

Adolescent met schizofreniforme stoornis en terugkerende 16p11.2-duplicatie

L. CASTELEIN, J. STEYAERT, H. PEETERS, G. VAN BUGGENHOUT

SAMENVATTING Genetische factoren spelen een belangrijke rol in het ontstaan van psychotische stoornissen. Met toenemende evidentie worden verschillende zeldzame copy number variants (CNV's) geïdentificeerd als risicofactoren. We beschrijven een patiënt die in de adolescentie twee psychotische episodes had. Bij hem werd een 16p11.2-duplicatie vastgesteld, een terugkerende CNV die geassocieerd wordt met verschillende somatische en psychiatrische fenotypes waaronder psychose en schizofrenie. We bespreken de mogelijke klinische relevantie van deze bevinding.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 61(2019)6, 421-425

TREFWOORDEN 16p11.2-duplicatie, adolescent, psychose, schizofrenie



Schizofrenie en schizofreniforme stoornis zijn ernstige psychotische stoornissen (APA 2014) met een gemiddelde levenslange prevalentie van 0,52% (interkwartielafstand (IQR): 0,39-0,87%) van de bevolking in Europa (Simeone e.a. 2015) en kunnen sterk invaliderend zijn voor de patiënt en zijn of haar omgeving (WHO 2008). Diagnostisch onderscheidt schizofreniforme stoornis zich van schizofrenie in de tijdsduur van de ziekte-episode (inclusief prodromale en restfase): respectievelijk 1 tot 6 maanden en minstens 6 maanden (APA 2014). Van beide wordt eenzelfde complexe etiologische basis vermoed waarin zowel biologische, psychologische en sociale factoren een rol spelen (Eussen 2014).

Genetische factoren spelen een belangrijke rol bij psychotische kwetsbaarheid. Giusti-Rodríguez en Sullivan (2013) vonden in hun overzichtsstudie van schizofrenie een *heritability* van 64-81%. Bij het ontstaan van schizofrenie in de kindertijd (*early onset schizophrenia* (EOS)) wordt een verhoogde genetische belasting vermoed (Eussen 2014).

De voorbije jaren werden er met groeiende evidentie in het genetisch materiaal verschillende zeldzame kleine afwijkingen (*copy number variants* (CNV's)) aangeduid als belangrijke genetische risicofactoren (Manning & Hudgins 2010; Owen e.a. 2010; Giusti-Rodríguez & Sullivan 2013; Bouwkamp e.a. 2017). CNV's zijn veranderingen in het aantal kopieën van een bepaalde genomische regio. De grootte en

locatie van de regio en de relevantie van betrokken genen zijn bepalend voor het fenotypisch effect. Terugkerende CNV's zijn CNV's waarbij bij verschillende personen exact dezelfde CNV voorkomt. Een CNV kan de novo ontstaan of overgeërfd zijn.

Onderzoek toont met duidelijke evidentie aan dat CNV's ook een rol spelen bij het ontstaan van autismespectrumstoornis (Vorstman e.a. 2017), algemene ontwikkelingsvertraging, verstandelijke beperking en met voldoende evidentie bij het ontstaan van bipolaire stoornis en aandachtsdeficiëntie-/hyperactiviteitsstoornis (Lowther e.a. 2017). Voor andere psychiatrische aandoeningen zoals obsessieve-compulsieve stoornis, syndroom van Gilles de la Tourette, anorexia nervosa, depressieve stoornis, angststoornis, verslaving of persoonlijkheidsstoornissen is de rol van CNV's minder duidelijk (Lowther e.a. 2017). Voor schizofrenie is er op heden consensus over de associatie met 8 terugkerende CNV's en die volgens de laatste grote meta-analyse samen bij 1,4% van de patiënten met schizofrenie voorkomen (Marshall e.a. 2017).

Wij zagen een patiënt bij wie we naar aanleiding van een psychotische episode op jonge leeftijd genetisch onderzoek uitvoerden en een terugkerende CNV vaststelden: 16p11.2-duplicatie. Met deze beschrijving illustreren we de relevantie van deze bevinding.

GEVALSBESCHRIJVING

Patiënt A, een 20-jarige jongeman, maakte op de leeftijd van 13 en 15 jaar twee acute ernstige psychotische episodes door, gekenmerkt door irreële angsten en paranoïde waangedachten, auditieve en visuele hallucinaties met angstige inhoud en negatieve symptomen.

Voorgeschiedenis en beloop

In de ontwikkelingsanamnese vonden we geen relevante bijzonderheden tijdens zwangerschap, bevalling en vroege ontwikkeling. Patiënt had een algemeen licht vertraagde sociaal-emotionele ontwikkeling met voorzichtig/angstig temperament, maar met voldoende sociaal-communicatieve basisvaardigheden. Er waren geen aanwijzingen voor ernstige cognitieve moeilijkheden.

De ouders scheidde toen de patiënt 12 jaar oud was. De patiënt had een 3 jaar jongere zus die zich normaal ontwikkelde. Ook bij ouders kon geen duidelijk fenotype gevonden worden.

Op 13-jarige leeftijd werd bij de patiënt een groeiachterstand gezien met vertraagde botgroei en prepuberale ontwikkeling. De puberale groeispuurt werd nog verwacht.

Opname op de afdeling Kinder- en jeugdpsychiatrie was nodig bij beide psychotische episodes en duurde respectievelijk 7 en 9 weken. De psychotische symptomen klaarden tijdens de eerste opname snel op met medicatie (aripiprazol en tijdelijk trazodon) en er was een volledige remissie bij ontslag. Aripiprazol, kinderpsychiatrische en psychotherapeutische ambulante behandeling werden ingesteld. Tussen de 2 opnames was er tweemaal sprake van dysfore stemming, spanningsgebonden (angstige) onrust en slaapmoeilijkheden gedurende enkele weken.

Tijdens de tweede psychotische episode moest behandeling met aripiprazol, na verhoging, omgezet worden naar olanzapine met tijdelijke toevoeging van lormetazepam en enkele malen clotiapine en alprazolam. Ditmaal klaarden de symptomen moeizamer op en bij ontslag waren negatieve symptomen (affectieve afvlakking, initiatiefverlies en neurocognitieve functiemoeilijkheden) nog aanwezig. Verdere intensieve ambulante behandeling werd ook opgestart na de tweede opname.

Na de twee ziekenhuisopnames werd voldaan aan de criteria voor de diagnose schizofreniforme stoornis (voorlopig) met achteruitgang van functioneren. Er was geen depressie of manie. Een diagnose autismespectrumstoornis werd niet gesteld. Gezinsfactoren alsook mogelijke schoolse en sociale overvraging werden gezien als uitlokkende en persisterende stressfactoren. Na de tweede opname schakelde de patiënt over naar beroepsvoorbereidend onderwijs.

Een vervolgesprek met de patiënt, moeder en behandelend jeugdpsychiater leerde dat de patiënt tot op heden

AUTEURS

LENTE CASTELEIN, ten tijde van het schrijven van dit artikel: arts in opleiding tot kinder- en jeugdpsychiater, Universitair Ziekenhuis Leuven; thans: kinder- en jeugdpsychiater, 't Verhaal, Antwerpen.

JEAN STEYAERT, professor Kinder- en jeugdpsychiatrie, Universitair Ziekenhuis Leuven.

HILDE PEETERS, professor Klinische genetica, Centrum Menselijke Erfelijkheid, Universitair Ziekenhuis Leuven.

GRIET VAN BUGGENHOUT, professor Klinische genetica, Centrum Menselijke Erfelijkheid, Universitair Ziekenhuis Leuven.

CORRESPONDENTIEADRES

Dr. Lente Castelein, Cuyllitsstraat 99, 2018 Antwerpen, België.

E-mail: lente.castelein@tverhaal.be

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 23-1-2019.

(leeftijd 20 jaar) geen nieuwe psychotische episode had doorgemaakt, noch een ander psychiatrisch beeld. Hij volgde een zevende beroepsvoorbereidend jaar. Buiten de schooluren had hij weinig contact met leeftijdsgenoten. Vrije tijd vulde hij met interactieve computerspelletjes. Zijn ontwikkeling (sociaal, emotioneel en lichamelijk) was vertraagd, maar er was progressie. Patiënt bleef sterk gevoelig voor prikkels en stress en had behoefte aan vaste dagelijkse structuur en voorspelbaarheid. Prodromale periodes met (licht paranoïde) angst en slaapmoeilijkheden kwamen in stressvolle periodes voor, maar konden tot nu toe gecoupeerd worden. De diagnose bleef schizofreniforme stoornis. Continuering van medicamenteuze behandeling en algemene psychosociale aanpassingen bleef noodzakelijk.

Technische onderzoeken

Tijdens beide opnames waren het klinisch neurologisch onderzoek, het routinebloedbeeld, het urineonderzoek, de analyse van cerebrospinaal vocht, het electrocardiogram, het elektro-encefalogram en de MRI-beeldvorming normaal. Intelligentieonderzoek (WISC-III) na opklaring van de eerste psychose toonde een gemiddeld, maar disharmonisch profiel (TIQ 104, VIQ 94, PIQ 115).

DNA-onderzoek naar het fragiele-X syndroom was normaal. Micro-arrayanalyse toonde een duplicatie van 538,2 Kb op chromosoom 16p11.2 (specifieke locatie: 16:29.652.360-30.190.593 genome build Hg19) (OMIM 614671). Genetisch onderzoek bij de ouders toonde aan dat deze duplicatie paternaal werd overgeërfd.

DISCUSSIE

Verskillende elementen zijn bepalend voor de klinische relevantie van de ontdekte CNV. We bespreken de graad van zekerheid over de associatie met de aandoening en de implicaties in het kader van de behandeling van onze patiënt en zijn familie.

16p11.2-duplicatie en psychose

16p11.2 is een terugkerende CNV-locatie waarbij zowel de deletie als de duplicatie zeldzaam voorkomt in de populatie (ongeveer 0,03%; McCarthy e.a. 2009). Beide zijn significant geassocieerd met neurobiologische ontwikkelingsstoornissen. Bij de duplicatie worden eveneens bipolaire stoornis en schizofrenie gerapporteerd (McCarthy e.a. 2009; Kusenda e.a. 2015; Millere.a. 2015; Afschrift e.a. 2016; Bouwkamp e.a. 2017). Er wordt in de literatuur een grote variatie in expressie gezien. Volgens een overzichtsartikel door Torres e.a. (2016) worden 16p11.2-duplicaties vaker overgeërfd en zijn ze minder penetrant voor afwijkende fenotypes dan de deleties (27,2% versus 46,8%).

Onvolledige penetrantie en de beschreven variabele expressie maken het moeilijk te voorspellen wat het fenotype zal zijn als een deletie of duplicatie wordt vastgesteld. Dit suggereert dat andere genetische varianten en omgevingsfactoren (Vassos e.a. 2010) de impact van de CNV's mede beïnvloeden. Bij de duplicatie wordt steeds dezelfde regio van ongeveer 600 Kb met 28 genen gedupliceerd (McCarthy e.a. 2009). Er zijn tot op heden geen publicaties die aantonen dat specifieke genen uit deze regio rechtstreeks bijdragen aan het risico op het ontstaan van psychotische stoornissen.

In 2014 onderzochten Giaroli e.a. de associatie tussen CNV's in 16p11.2 en psychose aan de hand van een systematische overzichtsstudie en meta-analyse van alle (n = 11) voorafgaande cohortstudies. De bevindingen waren over de studies consistent, bij 7 was er een statistisch significante associatie. De proximale 16p11.2-duplicaties (zoals bij onze patiënt) verhoogden het risico op psychose met een factor 14 en het risico op schizofrenie met een factor 16. Marshall e.a. (2017) vonden met de recentste en grootschaligste meta-analyse tot op heden een lagere, maar nog steeds significante oddsratio voor de proximale 16p11.2-duplicaties van 9,4 voor het risico op schizofrenie.

Invloed op behandeling

In de literatuur vinden we geen aanwijzing dat patiënten met psychotische stoornis en 16p11.2-duplicatie een ander farmacogenetisch profiel of een andere prognose hebben dan degenen zonder deze duplicatie. Het uitgebreid in kaart brengen van de klinische profielen van deze patiëntengroep is nodig om hier meer helderheid over te kunnen bieden.

Genetische diagnostiek en counseling verfijnen de psycho-educatie en het verklaringsmodel voor de patiënt en zijn of haar familie en lijkt in het bijzonder voor psychiatrische aandoeningen het aanvaardingsproces te steunen. Dit kan door het stigma, schaamte of schuldgevoel te verminderen, met als gevolg een mogelijke verbetering van de therapietrouw (Lyus 2007; Lowther e.a. 2017). Dit gunstige effect lijkt groter wanneer diagnostiek en counseling reeds in de adolescentie worden aangeboden (Ryan e.a. 2015).

Asymptotisch dragerschap van de 16p11.2-duplicatie behoeft geen behandeling. Al is er geen evident bewijs, dragerschap is mogelijk wel een reden om protectieve factoren te versterken en alert te zijn voor vroege detectie van psychose.

Genetische counseling

Genetische counseling is nodig als deel van de behandeling voor bevindingen zoals bij onze patiënt. In dit geval is de genetische counseling complex en zijn er geen specifieke richtlijnen. Genetische counseling beoogt de medische, psychologische en familiale implicaties van het genetische aandeel in een ziekte te verduidelijken voor de patiënt en zijn of haar familie en hen te ondersteunen om zich hieraan aan te passen.

Algemene richtlijnen wijzen op de patiëntenrechten (recht op informatie en op het niet wensen van informatie; Art.7 §1 en §3 Wet 2002), op deontologische facetten zoals *best interest* van alle betrokkenen, en op *informed consent*. Counseling voorafgaand aan genetische diagnostiek is essentieel zodat de betrokkenen goed geïnformeerd kiezen om getest te worden of niet.

De resultaten kunnen effect hebben op medische en reproductieve keuzes, maar ook op het psychosociaal welzijn van de patiënt en zijn of haar familie. De effecten op het psychosociaal welzijn hebben onder andere te maken met de beïnvloeding van het zelfbeeld en toekomstperspectief, de beïnvloeding van de familierelaties (via bijvoorbeeld een schuldvraag) en van de relaties met de bredere context. Of de effecten gunstig dan wel nadelig zullen zijn, is afhankelijk van de resultaten zelf, van hoe de patiënt en zijn of haar familie hiermee omgaan en van de aanpak ervan tijdens de counseling (Gershon & Alliey-Rodriguez 2013). Het afweten van mogelijke voor- en nadelen van genetische diagnostiek met oog op het belang van iedere betrokkene vormt een essentieel onderdeel van de genetische counseling.

Na de ontdekking van een CNV zoals bij onze patiënt kan men onderzoek naar dragerschap van ouders doen om aan te tonen of de CNV bij de patiënt de novo of overgeërfd is. Deze informatie wordt dan onderdeel van de psycho-educatie. Indien geen van beide ouders dezelfde microduplicatie heeft, is die van de patiënt de novo en gelden enkel voor

hem/haar specifieke overervingsrisico's. Indien een van beide ouders de microduplicatie wel heeft, zoals bij onze patiënt het geval is, kan bij siblings bijkomend onderzoek uitgevoerd worden op dragerschap, evenals bij de verdere familieleden. Er is algemene consensus dat bij deze genetische varianten onderzoek bij minderjarigen zonder symptomen uitgesteld wordt tot in de meerderjarigheid, wanneer reproductieve keuzes aan de orde zijn (ESHG 2009; Ryan e.a. 2015). Voor CNV's is er 50% kans dat een drager de CNV doorgeeft aan zijn/haar kind.

Bij bevindingen zoals bij onze patiënt heeft een niet-directieve, geïndividualiseerde aanpak in een multidisciplinair team met mogelijkheid tot psychosociale ondersteuning de voorkeur (Ryan e.a. 2015). Er werden geen absolute adviezen gegeven aan onze patiënt en zijn familie. Voor onze patiënt en zijn ouders droeg de genetische informatie gunstig bij aan hun verklaringsmodel. In een tweede fase gingen ouders in op het aanbod om zelf onderzoek te worden naar dragerschap. Reproductieve keuzes waren (nog) niet aan de orde en vragen hierover kunnen in de toekomst opnieuw gesteld worden.

Omtrent het onderzoeken van andere familieleden werden de verschillende mogelijkheden en hun potentiële gevolgen besproken met de ouders. Onder andere de zus van

onze patiënt, die geen symptomen had, kan in de toekomst een eigen vraag naar genetisch onderzoek stellen en hierin begeleid worden.

De casus van onze patiënt illustreert dat de genetische counseling bij deze soort bevindingen gefaseerd kan verlopen, afgaand op de actuele vragen van de patiënt en zijn of haar familieleden.

CONCLUSIE

16p11.2-duplicaties zijn zeldzaam, maar zijn significant geassocieerd met schizofrenie en psychose en kunnen beschouwd worden als een belangrijke risicofactor. De onvolledige penetrantie en het variabele fenotype zorgen ervoor dat het niet mogelijk is om het exacte risico op het ontstaan van symptomen te voorspellen en dat dragers asymptomatisch kunnen blijven. Daardoor is de genetische counseling complex en heeft het een belangrijke plaats in de behandeling. De counseling dient zorgvuldig te worden afgestemd op de noden van patiënt en familie. Door zich onder andere te richten op het versterken van het verklaringsmodel, krijgt genetische counseling een therapeutische plaats in de ondersteuning bij het aanvaardingsproces en heeft het een potentieel gunstig effect op de verdere behandeling en het maken van levenskeuzes.

LITERATUUR

- Afschrift H, Van Den Steene H, Dhar M, Van West D. Het kinder- en jeugdpsychiatrische fenotype bij een broer en zus met de 16p11.2-microduplicatie. *Tijdschr Psychiatr* 2016; 58: 318-22.
- American Psychiatric Association. Handboek voor de classificatie van psychische stoornissen (DSM-5). Nederlandse vertaling van Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition. Amsterdam: Boom; 2014.
- Bouwkamp CG, Kievit AJA, Markx S, Friedman JI, van Zutven L, van Minkelen R, e.a. Copy number variation in syndromic forms of psychiatric illness: the emerging value of clinical genetic testing in psychiatry. *Am J Psychiatry* 2017; 174: 1036-50.
- European Society of Human Genetics. Genetic testing in asymptomatic minors: recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet* 2009; 17: 720-1.
- Eussen MLJM. Schizofreniespectrum- en andere psychotische stoornissen. In: Verhulst FC, Verheij F, Danckaerts M, red. *Kinder- en jeugdpsychiatrie*. Assen: Van Gorcum; 2014.
- Gershon ES, Alliey-Rodriguez N. New ethical issues for genetic counseling in common mental disorders. *Am J Psychiatry* 2013; 170: 968-76.
- 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.
- Giusti-Rodríguez P, Sullivan PF. The genomics of schizophrenia: update and implications. *J Clin Invest* 2013; 123: 4557-63.
- Kusenda M, Vacic V, Malhotra D, Rodgers L, Pavon K, Meth J, e.a. The influence of microdeletions and microduplications of 16p11.2 on global transcription profiles. *J Child Neurol* 2015; 30: 1947-53.
- Lowther C, Costain G, Baribeau DA, Bassett AS. Genomic disorders in psychiatry - what does the clinician need to know? *Curr Psychiatry Rep* 2017; 19: 82.
- Lyus VL. The importance of genetic counseling for individuals with schizophrenia and their relatives: potential clients' opinions and experiences. *Am J Med Genet* 2007; 144B: 1014-21.
- Manning M, Hudgins L. Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities. *Genet Med* 2010; 12: 742-5.
- Marshall CR, Howrigan DP, Merico D, Thiruvahindrapuram B, Wu W, Greer DS, e.a. Contribution of copy number variants to schizophrenia from a genome-wide study of 41,321 subjects. *Nat Genet* 2017; 49: 27-35.
- McCarthy SE, Makarov V, Kirov G, Addington AM, McClellan J, Yoon S, e.a. Microduplications of 16p11.2 are associated with schizophrenia. *Nat Genet* 2009; 41: 1223-7.

- Miller DT, Chung W, Nasir R, Shen Y, Steinman KJ, Wu BL, e.a. 16p11.2 Recurrent microdeletion. GeneReviews. Seattle: University of Washington; 2015.
- Owen MJ, Craddock N, O'Donovan MC. Suggestion of roles for both common and rare risk variants in genome-wide studies of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 2010; 67: 667-73.
- Ryan J, Virani A, Austin JC. Ethical issues associated with genetic counseling in the context of adolescent psychiatry. Appl Transl Genom 2015; 5: 23-29.
- Simeone JC, Ward AJ, Rotella P, Collins J, Windisch R. An evaluation of variation in published estimates of schizophrenia prevalence from 1990-2013: a systematic literature review. BMC Psychiatry 2015; 15: 193.
- Torres F, Barbosa M, Maciel P. Recurrent copy number variations as risk factors for neurodevelopmental disorders: critical overview and analysis of clinical implications. J Med Genet 2016; 53: 73-90.
- Vassos E, Collier DA, Holden S, Patch C, Rujescu D, St Clair D, e.a. Penetrance for copy number variants associated with schizophrenia. Hum Mol Genet 2010; 19: 3477-81.
- Vorstman JA, Parr JR, Moreno-De-Luca D, Anney RJJ, Nurnberger JI Jr, Hallmayer JF. Autism genetics: opportunities and challenges for clinical translation. Nat Rev Genet 2017; 18: 362-76.
- Wet betreffende rechten van de patiënt. Belgisch wetboek. 22 augustus 2002. <http://www.ejustice.just.fgov.be/eli/wet/2002/08/22/2002022737/justel>
- World Health Organization. The Global Burden of Disease: 2004 Update. Genève: WHO Press; 2008.

SUMMARY

Adolescent with a schizophreniform disorder and recurrent 16p11.2 duplication

L. CASTELEIN, J. STEYAERT, H. PEETERS, G. VAN BUGGENHOUT

Genetic factors play an important role in the development of psychotic disorders. With increasing evidence, several rare copy number variants (CNVs) have been identified as risk factors. We describe a patient who had two psychotic episodes during his adolescence. In this patient, a 16p11.2 duplication was detected. This duplication is a recurrent CNV associated with various somatic and psychiatric phenotypes including psychosis and schizophrenia. The potential clinical relevance of this finding is discussed.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 61(2019)6, 421-425

KEY WORDS 16p11.2 duplication, adolescent, psychosis, schizophrenia