

Patient Care 2001; 28 (11): 17-23

Met toestemming overgenomen uit Patient Care. Overname door bezoekers van deze site en andere derden is niet toegestaan.

## Klinische genetica (21): het velo-cardio-faciaal-syndroom

Dr. C.T.R.M. Schrande-Stumpel, Klinisch geneticus/kinderarts Stichting Klinische Genetica Zuid-Oost Nederland

Dr. L.M.G. Curfs, Medisch psycholoog Stichting Klinische Genetica Zuid-Oost Nederland

Dr. J.J.P. Schrande, Kinderarts Academisch ziekenhuis Maastricht

H. de Nijs Bik, Kinderarts (senior) Den Haag

Redactionele coördinatie:

C. Verhoeff

klinische genetica (*genetics, medical*) – mentale achterstand (*mental retardation*) – chromosoomafwijkingen (*chromosome abnormalities*) – VCF-syndroom (*VCF syndrome*) – DiGeorge-syndroom (*DiGeorge syndrome*)

Tenminste 1 op de 200 pasgeborenen heeft een chromosoomafwijking die bij routineonderzoek (onder de microscoop) zichtbaar is. De trisomieën 21, 18, 13, en de geslachtschromosoomafwijkingen (Turner- en Klinefelter-syndroom) komen het meest voor en werden reeds in deze serie behandeld. Met de steeds betere cytogenetische technieken kunnen ook kleine chromosoomafwijkingen (vooral microdeleties) opgespoord worden, met name die onder de microscoop niet direct zichtbaar zijn. Om zulke submicroscopische afwijkingen op te sporen worden technieken als chromosoompainting, FISH (Fluorescent In Situ Hybridisatie) en subtelomere probes toegepast. De klinische kenmerken van een kind of volwassene vormen hierbij de richtlijn; de aanvrager van het cytogenetische onderzoek moet dus heel gericht aanvragen welk onderzoek gedaan moet worden.

In dit artikel wordt aandacht geschonken aan de meest voorkomende microdeletie: de 22q11.2-deletie. Met een geschatte prevalentie van 1 op 4.000 pasgeborenen is deze aandoening voor de huisarts natuurlijk zeldzaam. Met actieve bijscholing aan kinderartsen (in opleiding), consultatiebureau-artsen en huisartsen (die bijvoorbeeld de applicatiecursus CB volgen), neemt de kans toe dat de kinderen op jonge leeftijd gediagnosticeerd kunnen worden. Een vroege diagnose is in het belang van kind en ouders: het kind kan gericht gevolgd en begeleid worden. Mede gelet op de zeer actieve ouder- en patiëntenvereniging, die in samenwerking met de Federatie van Ouderverenigingen een fraaie brochure en videomateriaal heeft samengesteld, is de tijd rijp om ook in dit tijdschrift aandacht voor deze zeer variabele aandoening te vragen.

### EXPRESINFORMATIE

**Kinderen met het deletie-22q11-spectrum worden vooral gevonden in de groep kinderen met een hartgebrek (vooral conotruncaal) en in de groep kinderen met een open verhemelte of velofaryngeale insufficiëntie. Bij volwassenen wordt deze aandoening vooral gediagnosticeerd naar aanleiding van een kind met een herkenbaar 22q11-deletiesyndroom. Familiaal voorkomen bestaat in ongeveer 15% van de nieuw gediagnosticeerde kinderen.**

### Medische aspecten

De medische kenmerken van kinderen en volwassenen met een 22q11.2-deletie zijn wisselend. Er zijn echter ten minste drie min of meer typische presentaties te onderscheiden:

- de vroeg neonatale presentatie,
- de presentatie in de kinderjaren,
- de presentatie gedurende de adolescentie en volwassenheid.

## De vroeg-neonatale presentatie

De vroeg-neonatale vorm, vroeger ook wel DiGeorge-syndroom of -sequentie genoemd, kent een grote morbiditeit en vaak ook mortaliteit. De kinderen hebben een ernstig conotruncaal hartgebrek met daarbij T-cel gemedieerde immuunstoornissen. Deze zijn zeer wisselend van ernst door een thymus hypo- of aplasie. Ook een hypoparathyroïdie komt hierbij voor. De gelaatstreken zullen lang niet altijd opvallen. Het gelaat is wat vierkant met vooral dysmorfie van de oren, die korter en wat breder zijn dan normaal (een meer vierkante vorm van het oor). Als de kinderen vroeg overlijden is dit vaak door de combinatie van het ernstige hartgebrek en de immuunstoornis. Het conotruncale hartgebrek varieert in ernst van een tetralogie van Fallot, dubbel *outlet right ventricle*, en ventrikel-septumdefect (VSD) tot een rechtszijdige aortaboog, c.q. een aberrant verlopende linker arteria subclavia. Als de klinische diagnose vermoed wordt dan zal gericht chromosomenonderzoek met aanvullende FISH voor 22q11.2 in de meeste gevallen deze diagnose bevestigen.

### Casus

Rick werd door een klinisch-geneticus gezien in 1986 toen hij 5 jaar oud was en ter observatie in een kinderrevalidatieoord verbleef. De publicaties over het Shprintzen-syndroom begonnen net internationaal bekend te worden. Hij presenteerde zich met de combinatie van een vroege hypotonie die nog steeds zichtbaar was, voedingsproblemen, een wat tragere ontwikkeling, een hartgebrek (ventrikel-septumdefect) en gelaatstreken passend bij de klinische diagnose. In 1985 had hij een pharynxplastiek ondergaan wegens de nasale spraak. De diagnose van Shprintzen-syndroom werd gesteld en aan de ouders via de revalidatiearts medegedeeld. Gerichte follow-up en preventief management was in die jaren nog niet aan de orde. Het chromosoomonderzoek was normaal mannelijk, 46,XY.



Foto: Francis van der Lubbe

Op 20-jarige leeftijd werden Rick en zijn ouders teruggezien op het spreekuur klinische genetica. Aanleiding om terug te komen was het feit dat er bij de ouders behoefte bestond aan laboratoriumbevestiging van de diagnose Shprintzen-syndroom: Rick had inmiddels een vriendin en zijn jongere en gezonde zuster was inmiddels volwassen.

Rick had zich ontwikkeld tot een volwassen man, die na de school op het revalidatieoord, het VSO (Voortgezet Speciaal Onderwijs) had bezocht. Hij was nu op zoek naar een baan binnen de administratieve sector. De hypotonie was geleidelijk aan verdwenen en de gelaatstreken waren nog steeds goed herkenbaar als passend bij de deletie 22q11 (zie afbeelding). Psychiatrische ontregeling had zich niet voorgedaan. Hij was een jonge man zonder extremen in de gedragsfeer. Het chromosoomonderzoek werd herhaald en aangevuld met een FISH-onderzoek gericht op het vinden van de 22q11-microdeletie. Hiermee werd bevestigd dat Rick de microdeletie 22q11 heeft. Zijn ouders hebben geen medische kenmerken van de aandoening en zijn gezonde zuster ook niet. Het FISH-22q11-onderzoek bij de ouders was normaal. De deletie is dus nieuw bij Rick ontstaan en zijn gezonde zuster kan gerustgesteld worden in verband met het herhalingsrisico. Zij hoeft zelf ook niet onderzocht te worden.

## De presentatie in de kinderjaren

Met de presentatie in de kinderjaren worden de kinderen met het klassieke velo-cardio-faciaal-syndroom (VCF-syndroom) bedoeld, ook wel Shprintzen-syndroom genoemd. Deze kinderen vallen niet altijd direct op wat betreft hun medische kenmerken. Als zij een geruis aan het hart hebben zullen ze nader door de kindercardioloog onderzocht worden die bijvoorbeeld een ventrikel-septumdefect vindt. Het palatum kan open zijn of gesloten, waarbij de kinderen met een gesloten palatum wel een velofaryngeale insufficiëntie hebben. Dit uit zich door lekkage van de voeding door de neus. Hier moet men gericht naar vragen want de ouders vertellen dit niet altijd spontaan. Het open verhemelte betekent dat de kinderen bij de schisisteam bekend zijn. Ongeveer 40% van deze kinderen heeft een manifeste ontwikkelingsvertraging. Dit kan een reden voor nader onderzoek zijn. Deze kinderen zijn dus *at risk* om bij meerdere (deel)specialisten bekend te zijn, zonder dat een overkoepelende diagnose bekend is. Het hartgebrek komt bij 50 tot 75% van de gevallen voor. Als er geen structurele afwijking aan een orgaan is, is de kans op een vroege diagnose kleiner. Een volgend moment om de diagnose te kunnen stellen is gekoppeld aan de taalontwikkeling. Spraak- en taalontwikkelingstoornissen zijn stabiele kenmerken bij het velo-cardio-faciaal-syndroom en deels gerelateerd aan de velofaryngeale insufficiëntie. Herhaalde otitis media komt vaak voor met daaraan gekoppeld een geleidingsgehoorverlies.

De schedelomtrek kan normaal zijn, maar is significant vaker aan de kleine kant. De lengte is in de vroege jeugd vaak wat aan de kleine kant met een licht achterblijven van de skeletleeftijd, maar op volwassen leeftijd is de lengte meestal normaal. Wegens de voedingsproblemen vormt het gewicht op jonge leeftijd een punt van zorg en aandacht. Tijdens de tienerleeftijd en de jongvolwassenperiode kan dit daarentegen omslaan in obesitas. De gelaatstreken zijn herkenbaar als men het beeld kent (zie afbeelding bij de casus). De oogspleten zijn relatief klein met wat amandelvormige ogen. De oren zijn korter en breder dan normaal. Tijdens de schoolleeftijd wordt het gezicht langer met vooral een lange neus en hoge neusbrug.

Als er geen ernstig aangeboren hartgebrek is zijn de meeste schoolkinderen met een 22q11-deletie gezond. Tien procent van de kinderen krijgt in de adolescentieperiode een scoliose, dus hier moet op gelet worden. In de adolescentie en jongvolwassenleeftijd bestaat een significant verhoogd risico van psychiatrische ontregeling, een risico dat minstens in de orde van 10 à 20% ligt. Vooral bipolaire stoornissen en schizofrenie worden hier gezien.

### **De presentatie in de adolescentie en volwassenheid**

Zonder een ernstig hartgebrek of een open verhemelte, bestaat een reële kans dat de kinderen niet gediagnosticeerd worden. Zoals boven vermeld zal een deel van hen psychiatrische problemen krijgen. In de groep jongvolwassenen met een acute psychiatrische ontregeling worden nieuwe patiënten met een deletie 22q11 gediagnosticeerd; er zijn echter altijd bijkomende kenmerken zoals tenminste een nasale spraak tengevolge van een niet gediagnosticeerde velofaryngeale insufficiëntie. Bij cardiologisch onderzoek kan dan een minimale uiting van een conotruncaal hartgebrek gevonden worden, zoals een rechts descenderende aortaboog.

In onze eigen ervaring worden volwassenen vooral gediagnosticeerd naar aanleiding van een kind met een herkenbaar 22q11-deletiesyndroom. Familiaal voorkomen bestaat in ongeveer 15% van de nieuw gediagnosticeerde kinderen.

### **Historisch kader**

In 1978 publiceerde Robert Shprintzen (hij is 'speech pathologist' in Philadelphia, USA), een studie over een aantal kinderen met een velofaryngeale insufficiëntie, een conotruncaal hartgebrek (vooral tetralogie van Fallot), en een typisch gezicht. De meeste kinderen waren met leerproblemen bekend. Ditzelfde beeld was sinds 1976 in Japan onder de naam "conotruncal anomaly face syndrome" ofwel "Tako-syndroom" bekend. Wereldwijd volgden vele publicaties en werd het beeld in alle landen herkend. Veelal wordt dan de benaming VCFS (velo-cardio-faciaal-syndroom gebruikt). Shprintzen zelf is nog zeer betrokken bij het syndroom dat naar hem genoemd werd: en in zijn '22q-kliniek' in Philadelphia doet hij nog steeds aan follow-up en research binnen deze patiëntengroep.

Een ander klinisch herkenbaar 'syndroom': de DiGeorge-sequentie, lijkt deels op het velo-cardio-faciaal-syndroom. Deze aandoening bestaat uit hypothyroidie, thymushypoplasie met immunostörungen, een conotruncaal hartgebrek en een min of meer typisch gelaat. Angelo DiGeorge is geboren op 15 april 1921 in Philadelphia, USA. Hij beschreef 'zijn' syndroom in 1972. De combinatie van thymushypoplasie met hypocalcemie was al in 1959 beschreven. DiGeorge is kinderarts en nog steeds actief. Op de *22q11.2-deletion meeting* in Philadelphia, juni 2000, hield hij een voordracht over het 'DiGeorge-syndroom' in een sessie over de historie van dit beeld!

In 1981 werd via koppelingstudies vermoed dat de DiGeorge-sequentie bij de meeste patiëntjes veroorzaakt wordt door een submicroscopische deletie 22q11.2. In 1982 werd de partiële monosomie van chromosoom 22q11 beschreven. Eind jaren tachtig en negentig werd met FISH-technieken (in vele publicaties) vastgesteld dat de DiGeorge-sequentie en het VCF-syndroom een variabele uiting van dezelfde cytogenetische afwijking zijn. De meeste kinderen met de DiGeorge-sequentie hebben een 22q11.2-deletie. Een klein deel (met klinisch ook wel wat andere kenmerken) heeft een chromosoom-10p-afwijking. Ook zijn er kinderen met een ernstige vorm van foetaalalcoholsyndroom waarbij de kliniek op een DiGeorge-sequentie lijkt. Deze sequentie is dus genetisch heterogeen.

Een deel van de personen met Opitz/BBBG-syndroom en een deel van de personen met Cayler-syndroom blijken ook een 22q11.2-microdeletie te hebben.

## EXPRESINFORMATIE

Veel voorkomend bij deze aandoening zijn een vertraagde psychomotorische ontwikkeling en een typisch gedrag. Een ernstig verstandelijk probleem is een uitzondering. Het ontwikkelingsprofiel vertoont overeenkomsten met dat bij kinderen met een niet-verbale leerstoornis. De angst voor nieuwe situaties is heel opvallend en dit is van belang om te weten voor de opvang en begeleiding. In Nederland verscheen een leidraad voor de medische begeleiding. In een toenemend aantal academische centra wordt multidisciplinaire zorg geboden.

### Ontwikkeling en gedrag

Vanuit het concept van *de behaviour role phenotypes* (zie artikel 6 in deze serie), is inmiddels veel onderzoek gedaan bij kinderen en volwassenen met het 22q11-syndroom (onder andere fraai zichtbaar in het proefschrift van dr. Ann Swillen, orthopedagoog te Leuven). Zij onderzocht het gedragfenotype van het velo-cardio-faciaal-syndroom vanaf de peutertijd tot de adolescentie. Binnen de Nederlandse ouder- en patiëntenorganisatie van 22q11-kinderen loopt momenteel nog een grootschalige medisch-psychologische studie.

Een vertraagde psychomotorische ontwikkeling en een typisch gedrag komen vaak voor. Ruim de helft van de kinderen heeft een borderline tot normaal IQ (IQ boven de 70). Ongeveer 45% heeft een IQ kleiner dan 70, waarvan de meerderheid een lichte verstandelijke handicap heeft. Een ernstig verstandelijk probleem is een uitzondering bij deze aandoening. Er is geen correlatie tussen de ontwikkelingsvertraging en een eventueel hartgebrek. Wel functioneren kinderen met een familiale 22q11-deletie slechter dan kinderen met een de novo deletie. In het algemeen wordt verbaal beter gescoord dan per formaal. Het ontwikkelingsprofiel van een grote groep 22q11.2-deletie-kinderen vertoont overeenkomsten met dat van kinderen met een niet-verbale leerstoornis (NVLD). Van kleuter tot adolescent wordt een 'kwartet' aan problemen gemeld: teruggetrokken gedrag, aandachtsproblemen, moeilijkheden in sociaal contact, vooral met leeftijdsgenoten, en angstig gedrag. Is er een verstandelijke handicap dan worden ook obsessieve ideeën en obsessieve handelingen gemeld. De angst voor nieuwe situaties is heel opvallend.

### Preventief management

Als op jonge leeftijd de diagnose 22q11.2-deletie gesteld wordt, kan het kind met zijn ouders/verzorgers gericht begeleid worden. Dit is belangrijk voor de medische aspecten, maar ook voor de ontwikkelings- en gedragsaspecten. Nu door verschillende follow-up studies duidelijk is wat te verwachten is bij mensen met deze diagnose, kan daar ook tijdig op worden ingespeeld. In verschillende landen zijn richtlijnen beschikbaar voor de opvang van kinderen en volwassenen met deze diagnose. Voor Nederland verscheen een leidraad voor de medische begeleiding van kinderen met een 22q11.2-microdeletie, waarin op de diverse leeftijdsfasen aangegeven wordt wat geïndiceerd is c.q. goede zorg zou zijn. Een enkel voorbeeld ter illustratie: een adenotomie is in principe gecontraïndiceerd omdat het de neusspraak zal verergeren. Een coördinerend kinderarts is zeer essentieel bij deze complexe problematiek. Naast deze vaste coördinator zijn diverse specialismen nodig op geleide van medische kenmerken (de kindercardioloog, het schisisteam, de schoolbegeleiding, et cetera). In een toenemend aantal academische centra wordt multidisciplinaire zorg geboden.

### De Maastrichtse ervaring

In het klinisch genetisch centrum te Maastricht zijn tenminste 30 patiënten met een 22q11-deletie bekend: 24 kinderen en 6 volwassenen. De klinische presentatie was divers: 5 kinderen hadden klinisch een DiGeorge-sequentie en 14 een VCF-beeld. Vijf kinderen hadden een mengbeeld. Drie volwassenen werden herkend naar aanleiding van de geboorte van hun kind(eren). Twee volwassenen werden herkend in een instituut voor verstandelijk gehandicapten.

In het academisch ziekenhuis Maastricht worden de kinderen met een 22q11-deletie multidisciplinair gevolgd door de kinderarts en de klinisch-geneticus, desgewenst in aanwezigheid van de medisch-psycholoog c.q. kinderpsychiater en/of de kindercardioloog. De coördinerend kinderarts is in principe ook de kinderarts van het schisisteam, als dat aan de orde is.

Met de huidige richtlijnen voor preventief management (zie referenties) worden de kinderen gevolgd met extra aandacht voor de mogelijke problemen die bij elke levensfase horen. Als voorbeeld: een adenotomie is bij de VCF-kinderen gecontraïndiceerd omdat de spraak daar sterk op verslechterd. Niet alleen professionals uit eerste en tweede lijn moeten hierop alert zijn, maar vooral ook de ouders moeten goed geïnformeerd zijn over de aandoening van hun kind.

## EXPRESINFORMATIE

Vijf en tachtig procent van de patiënten heeft een nieuw-ontstane 22q11.2-microdeletie. Een familiale deletie wordt vaker bij de moeder dan bij de vader aangetroffen. Na de geboorte van een kind met een 22q11-deletie, hebben ouders een indicatie voor prenatale diagnostiek. Als de vader of de moeder ook een 22q11-deletie heeft, dan geldt bij elke zwangerschap 50% kans op herhaling van de microdeletie. Ook is dan verder familieonderzoek op geleide van de stamboom geïndiceerd voor andere familieleden met kinderwens. Prenatale diagnostiek is niet eenvoudig. De variabiliteit van de aandoening maakt dat de handelingsopties tijdens de zwangerschap divers zijn en dat afbreking van de zwangerschap niet altijd de consequentie hoeft te zijn.



Foto: Thierry Strickaert

### Genetica

Vijf en tachtig procent van de patiënten heeft een nieuw-ontstane 22q11.2-microdeletie. Een familiale deletie wordt vaker bij de moeder dan bij de vader aangetroffen. Het deel van chromosoom 22q11.2 dat ontbreekt is variabel van grootte en in het gedeleteerde deel is een aantal genen bekend. Het UFD1L-gen is één van de minstens 25 genen die in de kritische regio liggen. Deze regio is bij de meeste mensen met het DiGeorge/VCF-syndroom gedeleteerd. Dit gen is de meest geschikte kandidaat om de 'DiGeorge'-afwijkingen te verklaren; proefdierstudies getuigen hiervan. De kieuwbogen en de conotruncus ontwikkelden abnormaal als dit gen werd uitgeschakeld.

Als ander kandidaatgen voor de aortamalformaties is de transscriptiefactor TPX1 beschreven. Meerdere genen zijn echter betrokken en research hieromtrent is nog in volle gang.

### Genetic counseling

Als bij een kind de klinische diagnose 22q11.2-syndroom vermoed wordt en bevestigd is door cytogenetisch onderzoek, dan volgt - na uitleg aan de ouders - chromosomenonderzoek bij de ouders. Meestal is dit onderzoek bij de ouders normaal, in 15% van de gevallen wordt dezelfde microdeletie bij een van de ouders ontdekt. Anamnesticus kan in deze gevallen vaak reeds vermoed worden dat een ouder ook de deletie heeft. Zo is het verhaal van een ouder met een nasale spraak en een psychiatrische voorgeschiedenis suspect.

Als het cytogenetische onderzoek bij vader of moeder normaal is, dan geldt een laag, maar toch iets verhoogd, risico voor de ouders om een volgend kind met een 22q11.2-deletie te krijgen. Dit minimaal verhoogd risico wordt gegeven vanwege het mogelijk bestaan van een kiemcelmozaïcisme: in theorie zouden meerdere eicellen of zaadcellen reeds een 22q11.2-deletie kunnen hebben, terwijl het bloed van de vader of moeder dit niet toont. Na de geboorte van een kind met een chromosoomafwijking, in dit geval een 22q11-deletie, hebben ouders een indicatie voor prenatale diagnostiek.

Als de vader of de moeder ook een 22q11-deletie hebben, dan geldt bij elke zwangerschap 50% kans op herhaling van de microdeletie. De variatie van de klinische kenmerken is hierbij een groot punt van aandacht. Deze variatie bestaat ook binnen de familie. Een andere situatie kan ook voorkomen: in de familie van iemand met kinderwens komt een kind of volwassene met een 22q11.2-deletie voor.

Nagegaan moet dan worden of er chromosoomonderzoek bij de ouders van deze persoon is gedaan. Is dit verricht en normaal gebleken, dan kan de hele familie gerustgesteld worden. Is vader of moeder drager van de deletie, dan is verder familieonderzoek op geleide van de stamboom geïndiceerd.

### De beschreven aandoening is bekend onder een aantal namen

- DiGeorge-sequentie
- Shprintzen-syndroom
- velo-cardio-faciaal-syndroom (VCF)
- 22q11.2-(micro)deletie-syndroom
- 'Conotruncal anomaly face' of Takao-syndroom (Japan)
- Sedlackova-syndroom (Tsjechie)
- CATCH-22: zeer verwerpelijke en inmiddels obsoleete term
- sommige gevallen van Opitz/BBBG-syndroom
- sommige gevallen van Cayler-syndroom

Meest gangbaar is tegenwoordig is 'Velo-cardio-faciaal-syndroom (VCF)' of 'deletie-22q11.2-syndroom'.

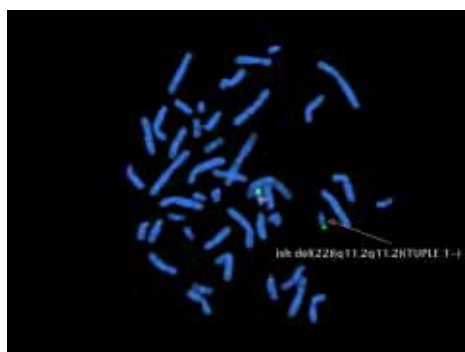
## Prenatale diagnostiek: voor- en nadelen

Prenatale diagnostiek van de 22q11.2-deletie is geen eenvoudige zaak. De variabiliteit van de aandoening maakt dat de handelingsopties tijdens de zwangerschap divers zijn en dat afbreking van de zwangerschap niet altijd de consequentie hoeft te zijn. Ouders die een eerder kind met een 22q11.2-deletie kregen en zelf een normaal chromosoompatroon hebben, zullen vooral gerustgesteld worden met een prenatale test in een volgende zwangerschap; er is immers een laag herhalingsrisico.

Zoals hiervoor reeds vermeld hebben ouders (vader of moeder) met zelf een deletie-22q11 een herhalingsrisico van 50%. Als de microdeletie aan de foetus is doorgegeven, kan vervolgens een uitgebreid echo-onderzoek van met name het hart en de grote vaten verricht worden. Uitvoerig overleg met de ouders en het prenatale team leidt dan tot een beslissing om de zwangerschap te continueren of om deze af te breken. Ouders hebben hierin de zwaarste stem en hun keuze is strikt persoonlijk. In geval van een ernstig hartgebrek en een prenataal vastgestelde 22q11.2-deletie, is uitvoerige voorlichting nodig om de ouders te begeleiden rondom hun handelingsopties. In de Amerikaanse ervaring (zie het themanummer van 'Genetics in Medicine', januari/februari 2001) is de optie niet zozeer op afbreking gericht, maar op optimale opvang van het (nog ongeborn) kind en de ouders. Zo wordt in geval van een hartgebrek, geadviseerd om te bevallen in een centrum waar direct optimale opvang voor de baby mogelijk is. Ook in het Maastrichtse centrum worden prenataal gediagnosticeerde kinderen gevolgd.

### FISH-techniek

De FISH-(Fluorescent In Situ Hybridisatie-)techniek werd beschreven in 1969 door Gall en Pardue. Deze techniek maakt gebruik van chromosoomspecifieke repetitieve sequentie-probes. Deze probes herkennen een bepaald klein deel van het genoom. Wordt een probe specifiek toegepast voor de regio 22q11, dan zal er bij een microdeletie geen kleuring optreden op een van beide nummers 22 waar de deletie bestaat (zie afbeelding). De probes die beschikbaar zijn voor FISH kunnen ook in bredere zin toegepast worden: zo wordt bij de zogenaamde chromosoompainting ook gebruik gemaakt van chromosoomspecifieke DNA-probes. Een painting-probe voor een heel chromosoom bestaat uit een aantal individuele probes die over de lengte van het chromosoom zijn gerangschikt. Met deze techniek kleurt een geheel chromosoom aan. Mocht zich een deel van een bepaald chromosoom op een ander chromosoom hebben verplaatst, dan geeft deze techniek dat dus per kleur aan. Een submicroscopische translocatie kan zo goed worden opgespoord. Een derde toepassing van FISH is dat chromosoomspecifieke probes gebruikt kunnen worden om centromeren te herkennen. Deze zijn dus toepasbaar om snel een bepaald chromosoompaar te kunnen opsporen.



### Epiloog

Het 22q11.2-syndroom is een sterk variabele, maar klinisch herkenbare aandoening met presentaties op diverse leeftijden. In elke levensfase kan de huisarts met deze problematiek te maken krijgen. Juist omdat het klinische beeld sterk variabel is, speelt een zekere mate van onderdiagnosticering. De huisarts kan hier vanuit 'casefinding' een signaalfunctie hebben.

Kinderen met de aandoening vindt men in de groep van hartpatiëntjes en/of schisiskinderen. Bij de (jong-)volwassenen is de psychiatrische stoornis een mogelijk eerste opvallende kenmerk. Het klinisch vermoeden is technisch makkelijk te bevestigen met cytogenetisch onderzoek. Er is een zeer actief ouder- en patiëtnetwerk, zowel nationaal als internationaal.

**Literatuur:**

Themanummer van 'Genetics in Medicine', januari/februari 2001: geheel gewijd aan de 22q11.2-microdeletie. De artikels zijn verslagen van hetgeen op de grote 22q11.2-meeting in Philadelphia, USA, juni 2000, gepresenteerd is. Auteurs vooral uit de Philadelphia-groep en de Leuvense groep.

Beemer FA, Kerstjens-Frederikse WS, Heineman-de Boer JA. Leidraad voor medische begeleiding van kinderen met het velocardio-faciaal-syndroom/22q11 microdeletie. Divisie Medische Genetica, UMC, Utrecht, mei 2001.

Brunner HG en Leschot NJ (red.). *Klinische genetica in de praktijk*. 1<sup>e</sup> druk. Elsevier/Bunge, Maarssen 1998.

Federatie van Ouderverenigingen. VCF-syndroom/deletie 22q11. Bohn Stafleu Van Loghum, Utrecht 2000.

Federatie van Ouderverenigingen, Postbus 85276, 3508 AG-Utrecht. Homepage: [www.fvo.nl](http://www.fvo.nl).

Geraedts JPM, Engelen JJM. Hoofdstuk 12: Cytogenetica. Uit: *Leerboek Medische Genetica*, onder redactie van JC Pronk. 6<sup>e</sup> druk. Elsevier/Bunge, Maarssen 1999.

Lie DA, Beemer FA. Drie kinderen met velocardiofaciaal (Shprintzen-)syndroom. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996;140(7):372-375.

Schinke M, Izumo S. Deconstructing DiGeorge syndrome. *Nature Genetics* 2001;27:238-240.

Swillen A, Vogels A, Devriendt K, Fryns JP. Chromosome 22q11 deletion syndrome: update and review of the clinical features, cognitive-behavioral spectrum, and psychiatric complications. *Am J Med Genet* 2000;97:128-135.

Swillen A. The behavioral phenotype in velo-cardio-facial syndrome: from infancy to adolescence. Proefschrift, Katholieke Universiteit Leuven. Faculteit Psychologie en Pedagogische Wetenschappen, afd. Orthopedagogiek, en Centrum voor Menselijke Erfelijkheid, afdeling Klinische Genetica, Universiteit Ziekenhuis Gasthuisberg, Leuven 2001.

Verhoeven WMA, Tuinier S, Curfs LMG. Prader-Willi psychiatric syndrome and Velo-Cardio-Facial Psychiatric syndrome. *Genetic Counseling* 2000;11:205-213.

Wilson GN, Cooley WC. Preventive Management of Children with Congenital Anomalies and Syndromes. Cambridge University Press. 2000

De auteurs danken Liesbeth Eichelsheim voor de secretariële ondersteuning. Zij danken de familie beschreven in de casus voor hun positieve bijdrage. Tot slot wordt ook Francis van der Lubbe bedankt voor het verzorgen van de klinische foto en John Engelen voor de afbeelding van de 22q11.2-deletie.

**Nuttige adressen**

Federatie van Ouderverenigingen  
Maliebaan 71h, Postbus 85276, 3508 AG Utrecht  
Tel.: 030-23 63 767, Fax: 030-23 13 054  
email: [utrecht@fvo.nl](mailto:utrecht@fvo.nl), [www.fvo.nl](http://www.fvo.nl)

VCF-syndroom: [www.vcfs.nl](http://www.vcfs.nl)

**Adres voor correspondentie:**

Dr. C. Schrandt-Stumpel, klinisch  
geneticus/kinderarts  
Stichting Klinische Genetica Zuid-Oost Nederland  
Postbus 1475, 6201 BL Maastricht

email: [connie.schrandt@gen.unimaas.nl](mailto:connie.schrandt@gen.unimaas.nl)