

Patient Care 2000;27(8): 43-48

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

Klinische genetica (6): mentale-retardatiesyndromen en gedragsprofielen

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

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

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

Redactionele coördinatie:

K. Wils

mentale retardatie (*mental retardation*) – gedrag (*behavior*) – afwijkingen

Ongeveer 40% van de vragen op het spreekuur klinische genetica heeft betrekking op een kind of volwassene met één of meer congenitale afwijkingen (MCA), een ontwikkelingsvertraging of een verstandelijke handicap. Voor de ouders is het vaak belangrijk om de precieze oorzaak van de afwijking te kennen, omdat zij de toekomst van hun kind dan beter kunnen inschatten.

In dit artikel staan we stil bij de belangrijkste oorzaken van een verstandelijke handicap. We zien ook hoe een klinisch geneticus een mentale afwijking kan herkennen, en hoe hij een beeld kan krijgen van de ontwikkeling van de patiënt. Vooral de concepten 'dysmorfologie' en 'behavioural phenotypes' komen aan bod. Ten slotte belichten we ook de rol van de huisarts.

EXPRESINFORMATIE

Hoewel er tegenwoordig meer gespecialiseerde zorgverlening bestaat, komen steeds meer vragen over mentale retardatie bij de huisarts terecht.

Nederland telt ongeveer 120.000 mensen met een verstandelijke handicap: 30.000 van hen wonen in instituten, 20.000 in gezinsvervangende tehuizen, en 70.000 thuis, bij ouders, verzorgers of – al dan niet begeleid – zelfstandig. Deze cijfers zijn gebaseerd op schattingen want er is geen registratie. De visie op gehandicapten en gehandicaptenzorg is veranderd. Sinds het midden van de jaren negentig is het overheidsbeleid erop gericht om mensen uit de instituten te laten verhuizen naar woningen in gewone wijken.

Een pas erkende groep specialisten zijn de artsen verstandelijk gehandicapten (AVG). De oprichting van dit nieuwe medisch specialisme betekent een erkenning van het feit dat specifieke kennis vereist is voor de zorg voor verstandelijk gehandicapten. In het opleidingsschema voor de AVG is ook klinisch-genetisch onderwijs opgenomen, onder meer over de diagnostiek van specifieke syndromen en kennis over ontwikkelings- en gedragsprofielen.

Tegelijkertijd vindt echter een verschuiving plaats van intramuraal naar extramuraal. Steeds meer vragen over de zorg voor verstandelijk gehandicapten komen bij de huisarts terecht. (Overigens is voor mensen die in gezinsvervangende huizen en dergelijke wonen doorgaans wel een gespecialiseerd arts als consulent beschikbaar.) Hoewel elk syndroom op zich zeldzaam is, vormen verstandelijk gehandicapten een grote en zichtbare groep, die erg hulpbehoevend is. Aandacht voor syndroomdiagnostiek vanuit het standpunt van de huisarts lijkt dus op zijn plaats.

EXPRESINFORMATIE

Voor de ouders kan het erg belangrijk zijn om de precieze etiologische diagnose van het syndroom te kennen. Het helpt hen onder meer om het toekomstige gedragsprofiel van hun kind beter in te schatten en hierop te anticiperen.

Het belang van de etiologische diagnose

Het diagnosticeren van een syndroom of de oorzaak vinden van een beeld met MCA en/of een verstandelijk handicap, is om meerdere redenen van belang.

- Het geeft duidelijkheid aan de ouders of verzorgers over de naam van de aandoening en zo mogelijk ook over de oorzaak.
- Er kan worden vergeleken met andere patiënten en kennis over de vele aspecten van een syndroom kan gebundeld worden.
- Ouders en familieleden kunnen elkaar steunen via patiëntenverenigingen.
- Wetenschappelijk onderzoek – bijvoorbeeld naar de oorzaak van een bepaald syndroom – is pas mogelijk na een goede klinische afbakening.

Het beloop in de tijd, vaak één van de grootste zorgen van ouders van een jong kind met een klinisch-genetische diagnose, kan pas duidelijk worden door follow-uponderzoek te doen, liefst in multidisciplinair verband.

Nu voor steeds meer mentale handicaps etiologische diagnoses bekend zijn, beschikken we over almaar meer gegevens over de levensloop van personen met syndroomgebonden aandoeningen. Ouders willen immers niet alleen weten welk syndroom hun kind heeft, maar ook hoe de toekomst er voor het kind uitziet en welke ontwikkelingsmogelijkheden het heeft.

Syndroomspecifieke informatie is voor ouders en hulpverleners van groot belang. Voor ouders en onderzoekers ligt hier een gezamenlijke taak en verantwoordelijkheid. Een ander voordeel van de etiologische diagnostiek is dat nu beter dan voorheen geadviseerd kan worden over begeleiding en aanpak. Anticiperen op het beloop van een aandoening is ook van belang voor het uitbouwen en plannen van voorzieningen voor verstandelijk gehandicapten.

Nog een belangrijk voordeel is dat ouders kunnen participeren in oudernetwerken over specifieke syndromen. De onderlinge informatie-uitwisseling en belangenbehartiging binnen dergelijke netwerken is van grote betekenis. Een goed voorbeeld van de praktische resultaten van oudernetwerken zijn onder andere de brochures over specifieke aandoeningen zoals het fragile-X-syndroom.

Casus

Nicole, een meisje van 5 jaar, wordt verwezen wegens leer- en gedragsproblemen. Ze zit in groep 2 van het reguliere basisonderwijs, maar doet het niet goed. Nicole blijkt geboren te zijn met een gehemeltepleet en heeft gedurende lange tijd voedingsproblemen gehad: zij gaf voeding door de neus terug en had sondevoeding nodig. Haar ontwikkeling wordt gevolgd door het regionale schisisteam. Bij onderzoek ziet u een gezond meisje met een hoge, nasale stem. Zij heeft normale groeiparameters. Aan het gelaat ziet u wat smalle oogspalten en een hoge neusbrug die u niet bij de ouders herkende. Ze heeft slanke handen met lange vingers.

U verwijst haar naar het klinisch-genetisch centrum in uw regio. Klinisch wordt daar het VCF-syndroom (Velo-Cardio-Faciaal)*, ofwel een submicroscopische deletie 22 vermoed. Met chromosoomonderzoek, inclusief FISH-onderzoek met een gerichte probe, blijkt deze diagnose bevestigd te kunnen worden. De ouders krijgen informatie over de diverse aspecten van het syndroom en een informatieboekje van het ouder- en patiëntennetwerk. Ze krijgen tevens de mogelijkheid om een videoband met ervaringen van andere ouders en kinderen te zien. Adviezen voor de aanpak thuis worden gegeven, en de schoolse aanpak wordt besproken met de pedagoog van de schoolbegeleidingsdienst en de leerkracht.

* Velo-cardio-faciaal syndroom

Deleties op de lange arm van één van de chromosomen 22 werden initieel beschreven bij het DiGeorge-syndroom, dat wordt gekenmerkt door congenitale hartafwijkingen, faciale dysmorphieën en hypo- of aplasie van de thymus en bij schildklieren.

Recent werd eenzelfde deletie aangetroffen bij het Shprintzen-syndroom (velo-cardio-faciaal-syndroom VCF), dat wordt gekarakteriseerd door onder meer faciale dysmorphie, een open verhemelte en een aangeboren hartgebrek (bijvoorbeeld een tetralogie van Fallot).

De laatste jaren is duidelijk geworden dat DGS en VCF allebei berusten op een 22q11-deletie en dat er sprake is van een klinisch spectrum. Door de prevalentie, die vermoedelijk hoger ligt dan 1 op de 5.000 geboorten, en de zeer variabele symptomatologie is onderkenning van deze autosomaal-dominante aandoening van groot belang, te meer daar er al vanaf de kinderjaren een associatie bestaat met gedragsstoornissen zoals agressiviteit, schuchter en verlegen gedrag, aandachts- en concentratiestoornissen en driftbuien. Op (jong)volwassen leeftijd is de associatie beschreven met schizoaffectieve stoornissen en andere aandoeningen binnen het affectieve spectrum.

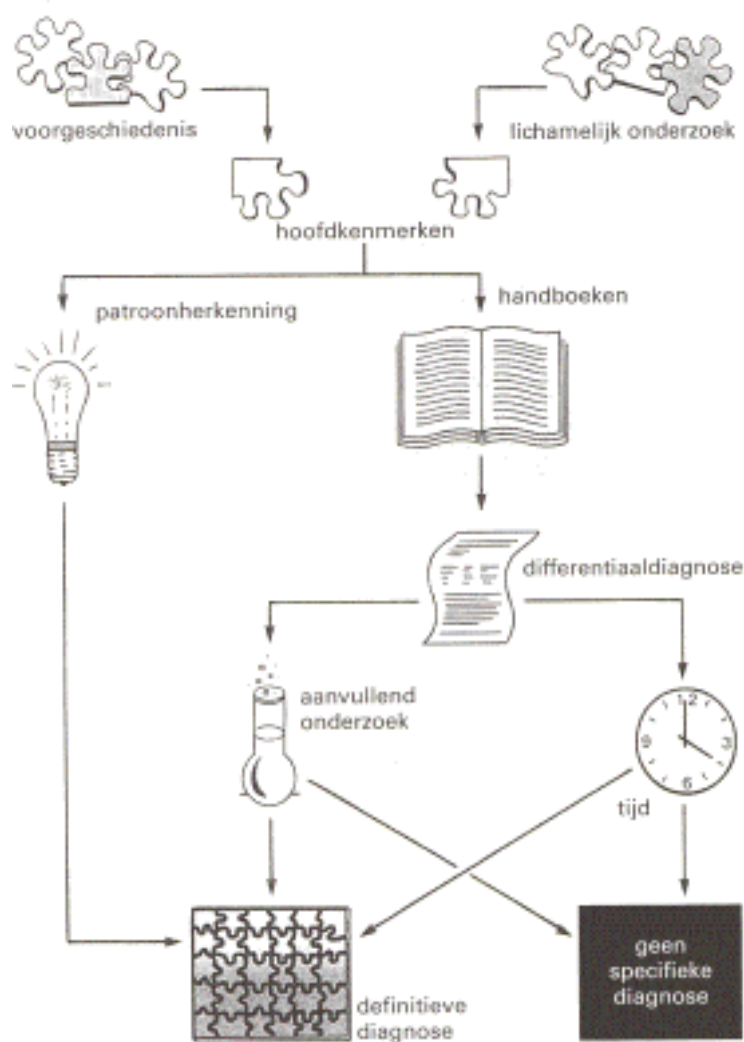
Syndroomdiagnostiek

Het stellen van een syndroomdiagnose is een logisch proces. Wij volgen graag het zogenaamde ‘Sherlock-Holmesmodel’, waarin het verzamelen van informatie over de patiënt en zijn familie centraal staat (zie figuur). Ook het lichamelijk onderzoek, waarbij speciaal wordt gelet op dysmorphie, levert een aantal ‘puzzelstukjes’ op. Daarnaast zijn het gedragsprofiel en het specifieke ontwikkelingsniveau van belang om een bepaald syndroom klinisch te kunnen vermoeden. Sommige syndromen zijn zó herkenbaar dat men bij het zien van de patiënt de diagnose onmiddellijk kan stellen. Het Downsyndroom is hier een voorbeeld van.

Als er niet direct een zekere diagnose kan worden gesteld, wordt een differentiaaldiagnose gemaakt en wordt van hieruit een plan voor nader onderzoek opgesteld. Indien nodig kunnen een chromosoomonderzoek, een DNA-test gericht op het fragile-X-syndroom of een andere aandoening, metabole screening, specialistische consulten of radiodiagnostiek worden uitgevoerd.

Wordt er geen diagnose gesteld, dan wordt follow-up aangeboden. Sommige ziektebeelden worden duidelijker met de tijd. Soms kan een publicatie over een niet eerder bekend syndroom tot herkenning van een niet-gediagnosticeerde patiënt leiden. En ook nieuwe laboratoriummogelijkheden kunnen alsnog een oorzaak aan het licht brengen.

Bij het stellen van een syndroomdiagnose kan men te rade gaan bij de bekende standaardboeken en computersystemen. De meeste syndromen zijn echter zeldzaam, zodat een ruime klinische ervaring het stellen van een diagnose kan bespoedigen.



Figuur – Het Sherlock-Holmesmodel om een syndroomdiagnose te stellen. (naar Aase: *Clinical Dysmorphology*)
Bron: Pronk et al. Leerboek medische genetica

EXPRESINFORMATIE

De oorzaak van veel aangeboren afwijkingen is deels genetisch, deels omgevingsgebonden.

De oorzaak van aangeboren afwijkingen en verstandelijke handicaps is in ten minste de helft van de gevallen (deels) genetisch. Chromosoomafwijkingen komen voor bij ongeveer 0,5% van de pasgeborenen, monogene aandoeningen bij circa 1%.

Een voorbeeld van een autosomaal-recessief overervend syndroom is het Smith-Lemli-Opitzsyndroom, dat wordt veroorzaakt door een afwijking in het cholesterolmetabolisme.

De grootste groep aangeboren afwijkingen wordt gevormd door de zogenaamde multifactoriële aandoeningen, die deels worden veroorzaakt door genetische factoren, deels door omgevingsfactoren. Voorbeelden hiervan zijn neuralebuisdefecten, schisis en de meeste congenitale hartafwijkingen. Ook teratogene stoffen en infecties kunnen een herkenbaar syndroom teweegbrengen: kinderen met het foetale alcoholyndroom en patiënten met een congenitale cytomegalie-infectie zijn daar getuigen van. Als er geen aangeboren afwijkingen zijn maar in de loop van de eerste levensjaren een ontwikkelingsachterstand aan het licht komt, dan wordt de etiologische diagnostiek later gestart. Met de recente mogelijkheden van het DNA-onderzoek worden steeds meer aandoeningen op een bepaalde plek in het menselijk genoom gelokaliseerd (koppelingsanalyse); ook worden genen ontdekt en mutaties in die genen als oorzaak voor de handicap aangetoond. Spectaculaire ontwikkelingen zijn te melden op het gebied van de X-gebonden verstandelijke handicap (*X-linked mental retardation* of XLMR): van alle XLMR-patiënten wordt ongeveer 30% verklaard met een fragiele-X-diagnose, ongeveer 10% met een X-gebonden syndroomdiagnose, en een toenemend aantal met aspecifieke XLMR, die door diverse genen op het X-chromosoom veroorzaakt worden. Vooral de gedragskenmerken bij een verstandelijk gehandicapte man zetten ons op het spoor van de X-gebonden groep aandoeningen. Bij een relatief grote groep patiënten is nog geen eenduidige oorzaak gevonden voor hun verstandelijke handicap. Misschien is hun aandoening te verklaren door een samenspel van vele factoren – al dan niet familiair. Ter illustratie is in bijgaande tabel een overzicht opgenomen van een aantal oorzaken van verstandelijke handicaps; de gegevens zijn afkomstig uit een aantal studies.



Hippotherapie. Paardrijden door gehandicapten is een combinatie van sportbeoefening, recreatief bezig zijn en therapeutische zorg. De ruiters hebben een lichamelijke, zintuigelijke, verstandelijke of meervoudige handicap.
Informatie: Federatie Paardrijden Gehandicapten, postbus 200 – 3986 CE Bunnik, tel.: 030-659 73 30, fax: 030-659 73 73.

EXPRESINFORMATIE

De anamnese biedt essentiële informatie over de oorzaak van de stoornis. Bij het lichamelijk onderzoek gaat de aandacht vooral naar dysmorphe kenmerken.

Medisch (klinisch-genetisch) onderzoek

Het verwijzbeleid en de gang van zaken binnen de klinisch-genetische centra zijn al beschreven in het meinumner van dit tijdschrift. De patiënten presenteren zich vaak met meerdere congenitale afwijkingen in combinatie met een ontwikkelingsstoornis dan wel een verstandelijke handicap. De klinisch geneticus neemt de anamnese op. Ook een uitvoerige familieanamnese wordt daarbij betrokken: erfelijke beelden kunnen in variabele (en niet op het eerste gezicht herkenbare) manieren bij diverse familieleden voorkomen. De ouderlijke herkomst wordt nagevraagd: zou er bloedverwantschap kunnen bestaan? Bij het lichamelijk onderzoek wordt speciaal gelet op dysmorphe kenmerken. De term 'dysmorfologie' staat voor het beschrijven van menselijke congenitale afwijkingen of afwijkingen in de lichaamsstructuur, ontstaan vóór de geboorte. In de klinische genetica hebben we in het algemeen te maken met dysmorfiesyndromen bestaande uit meerdere congenitale afwijkingen en mentale retardatie (MCA/MR-syndromen). Bij het beoordelen van dysmorfie is het van groot belang om het kind niet geïsoleerd te zien. Het uiterlijk en de etnische herkomst van de ouders bepalen voor een groot deel het uiterlijk van het kind.

Als we dysmorphie herkennen bij bijvoorbeeld een vader én zijn kind, hebben we ofwel te maken met familietrekken ofwel met een dominant overervend syndroom!

In een poging tot standaardisering wordt veel gemeten en in percentielcurven uitgezet. Er zijn percentielcurves bekend voor foetussen, prematuren, pasgeborenen, en jongens en meisjes van 0 jaar tot de volwassen leeftijd. Lengte, gewicht en hoofdomvang zijn standaardmetingen bij elk kind. Voor de beoordeling van dysmorphie worden ook nog andere maten genomen, zoals de afstand tussen de ogen, de lengte van de oren enzovoort.

Een dysmorfiesyndroom is een herkenbaar patroon van aangeboren afwijkingen. Door zijn unieke combinatie van kenmerken is het te onderscheiden van alle andere patronen. Meestal gaat het bij een syndroom om één belangrijke afwijking samen met een variabel aantal kleinere kenmerken. Slechts zelden is één van deze kenmerken uitgesproken genoeg om de diagnose te kunnen stellen; juist de combinatie van verschillende kenmerken maakt een diagnose mogelijk.

Ook het beloop in de tijd is van belang: de klinische maten en dysmorphe kenmerken kunnen sterk veranderen in de tijd. De foto's van een verstandelijk gehandicapte als kind kunnen doorslaggevend zijn voor de herkenning van het klinische syndroom op latere leeftijd.

Naast de klinische kenmerken zijn de lichaamshouding, het bewegingspatroon en het niveau van functioneren van belang om een syndroomdiagnose te kunnen stellen.

In de afgelopen jaren is ook gebleken dat verschillende mentale-retardatiesyndromen gekenmerkt worden door typische gedragsprofielen, die vooral duidelijk waarneembaar zijn op jonge leeftijd. Het fragiele-X-syndroom wordt bij jongens bijvoorbeeld op zeer jonge leeftijd gediagnosticeerd, niet zozeer door hun lichaamsbouw, maar vanwege hun gedragskenmerken (voor meer informatie over het fragiele-X-syndroom, zie één van onze volgende nummers). Bij een toenemend aantal syndromen komen gegevens over gedrags- en psychologische profielen beschikbaar.

Tabel

Oorzaken van verstandelijke handicap

| oorzaak | percentage |
|---|------------|
| chromosoomafwijkingen | 4-28% |
| herkenbare syndromen | 3-7% |
| bekende monogene aandoeningen | 3-9% |
| structurele afwijking CZS | 7-17% |
| complicatie prematuriteit | 2-10% |
| omgevingsfactor/teratogenen | 5-13% |
| familiair specifiek | 3-12% |
| unieke, mogelijk monogene, aandoeningen | 1-5% |
| metabool/endocrien | 1-5% |
| onbekend | 30-50% |

Curry CR, et al. Evaluation of mental retardation: Recommendations of a consensus conference. *Am J Med Genet* 1997;72:468-477.

EXPRESINFORMATIE

Herhaald psychologisch onderzoek geeft een prognose over het toekomstige niveau van de gehandicapte. Soms kan het concept van *behavioural phenotypes* meer licht werpen op de psychologische aspecten van een aandoening. De rol van de huisarts bestaat er vooral in de ouders en patiënten in contact te brengen met syndroomspecifieke organisaties.

Medisch-psychologisch onderzoek

Bij elk kind en elke volwassene met een vertraagde ontwikkeling of verstandelijke handicap worden psychologische testen afgenomen. Deze zijn nodig om de mate van achterstand vast te stellen, talenten te ontdekken en zwakke plekken bloot te leggen. De testen kunnen ook als leidraad dienen bij de schoolkeuze of plaatsing. Herhaald testen geeft een indicatie over de ontwikkeling in de tijd en een prognose over het te bereiken niveau. Naast het verstandelijk functioneren worden ook gedrag en beleving onderzocht.

Gedrags- en belevingsstoornissen lopen vaak erg uiteen bij eenzelfde syndroom en zijn vaak niet eenduidig tot één syndroom te herleiden. Door de enorme vooruitgang op het gebied van de medische diagnostiek is echter ook steeds duidelijker geworden dat verschillende syndromen met een verstandelijke handicap samengaan met meer dan toevallig waargenomen typische gedragsprofielen. Het onderzoek naar *behavioural phenotypes* leert in welke mate cognities, gedrag en belevingen samenhangen met een welomschreven syndroom.

Het concept *behavioural phenotypes* is in 1972 geïntroduceerd door Nyhan. Hij veronderstelde dat een eenduidige genetische aandoening gepaard kan gaan met een specifiek patroon van gedragsstoornissen. O'Brien en Yule formuleerden het begrip *behavioural phenotype* als volgt: "The behavioural phenotype is a characteristic pattern of motor, cognitive, linguistic, and social abnormalities which is consistently associated with a biological disorder. In some cases, the behavioural phenotype may constitute a psychiatric disorder; in others, behaviours which are not usually regarded as symptoms of psychiatric disorders may occur." Het concept omvat derhalve alle specifieke gedragscorrelaten van een welomschreven genetisch bepaald syndroom, ongeacht of deze samenhangen met een al dan niet behandelbare psychiatrische aandoening.

Het concept van de *behavioural phenotypes* postuleert een vaste relatie tussen een specifieke genetische etiologie en een kenmerkend gedragspatroon. Inmiddels is duidelijk geworden dat niet alleen dergelijke gedragingen binnen een syndroom sterk kunnen fluctueren, maar ook dat er tussen diverse syndromen duidelijke overeenkomsten bestaan.

Rol van de huisarts

Voor de huisarts is het van belang te weten dat de invalshoek van het onderzoek naar *behavioural phenotypes* bestaat, en dat deze benadering voor sommige syndromen inzicht biedt in psychologische en gedragskenmerken. Deze discipline vormt zo een aanvulling op bestaande kennis over medische aspecten. De huisarts kan niet op de hoogte zijn van allerhande zeer uiteenlopende en zeldzame syndromen die gepaard gaan met een verstandelijke handicap. Dat hoeft ook niet. Wel kan hij ouders op het spoor zetten van syndroomspecifieke organisaties, bijvoorbeeld via koepelorganisaties zoals de Federatie van Ouderverenigingen voor ouders van een kind met een verstandelijke handicap, of de VSOP (Vereniging van Ouders en Patiëntenverenigingen). Vanuit deze koepelorganisaties is het contact met een netwerk van ouders en hulpverleners rond een bepaald syndroom, in of buiten Nederland, snel gelegd. Dankzij het internet kan de communicatie erg snel verlopen en kan steeds meer internationaal samengewerkt worden. Voor mensen met een andere cultuur of religie vormt het internet een brug naar volks- of geloofsgenoten elders in de wereld.

Epiloog

Nog niet zo lang geleden werd het diagnostische proces afgerond met het stellen van een diagnose zwakzinnigheid, eventueel nader gedifferentieerd met typering in ernst zoals debilitas, imbecilias en idiotie. Inmiddels is bekend dat honderden ziektebeelden gepaard kunnen gaan met mentale retardatie. De oorzaak van een verstandelijke handicap is – bij een goed uitgevoerd diagnostisch onderzoek – in steeds meer gevallen aan te wijzen. Het belang van zorgvuldige diagnostiek wordt dan ook steeds meer onderkend en beklemtoond.

De zorg voor mensen met een verstandelijke handicap is lang niet altijd eenvoudig. Vooral het omgaan met specifieke gedragsproblemen stelt hulpverleners voor problemen. De medische diagnostiek kan echter een belangrijke bijdrage leveren aan het hulpverleningsproces. Door iemand vanuit een bepaald kader (medische diagnose) te volgen, weet men welke medische problemen zich kunnen voordoen en welke specifieke ontwikkelings- en gedragsprofielen bij de aandoening horen of kunnen ontstaan. Samenwerking is hier essentieel, niet alleen tussen professionals van diverse geledingen, maar ook met de patiënten- en ouderverenigingen.

Websites

Links naar websites van patiëntenverenigingen

Integraal Kankercentrum Rotterdam
<http://www.ikr.nl/pat.htm#aangeboren>

VSOP
<http://humgen.med.ruu.nl/VSOP/lidorg.htm#aand>

Dysmorfe syndromen bij de mens

UK Human Genome Mapping Project Resource Centre
http://www.hgmp.mrc.ac.uk/DHMHD/view_human.html

Behavioural phenotypes

Irish Medical Journal
<http://www.imj.ie/issue04/ed7behavioural.htm>

Referenties:

- Curfs LMG, Fryns JP. Behavioural phenotypes. In W.M.A. Verhoeven, S. Tuinier, L.M.G. Curfs (red): Diagnostiek en behandeling van gedragsproblemen bij verstandelijk gehandicapten. *Cure and Care Development* 1999.
- Schrander-Stumpel CTRM, Beemer FA. Klinisch genetisch diagnostiek. In: Pronk e.a.(red.). *Leerboek medische genetica*. Elsevier/Bunge, Maarssen, 6de editie, 1998.
- Schrojenstein Lantmann-de Valk HMJ van. *Health problems in people with intellectual disability*. Proefschrift. Universiteit Maastricht, 1998.