

Psychiatrische problemen bij het velocardiofaciaal syndroom

A. MAESEN, S.J. CLAES, K. NEYRINCK

SAMENVATTING Het velocardiofaciaal syndroom (VCFS) is een congenitale aandoening met een sterk variabele klinische expressie. De somatische manifestaties kunnen bij de meeste patiënten efficiënt behandeld worden. De levenskwaliteit van patiënten met het VCFS wordt daarom meestal bepaald door de cognitieve en gedragsmatige problemen, met inbegrip van het verhoogde risico op psychiatrische stoornissen. Aan de hand van een gevalsbeschrijving van een 41-jarige patiënt en literatuuronderzoek beschrijven we de psychiatrische stoornissen die zich kunnen voordoen bij het VCFS.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 52(2010)1, 51-56]

TREFWOORDEN comorbiditeit, psychiatrische stoornissen, velocardiofaciaal syndroom

Het velocardiofaciaal syndroom, voor het eerst beschreven door Shprintzen e.a. (1978), is een autosomaal dominante aandoening die wordt veroorzaakt door een microdeletie op chromosoom 22q11.2. De aandoening komt betrekkelijk frequent voor (geschatte prevalentie van 1 op 4000 pasgeborenen) en de symptomen zijn zeer variabel, wat herkenning niet altijd eenvoudig maakt. Somatische symptomen zijn onder andere gespleten verhemelte, congenitale hartafwijkingen en typische gelaatstreken.

Ook voor de psychiatrie is dit syndroom van belang. Reeds vanaf de kinderjaren is er een verband met gedragsproblemen, aandachts- en concentratiestoornissen en driftbuien (Swillen e.a. 1997). Bij volwassenen met VCFS is er een samenhang met zowel affectieve als schizoaffectieve stoornissen (Papolos e.a. 1996; Shprintzen e.a. 1992). Voorts werden verbanden beschreven met psychosen van het schizofreniforme type (Chow e.a. 1998; Pulver e.a. 1994; Shprintzen e.a. 1992).

De laatste jaren werden bij patiënten met VCFS ook comorbide aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD), depressie, fobieën, obsessieve-compulsieve stoornis (OCD) (Gothelf e.a. 2004) en autismspectrumstoornissen (ASS) beschreven (Fine e.a. 2005; Niklasson e.a. 2001; 2009).

Wij beschrijven de ziektegeschiedenis van een 41-jarige man bij wie de diagnose VCFS gesteld werd na de geboorte van zijn eerste zoon.

GEVALSBESCHRIJVING

Aanmeldingsklacht Een 41-jarige man, bekend wegens VCFS, werd door de huisarts verwezen voor depressieve klachten en alcoholafhankelijkheid.

Patiënt gaf aan reeds een tiental jaren te kampen met een alcoholprobleem, door hemzelf toegeschreven aan sociale angst na een moeilijke jeugd met schoolse mislukkingen. De alcoholafhankelijkheid was toegenomen na het vaststellen van het VCFS bij hem en zijn zoontje. Dit leidde

namelijk tot schuldgevoelens, een herbeleven van zijn eigen jeugd en angst voor de toekomst van zijn zoon. Hij gaf aan 4 tot 10 eenheden alcohol per dag te drinken, ook op het werk. De relatie met zijn echtgenote leed hieronder. De patiënt vroeg een opname ter ontwenning van alcohol.

Psychiatrische voorgeschiedenis Op lagere-schoolleeftijd werd de patiënt veel gepest, had leerproblemen en leed aan faalangst. Hij dubbelde een aantal schooljaren en volgde op middelbare-schoolleeftijd het beroepsonderwijs. Reeds daar begon hij sporadisch alcohol te drinken, naar eigen zeggen om zijn faalangst en minderwaardigheidsgevoel te onderdrukken.

Enkele jaren geleden was er een eerste opname op de middelen-unit van een ander ziekenhuis, wegens alcoholafhankelijkheid. Tijdens deze opname waren ook depressieve klachten aanwezig, zonder dat duidelijk werd of deze voldeden aan de diagnose van depressie in engere zin vol-

gens de DSM-IV. Hiervoor was hij behandeld met paroxetine 20 mg.

Klinisch psychiatrisch onderzoek Bij opname zagen wij een redelijk goed verzorgde man. Bewustzijn, aandacht en oriëntatie waren ten tijde van het onderzoek ongestoord. De intelligentie leek beneden het gemiddelde. De waarneming en het denken waren ongestoord.

De stemming was dysthym en de affectieve modulatie was verminderd. Er waren geen doodsof suïcidegedachten aanwezig, patiënt ervaarde wel schuldgevoelens. Er waren geen inhoudelijke of formele denkstoornissen op te merken. Er was een hulpvraag tot ontwenning van alcohol aanwezig.

Het lichamenlijk onderzoek toonde enkele van de typische gelaatskenmerken van het VCFS: een forse en brede neus, hypertelorisme, laagstaande oren en een schuin aflopende oogspleet (figuur 1 a en b).

FIGUUR 1 Patiënt A, met de typische gelaatskenmerken van het velocardiofaciaal syndroom (a) en face en (b) en profiel: forse, brede neus, hypertelorisme, laagstaande oren en schuin aflopende oogspleet. (Afgedrukt met schriftelijke toestemming van betrokkene.)



Een gespleten verhemelte was afwezig. Wel was er een opvallende nasale spraak, die te wijten was aan de velofaryngeale insufficiëntie. Cardiale afwijkingen, zoals de veelvoorkomende tetralogie van Fallot, werden bij patiënt niet vastgesteld.

Het klinisch laboratoriumonderzoek bij opname toonde geen bijzonderheden. Verdere bijkomende onderzoeken tijdens de opname waaronder een eeg, ecg, een CT-scan van de schedel en een röntgenopname van de thorax toonden geen bijzonderheden.

Psychosociale context en voorgeschiedenis Patiënt was de jongste uit een gezin van 2 kinderen. Zijn geboorte was gecompliceerd en preterm, met hypoxie en slikproblemen waarvoor sondevoeding noodzakelijk was. In zijn jonge kinderjaren was hij veel ziek door neus-keel-oorproblemen waardoor hij vaak afwezig was op school.

Na het beëindigen van zijn schoolloopbaan (beroepsonderwijs) werkte hij als arbeider in de transportsector en later bij de overheid. Negen jaar nadat hij zijn echtgenote had ontmoet, kregen zij hun eerste kind. Reeds tijdens de zwangerschap bleek hun zoon hartafwijkingen te hebben, passend bij een tetralogie van Fallot, als onderdeel van het later bevestigde VCFS. Genetische counseling toonde aan dat de patiënt als enige binnen het gezin drager was van een 22q11-deletie. Zijn moeder was meermalen opgenomen voor depressie.

Verloop van de opname Onder een afbouwschema met een benzodiazepine toonde de patiënt relatief weinig last van ontwenningverschijnselen. Hij paste zich gemakkelijk aan aan het afdelingsgebeuren. Een tweetal weken na opname zagen we een verandering in het toestandbeeld, gekarakteriseerd door ontremd, seksueel grensoverschrijdend gedrag, megalomane ideeën, hyperactiviteit en een gebrek aan ziekte-inzicht. Manifeste wanen waren niet aanwezig. De diagnose van een manische episode werd gesteld. De behandeling met paroxetine werd afgebouwd en in plaats daarvan werd behandeling met valproïnezuur 1000 mg/dag als stemmingsstabili-

sator ingesteld, met olanzapine 10 mg/dag. Dit leidde tot remissie van het manische beeld.

Neuropsychologisch onderzoek Dit onderzoek tijdens de opname toonde een zwakbegaafd intelligentieniveau met een totaal IQ (tIQ) van 57, perfoormaal IQ (pIQ) van 53 en een verbaal IQ (vIQ) van 59. Aangezien dit eerste onderzoek plaatsvond korte tijd na het stoppen met alcoholgebruik, werd het bij het voorbereiden van deze publicatie nodig geoordeeld een tweede, uitgebreider neuropsychologisch onderzoek te verrichten. Deze tweede test, 14 maanden na de eerste, toonde een tIQ van 69, eveneens disharmonisch opgebouwd uit een vIQ van 75 en een pIQ van 59. In vergelijking met vorig testonderzoek was dit vIQ beduidend hoger. Een mogelijke verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat het vIQ gedrukt werd door stemmingsschommelingen of door motivationele factoren. Het huidige profiel leek ons een goede weergave van patiënt's mogelijkheden en van het cognitieve profiel dat mensen met VCFS kenmerkt (Swillen e.a. 1997).

METHODE

Op PubMed zochten wij naar Engelstalige artikelen met de trefwoorden 'velo-cardio-facial syndrome', '22q11 deletion', 'psychosis', 'major depressive disorder', 'bipolar disorder', 'ADHD', 'substance abuse' en 'autism'. Dit leverde 20 artikelen op gepubliceerd tussen 1992 en 2009. Daaruit werden 10 artikelen geselecteerd op basis van de relevantie voor ons literatuuronderzoek, namelijk of er bruikbare onderzoeksdata in gepubliceerd werden (tabel 1).

BESPREKING

Bij psychiatrische stoornissen bij patiënten met VCFS dient men onderscheid te maken tussen stoornissen aanwezig op kinderleeftijd en op volwassen leeftijd. Kinderen en adolescenten met VCFS zouden een hoger risico vertonen op het ontstaan van een stemmingsstoornis, angststoornis,

TABEL 1 Overzicht van artikelen over psychiatrische stoornissen bij het velocardiofaciaal syndroom (VCFS)

Eerste auteur, jaar	Leeftijd in jaren	n	Percentage met psychiatrische diagnose	Meest voorkomende psychiatrische diagnose	Onderzoeksmethode
Pulver, 1994	17-41	14 volwassenen	79	Schizofrenie of schizo-affectieve stoornis (29%), OCD (14%), fobie (29%)	Semigestructureerde vragenlijst
Papoulos, 1996	5-16 17-34	15 kinderen/ adolescenten 10 volwassenen	98	Bipolaire spectrumstoornis (64%), ADHD (21%)	Semigestructureerde vragenlijst: SCID (bij volwassenen), DICA-P en C (bij jongeren)
Cohen, 1999	Volwassenen	45	100	Psychotische stoornis (73%), stemmingsstoornis (11%), andere (16%)	Onbekend
Murphy, 2005	17-52	50 volwassenen	42	Psychotische stoornis (24%), majeure depressie zonder psychotische kenmerken (12%)	Semigestructureerde vragenlijst
Arnold, 2001	6-20	20 kinderen/ adolescenten	60	ADHD (35%), ODD (25%), ernstige depressieve stoornis (20%)	Gestructureerde en semi-gestructureerde vragenlijsten: OCHS-R, Kiddie-SADS-E
Niklasson, 2001	5-33	32	56	ADHD (24%), ASS (31%)	Gestructureerde en semi-gestructureerde vragenlijsten: CBCL, ASSQ, CBPQ
Feinstein, 2002	9-19	28 kinderen/ adolescenten	.	Specifieke fobie (61%), ADHD (46%) ODD (43%)	Gestructureerde en semi-gestructureerde vragenlijsten: CBCL, DICA-P
Gothelf, 2004	6-40	43	93	ADHD (37%), OCD (33%), fobie (33%), dysthymie (21%)	Semigestructureerde vragenlijst: Y-BOCS
Fine, 2005	2-12	98	.	ASS (14%)	Gestructureerde vragenlijst: ADI-R
Niklasson, 2009	.	100 kinderen/ volwassenen	.	ASS (22%), ADHD (30%), MR (51%)	Semigestructureerde vragenlijst

. = gegevens ontbreken; OCD: obsessieve-compulsieve stoornis, ADHD: aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit, ODD: oppositional defiant disorder, ASS: autismespectrumstoornis, MR: mentale retardatie, Y-BOCS: Yale-Brown Obsessive-Compulsive-Scale, CBCL: Child Behavior Check List, DICA-P: Diagnostic Interview for Children and Adolescents, Parent-version, ADI-R: Autism Diagnostic Interview-Revised, ASSQ: Asperger Syndrome Screening Questionnaire, CBPQ: Conner's Brief Parent Questionnaire, Kiddie-SADS-E: Schedule for Affective Disorder and schizophrenia for School-Age Children, OCHS-R: Ontario Child Health Study-Revised.

ASS, ADHD of oppositioneel opstandig gedrag dan hun gezonde leeftijdsgenoten.

Zoals uit tabel 1 blijkt, wordt een grote verscheidenheid aan psychiatrische ziekteverschijnselen waargenomen bij patiënten met VCFS. Er lijkt niet zoiets te zijn als een specifiek psychiatrisch VCFS, wat de herkenning van het beeld door psychiaters zou vergemakkelijken. Voor de divergenties tussen de studies wat betreft de psychiatrische stoornissen bij VCFS, zijn er wellicht verschillende oorzaken. Zo worden verschillende diagnostische instrumenten gebruikt en zijn de settings waaruit patiënten gerekruteerd werden

voor de studies ook verschillend. Zo zijn er onderzoekers die patiënten rekruteren uit VCFS-centra (Feinstein e.a. 2002) en centra voor craniofaciale stoornissen (Papoulos e.a. 1996), terwijl anderen rekruteerden uit psychiatrische centra (Cohen e.a. 1999); daardoor zou het risico op overschatting van aanwezige psychiatrische stoornissen kunnen bestaan. Ook moet men bedenken dat patiënten met VCFS deficits vertonen in neurocognitieve en sociale vaardigheden, wat het diagnostisch interview kan compliceren. Ten slotte is duidelijk dat er vaak meer dan één diagnose vastgesteld werd bij de onderzochte patiënten met VCFS.

Drie auteurs beschrijven fobieën als een van de frequentst voorkomende comorbide stoornis. Een eenduidige verklaring hiervoor werd niet gevonden. Ook zagen we grote verschillen in het voorkomen van bipolaire stoornissen.

Enige voorzichtigheid is dus geboden bij de interpretatie van de studieresultaten en grote verschillen in prevalentie zijn waarschijnlijk te verklaren door methodologische problemen zoals gebrek aan controlegroepen in sommige studies, kleine groepen en *ascertainment bias* (vertekening door onjuist of atypisch samengestelde onderzoeksgroep). Ook rijst de vraag hoe representatief de VCFS-groep is; sommige onderzoekers vereisten bevestiging van de diagnose met fluorescentie-in-situhybridisatie (FISH), anderen niet.

Er lijken wel verschillen te bestaan in psychiatrische manifestaties naar gelang de leeftijdsgroep, zoals te verwachten. Cognitieve problemen, gedrags- en leerstoornissen worden het vaakst gezien op (pre)schoolse leeftijd, met inbegrip van ADHD. Elke studie met inclusie van kinderen/adolescenten geeft ADHD weer bij de frequentst gevonden psychiatrische stoornissen.

In de verschillende onderzoeken werd niet specifiek gekeken naar het vóórkomen van ASS. De twee onderzoeken van Niklasson e.a. (2001; 2009) vormen hier een uitzondering op. Zij vonden ASS bij respectievelijk 31 en 22% van patiënten met VCFS. Fine e.a. (2005) deden specifiek onderzoek naar het vóórkomen van ASS bij 98 kinderen van 2-12 jaar. Bij 14% van de patiënten werd de diagnose ASS gesteld en ruim een kwart van de patiënten had ASS-symptomen.

Naarmate de late adolescentie en de volwassen jaren naderen, zien we eerder de frequentie van psychiatrische stoornissen zoals schizofrenie en bipolaire spectrumstoornis toenemen.

Belangrijk – maar niet eenvoudig – voor de psychiatrische praktijk is in elk geval het tijdig herkennen van de typische kenmerken van het VCFS en zo nodig de patiënt tijdig verwijzen naar een genetisch expertisecentrum. Dit had in de door ons beschreven casus belangrijke verschillen kunnen maken. Als de diagnose tijdig gesteld was,

had men door het bieden van een aangepast kader patiënt een beter individueel leertraject kunnen bieden, wat wellicht ook de faalangst en het alcoholverbruik op jonge leeftijd had kunnen verminderen. Verder had men via genetische counseling patiënt de mogelijkheid kunnen bieden om het optreden van VCFS bij zijn kinderen te vermijden.

CONCLUSIE

Gezien het betrekkelijk frequent vóórkomen van het VCFS en de hoge mate van comorbiditeit met psychiatrische stoornissen dient de clinicus zich bewust te zijn van dit syndroom. Het stellen van deze diagnose heeft immers belangrijke langetermijneffecten. Bij patiënten met een bepaalde psychiatrische stoornis, een verstandelijke beperking en (licht) dysmorphe kenmerken dient men de diagnose van VCFS in overweging te nemen en eventueel een FISH-onderzoek te laten verrichten.

Als de diagnose eenmaal gesteld is, moet de psychiater zich bewust zijn van de mogelijke comorbide somatische afwijkingen, die een specifieke medische begeleiding vereisen, én van andere psychiatrische stoornissen.

LITERATUUR

- Arnold, P.D., Siegel-Bartelt, J., Cytrynbaum, C., e.a. (2001). Velo-cardio-facial syndrome: implications of micro deletion 22q11 for schizophrenia and mood disorders. *American Journal of Medical Genetics*, 10, 354-362.
- Chow, L.Y., Waye, M.M.Y., Garcia-Barcelo, M., e.a. (1998). Velo-cardio-facial syndrome, schizophrenia and deletion at chromosome 22q11. *Journal of Intellectual Disability Research*, 42, 184-188.
- Cohen, E., Chow, E.W., Weksberg, R., e.a. (1999). Phenotype of adults with the 22q11 deletion syndrome: a review. *American Journal of Medical Genetics*, 86, 359-365.
- Feinstein, C., Eliez, S., Blasey, C., e.a. (2002). Psychiatric disorders and behavioral problems in children with velocardiofacial syndrome: usefulness as phenotypic indicators of schizophrenia risk. *Biological Psychiatry*, 61, 312-318.
- Fine, S.E., Weissman, A., Gerdes, M., e.a. (2005). Autism spectrum disorders and symptoms in children with molecularly confirmed

- 22q11.2 deletion syndrome. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 35, 461-470.
- Gothelf, D., Presburger, G., Zohar, A.H., e.a. (2004). Obsessive-compulsive disorder in patients with velocardiofacial (22q11 deletion) syndrome. *American Journal of Medical Genetics B Neuropsychiatric Genetics*, 126, 99-105.
- Murphy, K.C. (2005). Annotation: velo-cardio-facial syndrome. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 46, 563-571.
- Niklasson, L., Rasmussen, P., Oskardóttir, S., e.a. (2001). Neuropsychiatric disorders in the 22q11 deletion syndrome. *Genetics in Medicine*, 3, 79-84.
- Niklasson, L., Rasmussen, P., Oskardóttir, S., e.a. (2009). Autism, ADHD, mental retardation and behavior problems in 100 individuals with 22q11 deletion. *Research in Developmental Disabilities*, 30, 763-773.
- Papoulos, D.F., Faedda, G.L., Veit, S., e.a. (1996). Bipolar spectrum disorders in patients diagnosed with velo-cardio-facial syndrome: does hemizygous deletion of chromosome 22q11 result in bipolar affective disorder? *The American Journal of Psychiatry*, 153, 1541-1546.
- Pulver, A.E., Nestadt, G., Goldberg, R., e.a. (1994). Psychotic illness in patients diagnosed with velo-cardio-facial syndrome and their relatives. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 182, 476-478.
- Shprintzen, R.J., Goldberg, M.L., Lewin, M.L., 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., Goldberg, M.L., Golding-Kushner, K.J., e.a. (1992). Late-onset psychosis in the velo-cardio-facial-syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 42, 141-142.
- Swillen, A., DeVriendt, K., Legius, E., e.a. (1997). Intelligence and psychosocial adjustment in velocardial syndrome: a study of 37 children and adolescents with VCFS. *Journal of Medical Genetics*, 34, 453-458.

AUTEURS

A. MAESEN was ten tijde van het schrijven van dit artikel geneesheer-specialist in de psychiatrie in opleiding bij het Universitair Psychiatrisch Centrum, Katholieke Universiteit Leuven (thans: psychiater, PZ St. Alexius Grimbergen).

S.J. CLAES is hoogleraar Psychiatrie aan de Katholieke Universiteit Leuven, en Fundamenteel Klinisch Onderzoeker van het Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek (FWO)-Vlaanderen.

K. NEYRINCK is licentiaat in de psychologie UPC KU Leuven, Leuven.

Correspondentieadres: dr. A. Maesen, PZ St. Alexius Grimbergen, Grimbergsesteenweg 40, 1850 Grimbergen, België.

E-mail: annmaesen@hotmail.com.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 9-7-2009.

SUMMARY

Psychiatric disorders in velo-cardio-facial syndrome – A. Maesen, S.J. Claes, K. Neyrinck – Velo-cardio-facial syndrome (VCFS) is a congenital disorder with a markedly variable clinical expression. The majority of those affected have cognitive-behavioural symptoms and psychiatric problems. Most of the somatic characteristics can be treated effectively. The quality of life of patients with VCFS is therefore determined largely by cognitive and behavioural symptoms, including the increased risk of psychiatric disorders. On the basis of a case-study featuring a 41-year-old VCFS patient and by reviewing the literature we describe the psychiatric disorders that can occur in conjunction with this syndrome.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 52(2010)1, 51-56]

KEY WORDS behavioural phenotype, comorbidity, psychiatric disorders, velo-cardio-facial syndrome