

## 22q11.2 Deletie Syndroom

Samenvatting n.a.v. referaat d.d. 27-03-2023

Samenwerking: AVG-opleiding en opleiding Klinische genetica Erasmus MC

### INTRODUCTIE

Het 22q11.2 deletiesyndroom (22q11.2DS) is het meest voorkomende microdeletiesyndroom in mensen. Het is een multisysteem aandoening die zich zeer variabel kan presenteren waardoor het regelmatig niet wordt herkend. Op het syndroom van Down na is 22q11DS het meest voorkomende syndroom waarbij een ontwikkelingsachterstand gezien wordt, vaak in combinatie met een groot congenitaal hartprobleem (1,2).

22q11.2DS was voorheen ook wel bekend als: DiGeorge syndroom, velo cardio faciaal syndroom (VCF syndroom), conotruncal anomaly face syndrome, Cayler cardiofacial en een subgroep van patiënten met het Opitz G/BBB syndroom. Om verwarring te voorkomen is daarom gekozen de patiënten met deze microdeletie te onderscheiden naar etiologie en het syndroom de naam 22q11.2 deletiesyndroom te geven (1).

### PREVALENTIE

De geschatte prevalentie van 22q11.2DS is 1 op de 2148 levendgeborenen (4.7 per 10.000) en 1 op de 992 zwangerschappen. Ondanks de hoge prevalentie wordt het syndroom nog regelmatig over het hoofd gezien door zorgverleners en de samenleving. Er worden evenveel jongens als meisjes geboren met 22q11.2DS in alle etniciteiten. Er wordt geschat dat 22q11.2DS de oorzaak is voor 2,3% van de mensen met een ontwikkelingsachterstand en voor 10-15% voor patiënten met tetralogie van Fallot. De verwachting is dat de prevalentie zal stijgen, omdat er een betere overleving is en de aandoening steeds beter wordt herkend. De mortaliteit bij kinderen ligt tussen 5-15% waarbij de meeste overlijdens in het eerste levensjaar optreden (1-3).

### ETIOLOGIE

De 22q11.2 deletie zit op de lange arm van één van de twee chromosomen. De 22q11 regio bevat vier blokken van low-copy repeats (LCR). Dit zijn gebieden van segmentale duplicatie; herhalende stukken waarvan de DNA-sequentie veel op elkaar lijkt. Tijdens meiose willen de chromosomen elkaars homoloog opzoeken om informatie met elkaar uit te wisselen (recombinatie). Ze zoeken elkaar op o.b.v. de DNA-sequentie, zodat dezelfde regio's tegenover elkaar komen te liggen. Als door de LCRs niet de juiste stukken chromosomen paren, gebeurt de recombinatie non-allelisch en wordt informatie "scheef" uitgewisseld. Als gevolg hiervan kunnen tijdens de eerste meiose deleties en duplicaties ontstaan. De meeste deleties worden dus geflankeerd door specifieke LCRs.

- 85-90% typische 2.5-3 Mb deletie
- 5-10% kleinere 1.5-2 Mb deletie
- 5% zeldzame deleties met overlappende kenmerken

De meest voorkomende 22q11.2 deletie bevat ~50 genen, waaronder het TBX1-gen en het COMT-gen. Het TBX1-gen is het meest bestudeerde gen en reguleert de expressie van groei- en transcriptiefactoren. Het is o.a. betrokken bij de embryonale ontwikkeling van hart, gelaat, thorax, parathyreoïd, thymus, faryngeale arterieën, hersenen en skelet. Mutaties in TBX1

Presentatie en samenvatting: Anne-Wil Dirks (AIOS VG), Marjolein Hulleger (AIOS VG) en Merel Mol (AIOS KG)

geven een vergelijkbaar fenotype als de 22q11.2 microdeletie. Het COMT-gen speelt een belangrijke rol in het psychiatrische fenotype.

### **GENETISCHE DIAGNOSTIEK**

De diagnose wordt gesteld middels SNP array. In 90% van de gevallen ontstaat de deletie de novo. Bij 10% wordt deze teruggevonden bij één van de ouders. Testen van ouders is dus altijd aan te raden. Daarmee kan ook de juiste zorg en counseling worden geboden aan een mogelijk aangedane ouder. Door de mogelijkheid van kiemcelmosaicisme (in <1% van de gevallen) is er een licht verhoogd herhalingsrisico t.o.v. de algemene populatie.

De deletie geeft een zeer variabel fenotype met een hoge penetrantie, dus vrijwel iedereen met de deletie zal in meer of mindere mate een fenotype vertonen. Soms is dit echter zeer subtiel. Er is (nog) geen duidelijke correlatie tussen genotype (grootte van de deletie) en het fenotype.

Soms kan de 22q11 deletie een pathogene variant of kleinere deletie/duplicatie blootleggen die op het andere intacte allele gelegen is, welke betrokken is bij een autosomaal recessieve aandoening. Als gevolg van de deletie kan deze zich dan tot ziekte manifesteren (bijv. Meier-Gorlin, Bernard-Soulier, autosomaal recessief Noonan syndroom). Het is belangrijk hierop bedacht te zijn en bij atypische kenmerken gerichte diagnostiek te overwegen.

### **PRENATALE DIAGNOSTIEK EN COUNSELING**

Prenataal is het mogelijk om middels echo in het eerste trimester al kenmerken te zien, maar meestal wordt dit pas na 20 weken geobserveerd. Cardiale afwijkingen komen frequent voor, maar bij een groot deel zijn er ook andere opvallendheden. Als deze afwijkingen worden gezien, is dit meestal reden voor invasieve diagnostiek. Soms kan de deletie middels non-invasieve screening aan het licht komen (NIPT), maar dit moet altijd worden bevestigd met een SNP array.

Als een 22q11 deletie wordt bevestigd, zijn er enkele maatregelen voor tijdens de zwangerschap, zoals monitoring van het hart en het optreden van polyhydramnion. Er is een verhoogd voorkomen van prematuriteit en intra-uteriene groeiretardatie.

Reproductieve counseling omvat uitleg over prenataal onderzoek en eventueel PGT (preïmplantatie genetische test). Het syndroom wordt autosomaal dominant overgeërfd, dus aangedane individuen hebben 50% risico op een aangedaan kind bij iedere zwangerschap. Daarbij is het van belang om de variabele expressie te bespreken.

### **DIFFERENTIAAL DIAGNOSE**

Differentiaal diagnostisch kan gedacht worden aan:

- Monogenetische aandoeningen; o.a. CHARGE syndroom (CHD7), Smith-Lemli-Opitz syndroom (DHCR7), Alagille syndroom (JAG1/NOTCH2), TBX1 mutaties
- Andere chromosomale afwijkingen; o.a. 10p13-p14 deletie, 11q23-ter deletie (Jacobsen syndroom)
- Syndromen met onbekende etiologie; o.a. VACTERL, Oculo-Auriculo-Vertebraal spectrum.
- Teratogene oorzaken; o.a. maternale diabetes mellitus.

Presentatie en samenvatting: Anne-Wil Dirks (AIOS VG), Marjolein Hullegie (AIOS VG) en Merel Mol (AIOS KG)

## **KLINISCHE KENMERKEN**

### **Dysmorfologie**

Vaak is er sprake van subtiele dysmorphe kenmerken bij patiënten met 22q11.2DS. Bekende dysmorphe kenmerken bij 22q11.2DS zijn (1,4):

- Craniofaciaal: malar flatness, upslanting van de ooglidspleten, hangende oogleden, allergic shiners, lang filtrum, epicanthus, telecanthus.
- Oren: overgevouwen helix, microtia, anotia, afstaande oren, laag ingeplante oren, kleine oorlel, pre-auriculaire tags en pits.
- Neus: prominente neuswortel, bolle neuspunt met of zonder nasal dimple/ crease/ hemangioom, hypoplastische alae nasi, atopische kuiltjes lateraal van de neusgaten, asymmetrisch crying face.
- Oog: embryotoxon posterior, kronkelige retinale vaten.
- Cervicale en thoracale wervel afwijkingen: cervical “Nike swoosh”, vlinderwervel, extra ribben.
- Overig: arachnodactylie, camptodactylie, syndactylie, polydactylie (preaxiaal en postaxiaal van de handen en postaxiaal van de voeten), korte nek, korte lengte.

### **Ontwikkeling en cognitie**

Tijdens de kinderleeftijd staan coördinatieproblemen, problemen met de grove en fijne motoriek en spraak- en taalproblemen op de voorgrond. Leerproblemen op het gebied van wiskunde en taal worden veel gezien, onafhankelijk van de hoogte van het IQ. Daarnaast is het kenmerkend dat veel kinderen problemen ervaren met: aandacht, executieve functioneren, geheugen, visuospatiële perceptie en verwerking van informatie (1,3).

Over het algemeen functioneren mensen met 22q11.2DS op zwakbegaafd niveau tot een lichte verstandelijke beperking. Een IQ > 85 of een matige of ernstige verstandelijke beperking komen minder vaak voor. Veelal wordt gezien dat het verbale IQ beter scoort dan het performale IQ (> 10 punten). Ook kan gezien worden dat het IQ (vooral verbaal) in de loop van de tijd afneemt (1,3).

Het verlaagde cognitieve functioneren kan gedragsproblemen veroorzaken zoals impulsiviteit, emotionele immaturiteit, gebrek aan inschattingsvermogen en moeite hebben met het inschatten van sociale situaties. Dit maakt mensen met 22q11.1DS kwetsbaar voor misbruik, pesten, veiligheidsproblemen en traumatische ervaringen (3).

### **(Neuro)psychiatrie**

Een lager IQ wordt gecorreleerd aan een verhoogd risico op een psychiatrische aandoening. Neuropsychiatrische aandoeningen komen meestal op latere leeftijd aan het licht en veroorzaken veel zorgen bij patiënt en familie vanwege de ernst en het ermee geassocieerde stigma. Ook heeft het een grote invloed op het dagelijks functioneren (1).

Op jonge leeftijd worden vooral psychiatrische beelden gezien zoals Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD, 40%) en autisme spectrum stoornissen (ASS, 30%). Ongeveer 35% van de kinderen laat verschijnselen zien van een angststoornis.

Volwassenen met 22q11.2DS hebben 2-3x hoger risico op een angststoornis dan de normale populatie (1,3). Het is bekend dat schizofrenie geassocieerd is met 22q11.2DS, het komt bij 1 op de 4 tot 5 volwassenen voor. Het risico is hiermee 20-25x verhoogd ten opzichte van de algemene populatie. Meestal komt het op laat-adolescente of vroeg volwassen leeftijd tot uiting. Er is bewijs dat er een verhoogd risico is op katatonie bij psychotische ziektebeelden,

Presentatie en samenvatting: Anne-Wil Dirks (AIOS VG), Marjolein Hullegie (AIOS VG) en Merel Mol (AIOS KG)

maar exacte data zijn niet bekend. De prevalentie van depressie en bipolaire stoornis is gelijk aan de algemene populatie (1,3).

## **Gezondheidsproblemen**

### **Cardiovasculair**

Aangeboren hartafwijkingen komen bij ongeveer twee derde van de kinderen met 22q11.2DS voor. De meest voorkomende congenitale hartproblemen zijn conotruncale defecten (bv tetralogie van Fallot, truncus arteriosus, etc), ventrikelseptumdefecten en afwijkingen aan het uitstroomgebied van het hart of de pulmonale vaten. Daarnaast kunnen vasculaire malformaties ontstaan die een ring vormen rondom de trachea/ oesofagus die stridor, voedings- en slikproblemen veroorzaken. Bij volwassenen wordt het aangeraden om periodiek cardiovasculair onderzoek te doen in verband met een verhoogd risico op aorta dilatatie, hypertensie en naar cardiovasculaire risicofactoren (1,3).

### **KNO**

Palatumafwijkingen en gerelateerde defecten komen bij twee derde van de kinderen voor. Vaak is er sprake van velopharyngeale insufficiëntie in de vorm van een submucosale schisis die kan optreden in combinatie met hypernasale spraak en slechte verstaanbaarheid. Een open gespleten lip of gehemelte komt minder vaak voor. Slaapapneu wordt regelmatig gerapporteerd, zeker na correctie van een palatumdefect. Recidiverende of chronische otitis media komt voor, net als gehoorverlies (1).

### **Immunologie, hematologie en endocrinologie**

Immunologisch zijn er vaak terugkerende infecties, lage aantallen T-cellen met of zonder verminderde functie (door thymus aplasie of hypoplasie bij 80% op de kinderleeftijd), auto-immuun aandoeningen op volwassen leeftijd en atopie (1,3).

Regelmatig wordt een trombocytopenie, anemie en leukopenie gevonden. Er is een toegenomen risico op hematologische auto-immuniteit, o.a. immuun trombocytopenie of auto-immuun hemolytische anemie of neutropenie (1,3).

Op endocrinologisch gebied wordt regelmatig hypocalciëmie en hypoparathyreoïdie gezien (>60%). De hypocalciëmie kan gedurende het hele leven optreden waarbij insulden door het lage calciumgehalte een eerste teken kunnen zijn van 22q11.2DS. Hypocalciëmie kan optreden bij stress (perioperatief, acute ziekte, puberteit, zwangerschap, slechte intake) en kan leiden tot vermoeidheid, emotionele irritabiliteit, abnormale onvrijwillige bewegingen, epileptische aanvallen, cardiale aritmieën en een verhoogd risico op osteopenie en osteoporose. Verder zijn veel voorkomende problemen bij adolescenten en volwassenen met 22q11.2DS schildklierproblemen (hypo- en hyperthyreoïdie), obesitas en Diabetes Mellitus type 2 (1,3).

### **Gastro-intestinaal en urogenitaal**

Gastro-intestinaal is er vaak sprake van reflux, dysfagie, obstipatie, cholelithiasis, hernia (umbilicaal, inguinaal of diafragmaal) en/of dysmotiliteit van de darmen. Symptomen kunnen echter afnemen met het toenemen van de leeftijd. Congenitale malformaties en auto-immuunziektes zijn minder voorkomend (1,3).

Op urogenitaal gebied is er bij ongeveer 15% sprake van structurele afwijkingen van de urinewegen (o.a. hydronefrose, hypoplastische nier) en een dysfunctionele mictie. Genitale afwijkingen worden vaker gezien bij mannen (o.a. cryptorchisme en hypospadie) t.o.v.

Presentatie en samenvatting: Anne-Wil Dirks (AIOS VG), Marjolein Hullegerie (AIOS VG) en Merel Mol (AIOS KG)

vrouwen (o.a. afwezigheid vagina of uterus). Er is een verhoogd risico op zwangerschapscomplicaties door aanwezigheid van comorbiditeiten. Miskramen en doodgeboren kinderen, prematuriteit en laag geboortegewicht komen vaker voor. Fertiliteit kan licht verlaagd zijn bij mannen, ernstige congenitale hartproblemen, ernstige verstandelijke beperking en psychotische stoornissen. Het wordt aangeraden routinematig aandacht te besteden aan de seksuele behoeftes en het hebben van een kinderwens bespreekbaar te maken (1,3).

### Groei

Kinderen met 22q11.2DS lopen vaak achter op groei (gewicht en lengte) en halen dit later in, vooral op gebied van gewicht en minder in lengte. Voedingsproblemen en failure to thrive kunnen hieraan bijdragen en een enkele keer komt een groeihormoondeficiëntie voor (1,3).

### Neurologie

De belangrijkste neurologische manifestaties zijn epilepsie (15%) en bewegingsstoornissen. Uitgelokte neonatale (hypocalciëemische) insulten, zenuwachtigheid, hypotonie en achterstand in motoriek en spraak zijn de meest voorkomende vroege neurologische kenmerken van 22q11.2DS. In zeldzame gevallen is er sprake van microcefalie, polymicrogyrie, cerebellaire afwijkingen of neurale buis defecten. Volwassenen hebben een toegenomen risico op het ontwikkelen van de ziekte van Parkinson (early-onset) (1,3).

Andere zaken om rekening mee te houden omdat mensen met 22q11.2DS hier groter risico op hebben zijn (1,3):

- Oogproblemen: strabismus, refractaire afwijkingen
- Musculoskeletale afwijkingen: scoliose (waarvoor een deel operatie behoeftig is), patella luxatie, voetafwijkingen (bv klompvoet) en artritis. Groter risico op chirurgische complicaties: door bloeding, atelectase, moeizame intubatie.
- Luchtwegproblematiek: laryngo- of tracheomalacie, subglottische stenose, stembandparalyse en een gespleten larynx.
- Gehoorproblematiek: door afwijkingen in de gehoorbeentjes en/of binnenoor.
- Slaapproblematiek en vermoeidheidsklachten: insomnia, rusteloze slaap.

## **HEALTH WATCH**

De huidige internationale consensus bestaat uit twee richtlijnen: een voor kinderen en een voor volwassenen waarop deze healthwatch is gebaseerd (1,3). Beide richtlijnen zijn opgesteld met behulp van systematisch literatuuronderzoek, best practice en resultaten van een enquête bij ervaringsdeskundigen met 22q11.2DS. Bij het literatuuronderzoek bleken er vooral studies te zijn met lage betrouwbaarheid met maar enkele RCT's, systematische reviews en meta-analyses. De aanbevelingen leggen dan ook meer nadruk op de minste schade en het hoogste voordeel voor patiënten, gebaseerd op langdurige ervaring met patiënten en hun families. Standaardbehandeling wordt bij patiënten met 22q11.2DS aangeraden en er wordt eenzelfde effect verwacht als in de algemene populatie.

Ontwikkeling	Cognitief functioneren en adaptieve vaardigheden tijdens transitieperiodes op kinderleeftijd. Bij volwassenen bij veranderingen of nieuwe neuro-psihiatrische aandoeningen.
Communicatie/taal	Bij kinderen periodieke evaluatie van spraak-taalprofiel. Advies om bij leeftijd 6-18 maanden spraak-taalonderzoek te doen.
Psychiatrie	Aandacht voor angststoornissen, psychotische stoornissen, autisme en ADHD.
Neurologie	Aandacht voor epilepsie en bewegingsstoornissen (Parkinson).
Cardiovasculair	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bij congenital heart disease (CHD): controle cardioloog.</li> <li>- Zonder CHD: periodiek cardiovasculaire beoordeling op verwijding aortawortel (met echo), cardiovasculaire risicofactoren (obesitas, diabetes mellitus, hyperlipidemie), ECG afwijkingen en hypertensie.</li> <li>- (twee)jaarlijks ECG bij risicopatiënten (gebruik anti-epileptica/neuropsychiatrische behandeling, hypocalciëmie, schildklierziekte).</li> <li>- Bij volwassenen: (twee)jaarlijks BMI, pols en tensie.</li> <li>- Bij diagnose: ECG + echo cor.</li> </ul>
Slaap	(twee)jaarlijks evalueren van slaapedrag, -duur en -kwaliteit. Bij vermoeden obstructief slaapapneu (OSA) of andere risicofactoren: polysomnografie overwegen. Na schisis operatie extra aandacht voor OSA.
Gastro-intestinaal	Aandacht voor obstipatie, dysfagie, kokhalzen/braken, GERD, cholelithiasis, leververvetting. Bij kinderen voedings-/slikproblemen. Overweeg echo abdomen.
KNO	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Consult schisisteam bij gehemelteafwijking.</li> <li>- Periodiek oonderzoek en audiogram (bij kinderen (twee)jaarlijks).</li> <li>- Consult KNO-arts bij terugkerende otitis media en mogelijke laryngo-tracheo-oesofageale afwijkingen.</li> </ul>
Seksualiteit	Seksuele anamnese, seksuele voorlichting, anticonceptie.
Skelet	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vanaf 6 jaar tot volwassen skeletleeftijd elke 2 jr scoliose-screening met scoliometer + röntgen</li> <li>- Rond 4 jaar eenmalige radiologische screening op instabiliteit CWK.</li> </ul>
Immunologisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Advies reguliere vaccinaties (sommigen patiënten verminderde respons).</li> <li>- Bij jonge kinderen: evalueer noodzaak thymustransplantatie en noodzaak tot bestralen bloedproducten.</li> </ul>

Presentatie en samenvatting: Anne-Wil Dirks (AIOS VG), Marjolein Hulleger (AIOS VG) en Merel Mol (AIOS KG)

Endocrinologie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Calcium: perioperatief, perinatal, in zwangerschap, bij acute ziekte.</li> <li>- Overweeg vitamine D-suppletie, evt met calcium bij volwassenen.</li> </ul>
Gebit	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Regelmatige controle tandarts i.v.m. glazuurdefecten en verminderde speekselproductie.</li> <li>- Goede mondhygiëne.</li> <li>- Vanaf 6 jaar kan speekselproductie snelheid gemeten worden.</li> </ul>
Geneticus	(Twee)jaarlijks contact i.v.m. mogelijk nieuwe ontwikkelingen.
Laboratorium-onderzoek	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Jaarlijks volwassenen: volledig bloedbeeld + diff, TSH, calcium, magnesium, creatinine, lipidenprofiel, glucose, HbA1c, PTH, elektrolyten, leverfunctietesten (met name ALAT) volwassenen</li> <li>- Jaarlijks kinderen: volledig bloedbeeld + diff, PTH, calcium, creatinine, TSH, fT4.</li> <li>- Pre-operatief en postoperatief: volledig bloedbeeld + calcium</li> <li>- Tijdens zwangerschap regelmatige controle volledig bloedbeeld+ calcium</li> </ul>
Groei	Meet regelmatig lengte en gewicht en noteer in groeicurve

### **GESPECIALISEERDE CENTRA**

In Nederland zijn op het moment van schrijven 3 gespecialiseerde centra voor patiënten met 22q11.2DS:

1. UMCU/WKZ voor kinderen en adolescenten
2. Maastricht UMC+ voor volwassenen (medische carrousel)
3. 's Heeren Loo voor volwassenen (minder medisch georiënteerd, meer aandacht voor psychosociaal functioneren).

Het advies is om patiënten, naast de lokaal georganiseerde controles/zorg, eens in de paar jaar ook naar een gespecialiseerd centra te verwijzen.

## BRONNEN

1. Óskarsdóttir, S. et al. (2023). Updated clinical practice recommendations for managing children with 22q11.2 deletion syndrome. *Genetics in Medicine*, 25 (3). <https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.11.006>
2. Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, Digilio MC, Goldenberg P, Habel A, et al. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr*. 2011;159(2):332-9 e1.
3. Boot, E. et al. (2023). Updated clinical practise recommendations for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genetics in Medicine*, 25 (3). <https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.11.012>
4. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=NL&data\\_id=126&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=22q11&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Ziekte\(n\)/ziektegroep=22q11-2-deletiesyndroom&title=22q11.2-deletiesyndroom&search=Disease\\_Search\\_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=NL&data_id=126&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=22q11&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Ziekte(n)/ziektegroep=22q11-2-deletiesyndroom&title=22q11.2-deletiesyndroom&search=Disease_Search_Simple)