

## **22q11.2 deletiesyndroom**

Het 22q11.2-deletiesyndroom (22q11DS) is een genetische aandoening die wordt veroorzaakt door het ontbreken van band 11 subband 2 van de lange arm van chromosoom 22. Het syndroom is ook bekend onder de namen Velo-Cardio-Faciaal Syndroom (VCFS), DiGeorge syndroom of het syndroom van Shprintzen en komt naar schatting voor bij 1 op de 4.000 levend geboren.<sup>1</sup>

In ongeveer 90% van de gevallen is de deletie spontaan ontstaan, terwijl in de overige 10% van de gevallen een van de ouders een deletie van chromosoom 22q11.2 heeft. Het is een autosomaal dominant overervende aandoening. Dit betekent dat ieder kind van een man of vrouw met deletie 22q11.2 een kans van 50% heeft om de deletie te hebben. Bij het 22q11DS zijn meer dan 180 verschillende verschijnselen; bijna elk orgaan kan zijn aangedaan.<sup>2</sup> Vrijwel alle kinderen hebben een hypernasale spraak en/of een vertraagde spraak-taalontwikkeling.<sup>3-5</sup> Ongeveer 60% van de kinderen heeft een aangeboren hartafwijking. Veel mensen met het syndroom hebben karakteristieke uiterlijke kenmerken, zoals amandelvormige ogen, kleine, soms laag ingeplante oren, een brede neusbrug en een ronde neuspunt. De uiterlijke kenmerken zijn soms zo subtiel dat ze eenvoudig gemist kunnen worden als men er onvoldoende alert op is.

Net als de uiteenlopende lichamelijke kenmerken, verschilt ook het neurocognitieve profiel van individu tot individu. Het merendeel van de mensen met 22q11DS heeft een benedengemiddeld IQ (70-84) en ongeveer een derde heeft een lichte tot matige verstandelijke beperking.<sup>6-8</sup> Een ernstige verstandelijke beperking komt bij kinderen nauwelijks voor, maar wordt wel gerapporteerd bij volwassenen met het syndroom.<sup>9</sup> Daarnaast hebben kinderen met het 22q11DS een sterk verhoogd risico op het ontwikkelen van gedragsproblemen en psychiatrische problematiek. Veel kinderen met 22q11DS hebben problemen met aandacht, concentratie en hyperactiviteit, kenmerken van een stoornis in het autistisch spectrum of angsten.<sup>10</sup> Daarnaast maakt circa 30% van de patiënten een of meerdere psychoses door en ontwikkelt een op vier schizofrenie.<sup>10-12</sup>

## **Onderzoekopzet**

Sinds 2000 wordt er onderzoek gedaan vanuit het UMC Utrecht bij kinderen en jongeren met het 22q11DS. Toen was al bekend uit eerder onderzoek van de groep van Shprintzen dat kinderen veelal een vertraagde ontwikkeling hadden op motorisch, spraak-taal- en cognitief vlak.<sup>13-15</sup> De uitkomsten van die onderzoeken waren echter veelal het resultaat van cross-sectionele studies die gedaan werden bij een kleine groep personen met een groot leeftijdsbereik. Het doel van ons onderzoek was om de gedragsmatige en cognitieve ontwikkeling van kinderen met 22q11DS op systematische en goed gestructureerde wijze in kaart te brengen.

Het onderzoek heeft geleid tot twee dissertaties. Sasja Duijff is in 2012 gepromoveerd op de cognitieve ontwikkeling van kinderen met 22q11DS,<sup>16</sup> terwijl in het huidige proefschrift de nadruk ligt op de gedragsmatige ontwikkeling van kinderen met 22q11DS. Hierbij zijn de belangrijkste vragen:

- Is er sprake van een karakteristiek gedragsfenotype voor kinderen met 22q11DS?
- Verandert het gedragsfenotype naarmate kinderen ouder worden?

- Bestaat er een verband tussen gedrag en intelligentie?

Via het oudernetwerk voor kinderen met 22q11DS ([www.vcfs.nl](http://www.vcfs.nl)), de acht klinisch-genetische centra in Nederland en de schisisteamen werden ouders op de hoogte gebracht van het longitudinale onderzoek. In totaal hebben 281 kinderen deelgenomen. Zij kwamen met hun ouders voor onderzoek naar de afdeling Medische Psychologie en Maatschappelijk Werk van het Wilhelmina Kinderziekenhuis/Universitair Medisch Centrum Utrecht.

De toewijding van ouders om deel te nemen aan het onderzoek was groot en de uitval was laag. Dit had ongetwijfeld mede te maken met de tips en adviezen die ouders bij de gelegenheid van een test van hun kind kregen, maar ook gaven nogal wat ouders aan dat ze graag een bijdrage wilden leveren aan de toename van de kennis over de ontwikkeling van kinderen met het 22q11DS. De kinderen werden gezien op de leeftijden van 1½, 3½, 5½, 7½, 9½ en 15½ jaar (zie Tabel 8.1).

## Hoofdstuk 2

In de literatuur waren weliswaar diverse onderzoeken bekend waarin het gedrag van kinderen met het 22q11DS was onderzocht, maar deze onderzoeken richtten zich veelal op kinderen op basisschoolleeftijd en in de adolescentie. Er is weinig bekend over peuters en kleuters met het 22q11DS. In ons onderzoek werd ouders van kinderen in de leeftijd van 1½ t/m 5 jaar gevraagd om gedragsvragenlijsten in te vullen (Child Behavior Checklist [CBCL] 1½-5).

**Tabel 8.1** Onderzoeksoopzet

Leeftijd	Ontwikkelingstest/ Intelligentietest	Gedragsvragenlijst ouders	Gedragsvragenlijst groepsleiding/leerkracht
1½ jaar	BSID-II-NL	CBCL 1½-5	TRF 1½-5
3½ jaar	BSID-II-NL	CBCL 1½-5	TRF 1½-5
5½ jaar	WPPSI-R/SON 2½-7	CBCL 1½-5	TRF 1½-5
7½ jaar	WISC-RN/WISC-III-NL	CBCL 4-18 / CBCL 6-18	TRF 4-18 / TRF 6-18
9½ jaar	WISC-RN/WISC-III-NL	CBCL 4-18 / CBCL 6-18	TRF 4-18 / TRF 6-18
15½ jaar	WISC-RN/WISC-III-NL	CBCL 4-18 / CBCL 6-18	TRF 4-18 / TRF 6-18

De ingevulde vragenlijsten ( $n = 90$ ) zijn vergeleken met die van kinderen die geboren zijn met een (cheilognatho-) palatoschisis, maar die zover bekend geen syndromale aandoening hadden ( $n = 33$ ). Zowel kinderen met het 22q11DS als kinderen met een palatoschisis zonder het 22q11DS hebben een verhoogde kans op spraakproblemen en daarom leek dit een geschikte vergelijkingsgroep. Uit de uitkomsten van de vragenlijsten bleek dat kinderen met het 22q11DS meer gedragsproblemen vertoonden dan kinderen met een schisis zonder het 22q11DS. Ouders rapporteerden bij hun kind meer teruggetrokken gedrag, affectieve problemen en pervasieve ontwikkelingsproblemen. Circa 30% van de kinderen met 22q11DS behaalde op een van de schalen een score in het zogeheten klinische gebied (>97ste percentiel).

Bij kinderen met het 22q11DS bleken de gedragsproblemen niet samen te hangen met spraakproblemen, intelligentieniveau, geslacht of het al dan niet hebben van een aangeboren

hartafwijking.

### **Hoofdstuk 3**

In dit hoofdstuk wordt ingegaan op het gedrag van 146 kinderen met 22q11DS in de leeftijd van 4½-16½ jaar. Er is aan zowel ouders als aan de leerkracht gevraagd om over het gedrag van het kind te rapporteren in een gedragsvragenlijst, omdat ouders en leerkrachten soms anders tegen het gedrag van een kind aankijken en/of dat een kind zich thuis en op school verschillend gedraagt. Doordat men anders aan kan kijken tegen het gedrag van een kind, kunnen aan het kind in verschillende situaties andere eisen worden gesteld, wat kan leiden tot overvraging en stress. Zowel kinderen als volwassenen met het 22q11DS hebben een sterk verhoogd risico op het ontwikkelen van psychotische klachten en/of schizofrenie. Stress kan hierbij een luxerende factor zijn.

Uit ons onderzoek bleek dat zowel ouders als leerkrachten een vergelijkbaar gedragsfenotype beschreven dat werd gekenmerkt door sociale problemen (zoals 'klampt zich vast aan volwassenen of is te afhankelijk', 'onhandig of stuntelig' of 'snel jaloers'), teruggetrokken gedrag en aandachtsproblemen. Ouders gaven echter wel aan dat de gedragsproblemen thuis in ernstigere mate voorkwamen dan op school. De mate van overeenkomst in het door ouders en leerkracht beschreven gedragsprofiel is niet afhankelijk van leeftijd.

Net als in de jongere groep (zie **Hoofdstuk 2**), is ook in deze groep geen samenhang gevonden tussen gedragsproblemen en intelligentie. Om te onderzoeken of leeftijd van invloed is op het gedragsfenotype, is de groep opgesplitst, waarbij opviel dat oudere kinderen meer internaliserend en minder externaliserend gedrag vertonen.

Gezien het feit dat uit het onderzoek naar voren komt dat de verschillende informanten anders oordelen met betrekking tot de ernst van de gedragsproblemen, wordt geadviseerd om naast ouders ook altijd de leerkracht te betrekken om een volledig beeld te krijgen van het functioneren van het kind.

### **Hoofdstuk 4**

In dit hoofdstuk wordt de cognitieve ontwikkeling van 69 kinderen met het 22q11DS in de leeftijd van 5½-9½ jaar beschreven. Twintig kinderen zijn cognitief getest op de leeftijd van 5½ en 7½ jaar, 16 kinderen op de leeftijd van 7½ en 9½ jaar en 28 kinderen op de leeftijd van 5½, 7½ en 9½ jaar. Gemiddeld laten kinderen tussen de leeftijd van 5½ en 9½ jaar een achteruitgang zien in het totaal IQ van 9,7 punten. De achteruitgang op de verbale schaal is twee keer zo groot als de achteruitgang op de performale schaal, hetgeen overeenkomt met bevindingen in de literatuur.

Deze achteruitgang kan ten dele worden verklaard door het 'growing into deficit' verschijnsel. Hiermee wordt bedoeld dat kinderen zich wel verder ontwikkelen naarmate ze ouder worden, maar dat de achterstand op hun leeftijdsgenootjes steeds groter wordt. Dit kan bijvoorbeeld het gevolg zijn van het niet kunnen voldoen aan een hoger abstractieniveau van denken.

Opvallend is echter dat er ook een subgroep is die daadwerkelijk achteruitgaat in kennis en vaardigheden. In het onderzoek is op de leeftijd van 7½ en 9½ jaar dezelfde test afgenomen. Een subgroep ( $n = 10/29$ ) had op de leeftijd van 9½ jaar op twee of meer subtests minder antwoorden goed dan op 7½-jarige leeftijd.

Een achteruitgang in ruwe scores (het aantal juiste antwoorden) wordt ook beschreven bij mensen zonder 22q11DS die een psychose ontwikkelen. Voorafgaand aan de psychose wordt dan een daling waargenomen van de cognitieve vermogens. Adolescenten en volwassenen met 22q11DS hebben ook een sterk verhoogd risico op het ontwikkelen van psychotische klachten en schizofrenie. Als echter wordt gekeken naar het gedrag van de kinderen die achteruitgaan in ruwe scores en het gedrag van de overige kinderen, dan zijn er gedurende deze periode geen verschillen in de toename of afname van gedragsproblemen. De bevinding dat er op dit moment

nog geen verschillen worden gevonden in gedrag, kan ook te maken hebben met de testleeftijd. Gezien de gemiddelde leeftijd van de kinderen in de onderzoeksgroep en de leeftijd waarop over het algemeen de eerste psychosen ontstaan, kan nog niet worden bevestigd of uitgesloten dat deze achteruitgang in IQ een eerste symptoom is voor een zich ontwikkelende psychose.

### **Hoofdstuk 5**

In dit hoofdstuk wordt de ontwikkeling beschreven van 53 kinderen met het 22q11DS in de leeftijd van 9,5 (T1) tot 15,3 jaar (T2). Van ongeveer een derde van de groep waren ook gegevens beschikbaar van het meetmoment op de leeftijd van 7,5 jaar (T0). Uit het onderzoek komt naar voren dat tussen T1 en T2 het FSIQ daalt met gemiddeld 5,9 punten, het VIQ met 4,75 punten en het PIQ met 5,17 punten. Van de 31 kinderen die op beide testmomenten met dezelfde IQ-test waren getest konden de ruwe scores worden vergeleken. Twaalf (38%) kinderen van deze groep lieten op een of meerdere subtests een stilstand of achteruitgang zien, ondanks dat ze 5,8 jaar ouder waren geworden.

Op T2 liet 71% van de jongeren meer somber en teruggetrokken gedrag zien dan voor de puberteit. Verder viel op dat het internaliserende gedrag toeneemt, terwijl het externaliserende gedrag afneemt. Het verschil tussen beide schalen is significant. De verandering in IQ hing niet samen met de toe- of afname van gedragsproblemen.

### **Hoofdstuk 6**

In dit hoofdstuk staat de vraag centraal waarom de uitkomst van Copy Number Variants (CNV's; verandering in het genetisch materiaal waardoor er een deletie of duplicatie ontstaat) verschilt van persoon tot persoon. Het 22q11DS is hierin als model genomen. Waarom heeft de ene persoon met het 22q11DS bijvoorbeeld wel een verstandelijk beperking, terwijl de andere persoon beschikt over een vrijwel gemiddelde intelligentie? De meest voor de hand liggende verklaring is dat de rest van het genetisch materiaal hier een rol in speelt. In dit onderzoek is bij 171 kinderen in de leeftijd van 5-15 jaar onderzocht of er een relatie bestaat tussen het gemeten IQ en het opleidingsniveau van hun biologische ouders. Hieruit bleek dat kinderen van hoger opgeleide ouders over het algemeen hogere scores behalen op intelligentietests. Er werd een verschil van bijna 10 punten gevonden tussen de kinderen van de hoogst opgeleide ouders en kinderen van de twee laagst opgeleide groepen. Het 22q11DS zorgt voor een daling van de intelligentie, ten opzichte van het verwachte IQ, waarbij het hoogste opleidingsniveau van een van de ouders als het ware de 'uitgangspositie' bepaalt. De 'uitgangspositie' van kinderen van hoog opgeleide ouders ligt hoger dan bij kinderen van laag opgeleide ouders. Hierdoor is de kans dat door de daling van het IQ (zie **Hoofdstuk 4 en 5**) een kind met het

22q11DS net onder de grens komt die wordt gesteld voor het hebben van een verstandelijke beperking ( $FSIQ \leq 70$ ) kleiner bij kinderen van hoog opgeleide ouders. Verder werd gevonden dat meisjes met 22q11DS gemiddeld een hogere FSIQ hebben dan jongens (73,37 vs 68,11) en dat er een negatief verband bestaat tussen leeftijd en intelligentie.

### **Conclusies en aanbevelingen**

Uit het onderzoek beschreven in dit proefschrift mag worden geconcludeerd dat kinderen met het 22q11DS een specifiek gedragsfenotype laten zien. Dit gedrag wordt gekenmerkt door sociale problemen en teruggetrokken gedrag. Op jonge leeftijd worden tevens affectieve problemen genoemd, terwijl kinderen in de schoolgaande leeftijd ook vaak aandachtsproblemen laten zien.

Ouders en leerkrachten beschrijven hetzelfde gedrag, maar ouders ervaren de gedragsproblemen in ernstiger mate dan de leerkrachten. Overleg tussen ouders en leerkracht is dan ook van essentieel belang om te zorgen dat een zo compleet mogelijk beeld ontstaat van het kind. Zo kan het kind op het juiste niveau worden aangesproken en kan stress worden voorkomen. Naarmate kinderen ouder worden, blijft hetzelfde soort gedrag op de voorgrond staan, maar neemt het teruggetrokken/depressieve gedrag toe. Doordat het gedragsfenotype nog meer verschuift in de richting van internaliserend en het externaliserende gedrag nog minder op de voorgrond komt te staan, kan de omgeving ten onrechte denken dat het gedrag verbetert. Immers, internaliserend gedrag valt minder op en levert minder overlast op voor de omgeving. Het is echter niet uit te sluiten dat het meer teruggetrokken en sombere gedrag in feite symptomen van een zich ontwikkelende psychose zijn.

De gedragsproblemen worden niet veroorzaakt door spraakproblemen, een mogelijke aangeboren hartafwijking of een lagere intelligentie en komen even vaak voor bij jongens als bij meisjes. De beschreven gedragsproblemen lijken dan ook rechtstreeks te worden veroorzaakt door het syndroom en niet zozeer door bijvoorbeeld de cognitieve beperking die vaak samengaat met het syndroom. Hoewel intelligentie niet samen lijkt te hangen met gedragsproblemen, is er een aantal andere factoren die wel van invloed zijn op intelligentie. Met name het opleidingsniveau van ouders is bepalend voor het IQ van het kind. Hoe hoger opgeleid de ouders zijn, hoe hoger de gemiddelde IQ-score van het kind. Daarnaast scoren meisjes op de leeftijd van 5½ en 7½ jaar hoger dan jongens en scoren jongere kinderen over het algemeen beter dan oudere kinderen.

Van de kinderen met het 22q11DS laat 42% een significante cognitieve achteruitgang zien tussen de leeftijd van 7½ en 15½ jaar. Een dergelijke achteruitgang wordt ook gezien bij mensen (zonder het 22q11DS) voorafgaand aan een psychose. Aangezien kinderen met 22q11DS een sterk verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van psychotische klachten, is het de vraag of een dergelijke achteruitgang in cognitieve mogelijkheden wellicht een eerste voorspeller is dat zich in de toekomst een psychose zou kunnen gaan ontwikkelen.

De ontwikkelingen die kinderen op gedragsmatig en cognitief vlak doormaken, vragen om specialistische kennis van het syndroom. Dit benadrukt de noodzaak van specialistische 22q11-teams die de ontwikkeling van kinderen, maar ook van adolescenten en volwassenen in de gaten houden. Dergelijke teams zouden goed op de hoogte moeten zijn van de 'normale' ontwikkeling passend bij het 22q11DS, zodat ze advies op maat kunnen geven als kinderen een afwijkende ontwikkeling laten zien.

## LITERATUUR

1. Oskarsdottir S, Vujic M, Fasth A. Incidence and prevalence of the 22q11 deletion syndrome: a population-based study in Western Sweden. *Arch Dis Child* 2004; **89**: 148-51.
2. Shprintzen R, Golding-Kushner KJ. *Velo-Cardio-Facial syndrome. Volume 1*. San Diego: Plural Publishing; 2008.
3. Scherer NJ, D'Antonio LL, Kalbfleisch JH. Early speech and language development in children with velocardiofacial syndrome. *Am J Med Genet* 1999; **88**: 714-23.
4. Solot CB, Gerdes M, Kirschner RE et al. Communication issues in 22q11.2 deletion syndrome: children at risk. *Genet Med* 2001; **3**: 67-71.
5. Persson C, Niklasson L, Oskarsdottir S, Johansson S, Jonsson R, Soderpalm E. Language skills in 5-8-year-old children with 22q11 deletion syndrome. *Int J Lang Comm Dis* 2006; **41**: 313-33.
6. DeSmedt B, Swillen A, Ghesquiere P, Devriendt K, Fryns JP. Pre-academic and early academic achievement in children with velocardiofacial syndrome (del22q11.2) of borderline or normal intelligence. *Genet Counsel* 2003; **14**: 15-29.
7. Duijff SN, Klaassen PW, de Veye HF, Beemer FA, Sinnema G, Vorstman JA. Cognitive development in children with 22q11.2 deletion syndrome. *Brit J Psychiat* 2012; **200**: 462-8.
8. Duijff SN, Klaassen PWJ, De Veye HFNS, Beemer FA, Sinnema G, Vorstman JAS. Cognitive and behavioral trajectories in 22q11DS from childhood into adolescence: A prospective 6-year followup study. *Res Dev Disabil* 2013; **34**: 2937-45.
9. Evers LJ, De Die-Smulders CE, Smeets EE, Clerckx MG, Curfs LM. The velo-cardio-facial syndrome: the spectrum of psychiatric problems and cognitive deterioration at adult age. *Genet Counsel* 2009; **20**: 307-15.
10. Schneider M, Debbane M, Bassett AS et al. Psychiatric Disorders From Childhood to Adulthood in 22q11.2 Deletion Syndrome: Results From the International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Am J Psychiat* 2014.
11. Murphy KC, Jones LA, Owen MJ. High rates of schizophrenia in adults with velo-cardio-facial syndrome. *Arch Gen Psychiat* 1999; **56**: 940-45.
12. Murphy KC. Schizophrenia and velo-cardio-facial syndrome. *Lancet* 2002; **359**: 426-30.
13. Goldberg R, Motzkin B, Marion R, Scambler PJ, Shprintzen RJ. Velo-Cardio-Facial Syndrome - A Review of 120 Patients. *Am J Med Genet* 1993; **45**: 313-19.
14. Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI et al. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *J Med Genet* 1997; **34**: 798-804.
15. Shprintzen RJ, Goldberg RB, Lewin ML et al. A new syndrome involving cleft palate, cardiac anomalies, typical facies, and learning disabilities: velo-cardio-facial syndrome. *Cleft Palate J* 1978; **15**: 56-62.
16. Duijff SN. *The cognitive development of children with the 22q11.2 deletion syndrome*. Utrecht: Universiteit Utrecht, 2012.