

22q11.2 microdeletiesyndroom

Beknopte samenvatting n.a.v. referaat dd 19-11-2018 AVG-opleiding en opleiding Klinische Genetica Erasmus MC

INTRODUCTIE

Het 22q11.2 microdeletiesyndroom is het meest voorkomende microdeletiesyndroom met een geschatte prevalentie van 1 op de 4000 levendgeborenen. Het is de meest voorkomende oorzaak van ontwikkelingsachterstand en grote congenitale hartafwijkingen na het syndroom van Down. Waarschijnlijk is het verantwoordelijk voor 2.4% van de mensen met een verstandelijke beperking en voor 10-15% van de patiënten met tetralogie van Fallot (1). Syndromen als velo cardio faciaal syndroom (VCF syndroom), DiGeorge en conotruncal anomaly face syndroom bleken oorsprong te hebben in deze genetische afwijking. Om verwarring te voorkomen is daarom gekozen de patiënten met deze microdeletie te onderscheiden naar etiologie en het syndroom de naam 22q11.2 microdeletiesyndroom te geven (1).

ETIOLOGIE EN PREVALENTIE

Het 22q11.2DS komt voor bij 1:3.000-6.000 levendgeborenen (2). In Nederland worden er per jaar ongeveer 50 kinderen geboren. Er worden evenveel jongens als meisjes geboren en in alle etniciteiten. Bij 30-50% wordt de diagnose pas later in leven gesteld. De verwachting is dat de prevalentie zal stijgen omdat door een betere overleving meer patiënten kinderen krijgen, waarschijnlijk wordt de aandoening ook steeds beter herkend (1). De 22q11 regio bevat vier blokken van low-copy repeats. Dit zijn gebieden van segmentale duplicatie, stukken in een chromosoom, die een aantal keren voorkomen vlak achter elkaar en waarvan de DNA-code veel op elkaar lijkt. Als gevolg van malalignment of non-allelische recombinatie (dezelfde stukken DNA staan niet tegenover elkaar, de chromosomen paren scheef) tijdens de eerste meiose kunnen dan deleties en duplicaties ontstaan (2, 3). De meest voorkomende 22q11.2 deletie bevat 40 genen, waaronder het TBX1-gen en het COMT-gen. Van het TBX1-gen weten we dat deze betrokken is bij de embryonale ontwikkeling van hart, gelaat, thorax, parathyreoïd, thymus, faryngeale arteriën, hersenen en skelet. Het COMT-gen speelt een belangrijke rol in het psychiatrische fenotype (4).

DIAGNOSTIEK EN GENOTYPE-FENOTYPE CORRELATIE

Het syndroom wordt autosomaal dominant overgeërfd. In 90% van de gevallen ontstaan de deletie de novo, bij 10% wordt deze teruggevonden bij een van de ouders. De kans op kiemcelmozaïcisme (de mutatie komt voor in een deel van de gameten) is minder dan 1% (5). De deletie geeft een zeer variabel fenotype met 100% penetrantie, dit betekent dat 100% van de mensen met het genotype ook het (zeer variabele) afwijkende fenotype hebben. Er is geen correlatie gevonden tussen genotype en fenotype. Diagnose wordt tegenwoordig gesteld met de SNP array (1).

DIFFERENTIAAL DIAGNOSE

Differentiaal diagnostisch moet gedacht worden aan het CHARGE (Coloboom, Hart, Atresie choane, Retardatie groei en ontwikkeling, Genitaal, Ear) syndroom; VA(C)TER(L) (Vertebral, Anusatresie, Cardiaal, Tracheoesophageal fistel, Esophagusatresie, Renal/Radial, Limb defects); Oculo-Auriculo-Vertebral spectrum; Smith-Lemli-Opitz syndroom; Alagille syndroom; en aan Opitz G/BBB (2).

KLINISCHE KENMERKEN

Dysmorphologie (1, 6):

Bij meer dan 90% is er sprake van dysmorphie, karakteristiek is:

Hoofd/aangezicht: lage anteriore haarlijn; vlakke malae; langwerpige gelaat

Ogen: overhangende oogleden

Oren: kleine uitstekende oren met dikke helices; vaste oorlellen

Neus: tubulaire neus met bulbeuze neuspunt; hypoplastische alae nasi; neuskuiltje of -vouw

Mond: kleine mond; kleine, dunne bovenlip; milde micrognathie

Overig: sacrale dimple; zacht weefsel syndactylie van de tweede en derde tenen; polydactylie

Cognitie, gedrag en neuropsychiatrie:

Bij 90% is er sprake van ontwikkelingsachterstand (1), meestal is er sprake van zwakbegaafdheid. Bij 30-40% is er een licht verstandelijke beperking. Zeer zelden is er een ernstige verstandelijke

beperking, maar het kan ook zijn dat er sprake is van onderdiagnose. Soms is er een normaal IQ, echter zijn er vaak dan ook leerstoornissen, bijvoorbeeld problemen met wiskunde (1, 7). Ongeveer 75% van de jonge mensen met 22q11.2DS hebben een hoger verbaal IQ dan performaal IQ, en ze lijken ook een betere visuospatieel geheugen te hebben en beter te zijn in lezen dan in wiskunde. Deze problemen lijken onvoldoende verklaard door alleen de verstandelijke beperking. Sommige cognitieve problemen - met name in aandacht, geheugen en gezichtsverwerking - zijn risicofactoren voor het ontwikkelen van hallucinaties en paranoïde wanen (8).

Qua gedrag komen uitbarstingen vaker voor, ze lijken voort te komen uit angst of psychose. Ook is er sprake van stressgevoeligheid. Vaak is er een moeizame anamnese vanwege het verbergen of ontkennen van klachten of het bagatelliseren daarvan. Het wordt aangeraden om meer tijd te nemen voor een consult en geschreven instructies mee te geven (7).

Bij 60% van de volwassenen is er sprake van een psychiatrische stoornis (1). Neuropsychiatrische aandoeningen komen meestal op latere leeftijd aan het licht en veroorzaken veel zorgen bij patiënt en familie vanwege de ernst en het ermee geassocieerde stigma. Ook heeft het een grote invloed op het dagelijks functioneren (7). Kennis over de vroege tekenen die psychiatrische ziekten kunnen voorgaan (bijvoorbeeld toegenomen angst, toename preoccupaties, toename huilen, glimlachen zonder duidelijke reden) kan het herkennen van deze ziekten vergemakkelijken en families in staat stellen op tijd actie te ondernemen. Het is hiermee niet te voorkomen, maar wel tijdig te herkennen (7).

Het is bekend dat schizofrenie geassocieerd is met 22q11.2DS, het komt bij 1 op de 4 tot 5 volwassenen voor. Dat is een risico van 20-25x meer dan in de normale populatie. Meestal komt het op laat adolescentie of vroegvolwassen leeftijd tot uiting (7). Mogelijk zijn er meer negatieve symptomen bij mensen met 22q11.2DS (8). Onderzoek wijst ook uit dat de ernst van de problemen met het visuele geheugen en executieve functie (die karakteristiek zijn voor 22q11.2DS) zijn geassocieerd met de ontwikkeling van psychiatrische problemen, waaronder symptomen van psychose (8). De aanbeveling is om te behandelen volgens de (in de psychiatrie) geldende richtlijnen (1, 7).

Er wordt onderzoek gedaan naar de relatie tussen het cognitieve fenotype en het risico op psychiatrie, hypothese is dat ze gedeelde oorzaken hebben in neuroanatomische of neurochemische pathofysiologie door de deletie of dat door de verstandelijke beperking er meer risico is op psychose (8). Onderzoek wijst uit dat er bij 22q11.2DS vaker aantasting is van de 'long-range connectivity' in de frontale en midline structuren, ander onderzoek wijst uit dat er een relatie bestaat met cognitieve problemen of psychotische symptomen (9).

Bij 0.5% van de patiënten met een vroege vorm van de ziekte van Parkinson (in de normale populatie) zou er sprake zijn van 22q11.2DS. Bij mensen tussen de 36-64 jaar met 22q11.2DS komt de ziekte van Parkinson bij 5.9% voor (10). Naast eerder genoemde neuropsychiatrische ziektebeelden komen angststoornissen, depressie, ADHD en ASD ook vaker voor bij 22q11.2DS. Bipolaire stoornis is niet typisch (1, 7).

GEZONDHEIDSPROBLEMEN:

Er komen meerdere congenitale afwijkingen voor bij dit syndroom (1, 6, 7). Congenitale hartafwijkingen komen vaak voor, bij ongeveer 40% lijkt er sprake te zijn van een hartafwijking. Afwijkingen die voorkomen zijn afwijkingen aan het uitstroomgebied van het hart en de grote vaten, conotruncale afwijkingen (met name tetralogie van Fallot), pulmonalisstenose, klepafwijkingen en septumafwijkingen, afwijkend verloop van vaten. Palatumafwijkingen en gerelateerde defecten komen bij 75% voor. Vaak is er sprake van hypernasale spraak (of huilen) en nasale regurgitatie (>90%). Velopharyngeale insufficiëntie (verschijnselen zijn verslikproblemen) in de vorm van een submucosale schisis kan optreden. Een open gespleten lip of gehemelte komt minder vaak voor. Chronische otitis media komt voor, net als gehoorverlies. Slaapapnoe syndroom of snurken kan ook veroorzaakt worden door een palatum defect. Immunologisch zijn er vaak terugkerende infecties, lage T-cellen of verminderde functie (door thymus a- of hypoplasie) en auto-immun aandoeningen op volwassen leeftijd. Hematologisch is er in 30% een trombocytopenie en bij 10% een splenomegalie, ook kan er in zeldzamere gevallen een auto-immun neutropenie ontstaan of leukemie. Endocrinologisch is er sprake van hypocalciemie en/of hypoparathyreoidie (>60%). De hypocalciemie komt door hypoplasie/aplasie van de

bij schildklieren en kan gedurende het hele leven optreden, met name na de puberteit. Klachten die daarbij horen zijn vermoeidheid, emotionele irritabiliteit, abnormale onvrijwillige bewegingen, epileptische aanvallen, cardiale aritmieën en een verhoogd risico op osteopenie en osteoporose. Dagelijkse suppletie van calcium en vitamine D is aangewezen. Verder spelen hypothyreoïdie (20%) en hyperthyreoïdie (5%). Van de volwassenen heeft 35% obesitas.

Gastro-intestinaal speelt er reflux, dysfagie (35%), obstipatie, cholelithiasis (20%), hernia (umbilicaal of inguinaal). Op urogenitaal gebied is er bij ongeveer eenderde sprake van een structurele afwijkingen van de urinewegen (bv hypospadië, cryptorchisme), bij 11% is er sprake van dysfunctionele mictie, bij 10% eenzijdige nieragenesie en bij 10% multicystische dysplastische nieren. Oogheelkundig zijn strabismus en refractaire afwijkingen veelvoorkomende problemen. Ook kan er sprake zijn van sclerocornea, coloboom of ptosis. Op orthopedisch gebied is er bij bijna de helft (45%) sprake van een scoliose waarbij 6% een operatie nodig heeft. Verder zijn er wervelafwijkingen (cervicaal en thoracaal). De groei is vaak vertraagd (20% heeft een klein gestalte). Bij >90% is er een vertraagde of afwijkende ontwikkeling. Bij >90% treden vertragingen op op motorisch of spraakgebied. Op neurologisch gebied kunnen terugkerende aanvallen (al dan niet door hypocalciëmie) optreden. Ook is er in zeldzamere gevallen sprake van microcefalie, hypotonie, polymicrogyrie, cerebellaire afwijkingen of neurale buis defecten. Het gehele beeld van 22q11.2DS zorgt voor toegenomen risico op complicatie tijdens de zwangerschap (denk aan endocriene, cardiale en psychiatrische problematiek). Miskramen en doodgeboren kinderen, prematuriteit en laag geboortegewicht komen vaker voor.

Andere zaken om rekening mee te houden omdat mensen met 22q11.2DS hier groter risico op hebben zijn (1, 6, 7):

- Aspiratie pneumonie
- Autonome dysfunctie
- Groter risico op chirurgische complicaties
 - Bloeding, atelectase, moeizame intubatie
- Gevoelig voor cafeïne
- Toegenomen slaapbehoefte
- Neiging tot cyste vorming (alle soorten)
- Adenotomie kan velofaryngeale insufficiëntie verergeren
- Smalle lumens
 - Bv luchtweg, spinale kanaal, gehoorgang
- Hypocalciëmie
 - Risico verhoogd bij biologische stress (operatie, infectie, bevalling, verbranding)
 - Verergering door alcohol, koolzuurhoudende dranken, pancreatitis
 - Behandeling kan zorgen voor verhoogd calcium in de nieren met schade als gevolg.

HEALTH WATCH

De huidige internationale consensus bestaat uit twee richtlijnen (1, 7). Beide richtlijnen zijn opgesteld adhv een review van de artikelen en internationale consensus bijeenkomsten waarbij de richtlijn van Basset op alle patiënten is gericht en de richtlijn van Fung op volwassenen. In de literatuur over volwassenen gaat het vaak over volwassenen die de diagnose kregen nadat zij een aangedaan kind hadden gekregen en over volwassenen die vanuit een screening in populaties met een groter risico zijn gediagnosticeerd (1, 7).

De reden dat deze richtlijnen zijn opgesteld is omdat er een toenemend aantal aangedane kinderen is die volwassen worden (1, 7). Daarnaast worden er meer prenatale diagnoses gesteld, waardoor er meer vraag is naar de lange termijn consequenties (7). Bij dit syndroom zijn er problemen op neuro psychiatrisch, endocrien, cardiovasculair, reproductief en psychosociaal gebied. In principe zijn de standaard behandelingen ook van toepassing, van congenitale cardiale afwijkingen tot schildklierafwijkingen tot psychiatrische stoornissen (1, 7).

De mortaliteit is stukken beter dan jaren geleden door ontwikkeling van palliatieve cardiale mogelijkheden en de behandeling van immunodeficiëntie. Mortaliteit blijft echter verhoogd in vergelijking met de normale populatie, met name bij volwassenen. Er is meer onderzoek nodig om bijvoorbeeld de leeftijd van overlijden en de redenen hiervoor te achterhalen (1).

Leeftijd	0-2 jaar	2-18 jaar	>18 jaar	Bij
----------	----------	-----------	----------	-----

				diagnose
Ontwikkeling <ul style="list-style-type: none"> Cognitie Sociaal emotioneel 	X	X	X	X
Cardiovasculair <ul style="list-style-type: none"> Consult cardioloog, ECG, echo cor, X-thorax 	X			X
Gehemelte afwijkingen <ul style="list-style-type: none"> Consult schizis team indien nodig, consulten KNO-arts, foniater, logopedist 	X	X		X
KNO <ul style="list-style-type: none"> Consult KNO-arts, audiometrie, logopedie 	X	X		X
Urogenitaal <ul style="list-style-type: none"> Echo nieren, evt consult uroloog 	X			X
Immuno/hematologisch <ul style="list-style-type: none"> Bloedonderzoek 	X			X
Endocrinologie <ul style="list-style-type: none"> Bloedonderzoek 	X Calcium elke 3-6 maanden Schildklier jaarlijks	X Calcium elke 5 jaar Schildklier jaarlijks	X Calcium elke 1-2 jaar Schildklier jaarlijks	X
Groei en voeding Jaarlijks / tweejaarlijks	X	X	X	X
Ogen		X		X
Bewegingsapparaat	X	X		X
Gedrag/psychiatrische problemen		X	X	X
Kaken en gebit		X	X	X
Lab <ul style="list-style-type: none"> Jaarlijks Volledig bloedbeeld en differentiatie, elektrolyten, TSH, calcium, magnesium, bijschildklierhormoon, kreatinine, leverfuncties (mn ALAT), vetspectrum, glucose en HbA1c 	X	X	X	X
Seksuele voorlichting en evt anticonceptie			X	X
Geneticus <ul style="list-style-type: none"> (Twee)jaarlijks contact ivm de genetische expertise en ontwikkelingen 				X

Bron: (1, 7).

In het UMC Utrecht is een speciale polikliniek voor kinderen met 22q11.2DS en in het Maastricht UMC is de afdeling psychiatrie gespecialiseerd in volwassenen met 22q11.2DS en psychiatrische problemen. Deze centra participeren in het 'International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome' dat tevens wetenschappelijk onderzoek verricht. Binnenkort wordt er vanuit 's Heerenloo nog een expertise poli opgericht, onder andere voor 22q11.2DS.

REFERENTIES

1. Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, Digilio MC, Goldenberg P, Habel A, et al. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr.* 2011;159(2):332-9 e1.
2. McDonald-McGinn DM, Emanuel BS, Zackai EH. 22q11.2 Deletion Syndrome Seattle (WA): University of Washington, Seattle
University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.; 1993 [updated 28-02-2013. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.eur.idm.oclc.org/books/NBK1523/>.
3. Edelmann L, Pandita RK, Morrow BE. Low-copy repeats mediate the common 3-Mb deletion in patients with velo-cardio-facial syndrome. *Am J Hum Genet.* 1999;64(4):1076-86.
4. Kobrynski LJ, Sullivan KE. Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Lancet (London, England).* 2007;370(9596):1443-52.
5. McDonald-McGinn DM, Zackai EH. Genetic counseling for the 22q11.2 deletion. *Developmental disabilities research reviews.* 2008;14(1):69-74.
6. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B, Philip N, Swillen A, Vorstman JA, et al. 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15071.
7. Fung WL, Butcher NJ, Costain G, Andrade DM, Boot E, Chow EW, et al. Practical guidelines for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med.* 2015;17(8):599-609.
8. Biswas AB, Furniss F. Cognitive phenotype and psychiatric disorder in 22q11.2 deletion syndrome: A review. *Res Dev Disabil.* 2016;53-54:242-57.
9. Scariati E, Padula MC, Schaer M, Eliez S. Long-range dysconnectivity in frontal and midline structures is associated to psychosis in 22q11.2 deletion syndrome. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996).* 2016;123(8):823-39.
10. Butcher NJ, Boot E, Lang AE, Andrade D, Vorstman J, McDonald-McGinn D, et al. Neuropsychiatric expression and catatonia in 22q11.2 deletion syndrome: An overview and case series. *Am J Med Genet A.* 2018;176(10):2146-59.