

# Matige zwakzinnigheid en complexe psychiatrische symptomatologie die gepaard gaan met een submicroscopische subtelomerische deletie van een lange arm van chromosoom 3

H. KAJOSCH, N. VANDERBRUGGEN, K. KEYMOLEN, H. D'HAENEN<sup>†,1</sup>,  
E. DE BAERDEMAEKER

**SAMENVATTING** Een 34-jarige vrouw presenteerde zich met een onbegrepen complexe psychiatrische symptomatologie. Omwille van het co-existeren van zwakzinnigheid en dysmorphieën werd een genetisch onderzoek uitgevoerd. Hierbij werd een submicroscopische terminale deletie van de lange arm van chromosoom 3 vastgesteld. De contributieve rol van de klinische genetica op het vlak van diagnostiek bij zwakzinnigheid wordt besproken aan de hand van recente literatuur.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 49(2007)6, 405-409]

**TREFWOORDEN** chromosoom 3q, chromosoomdeletie, psychiatrisch, symptomatologie, zwakzinnigheid

## GEVALSBESCHRIJVING

In 2003 zocht een 34-jarige vrouw hulp vanwege een depressief klachtenpatroon en regressie op socioprofessioneel vlak. Tevens was er sprake van een toegenomen prikkelbaarheid, impulscontroleverlies en een verhoogd wantrouwen ten opzichte van haar omgeving.

Heteroanamnestisch werden auditieve hallucinaties beschreven. De familie vertelde dat patiënte regelmatig in zichzelf praatte en discordant lachte. Een combinatiebehandeling met risperidon en sertraline stabiliseerde de toestand van patiënte: de stemming werd euthym en de psychiatrische symptomen verdwenen naar de achtergrond. Vijf maanden later moest de behandeling met risperidon echter worden stopgezet wegens amenor-

roe als gevolg van een hyperprolactinemie.

De toestand van patiënte verslechterde acuut. Ze vertoonde opnieuw depressieve symptomen en impulscontroleverlies. Ook de psychotische symptomen verschenen opnieuw, deze keer gecompliceerd door bizar en gevaarlijk gedrag. Tijdens deze crisisperiode ontdekten de ouders dat patiënte gedurende de laatste drie jaar dagelijks ongeveer een halve liter wijn zou hebben geconsumeerd. Er werd besloten tot opname op de afdeling psychiatrie, enerzijds omdat de thuissituatie onhoudbaar was, anderzijds ten behoeve van diagnose en behandeling.

Het mentaal onderzoek toonde een vrouw die er ongeveer vijf jaar jonger uitzag dan haar kalenderleeftijd suggereerde. Haar voorkomen was onverzorgd. Zij had een kleine gedrongen gestalte.

De vorm van het hoofd werd gekenmerkt door brachycefalie, een rond gezicht, een nauw voorhoofd en een hoge frontale haarinplanting. Verder vielen hypertelorisme, een afgeplatte neuswortel en een litteken rechts van de lip als gevolg van een operatieve correctie van gespleten lip en verhemelte op. Tevens werden brede duimen en een divergerend strabisme vastgesteld. Het gedrag van patiënte was onvolwassen en licht gemaniëreed. Ze had een infantiele houding ten opzichte van haar problematiek waarin zij weinig tot geen inzicht had. Het bewustzijn, de oriëntatie, de aandacht functies, de concentratie en geheugenfuncties waren normaal. Het formeel denken was weinig gestructureerd en verarmd. Manifeste inhoudelijke denkstoornissen en perceptiestoornissen konden niet worden vastgesteld. De ik-functies waren gestoord door betrekkingsideeën. De stemming was licht dysfoor en het affect licht overreactief. De taalfunctie werd gekenmerkt door een onduidelijke articulatie en een beperkte woordenschat zoals een getrivialiseerde syntaxis. Haar intellectueel functioneren werd op licht tot matig zwakzinnig niveau geschat.

### Voorgeschiedenis

De voorgeschiedenis van patiënte vermeldt een ongecompliceerde zwangerschap, geboorte en perinatale periode. Zij werd met een gespleten lip en verhemelte geboren, waarvoor tijdens de kindertijd twaalf correctieve ingrepen werden uitgevoerd. Als zuigeling heeft zij koortsstuipen gehad. De psychomotorische ontwikkeling was licht vertraagd. Vanaf de derde kleuterklas vertoonde zij eveneens een vertraagde intellectuele ontwikkeling. In datzelfde jaar werd zij opgenomen en zou zij een drietal dagen in coma zijn geweest, maar de oorzaak kan niet meer worden achterhaald.

Zij volgde bijzonder lager onderwijs en behaalde het diploma van hulpkok. Na haar opleiding werd zij tewerkgesteld in de traiteurzaak van haar ouders, waar zij tot enkele maanden voor opname goed functioneerde. Zij heeft altijd thuis

gewoond. Ondanks naspeuringen (contact met huisarts en het Psycho-Medisch-Sociaal Centrum (PMS)) kon geen informatie verkregen worden die het functioneren van patiënte in haar kinder- en jeugd jaren beschrijft. Familiale antecedenten konden niet worden vastgesteld.

### Bijkomende onderzoeken

Bij het lichamelijk en neurologisch onderzoek werden naast de bij het opnameonderzoek beschreven bijzonderheden een lichte syndactylie en brede grote tenen beschreven.

Een psychodiagnostisch onderzoek bevestigde het vermoeden van een matige zwakzinnigheid (totaal IQ 47, bepaald met de Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III)). Het premorbide niveau werd op de grens van lichte zwakzinnigheid en zwakbegaafdheid geschat. Hiermee werd een verslechtering van het cognitief functioneren vastgesteld.

Door de afdeling genetica werd een karyotype met G-banding bepaald die een normaal resultaat opleverde (46XX). Aangezien het klinisch beeld met de aanwezigheid van dysmorphieën en mentale retardatie toch suggestief bleef voor een chromosomale afwijking, werd besloten fluorescentie-in situhybridisatie (FISH) uit te voeren om subtelomerische herschikkingen op te sporen. Het is immers bekend dat bij 5-6% van de patiënten met congenitale afwijkingen en mentale retardatie een subtelomerische deletie of duplicatie kan worden gevonden (Viot e.a. 1998). Inmiddels wordt de screening voor subtelomerische afwijkingen bij een normaal karyotype vaak uitgevoerd door middel van multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)-technieken, die indien afwijkend verder worden aangevuld met FISH-analyse. Met FISH werd een submicroscopische deletie van de subtelomerische regio van de lange arm van chromosoom 3 vastgesteld met de D3S1272 probe (46,XX, ish del(3)(qter)).

Een FISH bij de ouders leverde normale resultaten op, waarmee duidelijk werd dat het om een deletie *de novo* gaat.

De technische routineonderzoeken (elektrocardiogram, X-thorax, bloedafname en eeg) leverden geen bijzonderheden op. Een MRI-scan van de hersenen liet geen diagnostisch relevante afwijkingen zien.

#### Observatiegegevens

Om alcoholontwenningssymptomen te voorkomen werd een substitutiebehandeling met lorazepam ingesteld en progressief afgebouwd. In de groepstherapeutische activiteiten vielen voornamelijk paranoïde interpretaties en betrekkingsideeën op die tijdens de opname tot twee keer toe aanleiding gaven tot een agressieve 'acting-out'.

Verder werden momenten van psychomotore agitatie en tekenen van ontremming, een verminderde slaapbehoefte en bizarre uitspraken opgemerkt. Na het instellen van een behandeling met quetiapine en clotiapine (niet in Nederland verkrijgbaar) kon de toestand van patiënte gestabiliseerd worden. Twee maanden na opname werd patiënte ontslagen op voorwaarde dat inschakeling van therapeutische activiteiten in een dagcentrum zou plaatsvinden.

#### BESPREKING

In 1929 werd door E.O. Lewis vastgesteld dat de prevalentie van lichte zwakzinnigheid 27 per 1.000 en van matige en ernstige zwakzinnigheid 3,7 per 1.000 bedraagt. Deze prevalentiegegevens zijn sinds de jaren dertig weinig veranderd (Gelder e.a. 2001).

De meeste onderzoeken geven een prevalentieratio van 30 tot 40% voor het co-existeren van een psychiatrische stoornis bij patiënten met zwakzinnigheid (Gelder e.a. 2001). Psychiatrische stoornissen bij zwakzinnigen zijn van dezelfde aard als die bij de algemene bevolking maar de symptomen worden gemodificeerd door de lagere intelligentie. Als oorzaken van psychiatrische stoornissen en gedragsafwijkingen moeten evenals bij personen met normale intelligentie, verschillende factoren in overweging worden geno-

men: biologische, psychosociale en ontwikkelingsgebonden (Došen 1993).

Bij de somatische (fysieke) afwijkingen bij zwakzinnigen zijn sensorische en motorische stoornissen, epilepsie en incontinentie de meest voorkomende afwijkingen (Gelder e.a. 2001).

Betreffende de etiologie van zwakzinnigheid beschrijft Lewis 2 vormen: ten eerste als subcultureel verschijnsel overeenkomend met het onderste gedeelte van een normaal verdeelde intelligentie en ten tweede als pathologisch verschijnsel of als gevolg van een ziekteproces. Latere onderzoeken bevestigen een multiële causaliteit. Bij ernstige zwakzinnigheid worden bij 55-75% van de personen organische oorzaken aangetoond (Broman e.a. 1987). Bij de prenataal veroorzaakte afwijkingen komen idiopathische *cerebral palsy*, het downsyndroom en het fragile-X-syndroom het meest voor. Andere chromosomale afwijkingen, monogene aandoeningen en idiopathische epilepsie tellen voor 5-10% van de personen. Door De Vries e.a. (2003) worden subtelomerische herschikkingen als een van de hoofdoorzaken van zwakzinnigheid en malformatiesyndromen geïdentificeerd. Deze zouden vaker optreden bij een ernstige vorm van zwakzinnigheid dan bij lichtere vormen. Door Rodriguez-Revenga e.a. (2004) worden subtelomerische herschikkingen als tweede oorzaak van mentale retardatie na het downsyndroom beschreven.

Davies en Mathews (1997) beschrijven voor zover bekend de enige patiënt met een terminale deletie van de lange arm van chromosoom 3 die gepaard gaat met psychiatrische pathologie naast zwakzinnigheid. Verder is tot nu toe weinig over terminale deleties van de lange arm van chromosoom 3 geschreven. Er bestaan volgens ons nog 8 andere gevalsbeschrijvingen. In 7 hiervan worden verschillende somatische afwijkingen beschreven zonder dat wordt ingegaan op psychiatrische symptomatologie. Dit omdat de betrokken patiënten op te jonge leeftijd zijn overleden of omdat er geen aandacht aan psychiatrische symptomen werd besteed.

In een door Nguyen e.a. (2005) gepubliceerde

gevalsbeschrijving wordt een overzicht gegeven van de klinische afwijkingen in de tot heden beschreven gevallen met een terminale deletie van de lange arm van chromosoom 3.

## CONCLUSIE

Bij de besproken patiënte lijkt een diagnostiek die louter gebaseerd wordt op klassieke psychiatrische criteria zoals die van de DSM-IV-TR onvoldoende. Naast de diagnose van zwakzinnigheid worden symptomen beschreven die wijzen op een stemmingsstoornis, een psychotische stoornis en een alcoholafhankelijkheid. De beschreven lichamelijke afwijkingen lijken gerelateerd aan de psychiatrische symptomatologie. Omdat de aangetoonde deletie bij de ouders niet vastgesteld kon worden en een dergelijke deletie niet als een polymorfisme kan worden beschouwd, lijkt er een causaal verband te bestaan tussen de deletie en de fysieke en psychische kenmerken. Het stellen van deze diagnose bij de besproken patiënte had en heeft concrete gevolgen voor de familieplanning. Gezien het een deletie de novo betreft bestaat er geen risico voor de oudere zuster van patiënte om een overgeërfd factor aan haar eigen kinderen door te geven. Indien patiënte zelf kinderen zou hebben bestaat er een herhalingsrisico van 50%. Ook voor de ouders van patiënte heeft de etiologische diagnose een duidelijk belang omdat zij schuldgevoelens kan wegnemen.

Klinische verschijnselen die de aanwezigheid van subtelomerische abnormaliteiten suggereren zijn: (1) vertraagde ontwikkeling; (2) mentale retardatie; (3) prenatale groeideficiëntie; en (4) familiale voorgeschiedenis van mentale retardatie, congenitale afwijkingen/dysmorphieën. De snelle diagnose met behulp van FISH biedt de mogelijkheid tot een exactere diagnose, een concreter advies voor familieplanning en tot het verder ontwikkelen van de diagnostiek door de subgroepering van specifieke genetische afwijkingen en de hierdoor veroorzaakte fenotypen. Hierdoor kunnen eventueel regio's voor kandidaat-genen door fenotypische vergelijking van naast elkaar liggende duplicaties en deleties geïdentificeerd worden (Roberts

e.a. 2004).

Door MacIntyre e.a. (2003) wordt een volledige karyotypebepaling aanbevolen als dysmorphie en/of een voorgeschiedenis van mentale retardatie naast een psychotische stoornis bestaan. Chromosomale afwijkingen worden tot bij 19% van de patiënten met mentale retardatie vastgesteld. Als een karyotypebepaling normale resultaten levert kan deze het beste worden aangevuld door MLPA en FISH (Viot e.a. 1998).

Genetica kan dus een rol spelen bij de opheldering van de etiologie van psychiatrische stoornissen. Problemen die zich hierbij voordoen zijn de beperkte validiteit van psychiatrische diagnoses en de modus van overerving van psychiatrische syndromen waarbij mendeliaanse en niet-mendeliaanse overervingsfactoren een rol zouden kunnen spelen (MacIntyre e.a. 2003).

## NOOT

1. Onlangs bereikte ons het droeve bericht dat de heer D'Haenen op 2 april 2007 overleden is.

## LITERATUUR

- Broman, S., Nichils, P.L., Shaughnessy, P., e.a. (1987). *Retardation in young children: a developmental study of cognitive deficit*. Hillsdale NJ: Lawrence Erlbaum.
- Davies, J.L., & Mathew, G. (1997). Behaviour disorder in an adolescent with terminal deletion of chromosome 3. *Journal of Intellectual Disability Research: JIDR*, 41 (part 3), 278-280.
- Došen, A. (1993). Diagnosis and treatment of psychiatric and behavioural disorders in mentally retarded individuals: the state of the art. *Journal of Intellectual Disability Research: JIDR*, 37(Suppl. 1), 1-7.
- Gelder, M., Mayou, R., & Cowen, P. (2001). Learning Disability (mental retardation). In M. Gelder, R. Mayou & P. Cowen (Red.), *The Shorter Oxford Textbook of Psychiatry* (4de editie; pp. 865-894). Oxford: University Press.
- Lewis, E.O. (1929). Report on an investigation into the incidence of mental deficiency in six areas 1925-27. In A.H. Wood (Red.), *Report of the Mental Deficiency Committee being the Joint Committee of the Board of Education and the Board of Control part IV*. Londen: HMSO.

- MacIntyre, D.J., Blackwood, D.H., Porteous, D.J., e.a. (2003). Chromosomal abnormalities and mental illness. *Molecular Psychiatry*, 8, 275-287.
- Nguyen, T., McDonnell, C. M., & Zacharin, M.R. (2005). Primary ovarian failure and deletions of the long arm of chromosome 3. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 18, 1013-1017.
- Roberts, A.E., Cox, G.F., Kimonis, V., e.a. (2004). Clinical presentation of 13 patients with subtelomeric rearrangements and a review of the literature. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 128, 352-363.
- Rodriguez-Revenge, L., Badenas, C., Sánchez, A., e.a. (2004). Cryptic chromosomal rearrangement screening in 30 patients with mental retardation and dysmorphic features. *Clinical Genetics*, 65, 17-23.
- Viot, G., Gosset, P., Fert, S., e.a. (1998). Cryptic subtelomeric rearrangements detected by FISH in mentally retarded and dysmorphic patients. *The American Journal of Human Genetics*, 63(Suppl.), A10.
- Vries, B.B. de, Winter, R., Schinzel, A., e.a. (2003). Telomeres: a diagnosis at the end of the chromosomes. *Journal of Medical Genetics*, 40, 385-398.

## AUTEURS

H. KAJOSCH was ten tijde van het schrijven van het artikel arts in opleiding tot psychiater in het Academisch Ziekenhuis verbonden aan de Vrije Universiteit in Brussel en is nu psychiater in het UVZ Brugmann te Brussel.

N. VANDERBRUGGEN is psychiater en werkzaam als adjunct-diensthoofd van de Dienst Psychiatrie in het Academisch Ziekenhuis verbonden aan de Vrije Universiteit in Brussel.

K. KEYMOLEN is medisch geneticus en werkzaam als adjunct-kliniekhoofd van de Dienst Medische Genetica in het Academisch Ziekenhuis verbonden aan de Vrije Universiteit in Brussel.

H. D'HAENEN was hoogleraar en werkzaam als diensthoofd Psychiatrie in het Academisch Ziekenhuis verbonden aan de Vrije Universiteit in Brussel.

E. DE BAERDEMAEKER was ten tijde van het schrijven van het artikel arts in opleiding tot psychiater en werkzaam in het Academisch Ziekenhuis verbonden aan de Vrije Universiteit in Brussel.

Correspondentieadres: dr. Hendrik Kajosch, Franz Gailliard straat 18, 1060 Brussel.

E-mail: Hendrik-kajosch@web.de.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 23-1-2007.

## SUMMARY

Mild mental retardation and complex psychiatric symptoms are accompanied by sub-microscopic sub-telomeric deletion of a long arm of chromosome 3. A case study – H. Kajosch, N. Vanderbruggen, K. Keymolen, H. D'haenen, E. de Baerdemaeker – A 34-year-old woman presented with complex symptoms of unknown origin. Because she suffered from a co-existing learning disability (mental retardation) and dysmorphic disorders a genetic examination was carried out. This revealed a submicroscopic terminal deletion of the long arm of chromosome 3. The contribution that clinical genetics make to the diagnosis of mental retardation is discussed on the basis of a review of the recent literature.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 49(2007)6, 405-409]

**KEY WORDS** chromosome 3q, chromosome deletion, mental retardation, psychiatric, symptoms