

Het Lujan-Fryns syndroom in de differentiële diagnose van schizofrenie, een gevalstudie

door D. Steemans, M. De Hert, J.P. Fryns en J. Peuskens

Gepubliceerd in 1996, no. 4

Samenvatting

Schizofrenie wordt gezien als een heterogene ziekte. Verschillende etiopathofysiologische mechanismen kunnen bijdragen tot een gelijkaardig klinisch beeld zoals beschreven in de DSM-III-R-criteria. We beschrijven hier een casus van een jonge man die verschillende malen volgens de DSM-III-R-criteria als schizofreen met milde mentale retardatie werd bestempeld. Bij klinisch onderzoek vonden we tekens en symptomen die kaderden binnen de diagnose van het Lujan-Fryns-syndroom, een X-gebonden syndroom met mentale retardatie en 'Marfanoïde kenmerken'. Het syndroom is vaak geassocieerd met psychotische en/of andere psychiatrische symptomen.

De patiënt had chronisch last van paranoïde wanen, auditieve hallucinaties, emotionele instabiliteit, agressie, een algemene achteruitgang in het psychosociaal functioneren en verschillende negatieve symptomen. Hij vertoonde het typische fenotype: algemene Marfanoïde habitus, lange handen en voeten, lange smalle vingers en tenen, arachnodactylie, midfaciale maxillaire hypoplasie, musculaire hypertrofie met scapula alata, hyperkyfose en pectus excavatum.

Wanneer een patiënt symptomen vertoont van schizofrenie en mentale retardatie, dient het Lujan-Fryns-syndroom opgenomen te worden in de differentiële diagnose.

Inleiding

In 1984 werd door Lujan e.a. een nieuwe entiteit beschreven. Het betreft een specifieke vorm van X-gebonden mentale retardatie met Marfanoïde voorkomen. Dit nieuwe klinische syndroom, dat vastgesteld werd bij twee paren van broers, is gebaseerd op drie fundamentele karakteristieken: een longiligne fenotype met Marfanoïde trekken, craniofaciale dysmorfie met lang en prominent voorhoofd, contrasterende midfaciale hypoplasie en een nasale stemtonaliteit.

In 1987 werd dit syndroom verder uitgewerkt door Fryns e.a. Bij vier patiënten (twee broederparen) beschreef hij de typische klinische karakteristieken als volgt: Marfanoïde habitus, lange extremiteiten, lange handen en voeten, lange smalle vingers en tenen, korte grote tenen, normale lengte op volwassen leeftijd, rusthypotonie, hypernasale stem, duidelijke craniofaciale dysmorfie (hoge neusrug, scherpe neus, relatieve maxillaire hypoplasie, kort filtrum, dunne bovenlip en hoog verhemelte). Deze mannen vertoonden verder lichte tot matige mentale retardatie en gedragsstoornissen (verlegenheid, hyperactiviteit, psychotische episodes). De Marfanoïde habitus werd pas duidelijk zichtbaar na de puberteit.

In 1991 werden door Fryns e.a. nog vier patiënten beschreven met dit syndroom (twee broers en twee afzonderlijke mannelijke patiënten). Door Gurrieri en Neri (1991) werd voor de eerste maal een vrouwelijke patiënt met het syndroom beschreven, en door Laletta e.a. (1991) was er een eerste rapportering van vier Italiaanse patiënten.

Bij mannen met een X-gebonden vorm van mentale retardatie is screening voor het fragiele X-syndroom in 40 à 50% positief (Fryns en Buttiens 1987). In de zogenaamde niet-specifieke vorm van X-gebonden mentale retardatie vindt men in toenemende mate verschillende klinische entiteiten. In de update van 1994 werden 127 verschillende mentale-retardatiesyndromen met X-gebonden overerving gecatalogeerd (Neri e.a. 1994). Een van deze aandoeningen is het Lujan-Fryns-syndroom. In 1994 onderzochten we een jonge volwassen man met dergelijk specifieke, X-gebonden vorm van mentale retardatie, die voordien gediagnostiseerd werd als schizofreen. Het leek ons de moeite deze casus in een klinische bijdrage meer in detail te bespreken.

Casus

R.S. is een 22-jarige jongeman. Zijn geboorte verliep problematisch, er is mogelijk asfyxie opgetreden. De zwangerschap verliep normaal, uitgezonderd licht bloedverlies in de zevende maand. Hij vertoonde een zeer slechte tonus, en aanvankelijk dacht men aan congenitale doofheid. Patiënt liep met 15 maanden, de bewegingscoördinatie was gestoord. Spraak- en taalverwerving verliepen vertraagd. Op de leeftijd van 18 maanden werd hij gehospitaliseerd o.w.v. ernstige diarree met deshydratie. Vanaf zijn derde tot zijn zevende levensjaar verbleef hij in een speciale school om zijn psychomotorische achterstand in te halen.

Nadien ging hij naar een school voor kinderen met leermoeilijkheden, gedurende één jaar. Op aandringen van de ouders stapte hij over naar het normaal onderwijs. De achterstand was echter te groot, voornamelijk in de handvaardigheidsvakken. Op 10-jarige leeftijd kreeg hij agressieve buien, vooral naar de moeder gericht. Tot zijn zestiende kreeg patiënt privé-onderwijs. Omwille van aanhoudende gedragsproblemen werd hij naar het buitenland gestuurd. Hij verbleef daar in een instituut voor mentaal gehandicapten. Progressief werd hij angstig, lusteloos, regressief en teruggetrokken. Men startte met pimozide en oxazepam. Er werd op 17-jarige leeftijd gescreend op de ziekte van Tay- Sachs (GM2 gangliosidose t.g.v. hexosaminidase A-deficiëntie), GM1 gangliosidose (bta-galactosidose-deficiëntie) en metachromatische leucodystrofie (arylsulfatase-deficiëntie). Deze onderzoeken waren negatief. Op 18-jarige leeftijd keerde hij naar België terug. Hij was zeer gespannen, hoorde episodisch stemmen, hij dacht regelmatig aan zelfmoord.

Uiteindelijk werd hij op 18-jarige leeftijd in 1990 opgenomen in een psychiatrische dienst. Hij was erg verlegen (vermeed oogcontact), stotterde in erge mate en begon regelmatig bizar te lachen. Verder vertoonde hij diffuse angst, auditieve hallucinaties en achtervolgingswanen. Hij werd met de diagnose schizofrenie verwezen naar ons ziekenhuis voor verdere behandeling. Op de opnamedienst werd de diagnose ongedifferentieerde vorm van schizofrenie (APA 1987) gesteld op basis van auditieve hallucinaties, paranoïde wanen, bizar lachen, grimassen, woedeaanvallen zonder duidelijk uitlokkende factoren. Carbamazepine werd aan de neuroleptische medicatie (haloperidol, zuclopenthixol) toegevoegd in de hoop dit impulsieve gedrag in te dijken. Somatische onderzoeken toonden geen afwijkingen. Op Rx thorax zag men een tonvormige thorax met laagstand van de diafragmaoepels. Klinisch-neuro- logische en elektrofysiologische onderzoeken (EEG en EMG) waren normaal. Chromosomaal onderzoek toonde een 46 XY normaal mannelijk karyotype, en fragiele X-screening was negatief.

Vanaf oktober 1990 tot augustus 1993 verbleef patiënt op de structurende afdeling voor psychotici, waar hij stabiliseerde op een gedetereerd niveau. In de groep leefde hij zeer geïsoleerd, zijn globaal niveau van functioneren bleef zeer beperkt. Het onrealistische verwachtingspatroon van de ouders vormde een belangrijke stressfactor voor hem. Regelmatig waren er nog agressieve uitbarstingen. Het IQ in 1993 bedroeg op PM 93 en op WAIS performantieel 62 (= milde deficiëntie). Voor een diagnostisch advies werd patiënt verwezen naar het Centrum Menselijke Erfelijkheid. Klinisch vertoonde hij een karakteristiek fenotype met longiligne, Marfanoïde habitus, midfaciale (maxillaire)

hypo- plasie en echte arachnodactylie. Er is een afhankende thorax, pectus excavatum en hyperkyfose. Afmetingen zijn: lengte 182 cm, span 186,5 cm, gewicht 62 kg, schedelomtrek 55,5 cm, vingerlengte III Re 8 cm, Re handlengte 19,5 cm (P97 = 19,4 cm).

De ziektegeschiedenis en het klinisch tableau kaderen binnen de diagnose van het Lujan-Fryns-syndroom.

Discussie

Op het 6e internationaal congres rond het fragiel X-syndroom en X-gebonden mentale retardatie in 1994 werd het syndroom van Lujan-Fryns beschreven als een van de 127 specifieke vormen van X-gebonden mentale retardatie (Neri e.a. 1994). De meest typische verschijnselen bij dit syndroom zijn de Marfanoïde habitus en de mentale retardatie. Gedragsproblemen zouden in 75% van de gevallen teruggevonden worden, ernstige psychotische stoornissen zouden veelvuldig voorkomen. In 100% van de veertien gediagnosticeerden met dit syndroom in het Centrum Menselijke Erfelijkheid KU Leuven werden psychiatrische stoornissen gevonden (Spaepen e.a. 1994). Twee van hen waren extreem verlegen met ernstige sociale problemen, vier jongens werden als autist gediagnosticeerd en acht jongens beantwoordden aan de criteria voor een atypische pervasieve ontwikkelingsstoornis. Alle patiënten kregen psychotherapie (ambulant of residentieel), al dan niet gecombineerd met farmacotherapie (neuroleptica, antidepressiva). In de voorgeschiedenis vindt men frequent een acute psychotische decompensatie of deterioratie van hun psychotisch gedrag wanneer ze overschat worden of onder druk gezet worden in sociale contacten. Psychiatrische stoornissen lijken in dit syndroom zeer vaak voor te komen of zijn mogelijk een essentieel deel ervan. Bij patiënten met de diagnose van schizofrenie die tevens kenmerken hebben van mentale retardatie en autistische trekken in hun gedrag, dient men steeds dit syndroom in het achterhoofd te houden.

Literatuur

American Psychiatric Association (1987), *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

, Third Edition - Revised. American Psychiatric Association Press, Washington DC.

Fryns, J.P., en M. Buttiens (1987), X-linked mental retardation with Marfanoid habitus. *American Journal of Medical Genetics*, 28, 267-274.

Fryns, J.P. (1991), X-linked mental retardation with Marfanoid habitus. *American Journal of Medical Genetics*, 38, 233.

Gurrieri, F., en G. Neri (1991), A girl with the Lujan-Fryns syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 38, 290-291.

Laletta, F., E. Livini, A. Selicorni e.a. (1991), X-linked mental retardation with Marfanoid habitus: first report of four Italian patients. *American Journal of Medical Genetics*, 38, 228-232.

Lujan, J.E., M.E. Carlin en H.A. Lubs (1984), A form of X-linked mental retardation with Marfanoid features. *American Journal of Medical Genetics*, 17, 311-322.

Neri, G., P. Chiucuzzi, F. Arena e.a. (1994), XLMR genes: update 1994. *American Journal of Medical Genetics*, 51, 542-549.

Spaepen, A., H. Hellemans en J.P. Fryns (1994), X-linked mental retardation with Marfanoid habitus: the eye-catching psychiatric disorders. *American Journal of Medical Genetics*, 51, 611.

Summary: The syndrome of Lujan-Fryns in the differential diagnosis of schizophrenia

Schizophrenia is considered an heterogenous disorder. Different etiopathological mechanisms can attribute to a similar clinical picture as described in DSM-criteria. We present a case of a young man diagnosed on different occasions with DSM-III-R schizophrenia and mild mental retardation. Clinical examination revealed signs and symptoms most compatible the diagnosis of Lujan-Fryns syndrome, an X-linked mental retardation with 'Marfanoid features' and frequently associated with psy- chotic or other psychiatric symptoms. In all patients with symptoms of schizophrenia and mental retardation the Lujan-Fryns syndrome should be considered in the differ- ential diagnosis.

D. Steemans, psychiater in opleiding UC St.-Jozef, Leuvensesteenweg 517, B-3070 Kortenberg; M. De Hert, psychiater, adjunct-kliniekhoofd UC St.-Jozef, Kortenberg; J.P. Fryns, Centrum Menselijke Erfelijkheid, KU Leuven; J. Peuskens, psychiater, professor psychiatrie KU Leuven, hoofdgeneesheer UC St.-Jozef, Kortenberg.

Het artikel werd voor publikatie geaccepteerd op 14-9-1995.