

Velo-cardio-faciaal syndroom : 22q11.2 microdeletie

Beknopte samenvatting n.a.v. referaat

AVG-opleiding en opleiding Klinische Genetica Erasmus MC

Introductie

Het Velo-cardio-faciaal syndroom (VCFS) of 22q11.2 microdeletie syndroom is de naam gegeven aan de combinatie van afwijkingen die ontstaat bij een (sub-microscopische) microdeletie op 22q11.2. In een deel van de patiënten met syndromen als DiGeorge/Shprintzen/conotruncal anomaly face syndroom bleken de syndromen veroorzaakt door deze genetische afwijking. Om verwarring te voorkomen is daarom gekozen de patiënten met deze microdeletie te onderscheiden naar etiologie en de naam 22q11.2 microdeletiesyndroom te geven.

Etiologie en prevalentie

Het VCFS komt voor bij 1:3.000-6.000 levendgeborenen. 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 prevalentie zal stijgen omdat door een betere overleving meer patiënten kinderen krijgen, waarschijnlijk wordt de aandoening ook steeds beter herkend.

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.

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.

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%. De deletie geeft een zeer variabel fenotype met 100% penetrantie. Er is geen correlatie gevonden tussen genotype en fenotype. Diagnose wordt tegenwoordig gesteld met de SNP array.

Velo-cardio-faciaal syndroom: 22q11.2 microdeletie, 5 januari 2015

Presentatie: Shimriet Zeidler, AIOS klinische genetica; Titia Visser en Nanette Roelfsema, AIOS AVG

Samenvatting: Nanette Roelfsema, AIOS AVG

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.

Klinische kenmerken (inclusief gedrag) en gezondheidsproblemen

<i>Dysmorfologische kenmerken</i>	
Hoofd/ aangezicht	Langwerpig, vlakke wangen, kleine kin, microcephalie, asymmetrie
Ogen	Volle oogleden (hooded), korte oogspeten, hypertelorisme, upslant, ptosis, coloboom
Neus	Brede neusbrug, tubulaire neus, bolle punt, hypoplasie alae nasi
Mond	Klein, dunne bovenlip, hoog palatum
Oren	Klein, vierkant, hypoplastisch oorlel, overgevouwen helix, pits/tags
Iedematen	Lange slanke vingers, soms polydactylie
Gestalte	Klein, Hypermobiel

<i>Klinische kenmerken</i>	<i>Percentage gevonden in VCFS</i>
Hart afwijkingen:	74%
- Tetralogie van Fallot	20%
- VSD	14%
- Afwijking aan de aortaboog	13%
Immuundeficiëntie (thymus a-of hypoplasie)	77%
Palatum- en pharynxafwijkingen:	69%
- velopharyngeale insufficiëntie	42%
- cleft palate	11%
- submuceuze cleft	16%
Hypocalciëmie	50%
Voedingsproblemen	36%
Aangeboren afwijkingen nieren/ wervels	
<i>Cognitieve en psychiatrische problemen</i>	
Mentale retardatie of leerproblemen	70-90%
ADHD	45%
ASS	30-50%
Obsessief-compulsief	30%
Depressie/dysthymie	40%
Psychose/ Schizofrenie	30%

Velo-cardio-faciaal syndroom: 22q11.2 microdeletie, 5 januari 2015

Presentatie: Shimriet Zeidler, AIOS klinische genetica; Titia Visser en Nanette Roelfsema, AIOS AVG

Samenvatting: Nanette Roelfsema, AIOS AVG

Health watch

Op de site van de NVAVG vindt men een richtlijn voor de medische begeleiding van mensen met VCFS / 22q11.2 deletiesyndroom voor (huis)arts en tandarts (<http://nvavg.nl/wp-content/uploads/2014/upload/adviezen/2009-vcf-syndroom.pdf>).

Voor achtergrond en beter begrip van de richtlijn verwijzen wij graag naar de informatie beschikbaar vanuit de internationale 22q11.2 deletiesyndroom groep, beschikbaar via Netwerk VCFS 22q11.2 deletiesyndroom (<http://www.vgnetwerken.nl/userfiles/file/VCFS/Richtlijnen.pdf>).

In het UMC Utrecht is een speciale polikliniek voor kinderen met VCFS en in het Maastricht UMC+ is de afdeling psychiatrie gespecialiseerd in volwassenen met VCFS en psychiatrische problemen. Deze centra participeren in het '*International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome*' dat tevens wetenschappelijk onderzoek verricht.

Referenties:

-Medische begeleiding van mensen met VCFS / 22q11.2 deletiesyndroom. *Informatie en advies voor (huis)arts en tandarts. NVAVG 2009*

-Netwerk VCFS 22q11.2 deletiesyndroom, Richtlijnen voor de begeleiding van kinderen en volwassenen met 22q11.2 deletiesyndroom. Vertaling van de internationale richtlijn 2010(internationale 22q11 .2 deletiegroep).

-VCFS/deletie 22q11.2: leidraad voor de medische begeleiding bij het 22q11.2 deletiesyndroom; VG belang Utrecht 2008

-Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome (DiGeorge Syndrome/Velocardiofacial Syndrome). Donna M. McDonald-McGinn et al. *Medicine*, Volume 90, Number 1, January 2011

-Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. Lisa J Kobrynski et al. *Lancet* 2007; 370: 1443–52

Tav psychiatrie in VCFS:

- VCF syndroom, een psychiatrische puzzel; TAVG 2006; juni: 38

-Genes, brain Development and Psychiatric Phenotypes in Velo-Cardio-Facial Syndrome. Doron Gothelf et al. *Dev Disab Res Rev* 008;14:59-68

-Psychiatric Disorders from Childhood to Adulthood in 22q11.2 Deletion Syndrome: Results from the International Consortium on Brain and Behaviour in 22q11.2 Deletion Syndrome. Maude Schneider et al. *Am J Psychiatry* 2014; 171:627–639.

-Neurocognitive and familial moderators of psychiatric risk in velocardiofacial (22q11.2 deletion) syndrome: a longitudinal study. W. R. Kates et al. *Psychological Medicine* 2014;14:1-11

Velo-cardio-faciaal syndroom: 22q11.2 microdeletie, 5 januari 2015

Presentatie: Shimriet Zeidler, AIOS klinische genetica; Titia Visser en Nanette Roelfsema, AIOS AVG

Samenvatting: Nanette Roelfsema, AIOS AVG