

Psychose als laattijdig onderdeel van het velo-cardio-faciale syndroom

door G.M. Lemmens, S. Claes en K. Devriendt

Gepubliceerd in 1996, no. 11

Samenvatting

Het velo-cardio-faciale syndroom (VCFS) is een congenitale aandoening met wisselende klinische expressie. Kenmerkend zijn gespleten verhemelte, congenitale hart-afwijkingen, typische gelaatstreken en leermoeilijkheden. Een van de belangrijkste recente bevindingen is een verhoogde incidentie van ernstige psychiatrische aandoeningen (meer dan 10%) bij VCFS. We beschrijven hier de ziektegeschiedenis van een 47-jarige vrouw met een schizofreen proces, bij wie de diagnose VCFS gesteld werd op basis van chromosomenonderzoek dat een del22q11 toonde. Deze observatie laat vermoeden dat VCFS en bepaalde psychotische stoornissen eenzelfde pathogenetisch mechanisme delen.

Inleiding

Het velo-cardio-faciale syndroom (VCFS) werd voor het eerst beschreven in 1978 (Shprintzen e.a. 1978; Devriendt e.a. 1995). De belangrijkste kenmerken van dit congenitaal syndroom zijn gespleten verhemelte, congenitale hartafwijkingen, kenmerkende gelaatstreken en leermoeilijkheden (Goldberg e.a. 1993). De expressie van het syndroom is echter zeer wisselend, en slechts bij een minderheid van de patiënten wordt het volledige beeld aangetroffen (Meinecke e.a. 1986; Motzkin e.a. 1993). Daarom zijn tot op heden de meeste patiënten met VCFS nog niet gediagnosticeerd. Recent is hierin verandering gekomen, door het identificeren van een kleine chromosomale afwijking bij de meerderheid van deze patiënten, namelijk een submicroscopische deletie in chromosoom 22q11. Deze afwijking kan door een gerichte techniek, 'fluorescence in situ hybridization (FISH)', opgespoord worden (Driscoll 1994). Een belangrijk gevolg van deze bevinding is dat men nu bij patiënten met milde kenmerken het klinisch vermoeden van VCFS kan bevestigen door chromosomenonderzoek. VCFS blijkt niet alleen een zeer variabele expressie te kennen, maar bovendien veel frequenter te zijn dan aanvankelijk gedacht, met een incidentie van ongeveer 1/4000 geboorten (Wilson e.a. 1994). Bovendien is het spectrum van afwijkingen die bij deze aandoening aangetroffen worden, uitgebreid. Een van de belangrijkste recente bevindingen is een verhoogde incidentie van ernstige psychiatrische aandoeningen (meer dan 10%) bij adolescenten en jonge volwassenen met VCFS (Shprintzen e.a. 1992). Als meest frequente diagnose wordt chronische schizofrenie met paranoïde wanen, die vaak medicamenteuze therapie en opname op een verblijfsafdeling vereist, gemeld. Bij 2e- en 3e-graadsverwanten van patiënten met VCFS werd er ook een hogere incidentie van psychotische stoornissen gevonden (Pulver e.a. 1994a). We beschrijven hier de ziektegeschiedenis van een 47-jarige vrouw met een schizofreen proces, bij wie recent de diagnose VCFS gesteld werd.

Gevalsbeschrijving

Patiënte was de vijfde van zes kinderen. Haar oudste broer stierf veertien dagen na de geboorte aan de 'blauwziekte' (term in volksmond voor een cyanogene cardiopathie, bv. Tetralogie van Fallot). Haar oudste zus overleed op 30-jarige leeftijd tijdens een hartoperatie. De reden voor deze operatie is ons niet bekend. Een andere, oudere zus stierf op 2-jarige leeftijd ten gevolge van een longinfectie. Verder

heeft ze een oudere broer met een alcoholprobleem en een jongere broer met een 'hartafwijking', die ontdekt werd bij een cardiale screening van het ganse gezin na de dood van moeder.

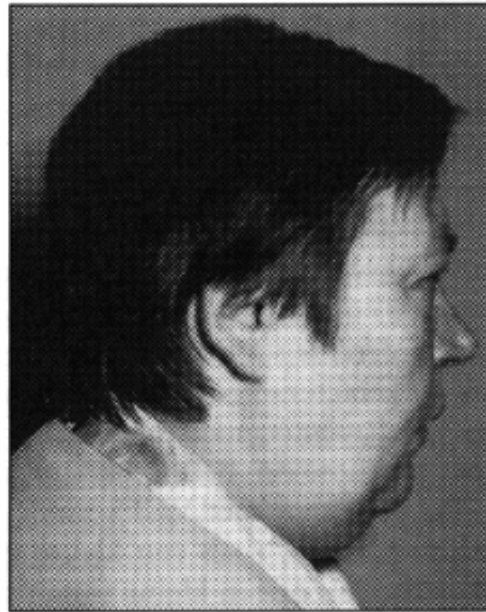
Informatie over de geboorte, neonatale periode en kinderjaren van patiënte is niet bekend. Haar adolescentie verliep zonder noemenswaardige problemen. Ze volgde een beroepsopleiding - snit en naad - tot 18 jaar en was in haar vrije tijd actief als leidster in een scoutinggroep. Na haar opleiding werkte ze zeven jaar als verpleeghulp. Na een conflict met haar toenmalig diensthoofd nam ze 'gedwongen' ontslag. Zes maanden nadien huwde ze. Met tussenpauzes van twee jaar beviel ze driemaal van een dochter.

Na de geboorte van haar jongste dochter, bij wie een Tetralogie van Fallot werd vastgesteld, begon ze zich stilaan meer bizar te gedragen. Ze doolde rond met haar pasgeboren kindje, zocht verschillende kraamklinieken op, verwaarloosde huishoudelijke taken en vertoonde paranoïde wanen ten opzichte van haar vroegere werkgeefster. Haar toestand verslechterde zodanig dat ze van 1980 tot 1983 voltijds werd opgenomen in een psychiatrische kliniek. Als diagnose werd een therapieresistente paranoïde schizofrenie gesteld met wanen over vruchtbaarheid, dood, achtervolging en schuld. In 1984 werd ze getransfereerd naar een andere psychiatrische kliniek, waar ze tot op heden verblijft, afwisselend als opgenomen en als dagpatiënt. Ze vertoont momenteel een defectschizofreen beeld, met een hoofdzakelijk negatief symptomencomplex: decorumverlies, affectieve vervlakking. Hierop enten zich acute psychotische episodes met wanen, hallucinaties, incoherente spraak en chaotisch gedrag bij bedreigende situaties, zoals een operatie bij een dochter. Sedert het begin van haar ziektegeschiedenis werd ze met wisselende doses haloperidol behandeld. Als medicamenteuze therapie heeft ze sedert enkele jaren een onderhoudsdosis van haloperidol decanoaat 100 mg en kemadrin 10 mg elke vier weken.

Naar aanleiding van een recente hartoperatie werd bij haar jongste dochter de diagnose VCFS gesteld, die werd bevestigd door een chromosomenonderzoek, dat een del22q11 toonde. In het hieropvolgend familiaal onderzoek werd dezelfde deletie eveneens aangetoond bij haar zus en bij hun moeder, de patiënte die hier besproken wordt. Een grondig klinisch onderzoek bij deze vrouw wijst in de richting van dit syndroom (figuur 1 en figuur 2). De patiënte heeft een velofaryngeale musculaire insufficiëntie, die zich uit als een hypernasale spraak, een milde faciale dysmorfie met retrognathie, nauwe oogspalten, vaste oorlellen, een eerder lange neus en een brede neusrug. Verder heeft ze lange, fijne vingers, een kleine gestalte (165 cm). Op röntgenthorax vertoont ze een dextroconvexe dorsale scoliose. Bij oogfundusonderzoek wordt de karakteristieke tortuositas van de retinale vaten gezien. Op de WAIS behaalde ze een totaal IQ van 67 (verbaal IQ = 72, performantie IQ = 68), wat duidt op een lage begaafdheid. Deze IQ-meting werd echter verricht toen patiënte al enkele jaren schizofrenie vertoonde, zodat niet met zekerheid uitspraken kunnen worden gedaan over haar premorbide intelligentieniveau.



Figuur 1: Foto van patiënte, vooraanzicht
Bemerk de nauwe oogspalten en het
lichte hypertelorisme



Figuur 2: Foto van patiënte, zijaanzicht
Bemerk de vastzittende oorlellen en de
relatief kleine kin

Haar oudste dochter vertoont dezelfde faciale dysmorphie als haar moeder. Ze had een logopedische begeleiding voor haar hypernasale spraak. Ze onderging een rugoperatie op 14-jarige leeftijd wegens een ernstige scoliose en volgt momenteel, na wat schoolproblemen, een beroepsopleiding als bejaardenhulp.

De jongste dochter, die is geboren met een Tetralogie van Fallot, vertoont dezelfde lichte faciale kenmerken. Ze volgt nog steeds spraaklessen voor de hypernasale spraak en ondervindt leermoeilijkheden bij haar beroepsopleiding als bejaardenhulp. Ze werd bovendien op 12-jarige leeftijd geopereerd wegens een scoliose en onderging tweemaal cardiale chirurgie.

Discussie

De recente bevinding dat deleties in 22q11 gepaard gaan met een verhoogde vatbaarheid voor het ontwikkelen van een psychose of schizofrenie, is belangrijk (Shprintzen e.a. 1992; Pulver e.a. 1994a). Vooreerst opent dit de mogelijkheid om een beter inzicht te krijgen in het ontstaan van deze aandoening. Het is logisch te veronderstellen dat in chromosoom 22q11 één of meerdere genen gelegen zijn die een belangrijk biologisch aandeel hebben in het normaal functioneren van heel specifieke hersenprocessen, en dat een deletie van deze genen kan leiden tot het ontwikkelen van psychosen. Er zijn reeds verschillende genen geïsoleerd in dit gebied. Tot op heden lijkt het gen dat catechol-O-methyl-trans-ferase (COMT) codeert, een goede kandidaat om het optreden van psychotische stoornissen bij VCFS te verklaren. Dit gen, gelegen in chromosoom 22q11, is in sommige gevallen van VCFS gedeleteerd (Dunham e.a. 1992). COMT is een belangrijk enzym in de degradatie van neurotransmitters zoals (nor)adrenaline en dopamine. Een bijkomend argument dat een gen in 22q11 een rol zou hebben in het ontstaan van schizofrenie, werd reeds gesuggereerd door genetisch onderzoek in families (koppelingsonderzoek en sib-pair-analyse) (Coon e.a. 1994; Gill e.a. 1995; Pulver e.a. 1994b). Het vermoeden van de aanwezigheid van een genetische factor in de betrokken regio van chromosoom 22q11 werd nogmaals bevestigd door twee studies die de genetische overlap tussen schizofrenie en VCFS onderzochten (Karayiorgou e.a. 1995; Antonarakis e.a. 1996).

Verdere studies zullen echter noodzakelijk zijn voor het identificeren en karakteriseren van de relevante genen in dit gebied. In de follow-up van patiënten met een del22q11 vormt deze verhoogde vatbaarheid voor psychose een belangrijk aandachtspunt.

Bij patiënten met VCFS vindt men frequent milde structurele hersenafwijkingen, zoals een kleine vermis, cysten aan de voorhoorn van de ventrikels of een kleine fossa posterior, maar de betekenis hiervan in relatie tot schizofrenie is niet duidelijk (Mitnick e.a. 1994).

Op dit ogenblik is het zeer moeilijk om uitspraken te doen over de toekomst van jonge kinderen met VCFS wat psychiatrische stoornissen betreft. Er is een verhoogd risico op schizofrenie, maar er zijn onvoldoende gegevens voorhanden om uit te maken wat de relevante risico-factoren zijn. Bij kinderen met VCFS werden specifieke taal- en gedragsproblemen aangetoond: een lichte tot matige mentale retardatie bij 40-50%, een vertraging van de ontwikkeling van het taalgebruik en een vrij specifiek gedragsprofiel met enerzijds sociaal teruggetrokken gedrag, en anderzijds ongeremd, impulsief reageren (Golding-Kushner e.a. 1985; Swillen e.a. 1993). Een eventuele relatie tussen de cognitieve stoornissen in dit syndroom en het laattijdig optreden van schizofrenie is onbekend (Shprintzen e.a. 1992). Een minderheid van de kinderen vertoont echter al van voor de adolescentie een bizar gedrag, met kenmerken van een atypische pervasieve ontwikkelingsstoornis of psychotische kenmerken (eigen observaties). Zullen vroegtijdige onderkenning en begeleiding van deze kinderen een psychose kunnen voorkomen? Dit zijn vragen waarvoor verder onderzoek zeker noodzakelijk is. In die zin is het onderzoek van de ziektegeschiedenis bij volwassenen met schizofrenie en VCFS zeer nuttig. Men moet er daarbij overigens rekening mee houden dat het meedelen van de diagnose (del22q11) voor de persoon in kwestie een belangrijke bijkomende stress kan betekenen, en een uitlokkende factor kan zijn voor een psychotisch proces.

De frequentie van VCFS in een populatie patiënten met schizofrenie ligt waarschijnlijk in de grootteorde van 2%, zoals blijkt uit een systematische studie (Karayiorgou e.a. 1995). De vraag doet zich voor bij welke patiënten aan VCFS moet worden gedacht. Het grote probleem hierbij is de enorme variatie in klinische presentatie, met bij de meeste patiënten slechts een partieel beeld, meestal met milde kenmerken. Het herkennen van VCFS louter op klinische basis zal dus enkel mogelijk zijn bij de typische gevallen, of door iemand met zeer veel ervaring met het beeld. Daarom is het nuttig enkele 'risicogroepen' af te lijnen binnen de patiënten met psychose of schizofrenie (Shprintzen e.a. 1992; Holder e.a. 1993):

1. patiënten met één of meer van de volgende kenmerken bij zichzelf of bij een eerstegraadsverwante (ouder of kind): verhemelteproblemen (gespleten verhemelte), aangeboren cardiopathie (cono-truncaal of aortaboog), typische faciale kenmerken, een niet-verklaarde mentale retardatie, hypocalcemie, belangrijke immuunstoornissen door een thymushypo- of aplasie;

2. patiënten die zelf één of meer van de volgende, minder opvallende kenmerken van VCFS vertonen:

* velofaryngeale insufficiëntie (die zich uit als een belangrijke nasale spraak of articulatiemoeilijkheden),

* verworven geleidingsdoofheid (door recidiverende otitiden),

* leerstoornissen. Bij deze patiënten is een chromosomenonderzoek door middel van FISH aangewezen (2 ml bloed op heparine tube - groene stop), met de vraag naar opsporen van een deletie in chromosoom 22q11. Hierbij dient opgemerkt te worden dat bij een minderheid van patiënten met de klinische zekerheidsdiagnose VCFS (ongeveer 15-20%) géén deletie kan worden aangetroffen met de huidige technieken (Driscoll e.a. 1993). Indien er dus een zeer sterk vermoeden bestaat van de diagnose VCFS en dit niet bevestigd wordt door chromosomenonderzoek, is het aangewezen deze

patint klinisch te laten onderzoeken door een geneticus die vertrouwd is met het ziektebeeld.

Het aantonen van een del22q11 heeft belangrijke genetische consequenties. Er bestaat voor elke zwangerschap een risico van 50% dat het chromosoom 22 met de deletie wordt doorgegeven (Driscoll e.a. 1993). De ernst van de expressie, met andere woorden of er al dan niet een hartafwijking, gespleten verhemelte of psychiatrische stoornissen zullen optreden en hoe ernstig de gevolgen voor het mentaal functioneren zullen zijn, is tot op heden niet te voorspellen. Prenatale diagnose is mogelijk, maar het aantonen van de deletie staat geen uitspraak toe over de ernst van de aandoening.

Conclusie

Gezien de hogere incidentie van VCFS dan oorspronkelijk gedacht, de wisselende klinische expressie en het frequent optreden van psychiatrische aandoeningen als een laattijdige verwikkeling, is het belangrijk dat de clinicus zich bewust is van dit syndroom. Het stellen van deze diagnose heeft immers belangrijke lange-termijngevolgen voor de patiënt, en counselling van patiënten en familie is aangewezen. Toekomstige studies zijn noodzakelijk om de juiste incidentie van het optreden van schizofrenie in VCFS en de prognose bij een vroegtijdige detectie en behandeling in te schatten.

Allereerst dank aan de patiënte en haar familie, die bereidwillig hun medewerking verleenden aan het onderzoek, en instemden met deze publicatie. Dank ook aan dr. A. Van Melkebeek, in wiens afdeling patiënte is opgenomen.

Literatuur

Antonarakis, S.E., A. Pulver, H.H. Kazazian e.a. (1996), Progress on search for schizophrenia susceptibility genes. *Annual Workshop of the European Science Foundation*

, January 27-30, oral presentation.

Coon, H., S. Jensen, J. Holik e.a. (1994), Genomic scan for genes predisposing to schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics*, 54, 59-71.

Devriendt, K., A. Swillen en J.P. Fryns (1996), Het Velo-cardio-faciaal syndroom: een frequente genetische aandoening veroorzaakt door microdeleties in chromosoom 22q11. *Tijdschrift voor Geneeskunde*, 52, 511-521.

Driscoll, D.A., J. Salvin, B. Sellinger e.a. (1993), Prevalence of 22q11 microdeletions in DiGeorges and VCFS: Implications for genetic counselling and prenatal diagnosis. *Journal of Medical Genetics*, 30, 813-817.

Driscoll, D.A. (1994), Genetic basis of DiGeorge and velo-cardio-facial syndromes. *Current Opinion in Pediatrics*, 6, 702-706.

Dunham, I., J. Collins, R. Wadey e.a. (1992), Possible role for COMT in psychosis associated with velo-cardio-facial syndrome. *Lancet*, 340, 1361-1362.

Goldberg, R., B. Motzkin, R. Marion e.a. (1993), Velo-cardio-facial syndrome: A review of 120 patients. *American Journal of Medical Genetics*, 1, 45 (3), 313-319.

- Golding-Kushner, K.J., G. Weller en R.J. Shprintzen (1985), Velo-cardio-facial syndrome: Language and psychological profiles. *Journal of Craniofacial Genetics and Developmental Biology*, 5, 259-266.
- Holder, S.E., R.M. Winter, S. Kamath e.a. (1993), Velo-cardio-facial syndrome in a mother and daughter: Variability of the clinical phenotype. *Journal of Medical Genetics*, 30, 825-827.
- Karayorgou, M., M.A. Morris, B. Morrow e.a. (1995), Schizophrenia susceptibility associated with interstitial deletions of chromosome 22q11. *Genetics*, 92, 7612-7616.
- Meinecke, P., F.A. Beemer, A. Schinzel e.a. (1986), The velo-cardio-facial (Shprintzen) syndrome. Clinical variability in 8 patients. *European Journal of Pediatrics*, 145, 539-544.
- Mitnick, R.J., J.A. Bello en R.J. Shprintzen (1994), Brainê, anomalies in velo-cardio-facial syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 15, 54, 100-106.
- Motzkin, B., R. Marion, R. Goldberg e.a. (1993), Variable phenotypes in velo-cardio-facial syndrome with chromosomal deletions. *Journal of Pediatrics*, 123, 406-410.
- Pulver, A.E., G. Nestadt, R. Goldberg e.a. (1994a), Psychotic illness in patients diagnosed with velo-cardio-facial syndrome and their relatives. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 182, 476-478.
- Pulver, A.E., M. Karayiorgou, P.S. Wolyniec e.a. (1994b), Sequential strategy to identify a susceptibility gene for schizophrenia: Report of potential linkage on chromosome 22q12-q13.1: part 1. *American Journal of Medical Genetics*, 54, 36-43.
- Shprintzen, R.J., R.B. Goldberg, M.L. Lewin e.a. (1978), A new syndrome involving cleft palate, cardiac anomalies, typical facies and learning disabilities: Velo-cardio-facial syndrome. *Cleft Palate Journal*, 15, 56-62.
- Shprintzen, R.J., R. Goldberg, K.L. Golding-Kushner e.a. (1992), Late-onset psychosis in the velo-cardio-facial syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 42, 141-142.
- Swillen, A., D. Soekarman, E. Manders e.a. (1993), Het velo-cardio-faciale syndroom van Shprintzen. Klinische kenmerken en psychologisch ontwikkelingsprofiel van 6 kinderen. *Tokk*, 2, 77-91.
- Vallada, H., M. Gill, D. Collier e.a. (1995), Linkage studies on chromosome 22 in familial schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics*, 60, 13146.
- Wilson, D.I., I.E. Cross, C. Wren e.a. (1994), *American Journal of Human Genetics*, 55, Suppl. A169.

Summary: Psychosis as a late symptom in Velo-cardio-facial syndrome

Velo-cardio-facial syndrome (VCFS) is a congenital malformation syndrome of variable clinical expression. The syndrome's major features are cleft palate, cardiac anomalies, characteristic facies, and learning disabilities. Recently, psychiatric disorders have been reported in over 10% of patients with VCFS. We report a schizophrenic woman with features of VCFS and detection of a 22q11 deletion. This observation suggests that VCFS and certain psychotic disorders may share a similar pathogenic mechanism.

Gilbert Lemmens is psychiater in opleiding en werkzaam in het Universitair Psychiatrisch Centrum Salve Mater, Lovenjoel. Stephan Claes is Aspirant van het Nationaal Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek en werkt in het Centrum voor Menselijke Erfelijkheid van de KU Leuven, evenals Koen Devriendt, die kinderarts en klinisch geneticus is. Correspondentieadres: Dr. Koen Devriendt, Centrum voor Menselijke Erfelijkheid, UZ Gasthuisberg, Herestraat 49, B-3000 Leuven, tel. 32-16-345903.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 8-7-1996.