865. https://doi.org/10.1007/s10803-020-04666-2

16. Kaplan, K., Elsea, S. H., & Potocki, L. (2020). Management of sleep disturbances associated with Smith-Magenis Syndrome. *CNS Drugs*, *34*(7), 723–730. https://doi.org/10.1007/s40263-020-00733-5
17. Agar, G., Oliver, C., Trickett, J., Licence, L., & Richards, C. (2020). Sleep disorders in children with Angelman and Smith-Magenis syndromes: The assessment of potential causes of disrupted settling and night time waking. *ELSEVIER*. https://doi.org/10.1016/j.ridd.2019.103555
18. Schröder, C., Malow, B. A., Maras, A., Melmed, R. D., Findling, R. L., Breddy, J., Nir, T., Shahmoon, S., Zisapel, N., & Gringras, P. (2019). Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Sleep in children with Autism Spectrum Disorder: Impact on child behavior and caregiver's quality of life. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *49*(8), 3218–3230. https://doi.org/10.1007/s10803-019-04046-5
19. Trickett, J., Heald, M., Oliver, C., & Richards, C. (2018). A cross-syndrome cohort comparison of sleep disturbance in children with Smith-Magenis syndrome, Angelman syndrome, autism spectrum disorder and tuberous sclerosis complex. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*. https://doi.org/10.1186/s11689-018-9226-0
20. Garayzábal, E., Hidalgo, I., Decanini Miranda de Souza, A., Cristina da Silva, N., Maria Giacheti, C., & Pinato, L. (2022). Sleep disturbances and behavior in Smith-Magenis syndrome. *Research in Developmental Disabilities*. https://doi.org/10.1016/j.ridd.2022.104286
21. Shayota, B. J., & Elsea, S. H. (2019). Behavior and sleep disturbance in Smith–Magenis Syndrome. *Current Opinion in Psychiatry*, *32*(2), 73–78. https://doi.org/10.1097/yco.0000000000000474
22. Rinaldi, B., Villa, R., Sironi, A., Garavelli, L., Finelli, P., & Bedeschi, M. F. (2022). Smith-Magenis Syndrome—Clinical Review, Biological background and related Disorders. *Genes*, *13*(2), 335. https://doi.org/10.3390/genes13020335
23. Adams, D., Hastings, R. P., Alston-Knox, C., Cianfaglione, R., Eden, K., Felce, D. J., Griffith, G. M., Moss, J., Stinton, C., & Oliver, C. (2018). Using Bayesian methodology to explore the profile of mental health and well-being in 646 mothers of children with 13 rare genetic syndromes in relation to mothers of children with autism. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *13*(1). https://doi.org/10.1186/s13023-018-0924-1
24. Linders, C. C., van Eeghen, A. M., Zinkstok, J. R., van den Boogaard, M. J., & Boot, E. (2023). Intellectual and Behavioral Phenotypes of Smith–Magenis Syndrome: Comparisons between Individuals with a 17p11.2 Deletion and Pathogenic RAI1 Variant. *Genes*, *14*(8), Article 1514. https://doi.org/10.3390/genes14081514.
25. Onesimo, R., Versacci, P., Delogu, A. B., De Rosa, G., Pugnaloni, F., Blandino, R., Leoni, C., Calcagni, G., Digilio, M. C., Zollino, M., Marino, B., & Zampino, G. (2021). Smith-Magenis syndrome: Report of morphological and new functional cardiac findings with review of the literature. *American journal of medical genetics. Part A*, *185*(7), 2003–2011. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62196
26. Brendal, M. A., King, K. A., Zalewski, C. K., Finucane, B. M., Introne, W., Brewer, C. C., & Smith, A. C. M. (2017). Auditory Phenotype of Smith-Magenis Syndrome. *Journal of speech, language, and hearing research : JSLHR*, *60*(4), 1076–1087. https://doi.org/10.1044/2016_JSLHR-H-16-0024
27. Hidalgo-De la Guía, I., Garayzábal-Heinze, E., Gómez-Vilda, P., Martínez-Olalla, R., & Palacios-Alonso, D. (2021). Acoustic Analysis of Phonation in Children With Smith-Magenis Syndrome. *Frontiers in human neuroscience*, *15*, 661392. https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.661392
28. Cipolla, C., Sessa, L., Rotunno, G., Sodero, G., Proli, F., Veredice, C., Giorgio, V., Leoni, C., Rosati, J., Limongelli, D., Kuczynska, E., Sforza, E., Trevisan, V., Rigante, D., Zampino, G., & Onesimo, R. (2023). Metabolic Profile of Patients with Smith-Magenis Syndrome: An Observational Study with Literature Review. *Children (Basel, Switzerland)*, *10*(9), 1451. https://doi.org/10.3390/children10091451
29. Tromp, S. (2020). An exploratory study on Smith Magenis syndrome: differences in weight and lipid profiles between patients with a 17p11.2 deletion and patients with a RAI1 gene mutation. *TAVG*, *38*(3), 145–150.

30. Alaimo, J. T., Barton, L., Mullegama, S. V., Wills, R., Foster, R., & Elsea, S. H. (2015). Individuals with Smith-Magenis syndrome display profound neurodevelopmental behavioral deficiencies and exhibit food-related behaviors equivalent to Prader-Willi syndrome. *Research in Developmental Disabilities*, *47*, 27–38. https://doi.org/10.1016/j.ridd.2015.08.011
31. Allanson, J., Greenberg, F., & Smith, A. C. M. (1999). The Face of Smith-Magenis Syndrome: A Subjective and Objective study. *Journal of Medical Genetics*, *36*(5), 394–397. https://doi.org/10.1136/jmg.36.5.394
32. Barboni, M. T. S., Bueno, C., Nagy, B. V., Maia, P. L., Vidal, K. S. M., Alves, R. C., Reiter, R. J., Amaral, F. G. D., Cipolla-Neto, J., & Ventura, D. F. (2018). Melanopsin system dysfunction in Smith-Magenis syndrome patients. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *59*(1), 362. https://doi.org/10.1167/iovs.17-22612
33. Chen, L., Mullegama, S. V., Alaimo, J. T., & Elsea, S. H. (2015). Smith-Magenis syndrome and its circadian influence on development, behavior, and obesity - own experience. *PubMed*, *19*(2), 149–156. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26384114
34. De Leersnyder, H. (2006). Inverted rhythm of melatonin secretion in Smith–Magenis syndrome: From symptoms to treatment. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, *17*(7), 291–298. https://doi.org/10.1016/j.tem.2006.07.007
35. De Leersnyder, H., Bruno, C., Münnich, A., & Verloes, A. (2006). Circadian rhythm disorder in a rare disease: Smith–Magenis syndrome. *Molecular and Cellular Endocrinology*, *252*(1–2), 88–91. https://doi.org/10.1016/j.mce.2006.03.043
36. De Leersnyder H, Bresson JL, de Blois MC, Souberbielle JC, Mogenet A, Delhotal-Landes B, Salefranque F, Munnich A. Beta 1-adrenergic antagonists and melatonin reset the clock and restore sleep in a circadian disorder, Smith-Magenis syndrome. J Med Genet. 2003 Jan;40(1):74-8. doi: 10.1136/jmg.40.1.74. PMID: 12525548; PMCID: PMC1735264.
37. Elsea, S. H., & Girirajan, S. (2008). Smith–Magenis Syndrome. *European Journal of Human Genetics*, *16*(4), 412–421. https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5202009
38. Elsea SH, Girirajan S. Smith-Magenis syndrome. Eur J Hum Genet. 2008 Apr;16(4):412-21. doi: 10.1038/sj.ejhg.5202009. Epub 2008 Jan 30. PMID: 18231123.
39. Laje G, Bernert R, Morse R, Pao M, Smith AC. Pharmacological treatment of disruptive behavior in Smith-Magenis syndrome. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2010 Nov 15;154C(4):463-8. doi: 10.1002/ajmg.c.30282. PMID: 20981776; PMCID: PMC3022344.
40. Loviglio, M. N., Beck, C. R., White, J. J., Leleu, M., Harel, T., Guex, N., Niknejad, A., Bi, W., Chen, E. S., Crespo, I., Yan, J., Charng, W., Gu, S., Fang, P., Coban-Akdemir, Z., Shaw, C. A., Jhangiani, S. N., Muzny, D. M., Gibbs, R. A., Reymond, A. (2016). Identification of a RAI1-associated disease network through integration of exome sequencing, transcriptomics, and 3D genomics. *Genome Medicine*, *8*(1). https://doi.org/10.1186/s13073-016-0359-z
41. Potocki L, Neira-Fresneda J, Yuan B. Potocki-Lupski Syndrome. 2017 Aug 24. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK447920/
42. Perkins, T., Rosenberg, J. M., Coz, C. L., Alaimo, J. T., Trofa, M., Mullegama, S. V., Antaya, R. J., Jyonouchi, S., Elsea, S. H., Utz, P. J., Meffre, E., & Romberg, N. (2017). Smith-Magenis syndrome patients often display antibody deficiency but not other immune pathologies. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, *5*(5), 1344-1350.e3. https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.01.028
43. Poisson A, Nicolas A, Cochat P, Sanlaville D, Rigard C, de Leersnyder H, Franco P, Des Portes V, Edery P, Demily C. Behavioral disturbance and treatment strategies in Smith-Magenis syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2015 Sep 4;10:111. doi: 10.1186/s13023-015-0330-x. PMID: 26336863; PMCID: PMC4559928.
44. Smith ACM, Boyd KE, Brennan C, et al. Smith-Magenis Syndrome. 2001 Oct 22 [Updated 2022 Mar 10]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Available from: Smith-Magenis Syndrome - GeneReviews® - NCBI Bookshelf (nih.gov).

45. *Misverstanden over melatonine*. (2019, 23 mei). medischcontact. https://www.medischcontact.nl/actueel/laatste-nieuws/artikel/misverstanden-over-melatonine
46. Spruyt K, Braam W, Smits M, Curfs LM. Sleep Complaints and the 24-h Melatonin Level in Individuals with Smith-Magenis Syndrome: Assessment for Effective Intervention. CNS Neurosci Ther. 2016 Nov;22(11):928-935. doi: 10.1111/cns.12653. Epub 2016 Oct 14. PMID: 27743421; PMCID: PMC6492880.
47. Van Balkom i DC, Beemer FA, Hennekam RCM. Ernstige gedragsproblemen bij kinderen met een verstandelijke beperking: Het Smith-Magenis syndroom. Tijdschrift voor Psychiatrie 2004;46(11):747-754.
48. *Het Smith-Magenis syndroom (SMs)*. (2010, december). www.cce.nl. Geraadpleegd op 30 november 2023, van https://cce.nl/sites/cce.nl/files/documents/smith_magenis_syndroom_web.pdf
49. Vlangos CN, Wilson M, Blancato J, Smith AC, Elsea SH. Diagnostic FISH probes for del(17)(p11.2p11.2) associated with Smith-Magenis syndrome should contain the RAI1 gene. Am J Med Genet A. 2005 Jan 30;132A(3):278-82. doi: 10.1002/ajmg.a.30461. PMID: 15690371.