

22q11.2 deletie syndroom bij volwassenen

Rens Evers
Psychiater
Koraal



- Psychiater
 - Werk bij Koraal (verstandelijk beperkten zorg) in expertiseteam
 - Vanuit die functie in aanraking gekomen met 22q11DS
 - Tot eind 2015 promotieonderzoek 22q11DS
 - Nu nog verbonden aan de universiteit Maastricht: post doctoraal onderzoek
 - Niet verbonden aan de 22q11 polikliniek
-
- Eerst wat over 22q11 en de problemen op volwassen leeftijd
 - Bevindingen promotieonderzoek

22q11deletie = multi-systeem aandoening die een multidisciplinaire aanpak vergt (ook bij volwassenen)

- Prevalentie ~ 1:3000 (levend geboren)
- Uiterlijke kenmerken (gezicht)
- Schisis (gehemeltespleet), nasale spraak
- Congenitale hartafwijkingen
- Hypocalcemie (lag calcium)
- Epileptische aanvallen
- Thrombocytopenie (laag aantal bloedplaatjes)
- Hypo(para)thyreoidie
- Niet goed functionerend immuun systeem (thymus aplasie)
- Intellectuele beperkingen
- Psychopathologie
- Ziekte van Parkinson

Practical guidelines for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome

Wai Lun Alan Fung, MD, ScD¹⁻⁴, Nancy J. Butcher, MSc^{2,5}, Gregory Costain, PhD^{2,5}, Danielle M. Andrade, MD, MSc^{1,6}, Erik Boot, MD, PhD^{1-4,7}, Eva W.C. Chow, MD, FRCPC^{2,4}, Brian Chung, MRCPC, MBBS⁸, Cheryl Cytrynbaum, MS, CGC⁹, Hanna Faghfoury, MD¹⁰, Leona Fishman, MD, FRCPC¹, Sixto García-Miñaur, MD¹¹, Susan George, MD, FRCPC^{1,12,13}, Anthony E. Lang, MD, FRCPC^{6,14}, Gabriela Repetto, MD¹⁵, Andrea Shugar, MS, CGC⁹, Candice Silversides, MD, FRCPC^{1,16,17}, Ann Swillen, PhD^{18,19}, Therese van Amelsvoort, MD, PhD²⁰, Donna M. McDonald-McGinn, MS, CGC²¹⁻²³ and Anne S. Bassett, MD, FRCPC^{1-5,12,17}

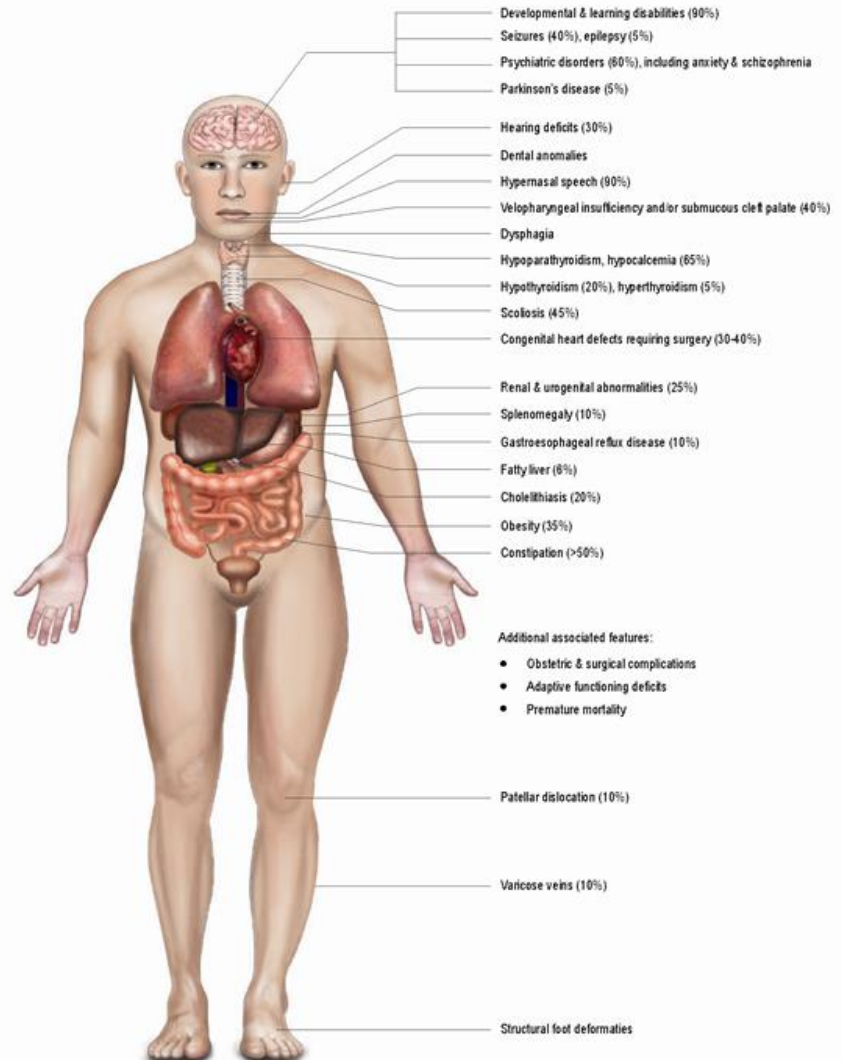


Table 1 Recommendations for periodic assessments and health monitoring for adults with 22q11.2DS

Recommendations	Baseline workup at adult diagnosis or initial assessment at transition from pediatric care		Annual or biennial follow-up as an adult	
	Complete	As needed	Complete	As needed
Genetic/general assessments and management				
Consultation with medical geneticist and/or clinicians experienced with 22q11.2DS	✓		✓	
Genetic counseling ^a	✓		✓	
Clinical genetic testing	✓ ^b			
Family planning and prenatal counseling		✓		✓
Other clinical assessments				
Comprehensive medical history	✓			
Systems review	✓		✓	
Psychiatric assessment ^c	✓			✓
Cognitive and capacity assessments	✓			✓
Neurological assessment		✓		✓
Ophthalmological assessment		✓		✓
Orthopedic assessment		✓		✓
Family history	✓		✓	
Physical examination (including for hygiene and care)	✓		✓	
BMI/growth/nutritional assessment	✓		✓	
Other investigations				
22q11.2DS-relevant laboratory tests ^d	✓		✓	
Electrocardiography		✓		✓ ^e
Transthoracic echocardiography		✓ (If not previously performed)		✓ ^e
Abdominal ultrasound ^f		✓		✓
Electroencephalography		✓		✓
Other management				
Contraception and safe sex counseling	✓		✓	
Counseling on Internet safety	✓		✓	
Dental assessment	✓			✓
Audiology assessment	✓			✓
Other ^g	✓			✓

Medisch management volwassenen

- Psychiatrie
- Neuropsycholoog
- Neuroloog
- Orthopeed
- Endocrinoloog
- KNO
- Evt. Oogarts
- Genetische counseling
- Evt. Uroloog/fleboloog

Veel geziene problemen in de praktijk

Bij volwassenen met 22q11DS

- Rugafwijkingen
 - Scoliose
 - Vaatafwijkingen met name forse spataderen
 - Obesitas
 - Laag aantal bloed plaatjes
 - Obstipatie
 - Levensverwachting?
-
- Wat is de rol van de behandeling van (bv psychiatrische) problemen (bijwerkingen medicatie)

New onset or exacerbation of problems

Thinking

- Impaired memory, concentration, or attention
- Preoccupations
- Increased irrational statements or repetitive ideas
- Misinterpretation of people's motives, situations
- Suspiciousness
- Threatening suicide

- Delusions and hallucinations (changed perception of reality, e.g., believe phone is tapped, hearing voices, new onset of imaginary friends)

Behavior

- Avoidance of people, social withdrawal (even from family)

- Increased impulsive behaviors and/or emotional outbursts
- Agitation (e.g., screaming, pacing, aggression)
- Unusual/odd or self-injurious behavior
- Neglect in self-care (e.g., hygiene, clothing, appearance)
- Deterioration in functioning at home, in social situations, at school or work

Differential diagnosis/potential confounding or exacerbating factors

- Endocrine (e.g., thyroid dysregulation, hypocalcemia) or other processes (e.g., infection, sleep apnea, drinking excess water/carbonated beverages, Parkinson disease, emerging dementia) causing, e.g., metabolic disturbance or hypoxia
- Substance use (e.g., caffeine, alcohol, street drugs such as marijuana)
- Treatment related (medication side effects or undertreatment, e.g., secondary to poor/improper compliance)
- Changes in physical environment (e.g., caregivers, co-residents, living space)
- Hearing or other sensory deficits

Emotions

- Increased anxiety, worry, nervousness, fear
- Irritability, anger, hostility, resentment
- Increased sadness, crying
- Increased apathy, not as interested in or enjoying life
- Smiling or laughing for no apparent reason
- Rapidly changing mood—from happy to sad to angry for no apparent reason
- Hypersensitivity to perceived criticisms/insults (hurt feelings)

Physical/somatic

- Changes in amount of sleep (much less or much more)
- Disruption of sleep patterns
- Changes in energy level (e.g., increased fatigue)
- Changes in appetite and/or weight
- Increased motor disturbances (e.g., tremors, tics)
- Increase in physical complaints (e.g., gastrointestinal symptoms)

Psychiatrische problemen

- Angst – antidepressiva, CGT,
- Depressie – antidepressiva, CGT, Mindfulness
- Trauma, PTSS – EMDR
- Psychose – antipsychotica, stemmingstabilisatoren (anti-epileptica)
- Cognitieve achteruitgang– aanpassen activiteiten
- Wees alert op overvraging – onzichtbare beperking

- Viervoetertherapie, equithérapie, PMT

22q11DS volwassenen -2 groepen

- Jong, transitie -22q11DS diagnose is bekend sinds kindertijd
- Volwassenen die diagnose krijgen na >18e jaar, soms omdat ze zelf een kind krijgen met 22q11

Laatste groep heeft vaak verwerkingsproblemen n.a.v. diagnose

Sexualiteit / kindervens

Dagactiviteiten

(Beschermd) wonen

Relaties met leeftijdsgenoten

Autonomie

Maastricht University Medical Centre

Volwassenen poli 22q11DS

- Volwassenen –neuroloog, orthopeed, KNO, oogarts, internist, klinisch geneticus en AVG. Psychiatrie coördineert
- Multidisciplinair, op afstand overleg artsen elders
- Onderzoek – Esther, Claudia, Rens, stagiaires
- Onderwijs – studenten, collega's



Maastricht UMC+



Maastricht University

Koraal wonen
leren
werken

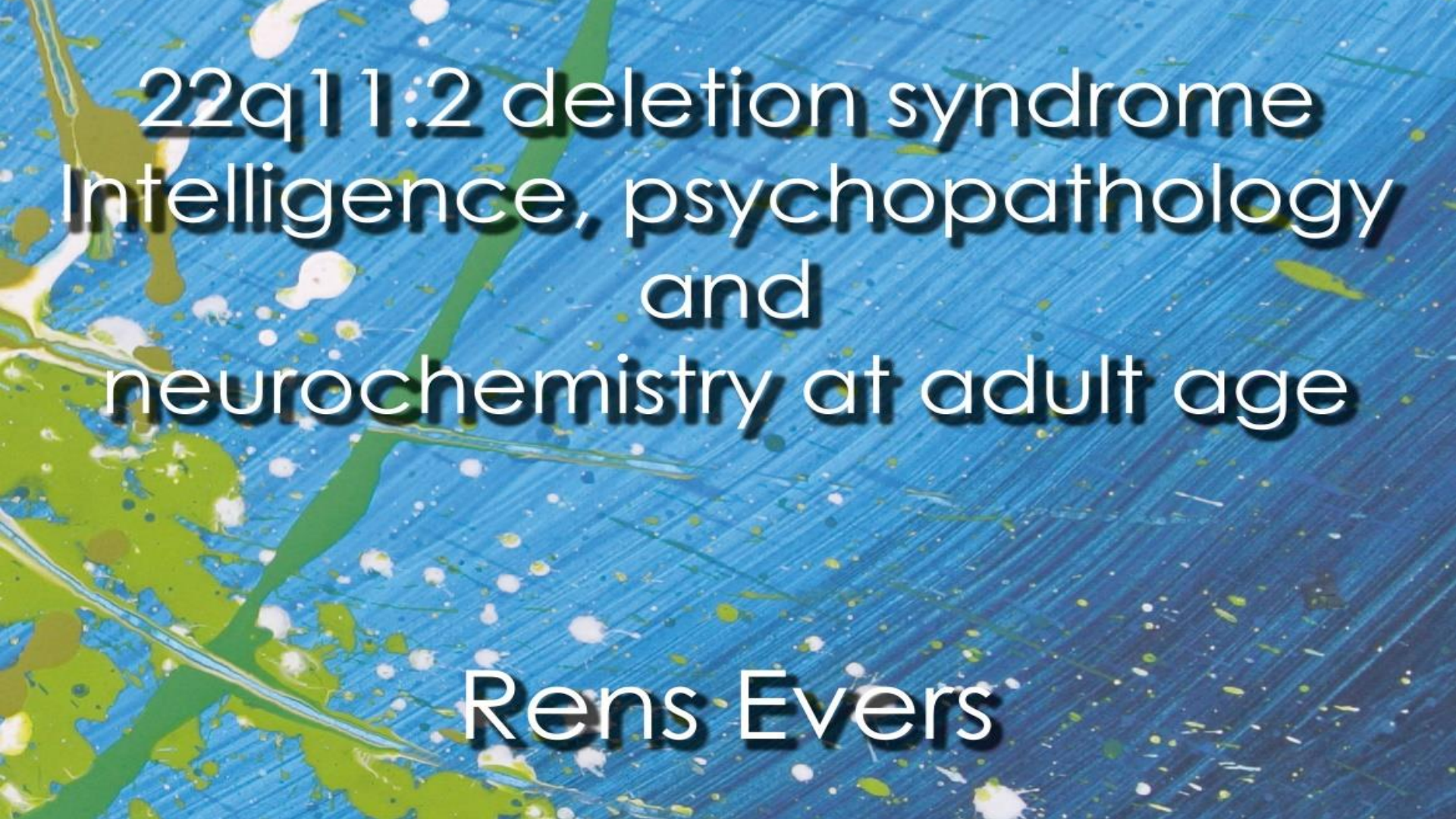


Clinic: sabine.quaaden@mumc.nl

<http://www.steun22q11.nl/index.php/expertisecentra/umc-maastricht/expertisemaastricht>

Research: 22q11studies@maastrichtuniversity.nl

<http://www.steun22q11.nl/index.php/wetenschappelijk-onderzoek/lopende-studies>



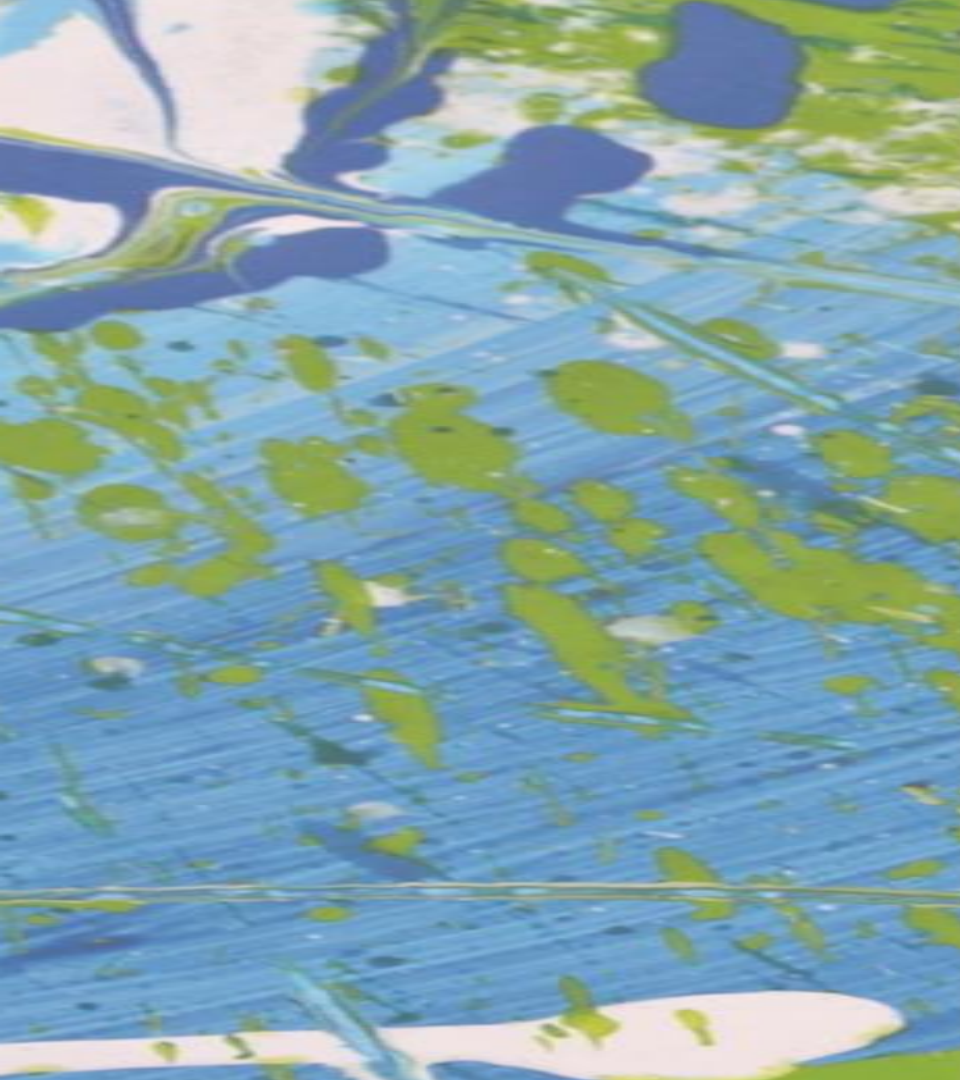
22q11:2 deletion syndrome Intelligence, psychopathology and neurochemistry at adult age

Rens Evers

Uitgang van onderzoek

- Ik zag ook 22q11DS patiënten met een (erg) laag niveau met veel psychiatrische en gedragsproblemen
- Veel vragen rondom (evt. niet slagen van) behandeling
- Nooit eerder beschreven
- Vanuit mijn rol als psychiater in de VB-zorg (niet representatief voor de hele 22q11DS groep)





THE VELO-CARDIO-FACIAL SYNDROME: THE SPECTRUM OF PSYCHIATRIC PROBLEMS AND COGNITIVE DETERIORATION AT ADULT AGE

BY L.J.M. EVERS^{1,2}, C.E.M. DE DIE-SMULDERS³, E.E.J. SMEETS³,
M.G.M. CLERKX⁴ AND L.M.G. CURFS^{2,3}

Summary: *The velo-cardio-facial syndrome: the spectrum of psychiatric problems and cognitive deterioration at adult age:* Deletion 22q11.2 syndrome, or the velo-cardio-facial syndrome (VCFS), is a syndrome with a known but varied clinical and behavioral phenotype. We report 7 patients with 22q11.2 deletion syndrome and an intellectual

THE VELOCARDIOFACIAL SYNDROME IN OLDER AGE: DEMENTIA AND AUTISTIC FEATURES

By L.J.M. EVERS^{1,2,3}, M.P. VERMAAK¹, J.J.M. ENGELEN²
AND L.M.G. CURFS^{2,3}

Summary: *The velocardiofacial syndrome in older age: dementia and autistic features:* Velocardiofacial syndrome (VCFS) is a syndrome with a known, but variable clinical and behavioural phenotype. Most reported cases are patients of a relatively young age. The development of the behavioural phenotype and psychopathology in older patients with VCFS is less known.

We present a case of a 52 year old male patient with VCFS and a deletion in chromosome band 22q11.2. He presents with typical symptoms reported in the behavioural phenotype, autistic features and an overall deteriorating process, which fulfils the DSM-IV criteria for dementia.

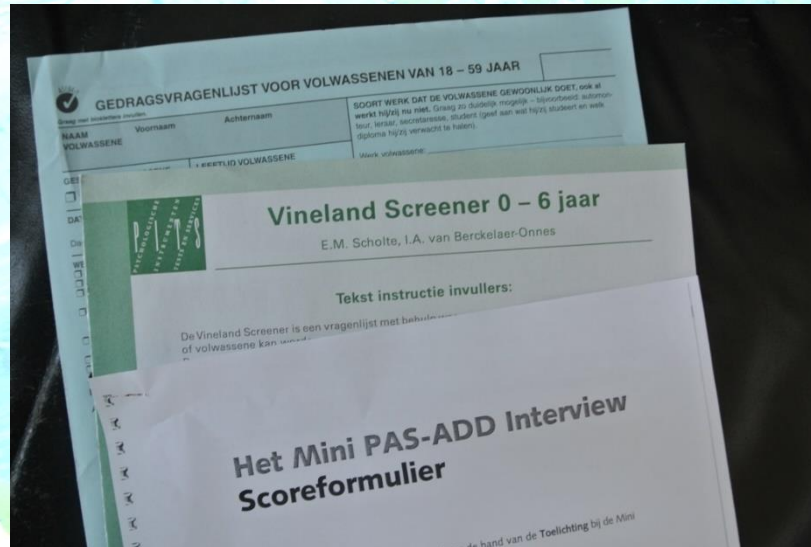
Onderzoeksopzet

- 64 22q11DS patiënten (alle niveaus)
- 29 controles
- Intelligentie, psychiatrische symptomen
- Lengte deletie
- Neurotransmitters



1. Psychopathologie bij lagere intelligentie

- Basis: 33 22q11DS patiënten met IQ < 55
- IQ en psychiatrische symptomen



Intelligentie

- 33 patiënten
- In te delen in 2 groepen:
 - Altijd functionerend op een laag niveau
 - Na de adolescentie achteruit gegaan



	aantal	Vroeger IQ	Huidig IQ	IQ verlies
Achteruitgang	21	74	30	44
Laag niveau	12	44	27	15

Psychiatrische symptomen

- In beide groepen hoge scores van psychopathologie
- Meer in de groep met achteruitgang voor o.a. depressie en psychose
- Sterke samenhang psychose en achteruitgang



Psychopathology in adults with 22q11 deletion syndrome and moderate and severe intellectual disability

L. J. M. Evers,^{1,2} T. A. M. J. van Amelsvoort,^{3,4,5} M. J. J. M. Candel,^{6,7} H. Boer,⁸
J. J. M. Engelen⁹ & L. M. G. Curfs^{2,7,9,10}

¹ MFCG, Koraalgroup, Heel, The Netherlands

² Governor Kremers Centre, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, The Netherlands

³ Department of Psychiatry and Psychology, Maastricht University, Maastricht, The Netherlands

⁴ Mondriaan Mental Healthcare, Heerlen, The Netherlands

⁵ Virenze Mental Healthcare, Gronsveld, The Netherlands

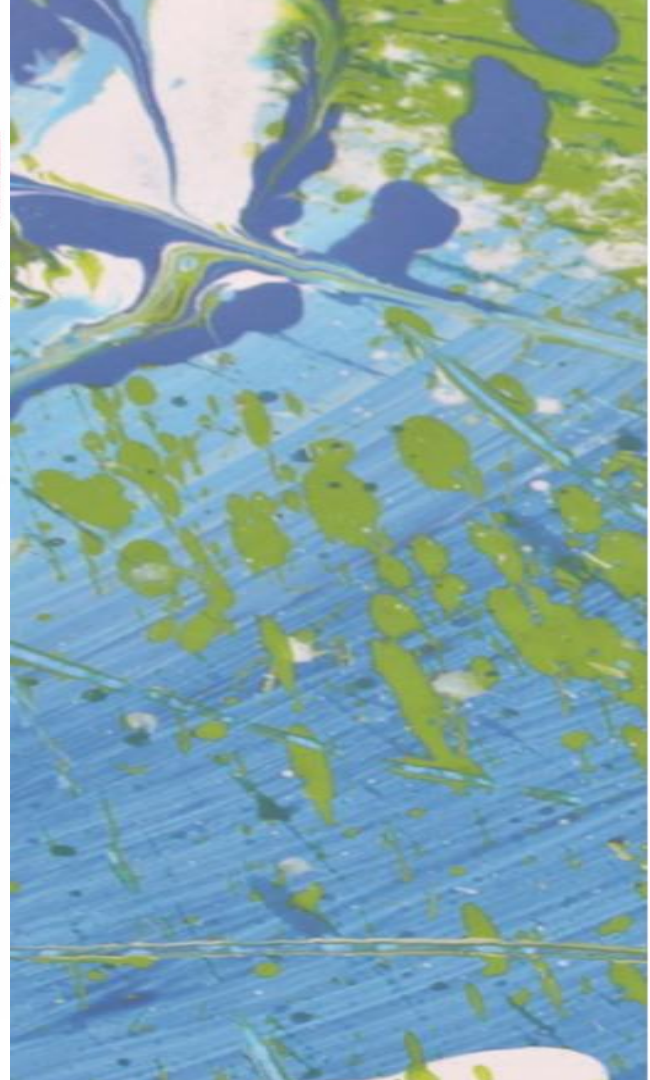
⁶ Department of Methodology and Statistics, Maastricht University, Maastricht, The Netherlands

⁷ CAPHRI, School for Public Health and Primary Care, Maastricht University, Maastricht, The Netherlands

⁸ Brooklands Hospital, Janet Shaw Clinic, Birmingham, UK

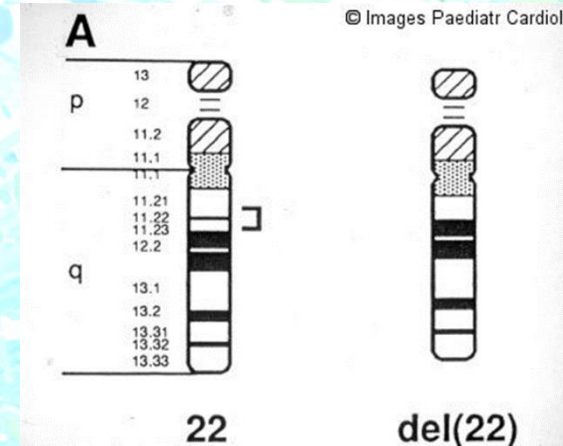
⁹ Department of Clinical Genetics, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, The Netherlands

¹⁰ GROW School for Oncology and Developmental Biology, Maastricht University, Maastricht, The Netherlands



Lengte deletie

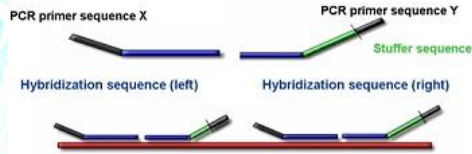
- 64 22q11DS patiënten
- Heeft lengte van deletie invloed op IQ en/of psychoses?
- Lengte deletie bepaling (MLPA)
 - met 2 verschillende “kits”



MLPA

- Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification

1. Denaturation and Hybridization



2. Ligation



3. PCR with universal primers X and Y
exponential amplification of ligated probes only



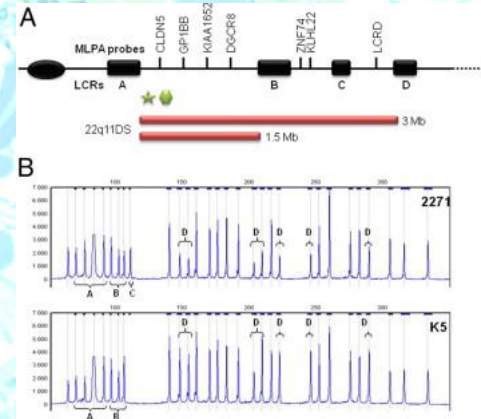
4. Fragment analysis



- stukjes chromosoom zichtbaar maken met probe (m.b.v. zogenaamde “MLPA-kit”)
- Zo’n “probe” hecht aan specifiek gengedeelte
- aflezen
- Software analyse:
 - enkelvoudig (deletie),
 - dubbel (normaal)
 - drievoudig (duplicatie)

MLPA uitkomsten

- Lengte deletie heeft:
- Geen relatie met psychose
- Geen relatie met IQ
- Gebruik verschillende “kits” wel nuttig
 - Beiden “kits” samen geven beter gedefinieerde uitkomsten



European Journal of Medical Genetics 59 (2016) 183–188

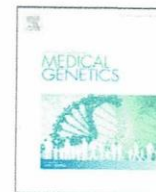


ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Medical Genetics

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/ejmg>



The use of two different MLPA kits in 22q11.2 deletion syndrome

L.J.M. Evers^{a, b, *}, J.J.M. Engelen^c, L.M.H. Houben^c, L.M.G. Curfs^{b, c, d, e},
T.A.M.J. van Amelsvoort^{f, g, h}



^a Koraalgroup, MFCG, Heel, The Netherlands

^b Governor Kremers Centre, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, The Netherlands

^c Department of Clinical Genetics, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, The Netherlands

^d GROW School for Oncology and Developmental Biology, Maastricht University, Maastricht, The Netherlands

^e CAPHRI, School for Public Health and Primary Care, Maastricht University, Maastricht, The Netherlands

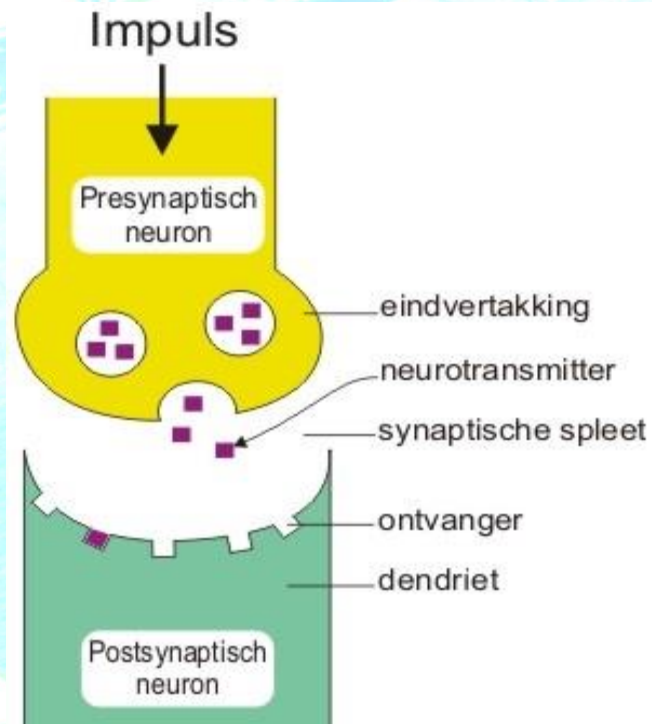
^f Department of Psychiatry and Psychology, Maastricht University, Maastricht, The Netherlands

^g Mondriaan Mental Healthcare, Heerlen, The Netherlands

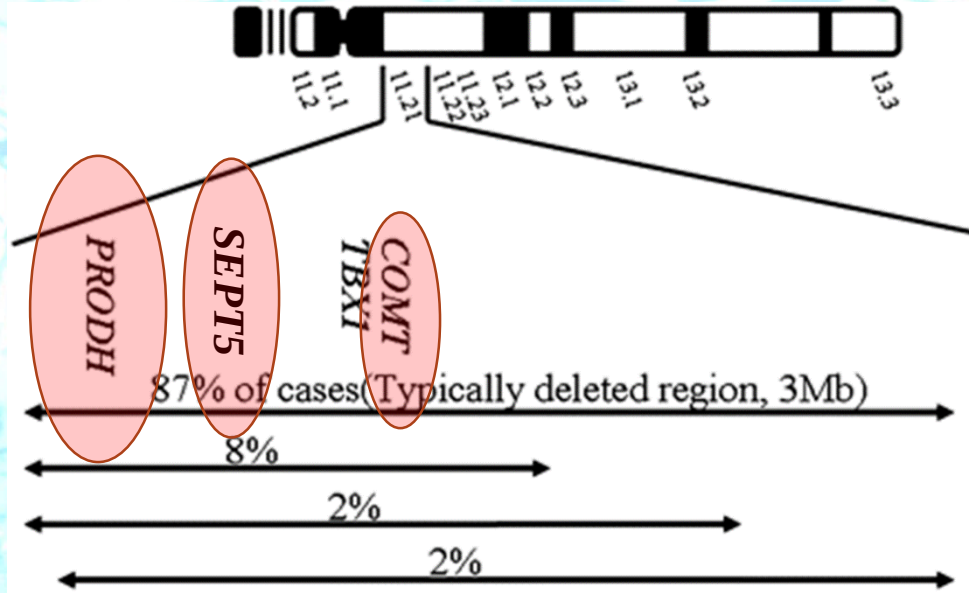
^h Virenze Mental Healthcare, Gronsveld, The Netherlands

Neurotransmitters

- Stoffen die verantwoordelijk zijn voor de prikkeloverdracht tussen zenuwen



Aandacht voor neurotransmitters binnen het 22q11DS: waarom?



COMT: Catechol-O-Methyl Transferase; verantwoordelijk voor de afbraak

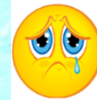
van dopamine en (nor)adrenaline

PRODH: PROline DeHydrogenase: zet Proline om naar Glutamaat

SEPT5: Septin5. speelt rol in serotonine metabolisme bloedplaatjes

Onderzoeksopzet

- 64 22q11DS patiënten
- 29 gezonde personen
 - In urine:
 - Dopamine
 - genot, blijdschap en welzij
 - Psychoses en ADHD
 - Serotonine
 - geheugen, stemming, slaap, emotie, eetlust.
 - Depressies en angst
 - Noradrenaline
 - Depressies stemming, angst
- Relatie met IQ, psychoses



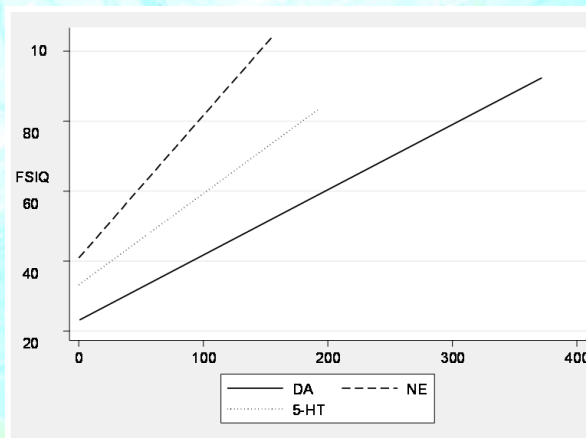
Onderzoeksopzet

- 64 22q11DS patiënten
- In bloed:
 - Proline
 - Glutamaat (ook neurotransmitter
 - stimulerend
 - psychose
- Relatie met IQ, psychoses



Uitkomsten dopamine, serotonine en noradrenaline

- Lagere spiegels van serotonine bij 22q11DS patiënten vergeleken met controles
- Spiegels van serotonine, dopamine en noradrenaline hangen samen met IQ





Serotonergic, noradrenergic and dopaminergic markers are related to cognitive function in adults with 22q11 deletion syndrome

Laurens J. M. Evers^{1,2}, Leopold M. G. Curfs^{2,3,4,5}, Jaap A. Bakker^{3,6}, Erik Boot^{7,8}, Fabiana da Silva Alves⁹, Nico Abeling¹⁰, Jörgen Bierau³, Marjan Drukker¹¹ and Therese A. M. J. van Amelsvoort^{11,12,13}

¹ Koraalgroup, MFCG, Heel, The Netherlands

² Governor Kremers Centre, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, The Netherlands

³ Department Clinical Genetics, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, The Netherlands

⁴ CAPHRI, School for Public Health and Primary Care, Maastricht University, Maastricht, The Netherlands

⁵ GROW School for Oncology and Developmental Biology, Maastricht University, Maastricht, The Netherlands

⁶ Department of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Leiden University Medical Centre, Leiden, The Netherlands

⁷ Ipse de Bruggen, Centre for People with intellectual disability, Zwammerdam, The Netherlands

⁸ Department of Nuclear Medicine, Academic Medical Centre, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands

⁹ Department of Psychiatry, Academic Medical Centre, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands

¹⁰ Department of Genetic Metabolic Disorders, AMC, Amsterdam, The Netherlands

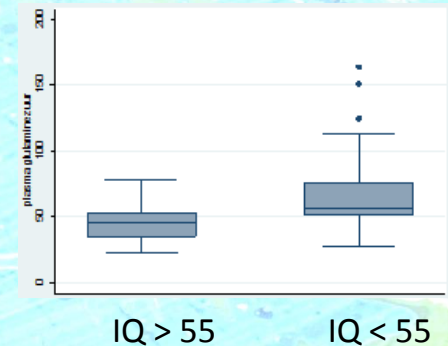
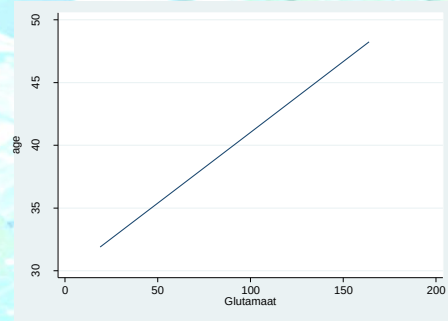
¹¹ Department of Psychiatry and Psychology, School for Mental Health and Neuroscience MHeNS, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, The Netherlands

¹² Mondriaan Mental Healthcare, Heerlen, The Netherlands

¹³ Virenze Mental Healthcare, Gronsveld, The Netherlands

Uitkomsten Proline en Glutamaat

- Bij 22q11DS in 31% hoog proline gehalte (hyperprolinemie)
- Glutamaat op hogere leeftijd hoger (normaal juist lager)
- Glutamaat hoger bij de groep met lager IQ



Psychopharmacology (2015) 232:3319–3325
DOI 10.1007/s00213-015-3979-x



ORIGINAL INVESTIGATION

Glutamatergic markers, age, intellectual functioning and psychosis in 22q11 deletion syndrome

Laurens J. M. Evers^{1,2} · Therese A. M. J. van Amelsvoort^{3,4,5} · Jaap A. Bakker^{6,7} ·
Mariken de Koning^{8,9} · Marjan Drukker³ · Leopold M. G. Curfs^{2,6,10,11}

Samenvatting

- Lage intelligentie bij 22q11DS is niet zo zeldzaam
 - Evt. veroorzaakt door een cognitieve achteruitgang
- Psychoses lijken samen te gaan met cognitieve achteruitgang
- Link lagere intelligentie bij 22q11DS met:
 - lage niveaus van dopamine, serotonine en noradrenaline
 - hoge niveaus van glutamaat
- Verschillende verklaringen daarvoor

Vervolgonderzoek

- Doel: Inzicht waarom deze verschillen
- Methode:
 - Lengte deletie vergelijken met hoog functionerende patiënten ($IQ > 85$) en laag functionerende patiënten ($IQ < 55$)
 - DNA
 - Haplo-insufficiënties op genen 22q11.2
 - Second hits

Bedankt voor uw aandacht

revers@koraalgroep.nl

koraalgroep.nl

