

# Pervasieve ontwikkelingsstoornis bij tubereuze sclerose

B.E. LAHUIS, A.A. VAN ELBURG

**SAMENVATTING** Een 25-jarige vrouw, bekend met tubereuze sclerose (TS), werd door de neuroloog verwezen naar de polikliniek psychiatrie in verband met stemmings- en gedragsproblemen. Na psychiatrisch onderzoek, een aanvullend semi-gestructureerd interview en een neuropsychologisch onderzoek werd de diagnose pervasieve ontwikkelingsstoornis niet-anders-omschreven (PDD-NAO) gesteld. Patiënte werd aangemeld voor een langdurige steunende-structurende behandeling. In de literatuur wordt een duidelijke relatie tussen TS en PDD beschreven.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 42 (2000) 3, 189-194]

**TREFWOORDEN** pervasieve ontwikkelingsstoornis, tubereuze sclerose

De pervasieve ontwikkelingsstoornissen (PDD) bestaan uit een spectrum van autisme en aan autisme verwante stoornissen. Autisme is gekarakteriseerd door een kwalitatief tekortkomen in de sociale interactie, de verbale en non-verbale communicatie en door de aanwezigheid van stereotiep gedrag. De stoornis kan variëren van ernstig autisme, waarbij nauwelijks meer van contact met de buitenwereld kan worden gesproken, tot lichte vormen, waarbij het contact moeizamer verloopt dan normaal. De prevalentie wordt geschat op 0,10-0,20%, met een geslachtsverhouding van drie tot vijf jongens op één meisje. Ruim 70% van de patiënten is mentaal geretardeerd en epilepsie komt veel voor (bij ongeveer 30% van de patiënten). Hoewel de etiologie vooralsnog onopgehelderd blijft, is er voldoende evidentie om te spreken van een ontwikkelingsstoornis van het centrale zenuwstelsel (Rutter e.a. 1994). Ook bestaat een duidelijk verband tussen een reeks van aandoeningen (congenitale rubella, fenylnetonurie, fragiel-X-syndroom en tubereuze sclerose) en het voorkomen van autisme of daaraan verwante stoornissen.

Tubereuze sclerose (TS) is een congenitale aandoening die zich op verschillende wijzen kan uiten. Karakteristiek is de triade: adenoma sebaceum, epilepsie en mentale retardatie. De prevalentie van TS is ongeveer 1 per 10.000 (Wiederholt e.a. 1985). De stoornis is gelijk verdeeld over de geslachten en over alle rassen. In ongeveer eenderde van de gevallen gaat het om autosomaal dominante overerving; de overige gevallen ontstaan ten gevolge van een spontane genmutatie. De fenotypische expressie kan nogal wisselen. Hoewel TS een genetische stoornis is, is de pathogenese onduidelijk. Defecte genen zijn in enkele families gelokaliseerd op chromosoom 9 en 16 (Adams e.a. 1997; Rowland e.a. 1995).

Bij TS bestaat een stoornis in het proliferatieproces in de embryonale fase, waarbij sprake is van hyperplasie van zowel ectodermale als mesodermale cellen in onder andere de huid, het centrale zenuwstelsel, het hart en de nieren. Maligne ontwikkeling van de tubera met metastasering treedt slechts zelden op. Hoewel de ziekte zich al vanaf de geboorte kan manifesteren, wordt deze meestal duidelijker op twee- à

driejarige leeftijd door het optreden van convulsies en een vertraagde mentale ontwikkeling. Hoewel het cognitief functioneren vaak verslechtert in de loop der jaren, kan het beeld op volwassen leeftijd sterk wisselen. Sommige patiënten functioneren op normaal cognitief niveau, terwijl anderen verstandelijk gehandicapt zijn. In het centrale zenuwstelsel worden tubera gevonden variërend in grootte van 5 mm tot 2 à 3 cm rond de bodem van de laterale ventrikels en sporadisch in de basale ganglia, thalamus, cerebellum, hersenstam en ruggenmerg (Adams e.a. 1997).

Een duidelijk verband tussen TS en PDD is aangetoond (Baker e.a. 1998; Bolton & Griffiths 1997; Fisher e.a. 1986; Fombonne e.a. 1997; Gillberg e.a. 1994; Gutierrez e.a. 1998; Hunt & Shepard 1993; Smalley e.a. 1992). De frequentie van voorkomen van TS met PDD varieert echter van 17-60% in de verschillende onderzoeken, waarbij niet vergelijkbare diagnostische instrumenten werden gebruikt. Bij het strikt hanteren van de diagnose autisme ligt dit percentage waarschijnlijk rond de 20.

In 1932 beschreven Critchley & Earl voor het eerst een patiënt met autistisch gedrag en TS. Daarna verschenen meerdere gevalsbeschrijvingen, waarbij de diagnostiek echter te wensen overliet (Berns e.a. 1989; Lawlor & Maurer 1987; Mansheim 1979; Wakschlag e.a. 1991). Pas in de jaren negentig werden studies gepubliceerd met grotere groepen (Baker e.a. 1998; Bolton & Griffiths 1997; Fisher e.a. 1986; Fombonne e.a. 1997; Gillberg e.a. 1994; Gutierrez e.a. 1998; Hunt & Shepard 1993; Smalley e.a. 1992).

Vaak terugkomend in de gevalsbeschrijvingen zijn gedragsstoornissen in de vorm van motorische onrust, hyperactiviteit, agressief en impulsief gedrag en een verminderde sociale interactie. Ook maken de patiënten frequent gebruik van speciaal onderwijs in verband met leermoeilijkheden (Hunt & Shepard 1993; Hunt & Dennis 1987). Het gedrag van de meesten van deze kinderen ontwricht het gezinsleven en continue begeleiding is veelal nodig.

## GEVALSBESPREKING

Patiënt A, een 25-jarige vrouw, werd door de neuroloog bij wie zij reeds vele jaren bekend was met een stabiele TS, verwezen naar de polikliniek psychiatrie vanwege aandachtsproblemen, problemen met het aangaan van relaties en een sombere stemming.

Haar psychiatrische voorgeschiedenis vermeldde reeds tweemaal eerder contacten met hulpverleners. De diagnose luidde destijds enkelvoudige fobie en losmakingsproblematiek.

In het intakegesprek vertelde patiënte, die samen met haar moeder was gekomen, dat haar klachten in ernst waren toegenomen sinds zij zelfstandig was gaan wonen. Komende vanuit een klein dorp naar de grote stad kon zij moeilijk wennen en was erg eenzaam. Zij had veel huilbuien, voelde zich somberder en keerde steeds meer in zichzelf. Bij anderen voelde zij zich onzeker en niet geaccepteerd. Haar wens tot contact beschreef zij als behoefte aan gezelschap.

Het kostte haar verder grote moeite haar dagelijks leven te plannen en te structureren, wat zich bijvoorbeeld uitte in de verdeling van haar tijd over huiswerk en huishouden. Het was het een of het ander. Ook bij het aangaan van contacten gebeurde dit. Zij richtte zich volledig op de ander, praatte continu en vergat de wereld om zich heen. Omdat dit als benauwend werd ervaren, werden relaties snel weer verbroken en dit versterkte bij patiënte het negatieve gevoel over zichzelf.

Hoewel haar stemming wisselend was, kon ze soms maanden achtereen somber zijn. Zij voelde zich prikkelbaar, boos, had veel negatieve gedachten over zichzelf, vertoonde slaapproblemen en had een slechte eetlust.

*Biografie* Uit de biografie (anamnestisch en heteroanamnestisch) kwamen de volgende gegevens naar voren.

Patiënte is de oudste van twee kinderen. Zwangerschap en geboorte lieten geen bijzonderheden zien. Al op eenjarige leeftijd ontwikkel-

de zij perioden met staren, trekkingen, wegdraaien van de ogen met een symmetrische kramptoestand van armen en handen. De diagnose epilepsie werd gesteld en patiënte werd behandeld met fenobarbital en fenytoïne.

Moeder beschreef een kind dat rusteloos in haar gedrag was, snel afleidbaar en vaak nauwelijks te hanteren, omdat ze onvoldoende aan te sturen was door middel van straffen en belonen. Terugkijkend ervoer zij in het contact weinig wederkerigheid, zeker in vergelijking met haar zoon. Patiënte toonde weinig spontane belangstelling voor haar omgeving en kon in haar spel gefixeerd raken op één object of persoon, zonder dat fantasie- of samenspel ontstond. Zij was een buitenbeentje zonder vriendjes of vriendinnetjes. Moeders verklaring hiervoor was dat patiënte zich niet kon inleven in de belevingswereld van anderen.

De taal- en spraakontwikkeling verliepen vertraagd; patiënte sprak vaak te luid, articuleerde slecht en sprak soms over zichzelf in de tweede persoon.

Op vierjarige leeftijd werd zij verwezen naar een kinderarts in verband met ernstige gedragsproblemen. Zij was opstandig en lastig. Er werden een motorische achterstand (zij liep slecht), een taalachterstand (beperkte woordenschat) en een beperkte interesse in de omgeving geconstateerd. De kinderarts zag een grimasserend meisje dat rusteloos was, veel in zichzelf praatte en een afwezige indruk maakte. Bij lichamelijk onderzoek werden gedepigmenteerde vlekjes gevonden op de huid en een schedelfoto liet enkele verkalkingen in het gebied van de thalamus zien. Het EEG had afwijkingen welke niet epileptiform van aard waren, maar wel zeer suspect. De diagnose TS werd gesteld en patiënte werd ingesteld op tweemaal daags 10 mg thioridazine, met goed resultaat. Ook kreeg zij logopedie. In de loop der jaren bleef het beeld stabiel op neurologisch en pediatrisch gebied en patiënte bleef aanvalsvrij. De MRI van de hersenen toonde diverse tubera, zowel sub- als ependymaal in de beide laterale ventrikels, alsook subcorticaal op diverse

plaatsen, met name links en rechts temporaal en links pariëto-occipitaal.

Patiënte bezocht achtereenvolgens een school voor leer- en opvoedingsmoeilijkheden (LOM-school), de huishoudschool, het middelbaar dienstverlenend en gezondheidszorgonderwijs (MDGO) en belandde uiteindelijk op haar huidige hogerberoepsonderwijs-opleiding (HBO-opleiding). Op alle scholen echter deden zich problemen voor in de sociale contacten. Vrienden maken, wat zij wel graag wilde, mislukte keer op keer. Ze voelde zich niet begrepen, niet geaccepteerd en sociaal alleen staan.

De familieanamnese liet met betrekking tot TS of contactstoornissen geen bijzonderheden zien.

*Psychiatrisch onderzoek* Bij het psychiatrisch onderzoek werd een matig verzorgde vrouw met een uiterlijk jonger dan de kalenderleeftijd gezien. Zij maakte een onrustige indruk, sprak snel en veel, zonder werkelijk in gesprek te raken met de onderzoeker. Patiënte maakte weinig oogcontact en reageerde niet op de non-verbale signalen van de onderzoeker.

Het bewustzijn was helder, haar aandacht was te trekken maar moeilijker vast te houden. Het geheugen en de oriëntatie imponeerden ongestoord. Er werden geen waarnemingsstoornissen geconstateerd. Het denken verliep versneld, was iets verhoogd associatief en er bestond een preoccupatie met haar onzekerheid en negatieve zelfbeeld. De stemming wisselde tussen dysfoor en normofoor en het affect was soms heftig modulerend, doch moeilijk invoelbaar.

*Lichamelijk onderzoek* Bij lichamelijk onderzoek werd op het gezicht een huidafwijking passend bij adenoma sebaceum gezien. Verder waren er verscheidene depigmentaties (vitiligo) met name in de regio lumbosacralis en op de benen beiderzijds.

*Aanvullende diagnostiek* Het beeld dat naar voren kwam in het psychiatrisch onderzoek (de

wijze van contact leggen, het oogcontact en de manier van spreken) en de retrospectieve anamnese afgenomen bij moeder (onder andere het contact dat anders was dan met haar andere kind, het in zichzelf gekeerd en niet op samenspel gericht zijn, de afwijkende taal- en spraakontwikkeling en de opvoedkundige problemen) zoals boven beschreven, waren zeer suspect voor een aan autisme verwante stoornis.

Ter aanvulling werd een neuropsychologisch onderzoek verricht, waaruit bleek dat de snelheid van informatieverwerking verminderd was en waarbij een aandachtsstoornis werd vastgesteld. Bovendien bestond een voor PDD'ers typerende discrepantie tussen de scores op de verbale subtest van de WAIS, die onder een gemiddeld niveau waren, en de performale subtests, die van een begaafd niveau waren. Tevens werd een ADI-R (Autisme Diagnostisch Interview-Revised) (Lord e.a. 1994) afgenomen. Patiënte scoorde in de autistische range op de onderdelen reciproke sociale interactie en communicatie, maar niet op stereotiep gedrag. Deze uitslag van de ADI-R past niet bij autisme in engere zin, maar wijst wel in de richting van een stoornis binnen het autistisch spectrum (PDD-NAO).

Patiënte werd aangemeld voor een langdurige steunende-structurende behandeling. De nadruk ligt hierbij op psycho-educatie, woonbegeleiding, praktische adviezen en cognitieve gedragstherapie.

## BESCHOUWING

De combinatie van TS en PDD vertoont een aantal karakteristieke kenmerken. Ten eerste is er een geslachtsverhouding van 1:1 (Baker e.a. 1998; Gillberg e.a. 1994; Gutierrez e.a. 1998; Hunt & Shepard 1993). Ten tweede is er een specifieke vorm van epilepsie die al voor het tweede levensjaar optreedt: het syndroom van West (Gutierrez e.a. 1998). Ten derde is mentale retardatie een significante, maar geen noodzake-

lijke risicofactor voor het aanwezig zijn van autisme bij TS (Bolton & Griffiths 1997; Gutierrez e.a. 1998). Mogelijk speelt het aantal tubera hierin een rol (Bolton & Griffiths 1997).

Bij eerstegraads familieleden van patiënten met TS is een verhoogde kans gevonden op het voorkomen van een sociale fobie, middelenaafhankelijkheid en stemmingsstoornissen. Mogelijk liggen er gemeenschappelijke genetische factoren ten grondslag aan idiopathisch autisme en autisme in de aanwezigheid van TS (Gutierrez e.a. 1998).

In de studie van Bolton & Griffiths (1997) werd een interessante relatie gevonden tussen het aantal tubera, de lokalisatie van tubera in de temporale kwab en het voorkomen van PDD. Eerder werd dit ook al gesuggereerd (Curatolo e.a. 1991; Jambaque e.a. 1991). In een latere studie van Baker e.a. in 1998 kon dit echter niet worden gerepliceerd.

## CONCLUSIE

Deze casus brengt twee belangrijke aspecten naar voren. Ten eerste is dat het belang van lichamelijke onderzoek bij kinderen met PDD en epilepsie op jonge leeftijd. Het is belangrijk te letten op de klassieke huidafwijkingen die kunnen wijzen op het aanwezig zijn van een TS. Ten tweede is er bij kinderen die gediagnosticeerd zijn met een TS en die bovendien gedragsstoornissen vertonen, een gerede kans op het bestaan van een PDD. Het risico op PDD is tweehonderd- tot duizendmaal groter bij patiënten met TS. Eveneens is het risico op TS honderd- tot driehonderdmaal groter bij patiënten met PDD dan voor de normale populatie (Bolton & Griffiths 1997). Het belang van deze diagnostiek is dat ouders en kinderen vroegtijdig de hieruit voortvloeiende handicaps zoveel mogelijk leren hanteren en gebruikgemaakt kan worden van gespecialiseerde begeleiding, scholen en instellingen. Dit leidt tot minder gedragsproblemen en meer zelfredzaamheid bij het opgroeien en tot een toename van het welbevinden van de patiënt en diens omgeving.

✍ Wij danken drs. A. Elderson, neuroloog, en prof. dr. H. van Engeland, kinder- en jeugdpsychiater, voor hun bijdrage aan dit artikel.

## LITERATUUR

- Adams, R.D., Victor, M., & Ropper, A.H. (1997). *Principles of neurology* (pp. 1011-1014). Sixth edition. New York: McGraw-Hill Book Company.
- Baker, P., Piven, J., & Sato, Y. (1998). Autism and tuberous sclerosis complex: Prevalence and clinical features. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 28, 279-285.
- Berns, D.H., Masaryk, T.J., Weisman, B., e.a. (1989). Tuberous sclerosis: Increased MR detection using gradient echo techniques. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 13, 896-898.
- Bolton, P.F., & Griffiths, P.D. (1997). Association of tuberous sclerosis of temporal lobes with autism and atypical autism. *Lancet*, 349, 392-395.
- Curatolo, P., Cusmai, R., Cortesi, F., e.a. (1991). Neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 615, 8-16.
- Critchley, M., & Earl, C.J.C. (1932). Tuberous sclerosis and allied conditions. *Brain*, 55, 311-346.
- Fisher, W., Kerbeshian, J., Burd, L., e.a. (1986). Kolstoe P. Letter to the editor. Tuberous sclerosis and autism. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 28, 814-823.
- Fombonne, E., Du Mazaubrun, C., Cans, C., e.a. (1997). Autism and associated medical disorders in a french epidemiological survey. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36, 1561-1569.
- Gillberg, I.C., Gillberg, C., & Ahlsen, G. (1994). Autistic behavior and attention deficits in tuberous sclerosis: A population based study. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 36, 50-56.
- Gutierrez, G.C., Smalley, S.L., & Tanguay, P.E. (1998). Autism in Tuberous Sclerosis Complex. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 28, 97-103.
- Hunt, A., & Dennis, J. (1987). Psychiatric disorder among children with tuberous sclerosis. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 29, 190-198.
- Hunt, A., & Shepherd, C. (1993). A prevalence study of autism in tuberous sclerosis. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 23, 323-339.
- Jambaque, I., Cusmai, R., Curatolo, P., e.a. (1991). Neuropsychological aspects of tuberous sclerosis in relation to epilepsy and MRI findings. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 33, 698-705.
- Lawlor, B.A., & Maurer, R.G. (1987). Tuberous sclerosis and the autistic syndrome. *British Journal of Psychiatry*, 150, 396-397.
- Lord, C., Rutter, M., & LeCouteur, A. (1994). Autism Diagnostic Interview-Revised: A revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 27, 659-685.
- Mansheim, P. (1979). Case report. Tuberous sclerosis and autistic behavior. *Journal of Clinical Psychiatry*, 40, 97-98.
- Rowland, L.P. (1995). *Merritt's textbook of neurology*. Ninth edition. Williams & Wilkins.
- Rutter, M., Taylor, E., & Hersov, L. (red.) (1994). *Child and adolescent psychiatry: Modern approaches*. Third edition. Blackwell Science Inc.
- Smalley, S.L., Tanguay, P.E., Smith, M., e.a. (1992). Autism and tuberous sclerosis. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 22, 339-355.
- Wakschlag, L.S., Cook, E.H., Hammond, D.N., e.a. (1991). Autism and tuberous sclerosis. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 21, 95-97.
- Wiederholt, W.C., Gomez, M.R., & Kurland, L.T. (1985). Incidence and prevalence of tuberous sclerosis in Rochester, Minnesota, 1950 through 1982. *Neurology*, 35, 600-603.

## AUTEURS

B.E. LAHUIS en A.A. VAN ELBURG zijn respectievelijk arts-assistent in opleiding (UMC Utrecht) en kinder- en jeugdpsychiater (UMC Utrecht).

Correspondentieadres: mevrouw drs. B.E. Lahuis, arts-assistent i.o., UMC Utrecht, divisie Kinder- en Jeugdpsychiatrie, huispostnummer A 01.468, Postbus 85500, 3508 GA Utrecht.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 29-11-1999.

**SUMMARY** Pervasive developmental disorders, tuberous sclerosis – B.E. Lahuis, A.A. van Elburg – A 25 year old patient who was known having tuberous sclerosis (TS) was referred by her neurologist to the psychiatric out-patient department because of behavioural and affective problems. After psychiatric evaluation, a semi-structured interview and a neuropsychological assessment, the diagnosis Pervasive Developmental Disorder Not Otherwise Specified (PDD-NOS) was made. She started on long-term structured therapy. In the literature an association between PDD and TS has been well documented.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 42 (2000) 3, 189-194]

**KEYWORDS** pervasive developmental disorders, tuberous sclerosis