

# Slaapproblemen bij smith-magenissyndroom: behandeling met melatonine en bètablokkers

A. VAN THILLO, K. DEVRIENDT, D. WILLEKENS

**SAMENVATTING** Het syndroom van Smith-Magenis is een genetische aandoening, veroorzaakt door een 17p11.2-deletie, die gekarakteriseerd wordt door fysieke, neurologische en gedragsmatige kenmerken. Patiënten met dit syndroom vertonen typisch een omkering van het dag-nachtritme. Bij een 2-jarig meisje met het smith-magenissyndroom werden de slaapproblemen succesvol behandeld met melatonine en bètablokkers. We vermelden verder de relevante gegevens uit ons literatuuronderzoek.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 52(2010)10, 719-723]

**TREFWOORDEN** bètablokkers, melatonine, slaapproblemen, smith-magenissyndroom

Het smith-magenissyndroom (SMS) is een genetische aandoening die wordt veroorzaakt door een 17p11.2-deletie of door een mutatie in het retinoic acid-induced 1 (RAI1)-gen (Elsea & Girirajan 2008). Wereldwijd bedraagt de geschatte prevalentie 1/25.000. Het syndroom wordt gekenmerkt door craniofaciale dysmorphie, diverse aangeboren orgaanmisvormingen, ontwikkelingsvertraging en mentale retardatie. Daarnaast worden belangrijke gedragsproblemen gezien, met onder andere hyperactiviteit, woede-uitbarstingen en zelfverwondend gedrag (De Leersnyder 2006). Ook slaapproblemen, zoals in- en doorslaapmoeilijkheden en vermoeidheid overdag, zijn kenmerkend voor het syndroom. Deze laatste interfereren met het dagelijks functioneren van patiënten en hun families en ze dragen vaak bij tot gedragsproblemen overdag (Boudreau e.a. 2009).

In de literatuur vinden we een aantal beschrijvingen van patiënten met SMS, bij wie slaapproblemen succesvol behandeld werden met melatonine en bètablokkers (De Leersnyder e.a. 2003). In België wordt deze strategie tot op heden

niet gebruikt. Bovendien gaan alle gerapporteerde casussen over patiënten ouder dan 2 jaar. In onze casus beschrijven wij het klinische beloop bij een 2-jarig meisje met SMS bij wie deze therapie werd toegepast.

## GEVALSBESCHRIJVING

Patiënte, een 2-jarig meisje, was, na een probleemloze zwangerschap, geboren als eerste kind van niet-verwante ouders. Het neonatale gewicht bedroeg 2,970 kg ( $P_{50}$ ), de hoofdomtrek 36 cm ( $P_{97}$ ) en de lengte 45 cm ( $< P_3$ ). Klinisch onderzoek toonde een grote anterieur geplaatste fontanel, optrekking van de bovenlip, midfaciale hypoplasie, anteversie van de neusgaten en relatief korte ledematen en nek. Echografie van de schedel toonde een symmetrische verbreding van beide laterale ventrikels. Genetisch onderzoek bevestigde het klinisch vermoeden van smith-magenissyndroom, veroorzaakt door een microdeletie.

In de postnatale periode werden geen bijzonderheden gemeld. Op de leeftijd van 13 maanden

stelde men een ontwikkelingsvertraging van 3-4 maanden vast, die rond de leeftijd van 2 jaar bleek opgelopen tot 8 maanden. Rond deze tijd meldden ouders steeds ernstiger slaapproblemen. Wanneer patiëntje rond 20:00 uur naar bed gebracht werd, viel ze gemakkelijk in slaap. Ze werd echter een eerste keer wakker rond 22:00 uur en nadien ongeveer om de twee uur. Op deze momenten, die gemiddeld een uur duurden, toonde ze motorisch en verbaal druk gedrag. Overdag sliep ze ongeveer twee uur.

Na klinisch onderzoek en het maken van een echocardiogram werd gestart met 10 mg per kg acebutolol 's ochtends en 2 mg melatonine met verlengde afgifte één uur voor het slapengaan. We zagen patiëntje en haar moeder terug na 5 weken behandeling. Moeder meldde een opvallende verbetering van het slaappatroon sinds de start van de medicatie. Er werden geen andere omgevingsveranderingen gemeld met een mogelijk effect op het slaappatroon. Patiënte sliep nu meestal door 's nachts en wanneer ze toch wakker werd, sliep ze sneller in dan voordien. Overdag sliep ze sporadisch een uurtje. Daarnaast werd een verbetering van stemming en gedrag gemeld. Patiënte toonde zich leergieriger, beleefde meer plezier aan intensieve stimulatie via thuisbegeleiding en er was recent een opvallende vooruitgang in de taalontwikkeling. Wanneer de bètablokkers accidenteel niet toegediend werden, en patiënte dus enkel melatonine kreeg, merkten ouders opnieuw een verstoring van het dag-nachtritme. Er werden geen bijwerkingen gemeld.

## METHODE

We voerden een literatuurstudie uit aan de hand van PubMed met als zoektermen 'Smith-Magenis syndrome', 'sleep disorder', 'sleep disturbance' en 'melatonin'. De referenties van de gevonden artikelen werden nagelezen om andere relevante verwijzingen te vinden. Ook doorzochten we de elektronische index van het *Tijdschrift voor Psychiatrie* met als zoektermen 'Smith-Magenis syndroom' en 'melatonine', om de stand van zaken in België

en Nederland te bekijken. Geïnformeerde toestemming werd verkregen van de ouders van patiënte.

## BESPREKING

### Het smith-magenissyndroom

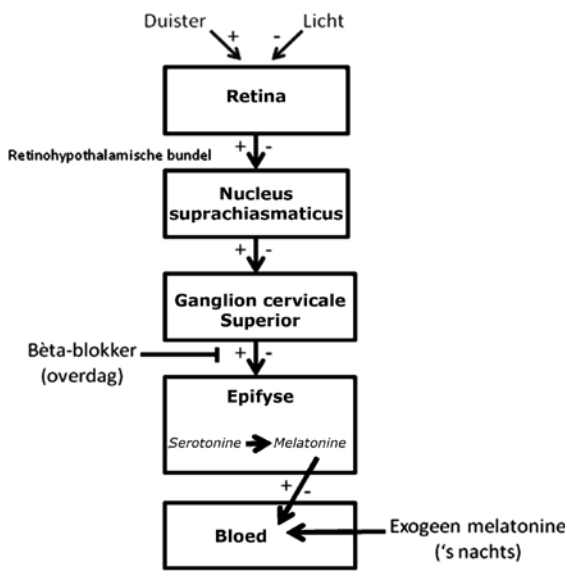
Het SMS werd voor het eerst beschreven in 1982 bij twee patiënten met een congenitale hartafwijking en een verhemeltespleet (Smith e.a. 1982). De genetische basis voor het syndroom is een haplo-insufficiëntie voor het *RAI1*-gen gelegen op chromosoom 17p11.2; meestal op basis van een microdeletie in deze chromosomale regio, in uitzonderlijke gevallen door een puntmutatie. De diagnose is in de meeste gevallen gebaseerd op klinisch onderzoek en wordt bevestigd via fluorescentie-in-situhybridisatie (FISH) of via microarray (Elsea & Girirajan 2008). Indien deze onderzoeken een negatief resultaat opleveren en er toch een sterk klinisch vermoeden bestaat, kan men sequentieanalyse voor het *RAI1*-gen uitvoeren. Bij 65 tot 100% van de patiënten met SMS worden ernstige slaapproblemen vastgesteld (Smith e.a. 1998). De Leersnyder e.a. (2006) beschrijven in en doorslaapproblemen, storend gedrag 's nachts, vermoeidheid overdag en karakteristieke 'slaap-aanvallen' tegen het einde van de dag. Overdag zijn patiënten vaak hyperactief en ziet men woe-debuien en aandachts- en concentratieproblemen. Dit onaangepaste gedrag wordt deels verklaard door de slechte nachtrust. Bovendien bemoeilijkt de vermoeidheid de reeds vertraagde ontwikkeling van kinderen met SMS (De Leersnyder e.a. 2006).

### De normale slaap-waakcyclus

Bij gezonde individuen wordt de natuurlijke melatoninesecretie gestimuleerd door duisternis en geremd door licht. Deze omgevingsinformatie wordt verwerkt via de retino-hypothalamische bundel die naar de nucleus suprachiasmaticus van de anterieure hypothalamus loopt. In de nucleus

suprachiasmaticus bevinden zich meerdere biologische klokken. Dit zijn endogene pacemakers die circadiaanse ritmes genereren in antwoord op omgevingsstimuli. Via het ganglion cervicale superior wordt door middel van adrenerge neurotransmitters een signaal gestuurd naar de epifyse. In de epifyse wordt melatonine gesynthetiseerd uit serotonine en nadien afgescheiden in het bloed. Melatonine bindt aan specifieke plasmamembraanreceptoren, verspreid over verschillende hersengebieden. Op deze wijze wordt een normaal slaap-waakpatroon onderhouden (De Leersnyder 2006; zie figuur 1).

FIGUUR 1 De fysiologie van de slaap-waakcyclus met therapeutische aangrijpingspunten in geval van smith-magenissyndroom



### Verstoring van de melatoninesecretie bij SMS

In de loop van een normale slaap-waakcyclus wordt, vanaf 2 uur voor het dagelijkse tijdstip van inslapen, gedurende ongeveer 12 uur melatonine afgescheiden. Boudreau e.a. (2009) beschrijven in een overzichtartikel een ingrijpende verandering van dit patroon bij patiënten met SMS, met de start van de melatonineaf scheiding rond 6:00 uur 's ochtends en een totale duur van de secretie van

ongeveer 15 uur. Dit afwijkende patroon ziet men als de oorzaak van zowel slaapproblemen 's nachts als vermoeidheid overdag.

### Therapeutische strategie

Slaapproblemen bij SMS zijn meestal uitgesproken en hebben belangrijke repercussies op het dagelijkse leven van patiënten en hun families. In de literatuur worden diverse medicamenteuze interventies beschreven, onder andere met neuroleptica, hypnotica en anti-epileptica. De werkzaamheid van deze middelen is echter vaak kortdurend en het gebruik ervan wordt beperkt door belangrijke bijwerkingen (Greenberg e.a. 1996).

Een recente meta-analyse over het gebruik van melatonine voor de behandeling van slaapproblemen bij verstandelijk gehandicapten toonde een vermindering van in- en doorslaapproblemen en een toename van het aantal uren slaap per nacht (Braam e.a. 2009). In een Nederlandstalig overzichtartikel over het gebruik van psychofarmaca bij verstandelijk gehandicapten wordt bovendien melding gemaakt van de effectiviteit van melatonine bij SMS (Verhoeven e.a. 2009). Turk (2003) beschrijft melatonine als een veilig product voor de behandeling van slaapproblemen bij kinderen met genetisch bepaalde ontwikkelingsstoornissen.

Uit wetenschappelijk onderzoek blijkt een omkering van het circadiaans ritme van de melatoninesecretie bij patiënten met SMS (De Leersnyder e.a. 2001). Dit levert belangrijke argumenten voor een therapeutische aanpak die gebaseerd is op blokkade van de melatoninesecretie overdag en exogene melatoninesubstitutie 's nachts. Aangezien de melatoninesecretie gecontroleerd wordt door het sympathisch zenuwstelsel, kan een dergelijke blokkade verkregen worden door inname van bèta-adrenerge antagonisten (zie figuur 1).

Deze strategie werd voor het eerst beschreven door De Leersnyder e.a. in 2003. Later volgden meerdere gevalsbeschrijvingen waarin de positieve resultaten werden bevestigd. De combinatie van een ochtenddosering acebutolol met een avond-

dosis melatonine resulteerde in een herstel van het circadiaanse melatoninepatroon, met als gevolg een vermindering van gedragsproblemen en een verbetering van de slaap (Boudreau e.a. 2009; Carpizo e.a. 2006; De Leersnyder e.a. 2006). Aangeraden wordt om voor de start van de behandeling klinisch onderzoek en echocardiografie te verrichten. Er werd geen desensitisatie gezien tijdens een follow-upperiode van 3 jaar (De Leersnyder 2006). We vonden geen artikelen over het gebruik van melatonine en bètablokkers bij kinderen met SMS, jonger dan 3 jaar. Gezien het negatieve effect van de slaapproblemen op de globale ontwikkeling lijkt behandeling aangewezen bij ernstige symptomen, wat vaak reeds voor de leeftijd van 3 jaar het geval is.

## CONCLUSIE

Patiënten met SMS ervaren ernstige slaapproblemen, die in België vaak onbehandeld blijven. In de wetenschappelijke literatuur wordt toediening van exogeen melatonine, gecombineerd met blokkade van de endogene melatonine-secretie met bètablokkers, als een effectieve en veilige methode beschreven. Onze casus illustreert dat men deze strategie ook bij zeer jonge kinderen succesvol kan toepassen.

## LITERATUUR

- Boudreau, E.A., Johnson, K.P., Jackman, A.R., e.a. (2009). Review of disrupted sleep patterns in Smith-Magenis syndrome and normal melatonin secretion in a patient with an atypical interstitial 17p11.2 deletion. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 149A, 1382-1391.
- Braam, W., Smits, M.G., Didden, R., e.a. (2009). Exogenous melatonin for sleep problems in individuals with intellectual disability: a meta-analysis. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 51, 340-349.
- Carpizo, R., Martínez, A., Mediavilla, D., e.a. (2006). Smith-Magenis syndrome: a case report of improved sleep after treatment with  $\beta_1$ -adrenergic antagonists and melatonin. *Journal of Pediatrics*, 149, 409-411.

- De Leersnyder, H., de Blois, M.C., Bresson, J.L., e.a. (2001). Inversion of the circadian rhythm of melatonin in the Smith-Magenis syndrome. *Journal of Pediatrics*, 139, 111-116.
- De Leersnyder, H., Bresson, J.L., de Blois, M.C., e.a. (2003).  $\beta_1$ -adrenergic antagonists and melatonin reset the clock and restore sleep in a circadian disorder, Smith-Magenis syndrome. *Journal of Medical Genetics*, 40, 74-78.
- De Leersnyder, H., Claustrat, B., Munnich, A., e.a. (2006). Circadian rhythm disorder in a rare disease: Smith-Magenis syndrome. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 252, 88-91.
- De Leersnyder, H. (2006). Inverted rhythm of melatonin secretion in Smith-Magenis syndrome: from symptoms to treatment. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 17, 291-298.
- Elsa, S., & Girirajan, S. (2008). Smith-Magenis syndrome. *European Journal of Human Genetics*, 16, 412-421.
- Greenberg, F., Lewis, R.A., Potocki, L., e.a. (1996). Multi-disciplinary clinical study of Smith-Magenis syndrome (deletion 17p11.2). *American Journal of Medical Genetics*, 62, 247-254.
- Smith, A., McGavran, L., Waldstein, G., e.a. (1982). Deletion of the 17 short arm in two patients with facial clefts and congenital heart disease. *American Journal of Human Genetics*, 34, 410.
- Smith, A., Dykens, E., & Greenberg, F. (1998). Sleep disturbance in Smith-Magenis syndrome (del 17 p11.2). *American Journal of Medical Genetics*, 81, 186-191.
- Turk, J. (2003). Melatonin supplementation for severe and intractable sleep disturbance in young people with genetically determined developmental disabilities: short review and commentary. *Journal of Medical Genetics*, 40, 793-796.
- Verhoeven, W.M.A., Tuinier, S., & Egger, J.I.M. (2009). Een algoritme voor psychofarmaca bij verstandelijk gehandicapten: psychiatrische diagnostiek in drie stappen. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 51, 161-171.

## AUTEURS

A. VAN THILLO is arts in opleiding tot kinder- en jeugdpsychiater aan de Katholieke Universiteit Leuven.

K. DEVRIENDT is als kliniekhoofd en hoogleraar verbonden aan het Centrum Menselijke Erfelijkheid van de Katholieke Universiteit Leuven.

D. WILLEKENS is als orthopedagoog verbonden aan het Centrum Menselijke Erfelijkheid van de Katholieke Universiteit Leuven.

Correspondentieadres: K. Devriendt, Centrum Menselijke Erfelijkheid UZ Leuven, Herestraat 49, 3000 Leuven, België.

E-mail: ann.vanthillo@uz.kuleuven.ac.be.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 6-4-2010.

## SUMMARY

Sleep disturbances in Smith-Magenis syndrome: treatment with melatonin and beta-adrenergic antagonists – A. Van Thillo, K. Devriendt, D. Willekens –

*Smith-Magenis syndrome is a generic disorder, characterised by physical, neurological and behavioural features and caused by a 17p11.2 deletion. Patients with this syndrome typically display an inversion of the sleep-wake cycle. In this article we describe clinical developments in a two-year-old girl with Smith-Magenis syndrome whose sleep problems were successfully treated with melatonin and beta-adrenergic blockers. We also mention relevant data obtained in our literature search.*

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 52(2010)10, 719-723]

**KEY WORDS** beta-adrenergic blockers, melatonin, sleep disturbances, Smith-Magenis syndrome