

VCFS/deletie 22q11.2

LEIDRAAD VOOR DE
MEDISCHE BEGELEIDING
BIJ HET 22Q11.2
DELETIESYNDROOM



VGBelang

Colofon

tekst/coördinatie

F.A. Beemer

redactie:

Mieke van Leeuwen

opmaak

Catrien van den Berg

drukwerk:

Drukkerij Atlas bv

ISBN 987-9074943-970

NUR 860

© 2008 VG Belang Utrecht

VCFS/deletie 22q11.2

**LEIDRAAD
VOOR DE
MEDISCHE BEGELEIDING
VAN MENSEN MET
HET 22Q11.2 DELETIESYNDROOM**



VGBelang

Inhoud

	Voorwoord; gebruikte afkortingen	4
1	Inleiding	5
2	Embryogenese	7
3	Fish en MLPA onderzoek	8
4	Aanbevolen onderzoek	10
5	Erfelijkheidsadvisering	17
6	Overzicht adviezen	18
7	Schema	20
8	Ondersteuning	22
	Literatuur	24

Voorwoord

Deze leidraad voor de medische begeleiding geeft aan wanneer aan de diagnose VCFS/deletie 22q11.2 gedacht moet worden en welke onderzoeken dan op hun plaats zijn. De klinische verschijnselen bij deze aandoening kunnen zich op veel verschillende gebieden manifesteren. Dit vraagt een alerte houding. Vroegtijdige signalering en, zo mogelijk, behandeling van 'bijkomende' stoornissen, draagt bij aan de levenskwaliteit van alle betrokkenen.

De eerste versie van deze 'Leidraad voor de medische begeleiding' werd gemaakt in 1999 en grondig herzien in 2004. De bijdrage van mw. dr. J.A. Heineman-de Boer, psycholoog, UMC-Utrecht, die helaas in 2006 overleed, was hierbij van groot belang.

De huidige herziening is van beperktere omvang en betreft vooral de onderdelen cognitie en psychiatrische stoornissen.

Het ligt in de bedoeling elke twee à drie jaar de Leidraad te herzien. De verwachting is dat bovendien binnenkort een internationale Leidraad zal verschijnen. Vanzelfsprekend zal de volgende herziening van onze Leidraad op deze internationale adviezen worden afgestemd,

Utrecht, 2008

Aan de 2e revisie werkten mee:

Mw. dr. Th.A.M.J. van Amelsvoort, psychiater, AMC, Amsterdam

Prof. dr. F.A. Beemer, klinisch geneticus, UMC Utrecht

Mw. drs. S.N. Duijff, psycholoog, UMC Utrecht

Dr. P.F.R. Hochstenbach, klinisch cytogeneticus, UMC Utrecht

Mw. drs. P.W.J. Klaassen, psycholoog, UMC Utrecht

Mw. drs. M.E.J. Morcus-Sijmens, gz-psycholoog, UMC Utrecht

Mw. dr. A. Schilder, KNO arts, UMC Utrecht

Mw. dr. H.F.N. Swanenburg de Veye, klinisch pedagoog/gz-psycholoog, UMC Utrecht

Mw. drs. B.C.M. Timmers-Raaijmakers, kinderarts, UMC Utrecht

dr. J.A.S. Vorstman, kinderpsychiater, UMC Utrecht

Gebruikte afkortingen

22q11.2DS	22q11.2 deletiesyndroom
ADHD	attention deficit hyperactivity disorder
AOM	acute otitis media
BERA	brain evoked response audiometrie
COMT	catechol-o-methyl-transferase
FISH	fluorescente-in-situ-hybridisatie
MLPA	Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
MRA	magnetic resonance angiografie
OAE	oto-acoustische emissies
OME	otitis media met effusie
VCFS	velo-cardio-faciaal syndroom

Het 22q11.2 deletiesyndroom is een autosomaal dominant overervende aandoening met een geschatte prevalentie van 1:4000. In Nederland worden op grond van deze cijfers jaarlijks circa 50 kinderen geboren met een deletie 22q11.2. Slechts bij een deel hiervan wordt die diagnose echter gesteld.

Ongeveer 90 procent van de patiënten heeft de aandoening op basis van een nieuw ontstane mutatie, bij de overigen heeft een van de ouders eveneens deze aandoening.

Het 22q11.2 deletiesyndroom wordt zo genoemd naar de genetische oorzaak. Deleties in de lange arm van één van de chromosomen 22 ter plaatse van band 11.2 werden als eerste beschreven bij het DiGeorge syndroom dat gekenmerkt wordt door aangeboren hartafwijkingen, faciale dysmorfie en onderontwikkeling of afwezigheid van de thymus en bijschildklieren. Later werden diezelfde deleties van 22q11.2 gevonden bij patiënten met het velocardio-faciaal syndroom (VCFS) dat gekenmerkt wordt door gehemelteafwijkingen, aangeboren hartafwijkingen^{1,2,3}, faciale dysmorfie en leerproblemen. De verschijnselen van VCFS, ook wel Shprintzen-syndroom (1978) genoemd, werden in feite al in 1955 door Sedláčková beschreven.

Er zijn ook deleties van 22q11.2 vastgesteld bij patiënten met geïsoleerde hartafwijkingen, bij palatoschisis⁶, bij het conotruncal anomaly face syndroom⁴ (gekenmerkt door conotruncale

hartafwijkingen, een afwijkend gelaat en een ontwikkelingsachterstand), bij de CHARGE-associatie, bij het Opitz G/BBB syndroom⁵, bij het asymmetric crying face syndroom, het Cayler cardiofaciaal syndroom⁷ en bij psychiatrische stoornissen^{8,9}.

De laatste jaren is het klinisch beeld verder uitgebreid; het blijkt uiterst variabel te zijn^{1,4}. De inter- en intrafamiliaire variabiliteit is groot. Ook patiënten met geringe klinische kenmerken en zonder karakteristieke gelaatskenmerken kunnen een deletie hebben.

De grootte en exacte lokalisatie van de deleties binnen de 22q11 regio is niet bij iedere patiënt hetzelfde. Inmiddels zijn er aanwijzingen dat de verschillende types deleties samenhangen met de aanwezigheid van 6 gedupliceerde nucleotide sequenties in de 22q11 regio die voor 97-98 procent identiek aan elkaar zijn. Deze low copy repeats (LCR's) kunnen door hun onderlinge gelijkenis oneigenlijke herschikkingen tijdens de meiose I bewerkstelligen waarbij de deletie kan ontstaan¹⁰. Vier van deze LCR's zijn waarschijnlijk betrokken bij het ontstaan van de meest voorkomende varianten van de deletie, de twee resterende spelen een rol bij het ontstaan van de zeldzamere varianten.

De deletie op chromosoom 22 is bij patiënten met VCFS 1,5-3 Mb groot. Binnen de deletie liggen tientallen genen, die een rol spelen bij de aanleg van de ribben, het aangezicht, de skeletspieren, de ledematen en bij de mi-

gratie van cellen uit de neurale lijst. De exacte rol van deze genen is slechts voor een deel opgehelderd.

Er blijkt geen correlatie tussen het fenotype en de grootte van de deletie^{11,12}.

Het 22q11.2 deletiesyndroom vereist, door het feit dat bijna alle orgaansystemen aangedaan kunnen zijn, een multidisciplinaire aanpak waarbij de kinderarts een coördinerende rol vervult. Is de diagnose eenmaal gesteld, dan kunnen eventueel optredende geassocieerde afwijkingen en problemen met de ontwikkeling vroegtijdig worden

gediagnosticeerd en - zo mogelijk - behandeld.

Het is van belang dat er een vast aanspreekpunt is voor ouders: één persoon bij wie zij terecht kunnen met hun vragen. Bijna altijd zal dat de kinderarts zijn, die een coördinerende functie heeft.

Daarnaast kan het delen van ervaringen met andere ouders steun bieden. Het contact met gelijkgestemden biedt naast informatie vooral opluchting door herkenning van situaties en gevoelens. Deze contacten kunnen worden gelegd via het 'Oudernetwerk VCFS'.

Hoe is te verklaren dat deze deletie een effect kan hebben op de ontwikkeling van zo verschillende orgaan-systemen als het gelaat, het hart en de bijschildklieren?

Het antwoord op deze vraag komt uit experimenten met proefdieren, waarbij men schade toebracht aan de cellen uit het craniale deel van de neurale lijst¹³. De cellen uit de neurale lijst ontstaan uit het neuro-ectoderm en bevinden zich aan de dorsale zijde van het embryo. Deze cellen migreren en leiden onder meer tot de vorming van ganglia van het autonome zenuwstelsel en de melanocyten. Cellen in het craniale deel van de neurale lijst dragen in belangrijke mate bij aan de vorming van bindweefsel en spieren van het gelaat als ook van het bindweefsel en de spieren ter hoogte van de kieuwbogen en kieuwzakjes. Cellen uit de neurale lijst zijn belangrijk voor de ontwikkeling van de thymus en bijschildklieren die ontstaan uit het 3e en 4e kieuwzakje. En deze cellen migreren eveneens naar de aortaboog (die

ontstaat uit de linker 4e kieuwboog) en de conotruncale zwellingen in het hart.

De neurologische, cognitieve en psychiatrische stoornissen die bij het 22q11.2 deletiesyndroom voorkomen, zijn mogelijk ook te wijten aan de deletie van verschillende genen die een rol spelen in de migratie van de neuronen tijdens de ontwikkeling van het centrale zenuwstelsel en van genen die coderen voor eiwitten die betrokken zijn bij de neurotransmissie.

De hartafwijkingen die worden aangetroffen zijn vrij specifiek en zijn te wijten aan de abnormale ontwikkeling van de betreffende structuren.

Op basis van deze embryologische gegevens kan men concluderen dat de afwijkingen beschreven bij het 22q11.2 deletiesyndroom, voor een groot deel berusten op een defect van de neurale lijst.

De deletie wijst erop dat dit defect geheel of gedeeltelijk genetisch is bepaald.

De deletie die wordt gevonden bij het 22q11.2 deletiesyndroom ligt op chromosoom 22, maar is meestal te klein om met een chromosoombandering gezien te kunnen worden. De klassieke manier om de deletie toch zichtbaar te maken is met FISH-onderzoek (fluorescentie in situ hybridisatie).

Hierbij wordt een fluorescerend gelabeld DNA-fragment (de probe) aangebracht op een chromosoompreparaat. De probe bevat DNA gelijk aan het gedeelte van 22q11.2 dat afwezig is. Deze probe zal hierdoor hechten aan de complementaire positie op chromosoom 22q11.2. Met behulp van een fluorescentiemicroscop kan het fluorescerend label worden gezien. Bij een niet-aangedane persoon worden beide chromosomen 22 gemerkt. Bij een patiënt met een deletie is er slechts op één chromosoom 22 een signaal te zien. Deze techniek is eenvoudig toe te passen. Net als bij karyotypering worden gestimuleerde lymfocyten uit perifere bloed gebruikt, maar alle cellen waarvan men een chromosoompreparaat kan maken komen in aanmerking (trophoblastcellen, amnioncellen, huidfibroblasten, beenmergcellen).

Een alternatieve manier om de 22q11.2 deletie vast te stellen is middels MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification). Hiervoor is genoom-DNA nodig, dat verkregen wordt uit perifere bloed. Met MLPA kan

van het 22q11.2 deletie-gebied bepaald worden of het in een of twee kopieën in het genoom aanwezig is. Ten opzichte van FISH heeft MLPA enkele voordelen.

- De omvang van de deletie is nauwkeuriger vast te stellen (nog onduidelijk is of de omvang van de deletie samenhangt met de aard en ernst van de klinische verschijnselen. Nauwkeuriger afbakening van de deletie kan helpen om hierin meer inzicht te krijgen)
- Behalve deleties kunnen ook duplicaties gedetecteerd worden (patiënten met een duplicatie van het 22q11.2 deletie-gebied zijn sinds 2003 bekend. Onduidelijk is nog of de klinische verschijnselen lijken op die van patiënten met de corresponderende deletie).
- Samen met het 22q11.2 deletie-gebied wordt van een aantal andere genoomregio's het aantal kopieën in het genoom bepaald (dit zijn genoomregio's die, weliswaar minder frequent, ook als deletie kunnen voorkomen bij patiënten met een 22q11.2 deletie-achtig klinisch beeld)
- MLPA is goedkoper dan FISH

Vanwege deze voordelen is FISH in 2007 vervangen door MLPA als standaardtechniek voor diagnostiek van 22q11.2 deleties. FISH wordt wel nog gebruikt om een middels MLPA vastgestelde deletie te bevestigen, en voor dragerschapsonderzoek bij ouders van een kind met een 22q11.2 deletie.

Indicatie FISH en MLPA

- Elk kind met een congenitale conotruncale hartafwijking, zoals tetralogie van Fallot, interrupted aortic arch, truncus arteriosus of ventrikelseptumdefect, zeker als er ook sprake is van dysmorfe kenmerken.
 - Elk kind met een palatoschisis en/of velofaryngeale insufficiëntie zeker als er ook sprake is van dysmorfe kenmerken en/of leerproblemen.
 - Elke zuigeling die voeding door de neus teruggeeft, hypotoon is en een groei- en/of ontwikkelingsachterstand heeft.
 - Elk kind met een onverklaarde hypocalciëmie in combinatie met dysmorfe kenmerken.
 - Elk kind met aangeboren afwijkingen, dysmorphieën en/of retardatie met een stoornis in de T-lymfocyt productie en/of functie.
 - Elk kind met aangeboren afwijkingen, dysmorphieën en/of retardatie uit een familie waarin verschijnselen van het 22q11.2 deletiesyndroom in opeenvolgende generaties voorkomen volgens een autosomaal dominant overervingspatroon.
 - Elk kind met psychiatrische symptomen in combinatie met dysmorfe kenmerken, hypocalciëmie of andere somatische kenmerken van het syndroom.
- *In deze opsomming kan voor 'kind' ook 'volwassene' worden gelezen*

In dit hoofdstuk vindt u de belangrijkste klinische kenmerken met daarbij aanbevolen onderzoek.

Prenataal

Polyhydramnion (te veel vruchtwater) in de zwangerschap komt voor bij 16 procent van de onderzochte patiënten¹⁴. De meest waarschijnlijke verklaring hiervoor vormen slikproblemen die ook postnataal vaak worden beschreven. De ernst en het moment van ontstaan van een polyhydramnion zijn variabel.

Cardiovasculair

Afwijkingen van hart en vaten worden bij 75-85 procent van de patiënten beschreven^{1,2,3,12}. Meestal gaat het om afwijkingen in het uitstroomgebied van het hart en van de grote vaten (conotruncale afwijkingen). Dit zijn structuren die embryologisch afkomstig zijn van de 3e en 4e kieuwboog. Voor iedere patiënt met het 22q11.2 deletiesyndroom geldt dat uitgebreide cardiologische evaluatie gewenst is; röntgendiagnostiek, electrocardiografie en echocardiografie.

Cardiologische evaluatie is noodzakelijk bij patiënten bij wie de diagnose 22q11.2 deletiesyndroom is gesteld, ook als er geen duidelijke verdenking (souffle) is bij lichamelijk onderzoek.

Gehemelte, taal en spraak

Het spectrum van afwijkingen aan het gehemelte is breed: een open gehemeltespleet, een submuceuze spleet (waarbij de spleet overdekt is met een intacte mucosa), een bifide uvula of alleen een velofaryngeale insufficiëntie.

Bij zuigelingen kunnen deze afwijkingen zich presenteren met voedingsmoeilijkheden zoals nasale regurgitatie van de voeding of lange duur van de voedingen.

Dysfunctie van de velofaryngeale spieren kan leiden tot dysfunctie van de buis van Eustachius. Hierdoor ontstaan middenoorproblemen, zoals recidiverende acute otitis media (AOM) en chronische otitis media met effusie (OME). De daarmee gepaard gaande slechthorendheid kan een negatieve invloed hebben op de spraak-taalontwikkeling.

Ook de gehemelteafwijkingen zelf kunnen leiden tot spraakstoornissen en een vertraagde taalontwikkeling.

Bijna alle kinderen hebben op jonge leeftijd een ernstige achterstand in de ontwikkeling van de taal en de spraak. Deze achterstand is dikwijls ernstiger dan op grond van het mentale niveau en de eventuele velofaryngeale insufficiëntie (VPI) verwacht kan worden. Het niveau van het taalbegrip komt meestal overeen met dat van de mentale ontwikkeling, terwijl het niveau van taalexpressie beduidend lager is. Daarnaast is er vaak sprake van hypernasaliteit ook bij afwezigheid van een gehemeltespleet.

Hypernasale spraak is een zwaarwegende aanwijzing voor de diagnose 22q11.2 deletiesyndroom.

Voor de diagnostiek van gehemelteafwijkingen is onderzoek door een KNO-arts/foniater nodig.

Een open gehemelte dient op jonge leeftijd chirurgisch gesloten te worden. De behandeling van velofaryngeale insufficiëntie (VPI) is moeilijk. Vroegtijdige logopedische behandeling is een noodzaak, ook al geeft deze vaak weinig verbetering van de spraak. Het aanleren van ondersteunende gebaren bij kind en ouders kan aan frustraties in de communicatie tegemoet komen. Door operatieve behandeling (faryngoplastiek) van de VPI op jonge leeftijd worden de voorwaarden voor logopedische therapie verbeterd. De kinderen kunnen met logopedie en oefening leren gebruikmaken van de verbeterde anatomische structuren voor de spraak. Het is wenselijk de logopedische behandeling gedurende de gehele basisonderwijsperiode voort te zetten.

Een adenotomie is in principe gecontraïndiceerd. Soms echter kan bij een farynxplastiek vanwege een velo-faryngeale insufficiëntie (VPI) tevens een adenotomie worden gedaan.¹⁵

Voor een goede spraak- en taalontwikkeling is een intacte werking van de velofaryngeale sfincter nodig. Een KNO-arts kan met gericht onderzoek eventuele insufficiënties van deze sfincter opsporen. Bij kinderen met een hypernasale spraak en/of nasale regurgitatie van de voeding en/of achterstand in de spraak-taalontwikkeling is evaluatie van de functie van de velofaryngeale sfincter op zijn plaats. Ten aanzien van adenotomie is terughoudendheid geboden.

Vanwege het mogelijk ectopisch verloop van de carotiden en/of aa. vertebrales, is pre-operatief onderzoek van de halsvaten geïndiceerd als operatieve ingrepen in het hoofd-halsgebied worden overwogen.

Gehoor

De prevalentie van otitis media en daarmee gepaard gaande gehoorverliezen is hoog.

Bij 33-88 procent kan geleidings slechthorendheid worden geconstateerd en 22-47 procent heeft chronische middenoorproblematiek (AOM, OME). Langdurige geleidingsverliezen kunnen leiden tot een achterstand in de spraak-taal ontwikkeling. Vroege interventie (trommelvliesbuisjes) wordt daarom aangeraden. Ook de prevalentie van perceptieve gehoorverliezen is relatief hoog: 4 procent¹⁷. De behandeling van binnenoor slechthorendheid bestaat uit het aanpassen van een hoortoestel.

Het is daarom noodzakelijk kinderen na het stellen van de diagnose te verwijzen naar de KNO-arts. Met behulp van objectief gehooronderzoek (BERA of OAE) kan reeds vanaf de eerste levensdagen duidelijkheid omtrent het functioneren van het binnenoor verkregen worden. Vanaf de leeftijd van 6-9 maanden kan vrije-veld audiometrie uitgevoerd worden en vanaf de leeftijd van 2-3 jaar toonaudiometrie. Het is essentieel om het gehooronderzoek na het plaatsen van trommelvliesbuisjes te herhalen om perceptieve gehoorverliezen uit te sluiten.

Geleidings gehoorverlies als gevolg van middenoorproblemen (AOM of OME) wordt bij vele kinderen met het 22q11.2 deletiesyndroom gevonden. Ook perceptief (binnenoor-) gehoorverlies komt relatief vaak

voor. Het is daarom zinvol zo spoedig mogelijk na het stellen van de diagnose te verwijzen naar een KNO-arts voor onderzoek en eventuele behandeling.

Cognitie

Het merendeel van de kinderen met het 22q11DS syndroom (22q11DS) functioneert op moeilijk lerend niveau (totaal IQ ongeveer 70), maar IQ-scores kunnen variëren van matig verstandelijk beperkt tot gemiddeld. In de literatuur wordt veelvuldig gerapporteerd dat de verbale vaardigheden binnen het intelligentieprofiel significant beter ontwikkeld zijn dan de performale vaardigheden^{18,19}. Maar deze discrepantie wordt niet altijd gevonden^{20,21}, hetgeen aansluit bij onze eigen klinische ervaringen. Kinderen met 22q11.2DS lijken vooral moeite te hebben met complexere taken waarbij een beroep wordt gedaan op hun abstractievermogen.

Wat betreft hun ontwikkeling valt een achterstand op in taal en spraak bij kinderen met 22q11.2DS²². Zowel expressieve als receptieve taalproblemen worden gevonden. Vooral de expressieve taal lijkt aanzienlijk te verbeteren vanaf de leeftijd van 4 jaar, na logopedie en eventuele operatie(s) ten behoeve van de spraak. Ook de grove en fijne motoriek ontwikkelen zich traag en milde hypotonie wordt gezien²³. Recent werden problemen in de psychomotoriek beschreven, zoals oog-handcoördinatie, die van belang kunnen zijn bij schoolse prestaties²⁴. Naast problemen in de ontwikkeling kan er een aantal specifieke cognitieve problemen spelen die kinderen met 22q11.2DS kunnen hinderen in hun schoolprestaties. Zo hebben kinderen met 22q11DS vaak problemen met het langer volhouden van de aandacht, alsmede het verdelen van de aandacht. Het kortdurend richten van de aandacht lijkt intact²⁵. Zowel visuele als auditieve aandachtsproblemen

worden gerapporteerd. Kinderen met 22q11.2DS blijken ook moeite te hebben met het plannen en organiseren van activiteiten en het oplossen van problemen²⁶. Wat betreft het geheugen valt een duidelijk visueel-spatieel geheugentekort op, in vergelijking tot een normaal verbaal geheugen²⁷. Kinderen met 22q11.2DS hebben vaak moeite met het verkrijgen van een goed visueel overzicht en visuele informatie (afbeeldingen/geschreven tekst) dient, indien mogelijk, mondeling te worden toegelicht. Bij voorkeur wordt informatie mondeling aangeboden.

Het lagere niveau van intellectueel functioneren, de tragere ontwikkeling van taal en motoriek en de specifieke problemen met aandacht, geheugen, plannen en organiseren kunnen kinderen met 22q11.2DS hinderen in hun schoolprestaties, waardoor zij vaak aangewezen zijn op extra hulp en/of speciaal onderwijs.

Psychiatrische stoornissen

Verschillende psychiatrische symptomen worden bij herhaling gerapporteerd: met name wordt bij ongeveer 30%^{28,29} van de patiënten met 22q11.2DS psychose genoemd. Er zijn aanwijzingen dat psychotische symptomen zoals hallucinaties (bijv. het horen van stemmen) of wanen (bijv. de overtuiging dat men afgeluisterd of achtervolgd wordt) al voor kunnen komen op jonge leeftijd^{30,31}. Echter, het is nog onbekend of het aanwezig zijn van psychotische symptomen op jonge leeftijd voorspellend is voor het ontstaan van schizofrenie op volwassen leeftijd. Vooralsnog is het aan te bevelen de kinderen met psychotische symptomen door een kinderpsychiater te laten controleren. Deze kan dan in overleg met de ouders besluiten al dan niet over te gaan tot medicamenteuze behandeling van de klachten. De afwe-

ging die in deze situatie gemaakt moet worden betreft het te verwachten gunstige effect van het antipsychoticum (afname van psychotische symptomen en angst), terwijl ook rekening gehouden moet worden met het optreden van vervelende bijwerkingen zoals gewichtstoename en bewegingsstoornissen. Het is nog onbekend of het vroegtijdig behandelen van psychotische symptomen de kans op de ontwikkeling tot schizofrenie vermindert. Tenslotte dient, in geval besloten wordt tot het gebruik van antipsychotische medicatie, rekening te worden gehouden met het feit dat antipsychotica de prikkeldeempel voor epileptische aanvallen kunnen verlagen. Hypocalciëmie komt relatief vaak voor bij patiënten met 22q11.2DS en vergroot óók het risico op epileptische aanvallen. Daarom is het van belang om voorafgaand aan de start met een behandeling met antipsychotica zich ervan te vergewissen dat het calciumgehalte normaal was bij een recente controle, of zo nodig dit opnieuw te bepalen.

Naast psychose worden depressie of dysthyme stoornis (tot 40%)²⁸, aandachtstekortstoornis (ADHD van het inattentieve type; d.w.z. hyperactiviteit staat niet op de voorgrond)(tot 45%)³², Obsessief-Compulsieve Stoornis (30%)³³ en Autisme Spectrum Stoornis (ASS) (30 - 50%)^{32,34} bij mensen met 22q11.2DS gerapporteerd. Hoewel geruime tijd geleden in een artikel aanwijzingen werden gerapporteerd voor een verhoogd voorkomen van bipolaire stoornissen, blijkt dit uit de recente literatuur niet³⁵.

Gezien de diversiteit van gerapporteerde psychiatrische stoornissen is het mogelijk dat de symptomen bij kinderen met 22q11.2DS niet goed onder zijn te brengen in de bestaande psychiatrische classificatie (DSM-IV). Wellicht dat uit toekomstig onderzoek zal blijken dat een bepaalde combinatie van symptomen karakteristiek genoemd kan worden voor personen

met het 22q11.2DS, zodat gesproken kan worden van een psychiatrisch fenotype vergelijkbaar met het "behavioral phenotype" zoals eerder gepubliceerd³⁶. Het probleem op dit moment is echter dat een dergelijke beschrijving van symptomen niet erkend wordt door verschillende verzekerings- en hulpverlenende instanties en indicatie commissies. Het heeft dus vooralsnog de voorkeur om bij kinderen met het 22q11.2DS in voorkomende gevallen een officiële diagnose te gebruiken, namelijk die volgens de internationale DSM-IV classificatie.

Gezien de hoge prevalentie van psychiatrische stoornissen is een vroegtijdige verwijzing naar een (kinder-)psychiater geïndiceerd.

Het frequent voorkomen van een Autisme Spectrum Stoornis (ASS), bij 22q11.2DS is bevestigd in 3 onafhankelijke studies^{32,34,37}. Vaak wordt de vraag gesteld of er wel gesproken kan worden van ASS, o.a. omdat veel kinderen met 22q11.2DS weliswaar sociale problemen ondervinden, maar zeker niet afwerend in het contact staan. Dit is echter niet noodzakelijkerwijs een argument dat pleit tegen ASS; veel kinderen met 22q11.2DS zoeken inderdaad graag contact met anderen, maar doen dit op een enigszins vreemde of inadequate wijze. Dit type van autistisch gedrag wordt "active but odd" genoemd. De sociale tekortkomingen zouden ook gezien kunnen worden als prodromen voor schizofrenie; tot op heden is er echter geen onderzoek bekend waarin deze hypothese onderzocht is. Vanuit een praktisch oogpunt is het volgens ons beter om dan de diagnose ASS te stellen. Uiteraard is het vervolgens van belang om op grond van de klinische bevindingen en het neurocognitieve profiel van het kind, én in nauw overleg met ouders en eventueel school, de juiste zorg te

geven en noodzakelijke aanpassingen te doen. Het verdient overigens aanbeveling om bij het vermoeden op autisme gevalideerde diagnostische methodes voor ASS te gebruiken zoals het "Autism Diagnostic Interview-Revised" (ADI-R)³⁸.

De oorzaak van de cognitieve en psychiatrische stoornissen is nog niet opgehelderd. In de 22q11.2 regio liggen verschillende genen die betrokken zijn bij de ontwikkeling van de hersenen, bijvoorbeeld bij de regulatie van de aanleg van de neuronale circuits; er zijn ook genen die een rol spelen in de neurotransmissie³⁹. Er zijn aanwijzingen dat bijv. het gen dat codeert voor catechol-o-methyl-transferase (COMT), een invloed heeft op specifieke cognitieve prestaties^{40,41}. Desalniettemin is een directe associatie tussen COMT en schizofrenie bij mensen met 22q11.2DS niet aangetoond⁴². Er zijn aanwijzingen dat een interactie tussen het gen proline-dehydrogenase (PRODH) en COMT van invloed is op cognitieve en gedragsmatige afwijkingen van mensen met 22q11.2DS⁴³. Het is mogelijk dat mensen met 22q11.2DS moeite hebben met het afbreken van dopamine door een verminderde functie van COMT. Dit zou een verklaring kunnen zijn voor de verhoogde kwetsbaarheid voor bepaalde psychiatrische en cognitieve problemen⁴³.

Immunologie

Bij driekwart van de patiënten is sprake van afweerstoornissen, waarbij het meestal gaat om een verminderd aantal T-lymfocyten^{3,45}. Primair bestaat er thymushypoplasie met als gevolg een verlaagde T-lymfocyt productie. Hierdoor ontstaat secundair een vermindering van het aantal en de functie van de rijpe T-lymfocyten en daardoor een cellulaire afweerstoornis. Dit zal bij de meeste patiënten niet leiden tot levensbedreigende problemen (zoals bekend bij het DiGeorge syndroom), hoogstens tot frequentere infecties tijdens de kinderleeftijd. Voor

het verdere beleid is het van belang dat bij ieder kind een oriënterend immunologisch onderzoek wordt uitgevoerd. Hierbij worden mogelijke deficiënties op tijd opgespoord en kunnen maatregelen genomen worden ter voorkoming van ernstige infecties.

Voor screening van de immuunstatus verdient het aanbeveling het absolute aantal T-lymfocyten en de concentratie immunoglobulinen in het serum te bepalen en een fytohemagglutinine stimulatietest te doen. Als minder frequent voorkomende immunologische afwijkingen worden genoemd: een verminderde functie van T-lymfocyten, een verhoogd risico op het krijgen van auto-immuunziekten (bijvoorbeeld op de ziekte van Graves) en een verlaagde humorale immunrespons bij de fytohemagglutinine stimulatietest. Patiënten met een deficiëntie van T-lymfocyten kunnen een graft-versus-host reactie ontwikkelen na een transfusie, bijvoorbeeld tijdens een operatieve correctie van de cardiale afwijking. Transfusie met bestraald lymfocytenvrij bloed is noodzakelijk totdat de immunologische status is vastgesteld.

Het relatief frequent voorkomen van afweerstoornissen is een indicatie om bij iedere neonat met een delentie 22q11.2 een immunologische screening te doen. Indien transfusies nodig zijn, is het raadzaam om bestraald, lymfocytenvrij bloed te geven totdat duidelijkheid bestaat over de immuunstatus.

Endocrinologie

Hypocalciëmie is het gevolg van een parathormoondeficiëntie, veroorzaakt door een hypoplasie of aplasie van de bijnierschlieren. De incidentie van hypocalciëmie varieert in verschillende studies van 10-60 procent^{2,4,8,46}. Deze variatie geeft al aan dat het vaststellen van hypocalciëmie bij het

22q11.2 deletiesyndroom moeilijk is. Een verklaring hiervoor is dat het tijdstip van optreden en de symptomatologie van de hypocalciëmie zeer variabel kunnen zijn. De hypocalciëmie kan passagère zijn en alleen in de neonatale fase bestaan, soms met convulsies.

De hypocalciëmie kan ook lang latent aanwezig zijn en toevallig worden gevonden bij routineonderzoek, of symptomatisch worden in luxerende omstandigheden, zoals stress of zwangerschap.

Symptomatische hypocalciëmie moet worden behandeld met suppletie van calcium en/of vitamine D-preparaten, afhankelijk van de ernst van de hypocalciëmie.

Als continue suppletie noodzakelijk is verdient het aanbeveling elke drie maanden de serum- en urineconcentraties van calcium te controleren. In die situatie wordt tevens aanbevolen om elke 2-3 jaar echografisch onderzoek van de nieren te verrichten^{8,46}.

Sporadisch wordt bij patiënten een hypothyreoïdie gevonden⁴.

Gezien de verschillende manifestaties van hypocalciëmie bij patiënten met het 22q11.2 deletiesyndroom is het van belang de serumconcentratie van calcium periodiek te controleren. Men kan daarbij denken aan jaarlijkse controle en aan een hogere frequentie van controles tijdens zwangerschap (van een patiënt zelf) en stress (peri-operatief).

Dysmorphie

De uiterlijke kenmerken zijn niet altijd uitgesproken. Toch zijn er enkele karakteristieken te onderkennen: een kleine lichaamslengte, een milde relatieve microcefalie⁸, nauwe oogspalten, oorafwijkingen zoals laag ingeplante, kleine, oren, afstaande oren met vastzittende oorlellen of een abnormale vorm van de oorschelp, een lang ge-

zicht met vlakke wangen, een kleine, terugwijkende kin (retrognathie, micrognathie) met een kleine mond en smalle, taps toelopende vingers. Bij het 22q11.2 deletiesyndroom wordt een karakteristieke neusvorm beschreven: lang, met een prominente neusbrug en een brede, vierkante neuspunt ('bulbous'). Deze faciale dysmorphie wordt bij het ouder worden duidelijker. Het gaat overigens om subtiele kenmerken die alleen opvallen als men weet waar men op moet letten.

Neurologie

Neurologische afwijkingen zijn bij circa 8 procent van de patiënten beschreven⁴.

Het gaat hierbij in de meeste gevallen om epileptische aanvallen, al dan niet secundair aan klinisch manifeste hypocalciëmie en structurele afwijkingen van de hersenen, zoals een kleine vermis van het cerebellum, cysten bij de voorhoorns van de laterale ventrikels en diffuse afwijkingen van de witte stof. 70-80 Procent van de patiënten is in de neonatale periode in meer of mindere mate hypotoon. Dit verschijnsel kan ook nog op de kinderieftijd aanwezig zijn.

In geval van neurologische verschijnselen zoals epilepsie, ataxie, hypotonie etc. wordt aanbevolen om MRI-onderzoek van de hersenen te doen om eventuele structurele afwijkingen op te sporen.

Urogenitaal

Urogenitale afwijkingen komen bij meer dan 10 procent van de patiënten voor^{4,47}. Bij 8 procent worden niet-ingedaalde testes beschreven en bij 2-10 procent hypospadie^{2,4,48}. Nieragenesie, vesicoureterale reflux, hydronefrose en ectopische nieren worden ook genoemd⁴⁸. Daarom wordt geadviseerd om na het stellen van de diagnose een echo van de nieren te maken.

Mogelijke gevolgen van urogenitale afwijkingen die directe behandeling behoeven, rechtvaardigen het maken van een echo van de nieren bij alle patiënten met een deletie 22q11.2

Ogen

Oogafwijkingen komen voor bij circa 7 procent van de patiënten⁴. Embryotoxon posterior en gekronkelde retinavaten (tortuositas retinae) worden daarbij het meest beschreven. Gekronkelde vaten in de retina worden ook bij andere aangeboren en verworven aandoeningen beschreven. Sommige studies vermelden dat gekronkelde arteriën in de retina bij 16 procent van de gezonde populatie voorkomen, ongeveer twee keer zo vaak als gekronkelde venen. Anderen schatten de incidentie op 6 procent voor afwijkend verlopende arteriën en venen samen⁴⁹.

De differentiaaldiagnose van gekronkelde retinavaten is overigens uitgebreid: anemie, hyperviscositeit, prematuren-retinopathie, hypoxemie gerelateerd aan een cyanotische hartafwijking of aan een respiratoire insufficiëntie, hyperopie, microftalmie, en het foetaal alcohol syndroom⁴⁹. Andere, minder vaak voorkomende, oogheelkundige afwijkingen die worden beschreven zijn: hypermetropie,

myopie, astigmatisme, colobomata, cataract en Lisch noduli^{4,49}. Uitgebreide oogheelkundige screening is gewenst, ook omdat embryotoxon posterior aanleiding kan geven tot het ontstaan van glaucoom op jonge leeftijd.

Oogheelkundig onderzoek wordt aanbevolen bij alle patiënten met het 22q11.2 deletiesyndroom. Speciale aandacht verdient onderzoek naar embryotoxon posterior omdat glaucoom op jonge leeftijd hierbij als complicatie kan optreden.

Skelet

Skeletafwijkingen zijn bij 17-37 procent van de patiënten gevonden^{2,4,50}. Met name scoliose en hyperlaxiteit zijn problemen die genoemd worden. Wervel-anomalieën zoals vlinderwervels of niet geheel gesloten wervelbogen en ribafwijkingen worden beschreven. Voor deze afwijkingen geldt dat de orthopedisch chirurg geraadpleegd moet worden aangaande het verdere beleid.

Overige afwijkingen

Andere verschijnselen die bij patiënten met een deletie 22q11.2 worden beschreven zijn o.a. gastro-intestinale symptomen als obstipatie⁵¹, anus-atresie⁴ en ziekte van Hirschsprung⁵¹. Voorts hernia inguinalis^{2,48}, hernia umbilicalis⁴⁸, hernia diafragmatica en craniosynostose^{11,48}.

Een patiënt of zijn familieleden die een erfelijkheidsadvies wensen, kan men verwijzen naar een afdeling klinische genetica van een universitair medisch centrum.

Het 22q11.2 deletiesyndroom is een autosomaal dominante aandoening. Nakomelingen van een patiënt met de deletie hebben 50 procent kans om de deletie te krijgen. Net als bij andere autosomaal dominante aandoeningen moet rekening worden gehouden met een variabele expressie en met het optreden van nieuwe mutaties. Tot op heden blijkt dat het bij ongeveer 90 procent van de onderzochte patiënten om een de novo deletie gaat. Het voorkomen van familiale deleties varieert van 10-28 procent in verschillende studies^{4,8}. Voor Nederland zijn geen precieze getallen bekend. Op basis van deze gegevens kunnen de volgende aanbevelingen worden gedaan:

Onderzoek van de familie

- Bij elke patiënt met een bewezen deletie 22q11.2 dient bij de ouders eveneens FISH-onderzoek naar deze deletie gedaan te worden. Lichamelijk onderzoek en anamnese kunnen een verdenking op een deletie geven, maar kunnen de deletie niet uitsluiten of bevestigen.
- Wordt bij geen van de ouders een deletie gevonden, dan is er sprake van een 'de novo' deletie en ligt het herhalingsrisico voor een volgende zwangerschap laag. Dit risico is echter niet nul aangezien er sprake kan

zijn van kiemcel-mozaïcisme bij een van de ouders.

- Heeft een van de ouders de deletie, dan is er voor een volgende zwangerschap een herhalingsrisico van 50 procent op het doorgeven van de deletie. Ook is dan verder familieonderzoek aangewezen, waarvoor kan worden verwezen naar een afdeling klinische genetica.

De ernst van de verschijnselen kan intra-familiair sterk wisselen.

Prenatale diagnostiek

Eventueel prenataal onderzoek is mogelijk met FISH-onderzoek op cellen, verkregen via chorionbiopsie. Het grote probleem bij het overwegen van prenatale diagnostiek is de variabele expressie en de onmogelijkheid om het klinisch beeld te voorspellen. Over het uiteindelijke mentale en fysieke niveau van het kind kan geen voorspelling worden gedaan. Daardoor wordt prenatale diagnostiek in de praktijk weinig toegepast. Aanvullend kan men echografisch onderzoek laten verrichten om eventuele hartafwijkingen vroegtijdig op te sporen.

Na het vinden van een deletie 22q11.2 bij een kind, is onderzoek hiernaar bij de ouders geïndiceerd. Zo kan worden onderzocht of er sprake is van een familiale of van een 'de novo' afwijking, hetgeen van belang is voor de hoogte van het herhalingsrisico voor de ouders en overige familieleden.

Cardiologische evaluatie

Cardiologische evaluatie is noodzakelijk bij patiënten bij wie de diagnose 22q11.2 deletiesyndroom is gesteld, ook als er geen duidelijke verdenking (souffle) is bij lichamelijk onderzoek.

Velofaryngeale sfincter

Voor een goede spraak- en taalontwikkeling is een intacte werking van de velofaryngeale sfincter nodig. Een KNO-arts kan met gericht onderzoek eventuele insufficiënties van deze sfincter opsporen. Bij kinderen met een hypernasale spraak en/of nasale regurgitatie van de voeding en/of achterstand in de spraak-taalontwikkeling is evaluatie van de functie van de velofaryngeale sfincter op zijn plaats.

Adenotomie

Ten aanzien van adenotomie is terughoudendheid geboden. Soms maakt de ingreep juist deel uit van het chirurgisch behandelplan voor velofaryngeale insufficiëntie (VPI).

Pre-operatief onderzoek halsvaten

Vanwege het mogelijk ectopisch verloop van de carotiden en/of aa. vertebrales is pre-operatief onderzoek van de halsvaten geïndiceerd als operatieve ingrepen in het hoofd-halsgebied worden overwogen.

Gehoorverliezen

Geleidings gehoorverlies als gevolg van middenoorproblemen (AOM of OME) wordt bij vele kinderen met het 22q11.2 deletiesyndroom gevonden. Ook perceptief (binnenoor-) gehoorverlies komt relatief vaak voor. Het is daarom zinvol zo spoedig mogelijk na het stellen van de diagnose te verwijzen naar een KNO-arts voor onderzoek en eventuele behandeling.

Immunologische screening

Het relatief frequent voorkomen van afweerstoornissen is een indicatie om bij iedere neonaat met een deletie 22q11.2 een immunologische screening te doen. Indien transfusies nodig zijn, is het raadzaam om bestraald, lymfocytenvrij bloed te geven totdat duidelijkheid bestaat over de immuunstatus.

Extra begeleiding op school

Extra begeleiding is gewenst om het niveau van de klas bij te kunnen houden. Aandacht moet worden besteed aan het leren problemen oplossen, aan rekenen en aan begrijpend lezen.

Psychiatrische stoornissen

Gezien de hoge prevalentie van psychiatrische stoornissen is een vroegtijdige verwijzing naar een (kinder-)psychiater geïndiceerd.

Serumconcentratie van calcium

Gezien de verschillende manifestaties van hypocalciëmie bij patiënten met het 22q11.2 deletiesyndroom is het van belang de serumconcentratie van calcium periodiek te controleren. Men kan daarbij denken aan jaarlijkse controle en aan een hogere frequentie van controles tijdens zwangerschap en stress.

MRI-onderzoek

In geval van neurologische verschijnselen zoals epilepsie, ataxie, hypotonie etc. wordt aanbevolen om MRI-onderzoek van de hersenen te doen om eventuele structurele afwijkingen op te sporen.

Urogenitale afwijkingen

Mogelijke gevolgen van urogenitale afwijkingen die directe behandeling behoeven, rechtvaardigen het maken van een echo van de nieren bij alle patiënten met een deletie 22q11.2

Oogheelkundig onderzoek

Oogheelkundig onderzoek wordt aanbevolen bij alle patiënten met het 22q11.2 deletiesyndroom. Speciale aandacht verdient onderzoek naar embryotoxon posterior omdat glaucoom op jonge leeftijd hierbij als complicatie kan optreden.

Onderzoek bij de ouders

Na het vinden van een deletie 22q11.2 bij een kind, is onderzoek hiernaar bij de ouders geïndiceerd. Zo kan worden onderzocht of er sprake is van een familiale of van een 'de novo' afwijking, hetgeen van belang is voor de hoogte van het herhalingsrisico voor de ouders en overige familieleden.

Schema

7

Verschijsel	Specificatie	Debuut	Prevalentie	Beleid
Prenatale afwijkingen	• Polyhydramnion	prenataal	16% ¹⁴	
Congenitale cardiovasculaire afwijkingen	• conotruncale afwijkingen • obstructie in linker outflowtract • klepafwijkingen • vaatafwijkingen	neonataal	75-85% ²⁻⁴ 25% aberrant verloop caotiden ^{2,8}	• consult kindercardioloog • echo cor, ecg • X-thorax • bij farynxplastiek: pre-operatief (MRA) onderzoek halsvaten
Palatum-afwijkingen / velofaryngeale insufficiëntie	• schisis van het palatum durum / molle • vertraagde spraak-/taalontwikkeling • hypernasale spraak • nasale regurgitatie zonder anatomische velumafwijkingen	neonataal tot aan leeftijd 2-3 jaar	63% ^{2,11} velofaryngeale insufficiëntie 32% ^{4,48} schisis palatum 9% ⁴	• consult schisisteam • consult KNO-arts • consult logopedist
KNO-problemen	• frequente otitiden • vernauwde buis van Eustachius • vertraagde spraakontwikkeling • geleidingsdoofheid	neonataal tot aan leeftijd 7 jaar	33-88% geleidingsdoofheid 4% perceptieve slechthorendheid ^{6,15} 5% gecombineerd	• consult KNO-arts • audiometrisch onderzoek • spraak-taal evaluatie
Cognitieve ontwikkeling	• mentale retardatie • leerproblemen • vertraagde spraak/taalontwikkeling • vertraagde motorische ontwikkeling		40-50% ^{2,3,4,36} 100% ²	• vroege en regelmatig evaluatie • remedial teaching • logopedie
Psychologische/psychiatrische problemen	• gedragsproblemen • autistische spectrumstoornissen, ADHD • psychose, inclusief schizofrenie	kinderleeftijd (pre)adolescentie	10-50% ^{8,28} 8-37% ^{32,34,37} 30% ^{28,29,30,31}	• consult psycholoog • consult kinderpsychiater • medicatie
Immunologische stoornissen	• frequent infecties bovenste luchtwegen • auto-immuuziekte • onvolledige immuunrespons na vaccinatie / immunisatie	zuigelingenleeftijd kinderleeftijd	77% ^{3,45}	• immunologische screening

Verschuif	Specificatie	Debut	Prevalentie	Beleid
Endocriene problemen	• hypothyreoïdie • hypocalciëmie / hypoparathyroïdie • epilepsie • tremoren / rigiditeit	neonataal passagère bij stress adolescentie	1% ⁴ 10-20% ² 60% ^{4,8,46}	• schildklierfunctie bepalen • eenmalig PTH bepalen • jaarlijks calciumstatus Bovendien • bij zwangerschap (van patiënte zelf) • pre-operatief / bij stress
Neurologische afwijkingen	• epilepsie • structurele afwijkingen • microcefalie • hypotonie • vertraagde motorische ontwikkeling	alle leeftijden neonataal-kinderleeftijd	8% ⁴ 36-40% 70-80% ²	• anti-epileptica • MRI hersenen • cave: hypocalciëmie • consult kinderneuroloog / fysiotherapeut
Urogenitale afwijkingen	• agenese / dysgenese nieren • vesicoureterale reflux • multicysteuze nieren • hypospadie • niet-ingedaalde testes	neonataal	36% ⁴ ± 10% ⁴⁷ 2-10% ^{2,4} 8% ⁴	• echo nieren • consult kinderarts
Oogheelkundige problemen	• gekronkelde retinavaten • embryotoxon posterior • cataract • colobomata	neonataal	7% oogafwijkingen ⁴ waarvan 36% gekronkelde retinavaten ⁴⁸ en waarvan 23% embryotoxon posterior ⁴⁹	• consult oogarts
Skelet / bind-weefsel	• hyperlaxiteit • scoliose • wervelanomalieën • ribafwijkingen	kinderleeftijd zuigelingenleeftijd	15% ² 3% ⁴ 13% ⁵⁰	• consult orthopeed • jaarlijkse follow-up
Herniae	• hernia umbilicalis • hernia inguinalis	kinderleeftijd zuigelingenleeftijd	5% umbilicalis ^{2,48} 8-30% inguinalis ⁴⁸	
Gastro-intestinale problemen	• obstipatie • anusatresie / dysplasie • morbus Hirschsprung • morbus Crohn	kinderleeftijd neonataal alle leeftijden	obstipatie 9% ⁵¹ anusafw 2% ⁴	• evt. consult gastro-enteroloog
Voedings-problemen	• failure-to-thrive • nasale regurgitatie	zuigelingenleeftijd	30% ³	• consult logopedist • slikfoto bij verdenking reflux of vaatring
Groeiretardatie	• kleine lengte	kinderleeftijd	35-57% ^{2,3,4}	• kinderarts
Slaapproblemen	• slaap-apnoe-syndroom • snurken	kinderleeftijd	50% ²	• consult KNO-arts • slaapevaluatie

Ondersteuning

Oudernetwerk VCFS

Ouders van een kind met het 22q11.2 deletiesyndroom gaan een onzekere toekomst tegemoet. Ondersteuning en begeleiding op een vroeg tijdstip na het bekend worden van de diagnose is wenselijk. Zij willen weten wat het betekent, wat ze kunnen verwachten en wat hun zoon of dochter nodig zal hebben, nu en in de nabije toekomst. Het opvoeden van een kind met het 22q11.2 deletiesyndroom is geen eenvoudige opgave. Fysieke beperkingen, diverse leer- en gedragsproblemen maar ook de eventuele voedings- en slaapproblemen kunnen zowel lichamelijk als geestelijk een zware belasting zijn voor ouders.

Het kan dan een steun zijn om te ervaren hoe andere ouders hiermee om gaan, om ervaringen te delen en praktische adviezen te ontvangen.

Voor informatiemateriaal en voor persoonlijk contact met andere ouders kan men zich wenden tot het Oudernetwerk VCFS. Het Oudernetwerk organiseert jaarlijks een ouderdag, brengt nieuwsbrieven uit en onderhoudt een website. Oudernetwerk VCFS, Postbus 85278, 3508 AG Utrecht, T 030 2363783, www.vcfs.nl

Klinische genetica

Elk academisch ziekenhuis in Nederland heeft een afdeling Klinische Genetica. Voor adressen en telefoon-

nummers van de afdelingen Klinische Genetica:

Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties betrokken bij erfelijke en aangeboren afwijkingen (VSOP), T 035 6028555, www.vsop.nl.

Informatie over hulpmogelijkheden, praktische steun en advies over de ontwikkeling van hun kind kunnen ouders vinden bij MEE. Voor het adres en telefoonnummer in de regio: MEE Nederland, T 030 2363707, www.meenederland.nl.

Polikliniek VCFS

In het Wilhelmina Kinderziekenhuis (WKZ) in Utrecht wordt sinds 2007 één keer in de maand op donderdagochtend een landelijke multidisciplinaire polikliniek gehouden. Deze polikliniek staat open voor kinderen bij wie een verdenking op het VCF syndroom (22q11.2 DS) bestaat, dan wel voor kinderen bij wie de diagnose al is vastgesteld.

In principe wordt er naar gestreefd dat alle relevante problemen van het kind met (mogelijk) het VCF/22q11.2 deletiesyndroom op één ochtend worden bekeken en dat er aan het eind van de ochtend een behandelplan voor het kind beschikbaar is, dat met de ouders besproken wordt. Dit behandelplan zal vervolgens worden uitgevoerd deels in het WKZ, deels in het eigen (lokale) ziekenhuis, in overleg met de eigen kinderarts.

Meer informatie op de website:
www.umcutrecht.nl/vcfs. Hier kunt u
ook vinden welke medische en para-
medische disciplines deel uitmaken
van het VCFS team. Tenslotte staat
vermeld hoe u zich kunt aanmelden:
Email 22q11@wkz.azu.nl
T 088 7554070 (mw. A. van Sloten en
mw. J. de Bruin).

Een verwijzing van de eigen huisarts
of kinderarts is nodig.

Psychologisch advies / onderzoek

Voor psychologisch advies en onder-
zoek: mw. drs. S.N. Duijff en mw. drs.
P.J.M. Klaassen, psychologen.

Indien er tevens behoefte is aan een
kinderpsychiatrisch advies: dr. J.A.S.
Vorstman, kinderpsychiater en mw.
drs. E. van Daalen, kinderpsychiater.
Informatie en/of aanmelding:
Email 22q11@wkz.azu.nl
T 088 7554111.

Psychiatrisch advies / onderzoek

Begeleiding advies en onderzoek bij
volwassenen (vanaf 18 jaar).
Mw. dr. Thérèse van Amelsvoort, afd.
psychiatrie AMC Amsterdam.
Email t.a.vanamelsvoort@amc.nl.uva.nl
T 020 8913596 / 97 (secretariaat psy-
chiatrie).

Literatuur

1. Lie, DA, Beemer FA, Drie kinderen met velocardiofaciaal (Shprintzen-)syndroom. Ned Tijdschr Geneesk 1996;140:372-375
2. Thomas JA, Graham Jr. JM, Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome: An update and Review for the Primary Pediatrician. Clin Pediatr (Phila) 1997;36:53-266 Review.
3. McDonald-McGinn DM, LaRossa D, Goldmuntz E et al., The 22q11.2 Deletion : Screening, Diagnostic Workup, and Outcome of Results; Report on 181 patients. Genet Test 1997;1:99-107
4. Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI et al., Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11.2 deletions: an European collaborative study. J Med Genet 1997;34:798-804
5. McDonald-McGinn DM, Driscoll DA, Bason L et al, Autosomal dominant 'Opitz' GBBB syndrome due to a 22q11.2 deletion. Am J Med Genet 1995;23:59:103-113
6. Shprintzen RS, Goldberg RB, Young D, et al., The velo-cardio-facial-syndrome: a clinical and genetic analysis. Pediatrics, 1981; 67: 167-172
7. Gianotti A, Digilio MVC, Marino B et al. Cayler cardiofacial syndrome and del 22q11.2: part of the CATCH22 phenotype. Am J Med Genet 1994;53:303-304
8. Goldberg R, Motzkin B, Marion R, et al., Velo-Cardio-Facial Syndrome: A review of 120 patients. Am J Med Genet 1993;45:313-319
9. Vorstman JAS, De Ranitz AGD, Udink ten Cate FEA, et al., Een uvula bifida bij een patiënte met schizofrenie als teken van het 22q11 deletiesyndroom. Ned Tijdschr Geneesk 2002;146:2033-2036
10. Shaikh TH, Kurahashi H, Saitta SC, et al, Chromosome 22-specific low copy repeats and the 22q11.2 deletion syndrome: genomic organization and deletion endpoint analysis. Hum Mol Genet 2000;9:489-501
11. Kerstjens-Frederikse WS, Hofstra RMW, van Essen AJ, et al, A Hirschsprung disease locus at 22q11.2? J Med Genet 1999;36:221-224
12. Carlson C, Sirotkin H, Pandita R et al., Molecular definition of 22q11.2 deletions in 151 Velo-Cardio-Facial Syndrome patients. Am J Hum Genet 1997;61:620-629
13. Waldo K, Zdanowicz, Burch J et al., A novel role for cardiac neural crest in heart development. J Clin Invest 1999;103:1499-1507
14. DeVriendt K, van Schoubroeck D, Eyskens B et al., Polyhydramnios as a pre-natal symptom of the DiGeorge/Velo-Cardio-Facial syndrome. Prenat Diagn 1998;18:68-72
15. Vantrappen G, Rommel N, Cremers CW et al., The Velo-cardio-facial syndrome : the otorhinolaryngeal manifestations and implications. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1998;45: 133-141
16. Witt P, Cohen D, Grames LM et al., Sphincter pharyngoplasty for the surgical management of speech dysfunction associated with velocardiofacial syndrome. Br J Plast Surg 1999;52: 613-618

17. Reyes MR, LeBlanc EM, Bassila MK, Hearing Loss and Otitis Media in velo-cardio-facial syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999;47:227-233
18. Swillen A, Devriendt K, Legius E, et al., Intelligence and psychosocial adjustment in velocardiofacial syndrome: A study of 37 children and adolescents with VCFS. *J Med Genet* 1997; 34:435-458
19. Lajiness-O'Neill R, Beaulieu I, Asamoah A, et al., The neuropsychological phenotype of velocardiofacial syndrome (VCFS): Relationship to psychopathology. *Arch Clin Neuropsychol* 2006;21:175-184
20. Niklasson L, Rasmussen P, Óskarsdóttir S, et al., Chromosome 22q11 deletion syndrome (CATCH 22): Neuropsychiatric and neuropsychological aspects. *Dev Med Child Neurol* 2002;44:44-50
21. Lewandowski KE, Shashi V, Berry PM, et al., Schizophrenic-Like Neurocognitive Deficits in Children and Adolescents With 22q11 Deletion Syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007;441:27-36
22. Scherer NJ, D'Antonio LL, Rodgers JR, Profiles of communication disorder in children with velocardiofacial syndrome: Comparison to children with Down syndrome. *Genet Med* 2001; 3:72-78
23. Gerdes M, Solot C, Wang PP, et al., Taking advantage of early diagnosis: pre-school children with the 22q11.2 deletion. *Genet Med* 2001;3:40-44
24. Sobin C, Monk SH, Kiley-Brabeck K, et al., Neuromotor deficits in children with the 22q11 deletion syndrome. *Mov Disord* 2006;21:2082-2089
25. Woodin M, Wang PP, Aleman D, et al., Neuropsychological profile of children and adolescents with 22q11.2 microdeletion. *Genet Med* 2001;3:34-39
26. Óskarsdóttir S, Belfrage M, Sandstedt E, et al., Disabilities and cognition in children and adolescents with 22q11 deletion syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2005;47:177-184
27. Bearden CE, Woodin MF, Wang PP, et al., The neurocognitive phenotype of the 22q11.2 deletion syndrome: Selective deficit in visual-spatial memory. *J Clin Exp Neuropsychol* 2001;23:447-464
28. Murphy KC, Jones LA, Owen MJ, High rates of schizophrenia in adults with velocardio facial syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:940-945
29. Pulver AE, Karayiorgou M, Lasseter VK, et al., Follow-up of a report of a potential linkage for schizophrenia on chromosome 22q12-q13.1: Part 2. *Am J Med Genet* 1994;54:44-50
30. Debbane M, Glaser B, David MK, et al., Psychotic symptoms in children and adolescents with 22q11.2 deletion syndrome: Neuropsychological and behavioral implications. *Schizophr. Res.* 2006;84:187-193
31. Gothelf D, Feinstein C, Thompson T, et al., Risk factors for the emergence of psychotic disorders in adolescents with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Psychiatry* 2007;164:663-669
32. Niklasson L, Rasmussen P, Oskarsdottir S, et al., Neuropsychiatric disorders in the 22q11 deletion syndrome. *Genet Med* 2001;3:79-84
33. Gothelf D, Presburger G, Zohar AH, et al., Obsessive-compulsive disorder in patients with velocardiofacial (22q11 deletion) syndrome. *Am J Med Genet* 2004;126B:99-105
34. Vorstman JAS, Morcus MEJ, Duijff SN, et al., The 22q11.2 deletion in children: high rate of autistic disorders and early onset of psychotic symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:1104-1113
35. Aneja A, Fremont WP, Antshel KM, et al., Manic symptoms and behavioral dysregulation in youth with velocardiofacial syndrome (22q11.2 deletion syndrome). *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2007;17:105-114
36. Swillen A, Devriendt K, Legius E, Prinzie P, Vogels A, Ghesquiere P, Frys JP: The behavioural phenotype in velo-cardio-facial syndrome (VCFS): from infancy

- to adolescence. *Genet Couns*. 1999;10:79-88
37. Antshel KM, Aneja A, Strunge L, Peebles J, Fremont WP, Stallone K, Abdulsabur N, Higgins AM, Shprintzen RJ, Kates WR: Autistic Spectrum Disorders in Velo-cardio Facial Syndrome (22q11.2 Deletion). *J Autism Dev Disord* 2007; 37(9):1776-1786
 38. Lord C, Rutter M, Le Couteur A: Autism Diagnostic Interview-Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*. 1994;24:659-685
 39. Maynard T, Haskell G, Lieberman J, et al., 22q11 DS: genomic mechanisms and gene function in DiGeorge/velocardiofacial syndrome. *Int J Dev Neurosci* 2002;20:407
 40. Bearden CE, Simon TJ, Wang AF, et al., Effects of a functional COMT polymorphism on neurocognitive function in the 22Q deletion syndrome. *Biol Psychiatry* 2003;53:169
 41. Gothelf D, Eliez S, Thompson T, COMT genotype predicts longitudinal cognitive decline and psychosis in 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Neurosci* 2005;8:1500-1502
 42. Bassett AS, Caluseriu O, Weksberg R, et al., Catechol-O-methyl transferase and expression of schizophrenia in 73 adults with 22q11 deletion syndrome. *Biol Psychiatry* 2007;61:1135-1140
 43. Raux G, Bumsel E, Hecketsweiler B, et al., Involvement of hyperprolinemia in cognitive and psychiatric features of the 22q11 deletion syndrome. *Hum Mol Genet* 2006
 44. Boot, E, Booij, J, Zinkstok, et al., Disrupted dopaminergic neurotransmission in 22q11 deletion syndrome. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33:1252-1258
 45. Sullivan KE, Jawad AF, Randall P et al., Lack of correlation between impaired T Cell production, Immunodeficiency, and other phenotypic features in chromosome 22q11.2 deletion syndromes (Di George syndrome/Velocardiofacial syndrome). *Clin Immunol and Immunopathol* 1998;86:141-146
 46. Garabedian M, Hypocalcemia and chromosome 22q11.2 microdeletion. *Genet Couns* 1999;10:389-394.
 47. DeVriendt K, Swillen A, Renal and urogenital tract malformations caused by 22q11.2 deletion. *J Med Genet* 1996;33:349
 48. Lipson AH, Yuille D, Angel M et al., Velocardiofacial (Shprintzen) syndrome : an important syndrome for the dysmorphologist to recognise. *J Med Genet* 1991;28:596-604
 49. Mansour AM, Goldberg RB, Wang FM et al., Ocular Findings in the Velo-Cardio-Facial Syndrome. *J Pediatr Ophthalmol & Strabismus* 1987;24:263-266
 50. Ming JE, McDonald – McGinn DM, Megerian TE et al., Skeletal anomalies and deformities in patients with deletions of 22q11.2. *Am J Genet* 1997 31;73:419-424.
 51. Enns GM, Cox VA, Golabi M et al., Gastrointestinal tract anomalies in velocardio-facial syndrome. *Am J Med Genet* 1999;84:382-383



VG*Belang*