



netwerk VCFS
22q11.2 deletiesyndroom

Richtlijnen voor de begeleiding van kinderen en volwassenen met 22q11.2 deletiesyndroom

Richtlijnen voor de begeleiding van kinderen en volwassenen met 22q11.2 deletiesyndroom

Anne S. Bassett, MD,* Donna M. McDonald-McGinn, MS, CGC,* Koen Devriendt, MD, Maria Cristina Digilio, MD, Paula Goldenberg, MD, MSW, Alex Habel, MD, Bruno Marino, MD, Solveig Oskarsdottir, MD, PhD, Nicole Philip, MD, Kathleen Sullivan, MD, PhD, Ann Swillen, PhD, Jacob Vorstman, MD, PhD en de internationale 22q11.2 deletiesyndroom groep

* Contributed equally tot the manuscript.

***Dit artikel geeft richtlijnen voor behandeling en begeleiding na de diagnose 22q11.2 deletiesyndroom (VCFS).
De richtlijnen zijn opgesteld door een internationale groep van samenwerkende specialisten.
De vertaling van Jona Talens is geakkordeerd door Jacob Vorstman.***



De vertaling is mogelijk gemaakt met een donatie van Leaseweb. We danken hen hartelijk daarvoor.

Een 12-jarige jongen wordt gevolgd door verschillende specialisten voor problemen die samenhangen met het 22q11.2 deletiesyndroom (22q11DS) (Figuur). Zijn moeder was 31 jaar bij zijn geboorte (een spontane vaginale bevalling in het ziekenhuis). Hij is haar derde kind. Tijdens de zwangerschap was er sprake van complicaties als gevolg van te veel vruchtwater (polyhydramnion). De jongen woog bij de geboorte 3033 gram. De apgar score na 1 minuut was 8 en na 5 minuten 9.

Uit het eerste onderzoek kwamen geen bijzonderheden, met uitzondering van zwak huilen. De jongen kwam op de kraamafdeling te liggen. Kort hierna werd een hartruis opgemerkt, waarna de afdeling cardiologie werd geconsulteerd en werd besloten om het kind over te plaatsen naar een Universitair Medisch Centrum (UMC) met de diagnose van een aangeboren hartafwijking (tetralogie van Fallot). Drie dagen na de geboorte was hij stabiel genoeg om te worden ontslagen uit het ziekenhuis.

Na 5 dagen maakte de jongen spastische bewegingen. Bij de lokale EHBO bleek zijn totale calcium niveau 4.7 mg/dL (~1.18 mmol/l) te zijn en er werd een calciumstofwisselingsstoornis (partiële hypoparathyreoidie) gediagnostiseerd. De geconsulteerde klinisch geneticus suggereerde de diagnose 22q11.2deletiesyndroom. Na DNA-onderzoek (FISH), kreeg de familie een aantal weken later telefonisch de bevestiging van de diagnose. Toen de jongen 5 maanden oud was, onderging hij een hartoperatie in een derde ziekenhuis, waar een uitgebreid 22q11DS programma liep. Op dat moment werd ook verdere informatie gegeven over de diagnose, de prognose, etiologie en het risico op herhaling bij een volgende zwangerschap. In de tussentijd ontwikkelde de jongen voedingsproblemen, waarvoor hij aanvullende sondevoeding kreeg. Hij gaf over uit zijn neus (nasale regurgitatie) en hij had last van slokdarmreflux (gastro-oesofageale reflux). Zijn ouders zochten op het internet naar betrouwbare informatie over de diagnose van hun zoon.

In de jaren erna werd hij behandeld voor de volgende afwijkingen: recidiverende middenoorontstekingen, waarvoor hij beiderzijds buisjes kreeg op de leeftijd van 6 maanden; een vernauwing van de linker longslagader (pulmonalis stenose), waardoor er vocht in de longen kwam (pleurale effusie). Hiervoor is een stent geplaatst (angioplastiek) toen hij 6 jaar was; chronische bovenste luchtweginfecties met een significant verminderde T-cel productie, waarvoor virale

vaccinaties werden gegeven op de leeftijd van 7 jaar; gehemelte (velofaryngeale) disfunctie waarvoor een faryngoplastiek plaatsvond op de leeftijd van 7 jaar; verminderde aanmaak van tandglazuur, met als gevolg tandbederf, waarvoor hij vanaf de leeftijd van 7 jaar 3 tandheelkundige procedures onderging onder algehele verdoving; veelvoudige cervicale en thoracale vertebrale afwijkingen met een thoracale scoliose naar links en een bovenste lumbale scoliose naar rechts, waarvoor een groeipen werd geplaatst op de leeftijd van 11 jaar, met verlenging van de pen op de leeftijd van 11,5 jaar en 12 jaar; postoperatief calciumtekort; klein van stuk; obstipatie; en een aanhoudende “medisch onverklaarbare” verlaagde hoeveelheid bloedplaatjes (idiopathische trombocytopenie). Bij herhaalde echo's van de nieren werden geen afwijkingen gevonden en ook het ouderonderzoek naar de 22q11.2 deletie, was negatief.

Bij lichamelijk onderzoek vielen lengte en gewicht van de jongen consistent onder het 50e percentiel, zonder dat er een aanwijzing was voor een tekort aan groeihormonen. De hoofdomtrek lag binnen de referentiewaarden van het 25e percentiel. De jongen had een aantal dysmorphe kenmerken: een lage voorste haargrens; amandelvormige ogen; vlakke wangen; normaalgevormde, maar uitstekende oren met vastzittende oorlellen; een licht afwijkende neus met een bolvormige punt en onderontwikkelde neusvleugels (hypoplastisch); een asymmetrisch gezicht bij huilen (syndroom van Cayler) met een dunne bovenlip; een licht verkleinde kaak (micrognatie); een kuiltje in de onderrug (een sacrale dimple) en een aangeboren vergroeiing (syndactylie) van het weefsel van de tweede en derde tenen.

De jongen had een lichte motorische achterstand; hij kon zitten met 11 maanden en lopen met 18 maanden. Hij vertoonde daarnaast een significante spraaktaalachterstand: hij brabbelde nooit, sprak zijn eerste woordjes op de leeftijd van 3 jaar en kon pas volledig spreken toen hij 7 jaar was. Zijn taalbegrip was relatief goed ontwikkeld en hij kon goed communiceren met gebarentaal. De jongen is op zijn plek in groep 7 van het speciaal basisonderwijs. Het is een zachtzinnige jongen, die wel wat angstig is en bepaalde handelingen blijft herhalen (perseveratie). Ondanks de uitdagingen op het medische en sociale vlak, doet hij aan verschillende sporten, is hij een enthousiaste worstelfan en houdt hij van reizen. Zijn ouders, broers en zussen zijn zeer betrokken en maken zich zorgen over zijn toekomst en de overgang van de zorg als hij volwassen wordt.

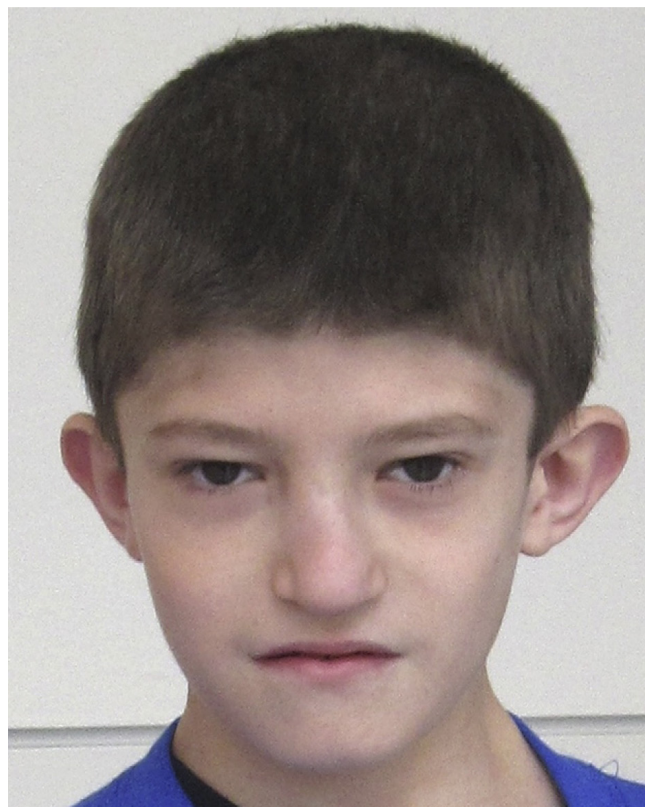
Het gecompliceerde ziektebeloop van deze jongen toont aan dat het belangrijk is dat er praktische richtlijnen zijn voor huisartsen en specialisten voor de zorg van patiënten met 22q11DS. Hoewel het syndroom nog steeds wordt onder-geagnosticeerd, is er wel steeds meer herkenning, ook in de prenatale fase. Er is veel variatie in de klachten en in de leeftijd van patiënten waarop de klachten zich openbaren. Deze richtlijnen zijn ontwikkeld door een internationale groep van deskundigen en ze omvatten de best beschikbare praktische aanbevelingen, in principe voor de hele levensloop, maar met specifieke aandacht voor de ontwikkeling van het kind.

Achtergrond

Hoewel 22q11DS nog steeds klinisch wordt onder-geagnosticeerd, is dit de meest voorkomende aandoening die het gevolg is van een (micro)deletie. De geschatte prevalentie is 1 op de 4000 geboortes.¹⁻³ Door de variatie in kenmerken is de werkelijke prevalentie echter mogelijk hoger.⁴ Ter vergelijking, het Downsyndroom komt voor bij 1 op de 1200 geboortes.⁵

De 22q11.2 deletie is na Downsyndroom de meest voorkomende oorzaak van een ontwikkelingsachterstand en aangeboren hartafwijkingen. Het is verantwoordelijk voor ongeveer 2,4% van de mensen met een ontwikkelingsachterstand⁶ en ongeveer 10-15% van patiënten met een tetralogie van Fallot.^{7,8} Bij de meeste patiënten met het DiGeorge syndroom, het velocardiofaciaal syndroom, conotruncaal afwijkend gezichtssyndroom⁹⁻¹⁴ en bij een deelgroep met het autosomaal dominant overgeërfd Opitz G/BBB syndroom (ook wel aangeduid als het Cayler cardiofaciaal syndroom), wordt een 22q11.2 deletie vastgesteld.^{15,16} De lijst van gerelateerde aandoeningen lijkt ingewikkeld, omdat de diagnoses voorheen werden beschreven door klinici vanuit verschillende interessegebieden. Na de toename van DNA-onderzoek (FISH) werd bij patiënten met een deletie de chromosomale etiologie ontdekt: het 22q11.2 DS.

De klinische kenmerken die aanleiding geven tot onderzoek naar 22q11.2 deletie, hangen af van de leeftijd van de patiënt. Meestal worden er twee of meer van de volgende klassieke kenmerken gevonden: ontwikkelingsachterstand en/of leerproblemen¹⁷⁻¹⁹, conotruncale cardiale afwijkingen, gehemelte-(palatale) problemen, nasale terugstroming (regurgitatie), hypernasale spraak; gedragsproblemen en/of psychiatrische stoornissen^{20,21}; immuundeficiëntie²²; calciumtekort en karakteristieke gezichtskenmerken (figuur).²³⁻²⁶



Figuur

Milde afwijkende gezichtskenmerken bij een jongen van 11 jaar met 22q11.2 DS; een laag voorhoofd, amandelvormige ogen die schuin omhoog lopen, vlakke wangen, een bolvormige neuspunt met hypoplastische neusvleugels en uitstekende oren.

Als gevolg van de grote variatie in de kenmerken, kan de diagnose gemist worden vooral wanneer er geen klassieke kenmerken te zien zijn.^{34,35} De variatie in kenmerken betekent ook dat 22q11.2 deleties kunnen worden vastgesteld bij patiënten die eerder werden gediagnosticeerd met andere klinische syndromen, zoals het Goldenhar syndroom.⁴ Voor de identificatie van 22q11DS, vooral bij adolescenten en volwassenen, is er een uitgebreidere lijst van verdachte kenmerken nodig.²³⁻²⁵ Er zijn evenveel jongens als meisjes met het syndroom.²⁶

De 22q11 deletie (op één van de twee chromosomen 22) is bijna altijd te klein om te worden gezien met cytogenetisch onderzoek, aangezien hierbij alleen gebruik wordt gemaakt van standaard chromosoomband technieken. Sinds 1992 heeft FISH onderzoek met 'markers' (zoals N25 en TUPLE1) in het gebied met de meest voorkomende afnames, ervoor gezorgd dat minimale 22q11.2 deleties kunnen worden vastgesteld.

Tabel 1. Multi-systemische kenmerken van 22q11.2 deletie syndroom

	Relevante leeftijdsgroepen				Leiding		Specialismen die vaak betrokken zijn (als aanvulling op huisartsgeneeskunde, pediatrie, algemeen interne geneeskunde, radiologie)
	Prenataal	Baby tot kind	Tiener tot volwassene	Geselecteerde zeldzame kenmerken †	Standaard *	Speciale overwegingen of aandacht	
Veelvoorkomende kenmerken*							
Algemene genetische kenmerken • Dysmorphe kenmerken (bijh >90 van de patiënten) • Meervoudige aangeboren afwijkingen • Leerproblemen/verstandelijke beperkingen/ontwikkelingsachterstand (90%) • Polyhydramnion (16%)	✓	✓	✓	• Verlies van de foetus of overlijden van de baby	✓	• Genetisch advies • Medische behandeling • Gynaecologisch onderzoek en advies over anticonceptie	• Klinische genetica • Obstetrie en gynaecologie
Cardiovasculair (conotruncaal/ander) • Ieder aangeboren afwijking (ook de kleinere) (50%-70%) • Operatie nodig (30-40%)	✓	✓	✓	• Vasculaire ring • Gedilateerde aortawortel • Hartritmestoomis (aritmie)	✓	• Echocardiogram • Bestraalde bloedproducten voor de operatie van baby's • Calciumniveau • Logopedie • Palatoplastiek	• Cardiovasculaire operatie • Cardiologie
Palatale en daaraan gerelateerde problemen (75%) • Hypernasale spraak (hullen) en/of nasale regurgitatie (>90%) • Velofaryngeale disfunctie submuceuze palatale spleet (open gehemelte spleet /lipspleet komt minder vaak voor) • Chronische en/of secretorische middenoorontstekingen • Sensorineuraal en/of conductief gehoorverlies (30-50%)	✓	✓	✓	• Laryngeaal web • Tracheo-oesofageale fistel • Oesofagusatresie • Pre-auriculaire fistel** • Microtie/antotie**	✓		• Logopedie • Plastische chirurgie/schisisteam • KNO-Heelkunde • Audiologie
Immuun-gerelateerd ¶ • Terugkerende infecties (35%-40%) • Verminderde T-cel productie en/of aangetast functioneren • Auto-immuun ziekten		✓	✓	• Tekort aan Immunoglobuline A • Ernstige immuundeficiëntie (0.5%-1%)	✓	• Grieprik • Speciaal protocol¶ voor baby's	• Immunologie • Reumatologie • KNO-Heelkunde • Allergologie • Longziekten
Endocrine • Hypocalciëmie en/of hypoparathyreoïdie (>60%) • Hypothyreoïde (20%), hyperthyreoïde (5%) • Obesitas (35% van de volwassenen)		✓	✓	• Groeihormoontekort • Type 2 diabetes	✓	• Vitamine D en calcium supplementenjj • Groeihormoon • Dieet-/bewegingsadvies • Sondevoeding • (Gastrostomie Nissen-ingreep)	
Gastroenterologisch • Reflux (GORD) • Dysmotiliteit/dysfagie (35%) • Obstipatie • Cholelithiasis (20%) • Umbilicale/inguinale hernia	✓	✓	✓	• Aspiratie • Anus imperforatus • Intestinale malrotatie • Hirschsprung • Hernia Diafragmatica	✓		• Gastro-enterologie • Algemene chirurgie • Voeding team
Genito-urinair • Structurele urineweg afwijkingen (31%) • Dysfunctioneel plassen (11%) • Unilaterale nieraplasie (10%) • Multicystische dysplastische nieren (10%)	✓	✓	✓	• Echogeniciteit van hypoplastische nieren • Een extra nier • Hydronefrose • Hypospadie • Cryptorchisme • Afwezigheid uterus • Nefrocalcinose • Sclerocornea • Coloboma • Ptosis	✓	• Echoscopie • Transplantatie	• Urologie • Nefrologie • Gynaecologie • Radiologie
Oogheelkunde • Scheelzien (strabismus) (15%) • Refractiefouten • Posterior embryotoxon, gekronkelde retinavaten**		✓			✓	• Oogonderzoek	• Oogheelkunde

Tabel 1. Vervolg

	Relevante leeftijdsgroepen			Geselecteerde zeldzame kenmerken †	Leiding		Specialismen die vaak betrokken zijn (als aanvulling op huisartsge-neeskunde, pediatrie, algemeen interne ge-neeskunde, radiologie)
	Prenataal	Baby tot kind	Tiener tot vol-wassene		Standaard *	Speciale overwegingen of aandacht	
Veelvoorkomende kenmerken*							
Orthopedisch • Scoliose (45%; 6% heeft een operatie nodig) • Afwijkingen van de cervicale en thoracale wervelkolom • Idiopathische beenpijn bij kinderen • Sacrale sinus	✓	✓	✓	• Compressie van de nekwevels • Craniosynostose	✓	• Röntgenfoto's	• Orthopedie • Neurologie • Radiologie • Chirurgie • Handchirurgie • Fysiotherapie
Hematologie/Oncologie • Trombocytopenie (30%) • Vergrote milt (Splenomegalie) (10%)		✓	✓	• Idiopathische trombocytopenie • Het Bernard-Soulier Syndroom • Auto-immuun neutropenie • Leukemie, lymfoom, hepatoblastoom • Polymicrogyrie	✓	• Controle	
Neurologisch • Recidiverende (vaak hypocalciëmie) aanvallen (40% van de volwassenen) • Ongeprovoceerde epileptische aanvallen (5%)		✓	✓	• Cerebrale afwijkingen • Neuraal buisdefect • Abdominale migraine	✓	• Calcium, magnesium • EEG • MRI	• Neurologie
Groei en ontwikkeling • Groeiachterstand • Motorische en/of spraakachterstand (>90%) • Leerproblemen (>90%); verstandelijke beperking (35%) • Korte lengte (20%) • Vroeghulp	✓	✓	✓		✓	• Vroeghulp • Gebarentaal • Educatieve ondersteuning • Beroepskeuze advies	• Kinderartsen • Logopedie • Ergo-/fysiotherapie • Neuropsychologie • Schoolpsychologie • Psychiatrie • Kinderarts
Neuro psychiatrische stoornissen • Psychiatrische stoornissen (60% van de volwassenen) • Ontwikkelingsstoornissen (ADHD, autisme spectrum stoornissen) • Angst en stemmingsstoornissen • Schizofrenie en andere psychotische stoornissen (>20%)		✓	✓		✓	• Controle • Standaardbehandelingen	
Overig • Niet-infectieuze luchtwegproblematiek (10-20%) • Verhoogde afscheiding van huidsmeer vermengd met schilfers of schubjes van de opperhuid (seborrhea) of huidontstekingen (35%); ernstige acne (25%) • Dyslocatie van de knieschijf (10%) • Tandheelkundige problemen; tandglazuur hypoplasie/chronisch cariës • Varices (10%)		✓	✓		✓		• Ademhaling/longen/ anesthesie • Dermatologie • Reumatologie • Orthopedie • Tandheelkunde • Vaatchirurgie

* De percentages zijn slechts schattingen van de lifetime prevalentie van de kenmerken van 22q11DS en zullen variëren, afhankelijk van hoe cases zijn nagegaan en de leeftijd van de patiënt. De kenmerken die zijn beschreven hebben een prevalentie van >1% bij 22q11DS en zijn significant hoger dan in de algemene populatie.

† Een selectie (in zekere mate willekeurig) van zeldzame kenmerken bij 22q11DS, die benadrukt dat patiënten actieve behandeling behoeven.

‡ Standaard inspectie, onderzoek en behandeling naar de betrokken condities.

§ Karakteristieke gelaatskenmerken: een lang smal gezicht, vlakke wangen, amandelvorige ogen, een buisvormige neus met een bolvormige punt, hypoplastische neusvleugels, nasale dimple, een kleine mond, kleine afstaande oren met dikke omgevouwen/verfrommelde oorschelpen en asymmetrie van het gelaat bij huilen

¶ Alleen bij baby's: minimaliseer blootstelling aan infecties; wacht in eerste instantie met het geven van vaccinaties; cytomegalovirus-negatieve bestraalde; influenzavaccinaties; het voorkomen van luchtweginfecties door het RS virus.

|| Alle patiënten zouden vitamine D supplementen moeten krijgen; patiënten met hypocalciëmie, relatieve of absolute hypoparathyroïdie, of beiden, hebben wellicht voorgeschreven hormonen nodig (zoals calcitriol), gesuperviseerd door een endocrinoloog.

** Kan belangrijk zijn voor diagnostische doeleinden.

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

Onderzoek	Op mo- ment van diagnose	Babytijd (0-12 maanden)	Dreumes, peu- ter en kleuter (1-5 jaar)	Basisschool- leeftijd (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					✓	✓

* Deze aanbevelingen werden voorgesteld aan het einde van 2010. Elk vinkje refereert naar een enkel onderzoek behalve wanneer dat daarboven en onder staat beschreven. Er is gestreefd naar volledigheid. De manieren van aanpak kunnen per locatie verschillen.

† In de babytijd, onderzoek het calciumniveau elke 3-6 maanden, dan elke 5 jaar bij kinderen en daarna elke 1 tot 2 jaar; schildklieronderzoek jaarlijks. Ga het calcium preoperatief, postoperatief en regelmatig gedurende de zwangerschap na.

‡ In aanvulling op complete bloedonderzoek met differentiaal, bij pasgeborenen: flowcytometrie; en in de leeftijd tussen 9 en 12 jaar (voor de vaccinaties): flowcytometrie, immunoglobuline, T-cel functie. De meningen van deskundigen zijn verdeeld over de noodzaak van onderzoek naar immuun problematiek wanneer er geen klinische kenmerken zijn.

§ Evaluer het immuun functioneren voordat de vaccinaties worden gegeven (see z).

¶ Bekijk bij baby's het gehemelte en evalueer voedingsproblemen, nasale regurgitatie, of beiden; evalueer bij peuters tot volwassenen de kwaliteit van de nasale spraak.

¶ Een filmpje van de nekwevels om afwijkingen te zien; anterieur/posterieur, lateraal, extensie, open mond, bekijken van de schedelbasis. Deskundige meningen zijn verdeeld over de wenselijkheid van een routine radiografie. Symptomen van compressie van de wevels, zijn een indicatie voor een urgente verwijzing naar de neurologie.

** Motorische en taal/spraak achterstanden komen veel voor; Een snelle verwijzing naar vroege interventie voor deze achterstanden kan helpen om de resultaten te optimaliseren.

†† Kwetsbaarheid voor veranderingen in gedrag, emotionele status, en denken, waaronder hallucinaties en wanen; in adolescenten en volwassenen, onderzoek zal zich richten op risicogedrag (seksuele activiteit, alcohol/drugs gebruik, etc).

** Zie de tekst voor details.

De meeste patiënten (ongeveer 85%) hebben een grote (ongeveer 3 Mb) deletie, met ongeveer 45 functionele genen, terwijl de overige patiënten kleinere atypische of 'geneste' deleties hebben, meestal binnen het 4 Mb deletie gebied.^{27,28} FISH beperkt zich tot de volgorde van één enkel target binnen het meest dichtstbijzijnde 22q11.2 deletie gebied.

Sommige 'atypische' deleties omvatten niet het gebied dat de FISH marker gebruikt in de klinische setting²⁹. Dus wanneer deze patiënten alleen met deze methode worden onderzocht, zal het syndroom niet worden gevonden. Het FISH onderzoek zal in de meeste laboratoria worden vervangen door meer geavanceerde technieken, die 22q11.2 deleties kunnen vinden van verschillend formaat, zoals aCGH en MLPA.³⁰ De aanwezigheid van 22q11.2 deleties is gerelateerd aan de genomische architectuur van het chromosoom 22q11.2 gebied. Zogenaamde 'low copy repeats'

(LCR), genomische regio's die qua DNA volgorde onderling bijna identiek zijn maken dit gebied speciaal gevoelig voor herschikking, door ongelijke meiotische cross-overs en dus afwijkende inter-chromosomale uitwisselingen ("non-allelic homologous recombination").³¹ Deze LCR volgordes flankeren de meest voorkomende 22q11.2 deleties en bepalen de meest voorkomende breekpunten. Breekpunten die niet worden geflankeerd door LCR's zijn waarschijnlijk veroorzaakt door andere elementen van DNA-herhaling in het genoom of mechanismen die nog geïdentificeerd moet worden.^{32,33}

De meeste 22q11.2 deleties (>90%) doen zich voor als een nieuwe (spontane) gebeurtenis, zonder dat beide ouders de genetische afwijking vertonen.^{4,28} Bij ongeveer 10% van de patiënten met 22q11.2 deletie wordt deze ook gevonden bij één ouder, ongeveer net zo vaak bij de vader als bij de moeder.^{28,34} Daarom wordt

Tabel 3. Belangrijke waarschuwingen en overwegingen voor patiënten met 22q11DS

Kenmerk	Behandelsuggesties
Aspiratiepneumonie	Wegzuigen van het vocht en borstfysiotherapie zouden nodig kunnen zijn; kleine voedingsporties; sondevoeding is vaak nodig
Autonomisch disfunctioneren	Zorgvuldige observatie zowel voor als na de operatie en in tijden van grote biologische stress (zoals bij infecties of grote medische crisis); het geven van de nodige ondersteuning
De verhoogde kans op operatieve complicaties in vergelijking tot andere patiënten (bloedingen, atelectasis, aanvallen, moeilijke intubatie)	Zorgvuldige observatie zowel voor als na de operatie naar geïnoiseerd calcium, het zuurstofgehalte; het gebruik van een kleiner formaat intubatie instrumenten kan nodig zijn
Nauwe holtes (zoals het wervelkanaal, de luchtweg, gehoorgang)	Het gebruik van een kleiner formaat intubatieinstrumenten kan nodig zijn. Vaak is het uitspuiten van de oren nodig om het gehoor te verbeteren
Afwijkende anatomie (waar dan ook)	Voorbereidend onderzoek en overwegingen voor de operatie
Afwijkende vasculaire anatomie	Overweeg magnetische resonantie angiographie (MRA) voordat faryngoplastiek plaatsvindt
Het operatief verwijderen van de neusamandelen kan leiden tot een verergering van velofaryngeale insufficiëntie	Ga het risico/de voordelen na
Faryngoplastiek zou kunnen leiden tot slaapapneu	Ga het risico/de voordelen na
Een calciumtekort bij biologische stress (zoals bij een operatie, infectie, verbranding, bekkenpijn)	Het nagaan van de geïnoiseerde calciumniveaus en de overweging van het toedienen van extra vitamine D; een calciumbehandeling of beiden
Factoren die het calciumtekort verergeren (zoals alcohol, koolzuurhoudende dranken, pancreatitis)	Minimaliseer alcohol- en frisdrankgebruik; extra alertheid bij pancreatitis; ga het calciumniveau vaak na
Calciumtekortbehandelingen kunnen leiden tot nefrocalcinose	Zorgvuldig onderzoek
Kwetsbaarheid voor epileptische aanvallen	Houd rekening met myoclonie, absences of algemene aanvallen met zichtbare onhandigheid/verwarring, slechte concentratie of wegrakingen, respectievelijk; onderzoek de lage calcium- en magnesiumgehalten en verzeker adequate behandeling; houdt rekening met anticonvulsieve medicatie als aanvulling op andere medicatie die de aanvaldrempel verlaagt (zoals clozapine, andere antipsychotische medicatie)
Gevoeligheid voor cafeïne	Verminder cafeïne inname, vooral cola, energiedranken en koffie; houd er rekening mee dat dit een bijdragende factor kan zijn voor angst en/of agitatie en/of een tremor
Ontwikkelingsachterstanden die voorkomen in alle aspecten van de ontwikkeling, zowel structureel als functioneel	Het anticiperen op een vertraagd traject en de verandering in mogelijkheden in de loop van de tijd, met de nodige ondersteuning kan helpen om frustraties te verminderen en het functioneren te verbeteren. Een goede balans tussen de verwachtingen en eisen van de omgeving en de sociale en cognitieve capaciteiten van de patiënt, zal het risico op chronische stress en overvraging verminderen
Meer behoefte aan slaap	Vaste, vroege bedtijd en meer uren slaap dan leeftijdsgenoten kunnen helpen om irritatie te verminderen en het leren en functioneren te verbeteren
Meer behoefte aan structuur, routine, zekerheid, gelijkheid	Aanpassingen in de omgeving om stabiliteit te bevorderen en veranderingen te beperken kunnen angst en frustratie verminderen
Obstipatie	Houd er bij verbale en vooral niet-verbale patiënten rekening mee dat dit een oorzaak kan zijn van agitatie, pijn of beiden; routineonderzoek naar hydratatie, sport, vezels en de stoelgang
Verhoogde kans op cyste vorming	Onderzoek
Complicaties tijdens de zwangerschap	Houd er rekening mee dat dit een biologische stressfactor kan zijn in de context van de gerelateerde kenmerken en factoren (calciumtekort, aangeboren hartafwijkingen, psychiatrische stoornissen, kans op aanvallen en de sociale situatie).

op basis van de significante variabiliteit in expressie en de somatische (de deletie is slechts aanwezig in een deel van het weefsel, bijvoorbeeld in de lymfocyten)³⁹, ouderonderzoek aanbevolen met een goede follow-up en genetisch advies wanneer een deletie is geïdentificeerd.^{4,35}

De mortaliteit van kinderen met 22q11DS is, anders dan in de studies van patiënten met het DiGeorge syndroom, dankzij verbeterde palliatieve hartoperaties en medische behandeling van immuundeficiëntie, nu relatief laag (ongeveer 4%).³⁴ Het sterftecijfer is echter, in vergelijking met de mortaliteit in de normale popu-

latie, vooral bij volwassenen wel verhoogd.⁴² 22q11DS is in essentie een multi-systemisch syndroom met een opmerkelijke variëteit in de ernst en mate van expressie bij individuen³⁵, zelfs wanneer familieleden met dezelfde aandoening worden vergeleken.³⁴

Bovendien voorspelt de aanwezigheid van het ene kenmerk niet de aanwezigheid van een ander kenmerk. Daarnaast zijn er tot op de dag van vandaag geen overtuigende gegevens om de grote verschillen in klinische expressie te verklaren en te relateren aan de omvang en de mate van de 22q11.2 deletie..^{4,28}

Dus, hoewel sommige aanbevelingen relevant zijn voor alle patiënten, moeten de aanbevelingen per persoon worden afgestemd, afhankelijk van leeftijd, ontwikkelingsfase, de kenmerken, de ernst daarvan en de behoefte aan behandeling. Zo kunnen de klassieke kenmerken bij baby's en peuters, zoals combinaties van voedingsproblemen, infecties, een calciumtekort in het bloed (hypocalciëmie) en structurele cardiale afwijkingen en afwijkingen van het gehemelte (palataal), samen gaan met spraak-, leer- en/of ontwikkelingsproblemen. Wanneer het kind de schoolleeftijd heeft bereikt, verschuiven de zorgen van de ouders vaak naar het vinden van passend onderwijs, het vinden van aansluiting bij leeftijdsgenootjes en het omgaan met medische problemen, zoals niet-specifieke, maar activiteitbelemmerende pijn in benen, scoliose, auto-immuunziektes en het klein zijn, wat soms wordt veroorzaakt door een tekort aan groeihormoon. Recidiverende infecties kunnen zorgen voor schoolverzuim; tweede hartoperaties zijn soms nodig als het kind groeit. Adolescenten en jongvolwassenen kunnen last krijgen van nieuwe epileptische aanvallen en/of psychiatrische stoornissen. Een groot deel van de volwassen patiënten vindt het moeilijk om werk- en normale sociale relaties aan te gaan of te behouden. Bovendien kunnen er in de loop van het leven nieuwe syndroomgerelateerde lokale en systemische condities optreden, die erg stressvol kunnen zijn wanneer de relatie met 22q11DS niet wordt onderkent.³⁶

Het is duidelijk dat een diagnose op iedere leeftijd van invloed is op het genetisch advies en de behandeling.^{4,25} Een vroege diagnose is gunstig voor het beïnvloeden van het beloop en optimalisatie van de uitkomsten. Anticiperende zorg is belangrijk en houdt in dat er wordt gescreend en dat de behandeling wordt afgestemd op samenhangende condities.^{4,24,25} Onderzoek laat zien dat reguliere behandelingen effectief zijn voor gerelateerde problemen, zoals aangeboren hartafwijkingen, schildklierziektes en psychiatrische stoornissen.³⁷ Alle behandelstrategieën moeten echter worden uitgevoerd in de context van het multisystemische karakter van 22q11DS. Gespecialiseerde klinieken of klinische *expertise centra*, kunnen zowel ondersteuning bieden aan de ouders en de reguliere behandelaars, als toegang tot lotgenotencontact.²³⁻²⁵ We adviseren dat alle patiënten met 22q11DS herhaaldelijk worden geëvalueerd bij een uitgebreid zorgcentrum, mits dat geografisch en economisch gezien haalbaar is. Er bestaan echter slechts een beperkt aantal gespecialiseerde centra. Daarom zijn deze richtlijnen ontwikkeld om de huisarts en kinderarts te ondersteunen in het begeleiden van de patiënt met een 22q11.2 deletie.

Methoden

De richtlijnen zijn ontwikkeld in twee stappen. Allereerst vonden er twee internationale 22q11DS ontmoetingen plaats, in 2006 in Marseille te Frankrijk en in 2008 in Utrecht in Nederland. Hier ontmoetten klinici en onderzoekers met brede expertise elkaar (18 subspecialismen uit meer dan 15 landen) om te overleggen wat de beste praktische aanbevelingen zijn, gebaseerd op ervaring en data.

Vervolgens, werd een systematische review van de literatuur geschreven op basis van 239 klinisch relevante publicaties, zodat consensus kon worden bereikt over de aanbevelingen met wetenschappelijk bewijs.³⁸ Helaas is er, vooral voor de behandeling van deze patiënten, relatief weinig literatuur voorhanden. Als gevolg is al het onderzoek naar 22q11 DS van niveau 3 of 4 (beschrijvend onderzoek, klinische ervaring of een combinatie hiervan).⁴³ We hebben daarom de individuele aanbevelingen niet officieel geordend. Als resultaat van deze twee stappen werd in 2010 een conceptversie verfijnd op het internationale 22q11DS congres in Coventry (Engeland) met als doel de verschillen in de gezondheidszorg en de vooroordelen van subspecialismen te overbruggen. Net als met alle klinische praktische richtlijnen het geval is, zullen deze eerste aanbevelingen worden aangepast, als er nieuwe informatie bekend is.

Daarnaast is het waarschijnlijk dat sommige klinici niet de mogelijkheid hebben om alle onderzoeken of evaluaties zelf te doen, vanwege de kosten, verschillen in behandelpatronen en om andere redenen. Net als voor de meeste richtlijnen, zijn er geen data beschikbaar over de kosteneffectiviteit van de anticiperende zorg (zoals het herkennen en behandelen van calciumtekort om aanvallen te voorkomen) bij 22q11 DS. Deze richtlijnen grijpen aan bij wat algemeen beschouwd wordt als “best practice” van dit moment, waarbij wordt gestreefd naar volledigheid en waarbij de zorgverleners de ruimte wordt gegeven om zich bewust te zijn van verbanden die mogelijk klinisch significant zijn.

Een samenvatting van de richtlijnen

In **tabel 1** vindt u zowel de veelvoorkomende als de meer zeldzame kenmerken.^{25,35} Tabel 1 geeft daarnaast een overzicht van de behandelingen en de specialismen die meestal betrokken zijn.

In **tabel 2** worden aanbevelingen gegeven voor de diagnose en latere fases.

Tabel 3 presenteert de belangrijke overwegingen die worden ervaren door de clinici die bij de behandeling betrokken zijn; dat zijn de overkoepelende algemene principes.

De prioriteit is gegeven aan praktische richtlijnen voor een internationaal publiek.

Genetisch advies

Genetisch advies betreffende 22q11DS omvat uitleg over de prevalentie, etiologie, detectie, variatie, interventies en prenatale/preconceptie opties.⁴ Sommige ouders bleken de deletie zelf ook te hebben, ondanks minimale klinische bevindingen.³⁴ Bovendien is somatisch mosaïcisme gerapporteerd.³⁹ Dus, ondanks de afwezigheid van duidelijke klinische kenmerken, is het altijd verstandig om ouderonderzoek uit te voeren, om advies te kunnen geven over de herhalingskans bij een volgende zwangerschap. De mogelijkheid van kiemcel mosaïcisme maakt dat er een kleine kans is dat ouders van een kind met een nieuwe deletie, nog een kind krijgen met de deletie.^{40,41} In zeldzame gevallen hebben patiënten zowel een 22q11.2 deletie als een andere interfererende diagnose (een familiale enkelgen stoornis of andere sporadische cytogenetische afwijkingen). Dit kan het onderzoek naar de kenmerken van 22q11.2 deleties en het genetisch advies ingewikkeld maken. De deletie is in zeldzame gevallen het gevolg van een translocatie van chromosomen¹⁰ en dit beïnvloedt het advies over de herhalingskans bij een volgende zwangerschap. Dus, de zorgverlener moet de mogelijkheid van een herschikking uitsluiten, voordat er advies wordt gegeven.

Volwassen dragers van de deletie hebben bij iedere zwangerschap 50% kans op het krijgen van een kind met 22q11DS. Door de variatie van het syndroom, is het echter onmogelijk om het bereik en de ernst van de manifestaties in het nageslacht te voorspellen. De opties voor prenatale diagnostiek voor zulke patiënten zijn: echoscopie en echografie, methoden die niet invasief zijn, maar die slechts enkele congenitale afwijkingen die samenhangen met 22q11DS kunnen vaststellen; prenataal onderzoek, bijvoorbeeld een vlokkentest (chorionbiopsie) of een vruchtwaterpunctie (amniocentese), die zeer accuraat zijn. Opties in de preconceptie fase zijn: donor geslachtscellen met of zonder prenataal onderzoek of pre-implantatie genetische diagnose en het gebruik van IVF.⁴

Advies bestaat uit het geven van up-to-date informatie over de meest voorkomende condities en/of condities die kunnen ontstaan in de verschillende ontwikkelingsfases bij 22q11DS (tabel 1).

Daarnaast zal informatie over behandelingsstrategieën, lokale middelen en ondersteuning moeten worden gegeven aan de patiënten, hun familie en de behandelend artsen.

Idealiter moet genetisch advies worden herhaald in iedere levensfase, waarbij nieuwe informatie over 22q11DS wordt gegeven en vragen worden beantwoord. Dit is vooral belangrijk gedurende de overgang van adolescentie naar volwassenheid, wanneer aspecten als voortplanting en de behandeling van later ontstane klachten, zoals psychiatrische ziekten aan het licht komen.²⁵

Conclusie

Deze richtlijnen zijn op dit moment de best beschikbare praktijk aanbevelingen voor de levensloop van de patiënt, met specifieke aandacht voor de veranderingen tijdens de ontwikkeling van het kind. Deze richtlijnen worden vernieuwd, wanneer er nieuwe informatie beschikbaar komt.

Verwijzingen

- Goodship J, Cross I, LiLing J, Wren C. A population study of chromosome 22q11 deletions in infancy. *Arch Dis Child* 1998;79:348-51.
- Tezenas Du Montcel ST, Mendizabal H, Ayme S, Levy A, Philip N. Prevalence of 22q11 microdeletion. *J Med Genet* 1996;33:719.
- of the 22q11 deletion syndrome: a population-based study in Western Sweden. *Arch Dis Child* 2004;89:148-51.
- McDonald-McGinn DM, Zackai EH. Genetic counseling for the 22q11.2 deletion. *Dev Disabil Res Rev* 2008;14:69-74.
- Cocchi G, Gualdi S, Bower C, Halliday J, Jonsson B, Myrelid A, et al. International trends of Down syndrome 1993-2004: births in relation to maternal age and terminations of pregnancies. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010;88:474-9.
- Rauch A, Hoyer J, Guth S, Zweier C, Kraus C, Becker C, et al. Diagnostic yield of various genetic approaches in patients with unexplained developmental delay or mental retardation. *Am J Med Genet A* 2006; 140A:2063-74.
- Goldmuntz E, Driscoll DA, Budarf ML, Zackai EH, McDonald-McGinn DM, Biegel JA, et al. Microdeletions of chromosomal region 22q11 in patients with congenital conotruncal cardiac defects. *J Med Genet* 1993;30:807-12.
- Carotti A, Digilio MC, Piacentini G, Saffirio C, Di Donato RM, Marino B. Cardiac defects and results of cardiac surgery in 22q11.2 deletion syndrome. *Dev Disabil Res Rev* 2008;14:35-42.
- de la Chapelle A, Herva R, Koivisto M, Aula P. A deletion in chromosome 22 can cause DiGeorge Syndrome. *Hum Genet* 1981;57:253-6.
- Kelley RI, Zackai EH, Emanuel BS, Kistenmacher M, Greenberg F, Punnett HH. The association of the DiGeorge anomaly with partial monosomy of chromosome 22. *J Pediatrics* 1982;101:197-200.
- Scambler PJ, Carey AH, Wyse RKH, Roach S, Dumanski JP, Nordenskjold M, et al. Microdeletions within 22q11 associated with sporadic and familial DiGeorge syndrome. *Genomics* 1991;10:201-6.
- Driscoll DA, Salvin J, Sellinger B, Budarf ML, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, et al. Prevalence of 22q11 microdeletions in DiGeorge and velocardiofacial syndromes: implications for genetic counselling and prenatal diagnosis. *J Med Genet* 1993;30:813-7.
- Burn J, Takao A, Wilson D, Cross I, Momma K, Wadey R, et al. Conotruncal anomaly face syndrome is associated with a deletion within chromosome 22q11. *J Med Genet* 1993;30:822-4.
- Matsuoka R, Takao A, Kimura M, Imamura S, Kondo C, Joho K, et al. Confirmation that the conotruncal anomaly face syndrome is associated with a deletion within 22q11.2. *Am J Med Genet* 1994;53:285-9.
- McDonald-McGinn DM, Driscoll DA, Bason L, Christensen K, Lynch D, Sullivan K, et al. Autosomal dominant "Opitz" GBBB syndrome due to a 22q11.2 deletion. *Am J Med Genet* 1995;59: 103-13.
- Giannotti A, Digilio MC, Marino B, Mingarelli R, Dallapiccola B. Cayler cardiofacial syndrome and del 22q11: part of CATCH22 phenotype 1994;53:303-4.
- Chow EWC, Watson M, Young DA, Bassett AS. Neurocognitive profile in 22q11 deletions syndrome and schizophrenia. *SchizophrRes* 2006;87:270-8.
- Antshel KM, Fremont W, Kates WR. The neurocognitive phenotype in velo-cardio-facial syndrome: a developmental perspective. *Dev Disabil Res Rev* 2008;14:43-51.
- De Smedt B, Devriendt K, Fryns JP, Vogels A, Gewillig M, Swillen A. Intellectual abilities in a large sample of children with velo-cardiofacial syndrome: an update. *J Intellect Disabil Res* 2007;51:666-70.
- Green T, Gothelf D, Glaser B, Debbane M, Frisch A, Kotler M, et al. Psychiatric disorders and intellectual functioning throughout development in velocardiofacial (22q11.2 deletion) syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48:1060-8.
- Fung WLA, McEvilly R, Fong J, Silversides C, Chow E, Bassett AS. Elevated prevalence of generalized anxiety disorder in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Psychiatry* 2010;167:998.
- Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome: DiGeorge syndrome/velocardiofacial Syndrome. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28:353-66.
- Oskarsdottir S, Persson C, Eriksson BO, Fasth A. Presenting phenotype in 100 children with the 22q11 deletion syndrome. *Eur J Pediatr* 2005; 164:146-53.
- Greenhalgh KL, Aligiania IA, Bromilow G, Cox H, Stait Y, Leech BJ, et al. 22q11 deletion: a multisystem disorder requiring multidisciplinary input. *Arch Dis Child* 2003;88:523-4.
- Kapadia R, Bassett AS. Recognizing a common genetic syndrome: 22q11.2 deletion syndrome. *Can Med Assoc J* 2008;178:391-3.
- McDonald-McGinn DM, Kirschner RE, Goldmuntz E, Sullivan K, Eicher P, Gerdes M, et al. The Philadelphia story: the 22q11.2 deletion: report on 250 patients. *Genet Couns* 1999;10:11-24.
- Emanuel BS. Molecular mechanisms and diagnosis of chromosome 22q11.2 rearrangements. *Dev Disabil Res Rev* 2008;14:11-8.
- Bassett AS, Marshall CR, Lionel AC, Chow EWC, Scherer SW. Copy number variations and risk for schizophrenia in 22q11.2 deletion syndrome. *Hum Mol Genet* 2008;17:4045-53.
- Amati F, Conti E, Novelli A, Bengala M, Digilio MC, Marino B, et al. Atypical deletions suggest five 22q11.2 critical regions related to the DiGeorge/velo-cardio-facial syndrome. *Eur J Hum Genet* 1999;7:903-9.
- Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet* 2010;86:749-64.
- Edelmann L, Pandita RK, Morrow BE. Low-copy repeats mediate the common 3-Mb deletion in patients with velo-cardio-facial syndrome. *Am J Hum Genet* 1999;64:1076-86.
- Shaikh T, Kurahashi H, Saitta SC, O'Hare AM, Hu P, Roe BA, et al. Chromosome 22-specific low copy repeats and the 22q11.2 deletion syndrome: genomic organization and deletion endpoint analysis. *Hum Mol Genet* 2000;9:489-501.
- Baumer A, Riegel M, Schinzel A. Non-random asynchronous replication at 22q11.2 favours unequal meiotic crossovers leading to the human 22q11.2 deletion. *J Med Genet* 2004;41:413-20.
- McDonald-McGinn DM, Tonnesen MK, Laufer-Cahana A, Finucane B, Driscoll DA, Emanuel BS, et al. Phenotype of the 22q11.2 deletion in individuals identified through an affected relative: cast a wide FISHing net!. *Genet Med* 2001;3:23-9.
- Bassett AS, Chow EWC, Husted J, Weksberg R, Caluseriu O, Webb GD, et al. Clinical features of 78 adults with 22q11 deletion syndrome. *Am J Med Genet A* 2005;138:307-13.
- Cohen E, Chow EWC, Weksberg R, Bassett AS. The phenotype of adults with the 22q11 deletion syndrome: a review. *Am J Med Genet* 1999;86: 359-65.
- Bassett AS, Chow EWC. Schizophrenia and 22q11.2 deletion syndrome. *Curr Psychiatry Rep* 2008;10:148-57.
- Toriello HV, Goldenberg P. Evidence-based medicine and practice guidelines: application to genetics. *Am J Med Genet C* 2009;151C:235-40.
- Conseville MW, Seip JR, Belchis DA, Davis AT, Baylen BG, Rogan PK. Association of a mosaic chromosomal 22q11 deletion with hypoplastic left heart syndrome. *Am J Cardiol* 1996;77:1023-5.
- Hatchwell E, Long F, Wilde J, Crolla J, Temple K. Molecular confirmation of germ line mosaicism for a submicroscopic deletion of chromosome 22q11. *Am J Med Genet* 1998;73:103-6.
- Sandrin-Garcia P, Macedo C, Martelli LR, Ramos ES, Guion-Almeida ML, Richieri-Costa A, et al. Recurrent 22q11.2 deletion in a sibship suggestive of parental germline mosaicism in velocardiofacial syndrome. *Clin Genet* 2002;61:380-3.
- Bassett AS, Chow EWC, Husted J, Hodgkinson KA, Oechslein E, Harris L. Premature death in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *J Med Genet* 2009;46:324-30.
- Shekelle P, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: Developing guidelines. *Brit Med J* 1999;318:593-6.