



Wilhelmina Kinderziekenhuis

Diagnose, prognose en therapie bij 22q11.2 deletiesyndroom



Michiel Houben, WKZ, UMC Utrecht
EBCR start college, 21 november 2016



Universitair Medisch Centrum Utrecht

22q11.2 deletiesyndroom |

Presentatie **onderzoek**

1. Inleiding
2. 22q11.2 deletiesyndroom
 - *Genetica*
 - *Kenmerken*
 - *Psychiatrie*
3. Onderzoek
 - *Onderzoeksvraag*
 - *Methoden*
 - *Resultaten*
4. Discussie



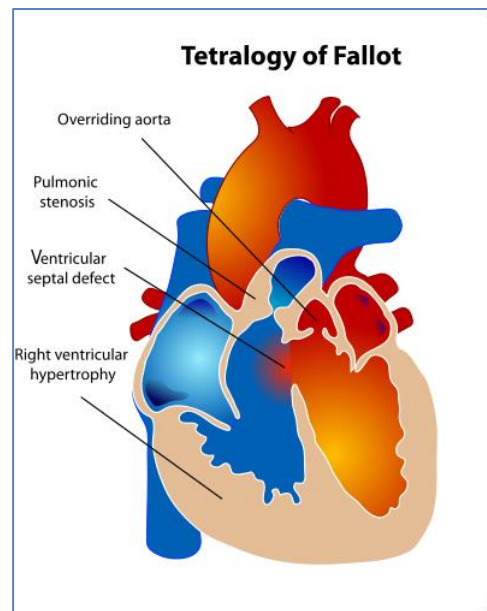
Inleiding

Introductie

22q11 deletiesyndroom

- Zeer frequent voorkomend: circa 50-100 per jaar
- Aangeboren afwijkingen
- Aandoeningen
- Ontwikkeling, psychologie, psychiatrie

- Vraag:
 - Welke kenmerken bij geboorte en bij het jonge kind zijn gerelateerd aan de ontwikkeling van ernstige psychiatrische aandoeningen?
 - Kunnen deze kenmerken dit goed voorspellen?

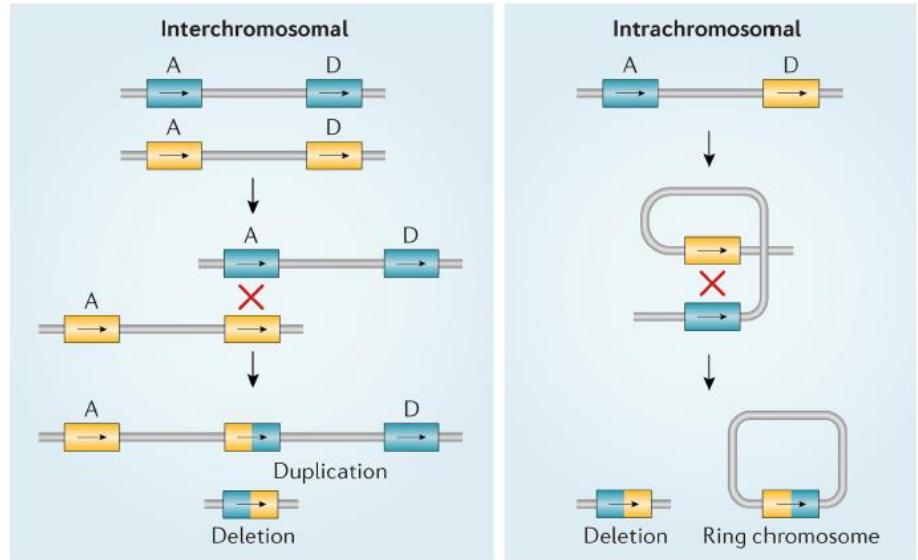
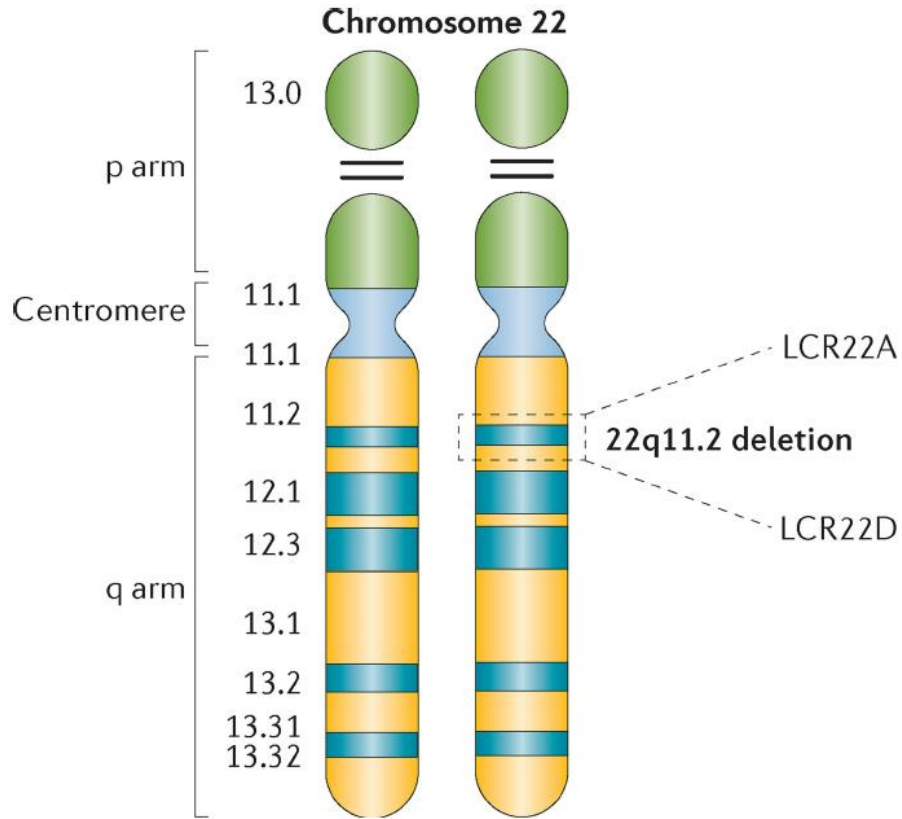


22q11DS

22q11DS

Genetica

Genetica

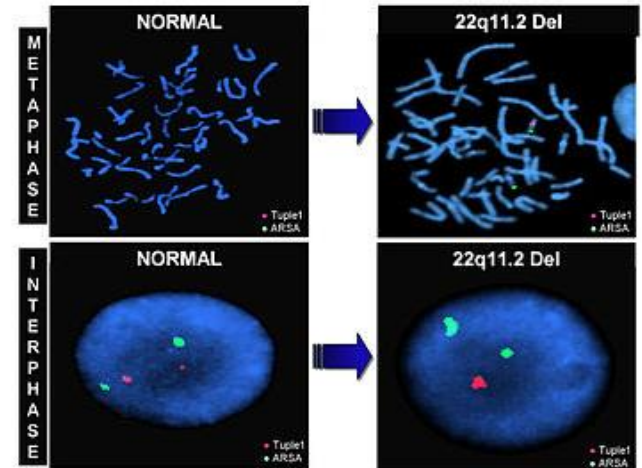


Genetica 22q11.2 deletiesyndroom

- Deletie Circa 1-3 Mb (gelijke deletie in 87%)
- De novo 90%
- Ouder = patient 10%
- Diagnostiek array Cytogenetica (1980's), FISH (1990's), CGH-array, SNP-array

Nota bene

22q11.2 duplicatiesyndroom (WKZ: n=6)



Prevalentie 22q11.2 deletiesyndroom

- Prevalentie: 1 per 100 zwangerschappen met MCA
- Prevalentie: 1 per 1.000 zwangerschappen
- Prevalentie: 1 per 2.000-4.000 levend geboren

- Nieuwe patiënten: \pm 45-90 per jaar in Nederland
- Aantal kinderen: \pm 800 – 1.700
- Aantal totaal: \pm 4.000 – 8.500

Mortaliteit

- Zuigelingen (4%): mediaan 3-4 mnd: CHD, Ca²⁺, airway
- Volwassenen: mediaan 40-50 jr: o.a. acute hartdood



22q11DS

Kenmerken



Fenotype

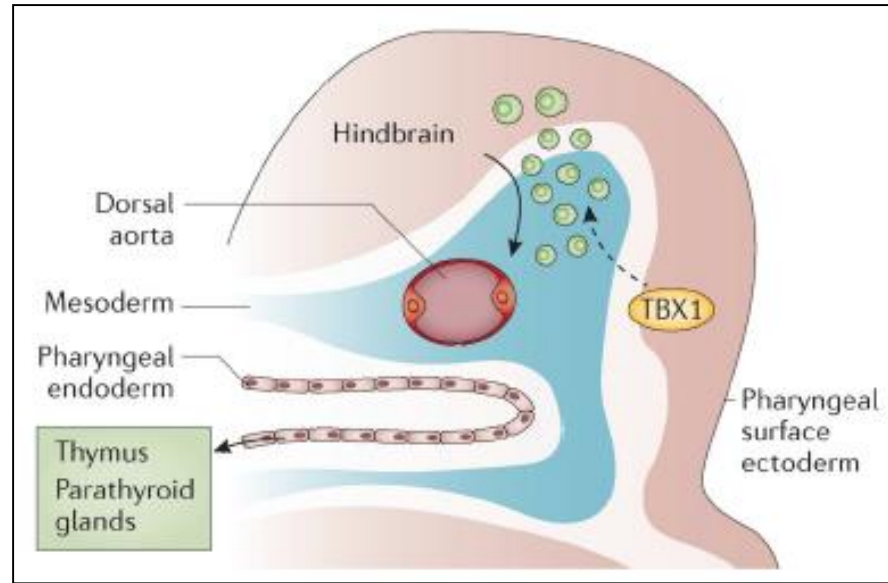
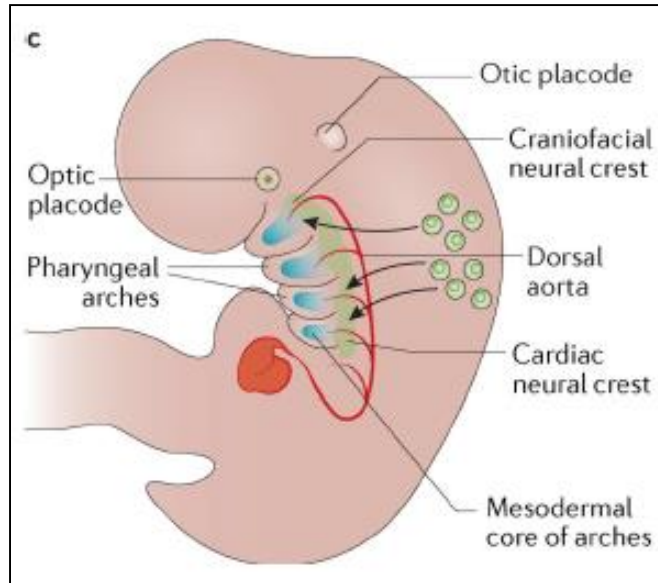


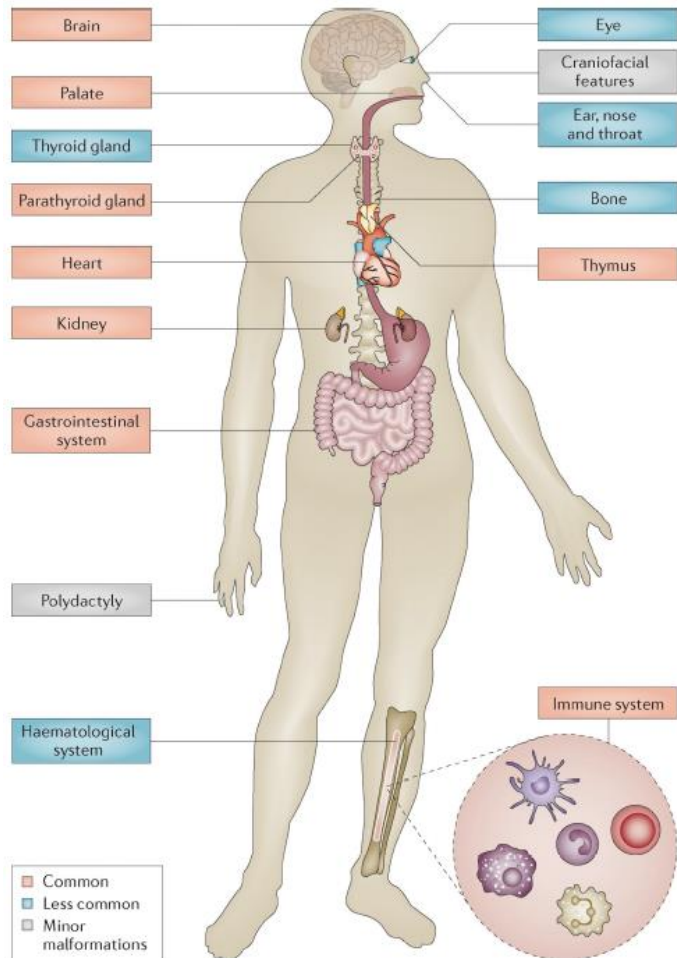
Historie 22q11.2 deletiesyndroom

- Syndroom van DiGeorge (1965)
 - Bijschildklier aplasie
 - Thymus aplasie
 - (Hartafwijking)
- Syndroom van Shprintzen
- Velocardiofaciaal syndroom
- 22q11.2 deletiesyndroom



Embryogenese: kiewboog endo-, meso- en ectoderm





Prevalenties

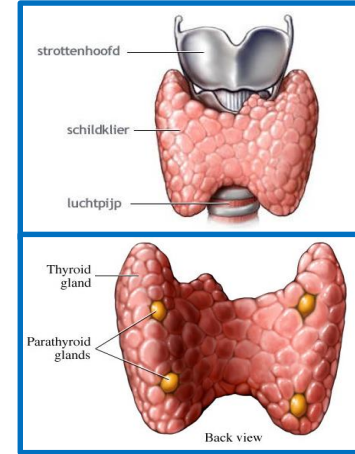
- Hartafwijking 75%
- Immuundeficiëntie "
- Palatumafwijking "
- Hypoparathyreoidie 50%
- ASS 33%
- Trombocytopenie 30%
- Uropathie "
- Voedingsproblemen "
- Scoliose "
- Psychose / schizofrenie 25%
- Schildklierziekte "
- Kleine lengte 15%
- IUGR, GHD 4%



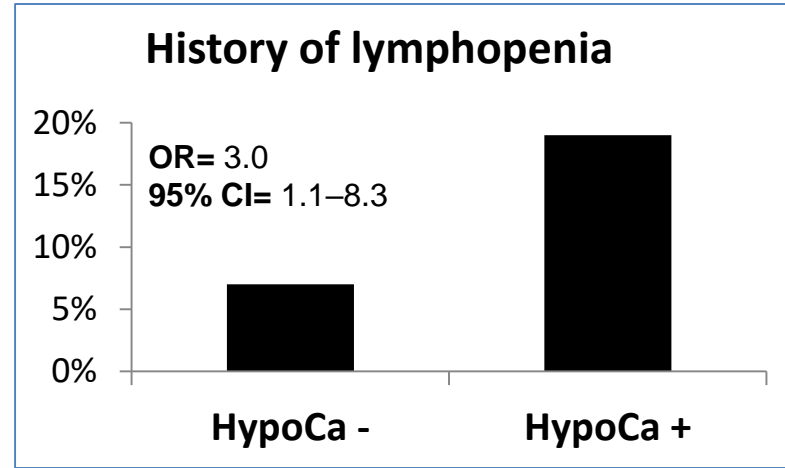
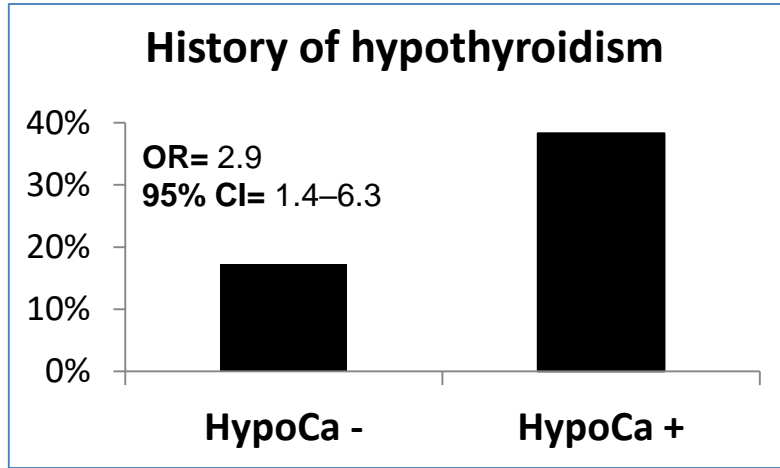
Hypocalcaemie

Aanhoudende hypocalcaemie

- Prevalentie: 47 / 156 ptn (30%)
- Hypoparathyreoidie: 95%
- Mediane debuutleeftijd: 17 jr (range 9 - 25)



Onafhankelijke predictoren



Transiënte hypocalcaemie

Total cohort n = 156				
Newborn / childhood hypoCa	No	Yes	No	Yes
Adolescent hypoCa	No	No	Yes	Yes
Number	83	26	38	9
Proportion	53%	17%	24%	6%

Prevalenties

- Transiënte hypocalcaemie: 26 / 156 (17%)
- Transiënte beloop hypocalcaemie: 26 / 35 (74%)



Lengtegroei



FIG. 8. Height in females with 22q11 deletion syndrome, ages 2–20 years.

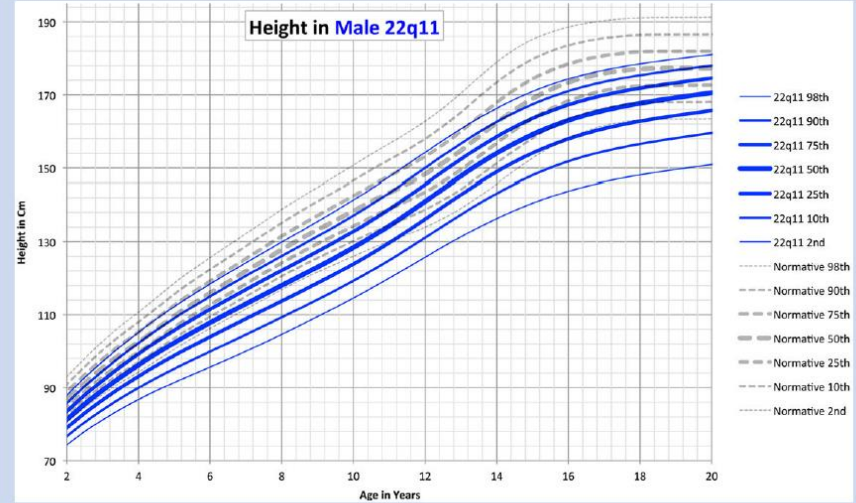


FIG. 12. Height in males with 22q11 deletion syndrome, ages 2–20 years.

Growth Charts for 22q11 Deletion Syndrome

Daniel C. Tarquinio,¹ Marilyn C. Jones,^{2,3} Kenneth Lyons Jones,³ and Lynne M. Bird^{2,3*}

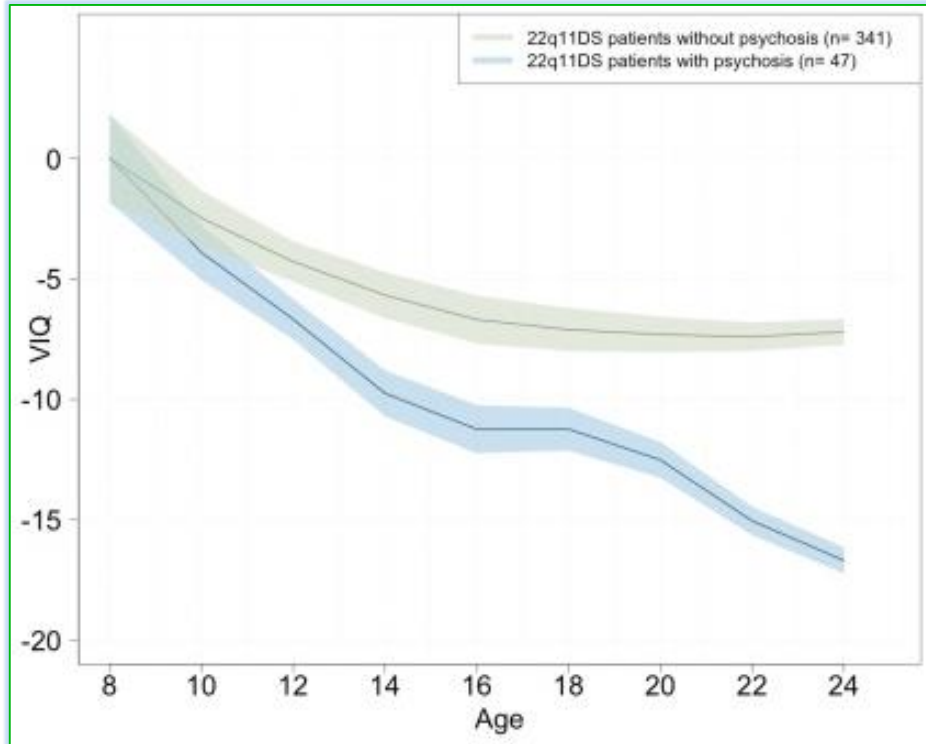


22q11DS

Psychiatrie



Associatie IQ en kans op psychose



Inverse prevalenties

Prevalentie van 22q11DS binnen:

- Cardiaal:
 - VSD 5-10%
 - Tetralogie v Fallot 16%
 - Truncus arteriosus 34%
 - Interrupted aortic arch 52%
- Palatum:
 - VPI 12-30%
 - Palatoschizis 10%
 - Cheiloschizis 1-2%
- CZS:
 - Mentale retardatie 2-3%
 - Schizofrenie 0.5-1%



22q11DS poli WKZ

WKZ

- Aebele Mink vd Molen, **plastisch chirurg**
- Dirk Bitterman, **tandarts**
- Sarah Haverkamp, Hester de Wilde c.s., **logopedisten**
- Saskia Coenraad, **KNO-arts**
- Sasja Duijff, **GZ-psycholoog**
- Michiel Houben, **kinderarts**
- Marie-José vd Boogaard, **klinisch geneticus**
- René Castelein c.s., **orthopeed**
- *Plus: patiëntenvereniging* (± maatschappelijk werk & verpleegkundig specialist)



Consulenten

- Joris van Montfrans, kinderarts-immunoloog
- Hanneke van Santen, kinderarts-endocrinoloog
- Henriëtte ter Heide, kindercardioloog



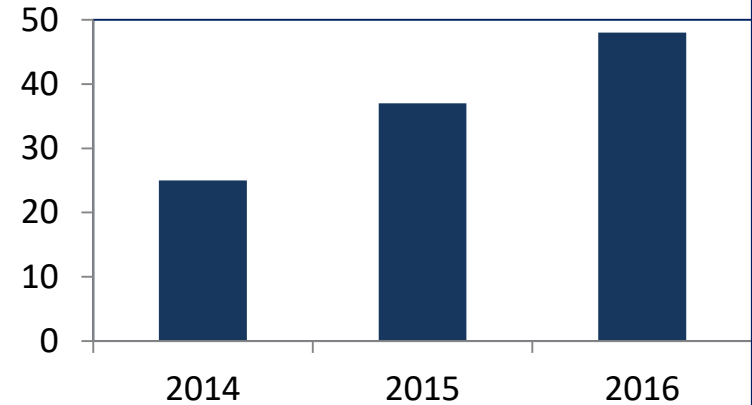
Verwijzingen WKZ

Routes

- WKZ / UMCU
 - Cardiologie (PICU)
 - Schizisteam (NICU)
 - Immuno- / reumatologie
 - Kind & communicatie
 - Kinder- & jeugdpsychiatrie
 - Genetica

- Elders
 - Kinderarts
 - Geneticus
 - Schizisteam
 - AVG
 - Huisarts

Nieuwe 22q11DS patienten WKZ



Onderzoek

Onderzoek

Onderzoeksvraag

Onderzoeksvraag

Vragen

1. Welke kenmerken bij geboorte en bij het jonge kind zijn gerelateerd aan de ontwikkeling van ernstige psychiatrische aandoeningen?
2. Kunnen deze kenmerken dit goed voorspellen?



Onderzoek

Methoden

Methoden

Cohort onderzoek

- Populatie: 22q11 polikliniek in WKZ / UMC Utrecht
- Gegevens
 - *Algemeen: geslacht, lengte, gewicht*
 - *Vroege kenmerken*
 - *Late kenmerken*
 - *Psychologie & Psychiatrie*
- *Databestand*
- *Analyses*
- *Toestemming Medisch Ethische Toetsingscommissie*
- *Samenwerking andere centra*
- *Genetica*



Onderzoek

Resultaten

Resultaten

Resultaten

- Voorspellend model, voorbeeld Apgarscore, hoge bloeddruk, etc.
- Voorspellende factoren
- Samenhang
- Kracht van voorspelmodel
 - Calibratie
 - Discriminatie
 - Externe toets (validatie)
- Toepassing: applicatie
- Genetica



Discussie

Discussie

Zorg

- Betrokkenheid maatschappelijk werk, verpleegkundig specialist
- Kwaliteit van leven
- Follow-up richtlijn
- Follow-up schema
- Afstemming andere centra, dDatabase

Onderzoek

- Calcium
- Groeicurve
- Inspanningsbeperking

- Vroege detectie
- Eetstoornis
- Chronische pijn
- Kwaliteit van leven

- Spraak / linguïstiek
- RNA-expressie



Dank voor jullie aandacht!





Extra

Follow-up volgens richtlijn

Tabel 2. Aanbevolen onderzoeken bij 22q11.2 deletie syndroom*

Onderzoek	Op moment van diagnose	Babytijd (0-12 maanden)	Dreumes, peuter en kleuter (1-5 jaar)	Basisschoolleeftijd (6-11 jaar)	Adolescentie (12-18 jaar)	Volwassenheid (>18 jaar)
Geïoniseerd calcium, parathormoon [†]	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Thyrotropine (Thyroid Stimulerend Hormoon) [†]	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Compleet bloedonderzoek en celdifferentiatie (jaarlijks)	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Immunologische evaluatie [‡]	✓	✓ §	✓ §			
Oogonderzoek	✓	✓	✓			
Evaluatie van het gehemelte [¶]	✓	✓	✓			
Audiologie	✓	✓	✓			✓
Nekwervels (>de leeftijd van 4 jaar)			✓ ¶			
Scoliose onderzoek	✓		✓		✓	
Tandheelkundig onderzoek			✓	✓	✓	✓
Echografie nieren	✓					
Electrocardiogram (ECG)	✓					✓
Echocardiogram	✓					
Ontwikkeling**	✓	✓	✓			
Schoolprestaties				✓	✓	
Socialisatie/functioneren	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Psychiatrisch/emotioneel/gedrag ^{††}	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Anamnese	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Deletieonderzoek bij ouders	✓					
Genetisch advies ^{‡‡}	✓				✓	✓
Gynaecologisch onderzoek en advies over anticonceptie					✓	✓



Follow-up bij 22q11.2 deletiesyndroom

Follow-up

- Schildklier: jaarlijks
- Bijschildklier:
 - 0-1 jaar: elke 3-6 maanden
 - 1-10 jaar: elke 5 jaar
 - >10 jaar: elke 1-2 jaar
- Bloedbeeld: afhankelijk van kliniek, voor BMR-vaccin

Ergo: ruimte voor maatwerk én voor discussie

