

Het kinder- en jeugdpsychiatrische fenotype bij een broer en zus met de 16p11.2-microduplicatie

H.C.T. AFSCHRIFT*, H.C. VAN DEN STEENE*, M. DHAR, D. VAN WEST

SAMENVATTING 16p11.2-microduplicatie gaat gepaard met een kwetsbaarheid voor uiteenlopende psychiatrische en somatische aandoeningen, met wisselende expressie en penetrantiegraad. We bespreken de fenotypische expressie van deze microduplicatie aan de hand van de gevalsoverzicht van een broer en zus. Beiden ondergingen kinderpsychiatrische diagnostiek. Daarbij werden een wisselende graad van ontwikkelingsachterstand en symptomen passend binnen aandachtsdeficiëntie-/hyperactiviteitsstoornis vastgesteld, in combinatie met kleine gestalte en lage body mass index. De nodige begeleiding werd ingesteld.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 58(2016)4, 318-322

TREFWOORDEN 16p11.2-microduplicatie; fenotype; broer en zus



Copynumbervariaties zijn een belangrijke bron van structurele variatie in het genoom en worden geassocieerd met verschillende psychiatrische ziektebeelden. De submicroscopische deletie/duplicatie op chromosoom 16p11.2 (OMIM 614671) heeft een prevalentie van 0,01% in de algemene bevolking en omvat 20-30 genen die aan een neurobiologische kwetsbaarheid kunnen bijdragen (Kumar e.a. 2009). Deze genetische herschikkingen met wisselende penetrantie hebben uiteenlopende fenotypische uitingsvormen, gaande van afwezigheid van aandoeningen tot diverse en in ernst variërende problematiek. De 16p11.2-duplicatie werd beschreven bij patiënten met een ontwikkelingsachterstand of verstandelijke beperking, vertraging in spraak- en taalontwikkeling (Shinawi e.a. 2010), psychose, schizofrenie en bipolaire stoornis (Giaroli e.a. 2014), eetproblemen (Jacquemont e.a. 2011) en externaliserende gedragsproblemen, waarbij aandachtsdeficiëntie-/hyperactiviteitsstoornis (ADHD) het meest voorkwam (Shinawi e.a. 2010). Naast gevalsoverzichten tonen bepaalde genoombrede associatiestudies een verband met autismespectrumstoornis (Kumar e.a. 2009; Weiss e.a. 2008). Daarnaast komt ook een verscheidenheid aan somatische kenmerken voor, zoals een lage *body mass index* (BMI) (Jacquemont e.a. 2011), microcefalie (Jacquemont e.a. 2011; Shinawi e.a. 2010), epilepsie (Bedoyan e.a. 2010; Reinthaler

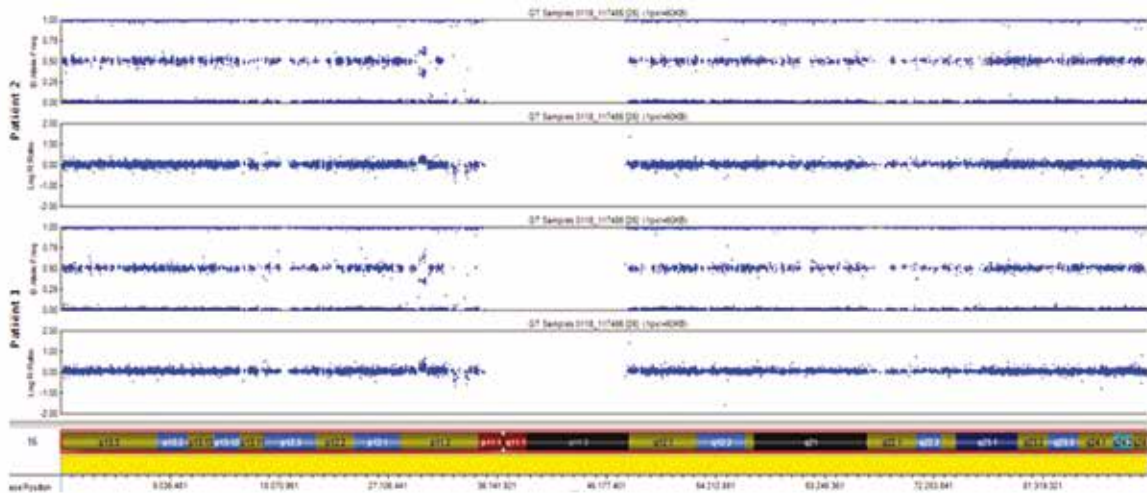
e.a. 2014), scoliose (Al-Kateb e.a. 2014; Buchan e.a. 2014), syringomyelie (Schaaf e.a. 2011), structurele hersenafwijkingen (Qureshi e.a. 2014; Shinawi e.a. 2010) en dysmorphe kenmerken (Shinawi e.a. 2010).

De literatuur over de duplicatie is echter schaars en laat minder conclusies toe dan die over de reciproque deletie. Met onze beschrijving van een broer en zus willen we een bijdrage leveren aan het kinderpsychiatrisch fenotype van de 16p11.2-microduplicatie.

GEVALSBSCHRIJVING

Beide patiënten waren twee kinderen van niet-consanguïne ouders (de stamboom staat in **FIGUUR 1**). Het gezin kende veel psychosociale stressoren. Moeder had chronische vermoeidheidssyndroom en fibromyalgie en was draagster van de ziekte van Duchenne. Twee paternele halfzuses hadden een lichte verstandelijke beperking waarbij één van hen ook de microduplicatie droeg. De zus van moeder had schizofrenie. Gezien een contactverbod van vader met de patiënten beschikten we niet over betrouwbare informatie over diens fenotype.

Patiënt A, een jongen, was het oudste kind. De partus werd ingeleid na 32 weken zwangerschap wegens voortijdig gebroken vliezen. Patiënt woog 1980 g bij een lengte van

FIGUUR 2 Chromosoom 16-browser in Illumina Genome Viewer (Microarray)

Patiënte B, een meisje, was het tweede kind. Zij was deel van een tweelingzwangerschap waarbij de andere vrucht tijdens het eerste zwangerschapstrimester stierf. Er was een spontane partus na 35 weken. Patiënte woog 2030 g bij een lengte van 31 cm en bleef postnataal twee weken in de couveuse. De ontwikkelingsmijlpalen waren – uitgezonderd vertraagde taalontwikkeling – normaal. Op kleuterleeftijd viel op dat patiënte druk, impulsief, oppositioneel en dominant in sociaal contact was. Wegens een lichte verstandelijke beperking (WPPSI-R, totaal IQ 76, verbaal IQ 78, perfoormaal IQ 78) maakte patiënte de overstap naar buitengewoon onderwijs type 1.

Op hetzelfde moment als bij patiënt A werd genetisch onderzoek aangevraagd, waarbij eveneens de 16p11.2-duplicatie werd gedetecteerd (zie **FIGUUR 2**), naast een deletie ter hoogte van Xp21.1 (duchenne-spierdystrofie). Ook patiënte kreeg daaropvolgend een ambulante kinderpsychiatrisch onderzoek en residentiële observatie en behandeling.

Men stelde niet alleen een matige verstandelijke beperking (WISC-III, totaal IQ 69, verbaal IQ 74, perfoormaal IQ 68) vast, maar men stelde ook de diagnose ADHD van het gecombineerde type, en vond tekorten op het gebied van de motoriek en het visueel-ruimtelijk inzicht. Patiënte had ook een vertraagde taalontwikkeling (voornamelijk expressief). Klinisch onderzoek toonde geen opvallende dysmorfe kenmerken of neurologische afwijkingen. Patiënte had een BMI van 15,81 kg/m² (-0,3 SD) bij een lengte van 126,5 cm (-1,5 SD) en een gewicht van 25,30 kg (-1,1 SD). Oftalmologisch onderzoek, eeg en electrocardiogram toonden geen bijzonderheden. Behandeling met methylfenidaat 10 mg 2 dd werd opgestart en gaf gunstig effect op de ADHD-symptomen. Opvoedingsondersteuning resulteerde eveneens in gunstige gedragsmatige ontwikkeling.

DISCUSSIE

Overerving

Uit de literatuur blijkt dat de meerderheid van de 16p11.2-microduplicaties overgeërfd wordt – zoals in deze casus –, in tegenstelling tot de reciproque deleties die meestal de novo zijn (Rosenfeld e.a. 2010).

Fenotype: kinder- en jeugdpsychiatrisch

Net als bij onze patiënten worden bij personen met de microduplicatie een ontwikkelingsachterstand en verstandelijke beperking met variabele ernst beschreven (Shinawi e.a. 2010), alsook een vertraagde spraak- en taalontwikkeling (Rosenfeld e.a. 2010) of motorische achterstand (Shinawi e.a. 2010). Een mogelijke vertekening komt voort uit het feit dat veelal personen wiens fenotype suggestief was voor een genetische of psychiatrische afwijking werden geïncludeerd.

Ook het voorkomen van externaliserende problematiek is consistent met de literatuur. Zoals Lionel e.a. (2011) beschrijven, lijkt 16p11.2 een kandidaatregio voor de genetische basis van ADHD.

Een autismespectrumstoornis (Kumar e.a. 2009), psychose, schizofrenie of bipolaire stoornis (Giaroli e.a. 2014) wordt bij onze patiënten niet vastgesteld. In de literatuur is de duplicatie in vergelijking met de deletie eveneens minder sterk geassocieerd met deze psychiatrische stoornissen.

Fenotype: somatisch

Bij andere gevalsbeschrijvingen wordt over het algemeen een ongecompliceerd zwangerschapsverloop met een atermen partus beschreven (Schaaf e.a. 2011; Shinawi e.a. 2010), dit in tegenstelling tot de vroeggeboortes bij onze patiënten. Bij uitzondering worden congenitale aandoe-

ningen gerapporteerd, onder meer een congenitale hernia diaphragmatica, pectus excavatum of carinatum en hypospadie (Shinawi e.a. 2010). Bij één van onze patiënten was sprake van een niet gesloten foramen ovale, wat in het verleden nog niet werd vermeld bij de duplicatie.

Conform eerdere onderzoeksbevindingen hadden beide patiënten een kleine gestalte voor de leeftijd alsook een lage BMI (Jacquemont e.a. 2011). In het onderzoek van Jacquemont en collega's (2011) wordt een selectief en restrictief eetgedrag met een laag gewicht en BMI gerapporteerd, net als bij onze patiënten. Verder wordt een (relatieve) microcefalie beschreven (Shinawi e.a. 2010), die bij onze patiënten afwezig was.

In de literatuur worden dysmorphe kenmerken zonder duidelijk patroon vermeld (Shinawi e.a. 2010). Daarnaast wordt bij een aantal personen een associatie gezien met verschillende types epilepsie (Bedoyan e.a. 2010; Reinhaller e.a. 2014; Shinawi e.a. 2010), alsook syringomyelie (Schaaf e.a. 2011), scoliose en vertebrale afwijkingen (Al-Kateb e.a. 2014; Buchan e.a. 2014). Voor deze aandoeningen werden bij onze patiënten geen aanwijzingen gevonden.

Bij één van onze patiënten werd amblyopie vastgesteld, wat in de literatuur niet eerder beschreven werd.

Variabele expressie en penetrantie

Wanneer we het fenotype van patiënt A en B vergelijken, is duidelijk dat verschillende fenotypische uitingen van de duplicatie niet aanwezig zijn. De ontwikkelings- en gedragsproblematiek, de lage BMI en de kleine gestalte worden bij beiden wel gezien, maar in wisselende ernst.

In het onderzoek van Jacquemont e.a. (2011) wordt ook een

genderbias vastgesteld met meer mannen in een steekproef van personen met ontwikkelingsachterstand, terwijl in een algemene populatie juist meer vrouwen draagster waren. Zij beschrijven een meer uitgesproken invloed van de duplicatie op ondergewicht bij mannen tegenover vrouwen, wat bij onze patiënten niet werd teruggevonden. De variabele expressie en onvolledige penetrantie die in het algemeen gezien worden, zijn een constante bevinding in de gevalsbeschrijvingen over verschillende niet-ervante personen. Uitgebreide vergelijkingen van meerdere casussen binnen eenzelfde familie werden niet teruggevonden, maar met dit onderzoek wel geïllustreerd. Het blijft desondanks moeilijk om een gemeenschappelijk fenotype te definiëren bij individuen met een 16p11.2-microduplicatie. Behalve door de variabele penetrantie wordt dit mede gecompliceerd door de aanwezigheid van genetische, lichamelijke en psychiatrische comorbiditeit en omgevingsinvloeden.

CONCLUSIE

De beschreven microduplicatie op 16p11.2 is geassocieerd met verschillende psychiatrische en somatische ziektebeelden. De onvolledige penetrantie en variabele expressie, zelfs binnen eenzelfde gezin, maken de klinische interpretatie van de moleculaire data complex. Verder onderzoek naar de associatie van genomische afwijkingen met somatische en psychiatrische ziektebeelden is nodig om diagnostische en pathofysiologische inzichten te vergroten, met mogelijke implicaties voor preventie en behandeling.

LITERATUUR

- Al-Kateb H, Khanna G, Filges I, Hauser N, Grange DK, Shen J, e.a. Scoliosis and vertebral anomalies: additional abnormal phenotypes associated with chromosome 16p11.2 rearrangement. *Am J Med Genet* 2014; 164A: 1118-26.
- Bedoyan JK, Kumar RA, Sudi J, Silverstein F, Ackley T, Iyer RK, e.a. Duplication 16p11.2 in a child with infantile seizure disorder. *Am J Med Genet A* 2010; 152A: 1567-74.
- Buchan JG, Alvarado DM, Haller G, Aferol H, Miller NH, Dobbs MB, e.a. Are copy number variants associated with adolescent idiopathic scoliosis? *Clin Orthop Relat Res.* 2014; 472: 3216-25.
- Giaroli G, Bass N, Strydom A, Rantell K, McQuillin A. Does rare matter? Copy number variants at 16p11.2 and the risk of psychosis: a systematic review of literature and meta-analysis. *Schizophr Res.* 2014; 159: 340-6.
- Jacquemont S, Reymond A, Zufferey F, Harewood L, Walters RG, Kutalik Z, e.a. Mirror extreme BMI phenotypes associated with gene dosage at the chromosome 16p11.2 locus. *Nature* 2011; 478: 97-102.
- Kumar RA, Marshall CR, Badner JA, Babatz TD, Mukamel Z, Aldinger KA, e.a. Association and mutation analyses of 16p11.2 autism candidate genes. *PLoS One* 2009; 4: e4582.
- Lionel AC, Crosbie J, Barbosa N, Goodale T, Thiruvahindrapuram B, Rickaby J, e.a. Rare copy number variation discovery and cross-disorder comparisons identify risk genes for ADHD. *Sci Transl Med.* 2011; 3: 95ra75.
- Qureshi AY, Mueller S, Snyder AZ, Mukherjee P, Berman JI, Roberts TPL, e.a. Opposing brain differences in 16p11.2 deletion and duplication carriers. *J Neurosci* 2014; 34: 11199-211.

- Reinthaler EM, Lal D, Lebon S, Hildebrand MS, Dahl HH, Regan BM, e.a. 16p11.2 600 kb Duplications confer risk for typical and atypical Rolandic epilepsy. *Hum Mol Genet* 2014; 23: 6069-80.
- Rosenfeld JA, Coppinger J, Bejjani BA, Girirajan S, Eichler EE, Shaffer LG, e.a. Speech delays and behavioral problems are the predominant features in individuals with developmental delays and 16p11.2 microdeletions and microduplications. *J Neurodev Disord* 2010; 2: 26-38.
- Schaaf CP, Goin-Kochel RP, Nowell KP, Hunter JV, Aleck KA, Cox S, e.a. Expanding the clinical spectrum of the 16p11.2 chromosomal rearrangements: three patients with syringomyelia. *Eur J Hum Genet* 2011; 19: 152-6.
- Shinawi M, Liu P, Kang SH, Shen J, Belmont JW, Scott DA, e.a. Recurrent reciprocal 16p11.2 rearrangements associated with global developmental delay, behavioural problems, dysmorphism, epilepsy, and abnormal head size. *J Med Genet* 2010; 47: 332-41.
- Weiss LA, Shen Y, Korn JM, Arking DE, Miller DT, Fossdal R, e.a. Association between microdeletion and microduplication at 16p11.2 and autism. *New Eng J Med* 2008; 358: 667-75.

SUMMARY

Case report: The child- and adolescent psychiatric phenotype of a brother and sister with 16p11.2 microduplication

H.C.T. AFSCHRIFT*, H.C. VAN DEN STEENE*, M. DHAR, D. VAN WEST

16p11.2 microduplication is linked with a vulnerability for a range of psychiatric and somatic problems, with variable expression and penetration rate. We discuss the phenotypical expression of this microduplication with the case of a brother and sister. Both subjects went through child psychiatric diagnostics and treatment, where a varying degree of developmental delay and symptoms that match an attention deficit/hyperactivity disorder were observed in combination with short stature and low body mass index.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 58(2016)4, 318-322

KEY WORDS 16p11.2 microduplication; phenotype; siblings