

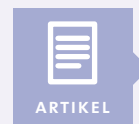
Gedragstypen en recente ontwikkelingen in het genetisch onderzoek

K. VERMEULEN, A. VOGELS

- ACHTERGROND** Recente ontwikkelingen in de genetica maken het mogelijk om bij neurobiologische ontwikkelingsstoornissen in circa 60% van de gevallen een genetische oorzaak te vinden. Een genetische oorzaak kan inzicht geven in geassocieerde psychiatrische aandoeningen, somatische comorbiditeit, beloop en handvatten geven voor behandeling.
- DOEL** Een overzicht geven van de ontwikkelingen in de genetica, en van genetische syndromen die geassocieerd zijn met psychiatrische aandoeningen met verdieping aan de hand van twee recent beschreven syndromen.
- METHODE** Klinische expertise in combinatie met een zoekactie in PubMed met als trefwoorden 'behavioural phenotype', 'intellectual disability', 'exome' en 'genome'.
- RESULTATEN** Er wordt een overzicht gegeven van ontwikkelingen in de genetica. Syndromen die zich in de psychiatrie kunnen presenteren met hun implicaties zijn schematisch weergegeven in tabelvorm. Bevindingen bij relatief nieuwe syndromen worden geïllustreerd aan de hand van 2 voorbeelden.
- CONCLUSIE** In toenemende mate worden er genetische diagnoses gesteld bij patiënten met neurobiologische ontwikkelingsstoornissen. Basiskennis over recente genetische technieken is nuttig voor psychiaters bij het afwegen van zowel verwijzing voor genetische diagnostiek alsmede bij het plaatsen van een genetisch syndroom in de psychiatrische behandelcontext. Deze nieuwe technieken zullen in de toekomst gebruikt worden als standaard genetisch onderzoek bij patiënten met neurobiologische ontwikkelingsstoornissen.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 61(2019)11, 779-785

TREFWOORDEN gedragstypen, genetica, verstandelijke beperking



Genetische syndromen zijn van oudsher bekend in de psychiatrie vanwege hun gedragstypen. Een gedragstypen wordt gedefinieerd (Nyhan 1972) als 'een karakteristiek patroon van motorische, cognitieve, sociale, taal- en gedragstypen, dat consistent is geassocieerd met een biologische aandoening'. Recent zijn er snelle ontwikkelingen geweest in de genetica en is de opbrengst van genetisch onderzoek enorm gestegen. Veelvoorkomende syndromen zoals het fragiele-X-syndroom en

22q11-deletiesyndroom zijn enigszins bekend in de psychiatrie. Nieuwe syndromen, die door de recente ontwikkelingen in genetische technieken worden opgespoord, zijn vaak onbekend. Deze syndromen op zichzelf zijn vaak uiterst zeldzaam, maar vormen samen een grote groep, die zich ook voordoen in de psychiatrie.

In de psychiatrische praktijk kan een genetische diagnose meerwaarde hebben voor inzicht in 1. geassocieerde psychiatrische aandoeningen, 2. (somatische) comorbiditeit

die kan interfereren met bijvoorbeeld behandeling, 3. beloop, 4. gerichte behandel- of begeleidingsadviezen en 5. het herhalingsrisico.

In dit artikel geven we een overzicht van ontwikkelingen in de genetica met hun toepassingen, en een overzicht van genetische syndromen met een kenmerkend psychiatrisch beeld. Verder beschrijven we wanneer verwijzing zinvol kan zijn.

Recente ontwikkelingen in de genetica

Het klassieke chromosomenonderzoek gebeurt sinds de jaren 50 van de vorige eeuw met microscopisch onderzoek. Eind vorige eeuw kon men met fluorescentietechnieken (FISH), bepaalde kleine chromosomale deleties (microdeleties) en/of duplicaties opsporen. Bij een deletie ontbreekt er een stukje van het DNA. Bij een duplicatie is er een stukje verdubbeld.

In 2005 werd chromosomaal microarrayonderzoek geïntroduceerd. Met deze techniek kan men kleine deleties en/of duplicaties, *copy number variants* genoemd, in het gehele genoom opsporen. Met deze techniek detecteert men pathogene afwijkingen bij 15% van de kinderen met ontwikkelingsproblemen.

Wanneer er met deze technieken geen oorzaak vastgesteld kan worden, dan is *next generation sequencing* (NGS) aangegeven (Vickers & Gibson 2019). Dit is een verzamelnaam voor de nieuwste technieken, waarmee men in staat is alle 'kleine lettertjes' van het genoom na te kijken.

Tot deze technieken behoort *whole exome sequencing* (WES). Dit is thans een veelgebruikte techniek waarmee men mutaties detecteert die nieuw ontstaan zijn ('de novo') in het exoom (het coderende deel van het DNA). Dit beslaat in totaal 1 à 2% van het totale genoom. Deze techniek levert voor neurobiologische ontwikkelingsstoornissen, waaronder een verstandelijke beperking en autismespectrumstoornissen, in 50% van de gevallen een diagnose (genetische oorzaak) die niet met de conventionele technieken kon worden opgespoord (Bass & Skuse 2018).

Alle technieken tezamen maken het mogelijk om bij ongeveer 60% van de mensen met een verstandelijke beperking een genetische oorzaak te vinden (Willemsen & Kleefstra 2014; Deciphering Developmental Disorders Study, 2017) (FIGUUR 1).

Behalve van WES wordt er thans in wetenschappelijk onderzoek ook gebruikgemaakt van *whole genome sequencing* (WGS); een techniek waarmee men het hele genoom kan analyseren (naast het exoom ook de intronen; het niet-coderende deel). Hierbij is er een hogere kans op het vinden van een genetische afwijking, maar de interpretatie hiervan binnen de klinische context is moeilijker. Daarnaast zijn de kosten thans hoog (Bass & Skuse 2018).

AUTEURS

KARLIJN VERMEULEN, kinder- en jeugdpsychiater, Karakter; klinisch onderzoeker, Radboudumc, Nijmegen.

ANNICK VOGELS, kinder- en jeugdpsychiater, UZ Leuven.

CORRESPONDENTIEADRES

Karlijn Vermeulen, Reinier Postlaan 12 6525 GC Nijmegen.
E-mail: k.vermeulen@karakter.com

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 19-9-2019.

Voorbeeld: twee genetische syndromen

Zowel zeldzame syndromen met een hoog risico op psychiatrische aandoeningen als relatief vaak voorkomende syndromen met een lager risico op psychiatrische stoornissen kunnen zich voordoen in poliklinische en acute psychiatrische settings. In **TABEL 1** geven we een overzicht van een aantal genetische syndromen die zich in de psychiatrie kunnen presenteren en specifieke aandachtspunten hebben.

KBG-SYNDROOM

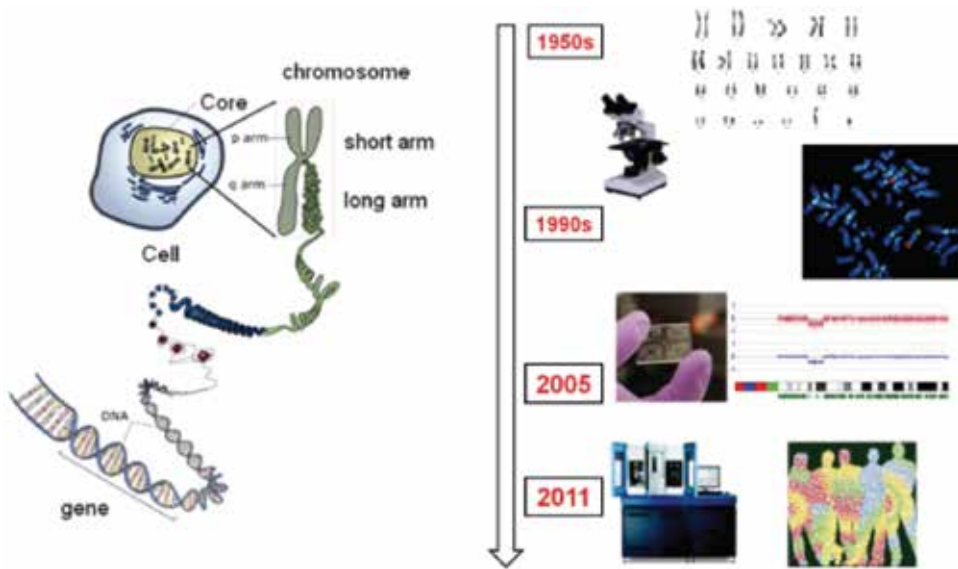
In het Verenigd Koninkrijk werd recent een grote studie met WES verricht bij ~4000 patiënten met een verstandelijke beperking, bij wie eerder onderzoek geen genetische diagnose toonde. Een *ANKRD11*-genmutatie, ook bekend als KBG-syndroom, werd daarbij het vaakst gevonden (Deciphering Developmental Disorders 2017). Het syndroom kenmerkt zich door een kleine gestalte, lichte verstandelijke beperking en opvallend gelaat met grote voortanden. Gehoorproblemen en epilepsie komen vaak voor. In het neuropsychologisch profiel bestaat er moeite met volgehouden aandacht, problemen met cognitieve flexibiliteit en ook taal-spraakproblemen. De diagnose ADHD wordt regelmatig gesteld (van Dongen e.a. 2019) en conventionele behandeling met stimulantia is daarbij effectief.

KLEEFSTRASYNDROOM

Zeldzamer is het kleefstrasyndroom (KS), waarvan er wereldwijd zo'n 1000 patiënten bekend zijn en de diagnose door de nieuwe technieken in toenemende mate gesteld wordt.

KS wordt veroorzaakt door een microdeletie of mutatie in het *EHMT1*-gen (chromosoom 9q34.3). Klinisch is er een trias van 1. een verstandelijke beperking, 2. hypotonie in de kindertijd en 3. faciale dysmorfie (Kleefstra e.a. 2006; Willemsen e.a. 2012). De verstandelijke beperking varieert

FIGUUR 1 Ontwikkelingen in de genetica: van microscopisch onderzoek (jaren 50), fluorescentietechnieken (jaren 90), microarrayonderzoek (vanaf 2005) tot next generation sequencing (vanaf 2011)



Willemsen & Kleefstra (2014)

van licht tot ernstig. Recent werden ook normaal begaafde patiënten beschreven (Bock e.a. 2016). De aandoening gaat gepaard met congenitale hartafwijkingen (~50%), en epilepsie (~30%) (Kleefstra e.a. 2009).

Autismespectrumstoornissen komen zeer frequent (~96%; Vermeulen e.a. 2017a) voor bij dit syndroom. Tijdens de (vroege) adolescentie is er een hoog risico op psychotische ontregeling, die gekenmerkt wordt door ernstige slaapproblemen gevolgd door snel en hevig functieverlies (Vermeulen e.a. 2017a; b). De behandeling verloopt moeizaam met paradoxale reacties op benzodiazepines en geen of een beperkt effect van de klassieke antipsychotica. Een behandeling met olanzapine, meestal in een hoog-normale dosering (15-20 mg/dag) geeft een snelle verbetering (Vermeulen e.a. 2017b). Bijkomende cardiale problematiek vraagt om afstemming met de cardioloog of extra ecg-controles in de instelfase.

De twee besproken syndromen laten zien dat een syndroomdiagnose enerzijds richting kan geven aan behandeling (ks) en anderzijds conform richtlijnen behandeld kan worden (KbG) met extra aandacht voor comorbiditeit.

Discussie

Recente ontwikkelingen in de genetica maken het mogelijk bij ongeveer 60% van de patiënten met een ontwikkelingsstoornis een oorzakelijke genetische diagnose stellen. Basiskennis van deze genetische ontwikkelingen helpt psychiaters in diagnostische afwegingen omtrent

genetische diagnostiek en de interpretatie van de bevindingen uit het genetisch onderzoek.

Enkele alarmsignalen die aanzetten om iemand snel en correct door te verwijzen voor genetisch onderzoek worden gegeven in **TABEL 2**. Belangrijke bevindingen om een genetisch onderzoek te overwegen zijn: een verstandelijke beperking, ontwikkelingsstoornis anderszins, groeistoornis en/of aangeboren afwijkingen (Vickers & Gibson 2019). Press e.a. (2016) gaven in een recente studie in de kinderpsychiatrie een gedetailleerd overzicht van de klinische kenmerken die moeten leiden tot snelle doorverwijzing.

Een genetisch onderzoek omvat allereerst een chromosomaal microarrayonderzoek. *wes* wordt toegepast wanneer men met conventionele technieken geen oorzaak vindt. Met *wes* worden in een hoog tempo nieuwe mutaties en daarbij behorende somatische en/of psychiatrische fenotypes beschreven. De syndroombeschrijvingen illustreren het belang van genetisch onderzoek.

Samenwerking tussen psychiatrie en klinische genetica wordt steeds belangrijker. In Nederland zijn expertisecentra opgericht die een adviserende en consulterende rol kunnen hebben voor de regionale zorg. In België is er binnen de universitaire ziekenhuizen een nauwe samenwerking tussen (kinder)psychiatrie en genetica.

TABEL 1 Genetische syndromen die zich kunnen voordoen in de psychiatrie

| Naam syndroom | Genetische locatie (gen) | Incidentie | Ernst verstandelijke beperking | Geassocieerd gedrag/psychiatrische diagnoses |
|------------------------------|--|-----------------------------------|--|---|
| syndroom van Noonan | 3p25.2 (<i>RAF1</i> -gen) 12q24.13 (<i>PTPN11</i> -gen) 7q34 (<i>BRAF</i> -gen) | 1/1000-2500 | normaal IQ- LVB | – aandachtstekort-hyperactiviteitsstoornis (ADHD) – autismespectrumstoornis (ASS) |
| KBG-syndroom | 7 (<i>ANKRD11</i> -gen) | (geschatte prevalentie 1% van VB) | 70% zwakbegaafd- LVB | - ADHD |
| syndroom van Kleefstra | 9q34.3 (<i>EHMT1</i> -gen) | (~ 1000 gevallen wereldwijd) | meestal matig tot ernstig (maar ook normaal IQ bekend) | – ASS – (manische) psychose met regressieve kenmerken |
| tubereuze-sclerosesyndroom | 9q34 (<i>TSC1</i> -) of 16p13.3 (<i>TSC2</i> -gen) | 1/6000 | | – ASS – ADHD – zelfbeschadiging – oppositioneel-opstandige gedragsstoornis (ODD) – separatieangst |
| syndroom van Prader-Willi | 15q11.2-q13 (verschillende genen) | 1/15.000-29.000 | laag-normaal IQ tot lichte VB | – hyperfagie – zelfverwonding (skin-picking) – obsessieve-compulsieve stoornis (OSS) – stemmingsstoornissen – cycloïde psychose |
| neurofibromatose type 1 | 17q11.2 (<i>NF1</i> -gen) | 1/4000 | laag-normaal IQ tot LVB | – ADHD |
| syndroom van Williams-Beuren | 7q11.23 (verschillende genen) | 1/7500 | lichte tot matige verstandelijke beperking (LVB-MVB) | – angst – ADHD |
| 22q11.2-deletiesyndroom | 22q11.2 (verschillende genen) | 1/4000 | laag-normaal IQ tot LVB-MVB | – ADHD – ODD – angst – OCS – ASS – psychose – stemmingsstoornissen |
| fragiele-X-syndroom | Xq27.3 (<i>FMR 1</i> -gen) | 1/4000-6000 | M: vrijwel altijd VB V: laag-normaal IQ tot LVB | – ADHD – angst – ASS |

LVB = lichte verstandelijke beperking; MVB matige verstandelijke beperking.

* Indien een voorkeursbehandeling bekend is, anders dan het volgen van de algemene richtlijnen (kinder)psychiatrie, dan staat dit in deze kolom vermeld.

** In deze kolom geven de auteurs suggesties voor een hoofdreferentie per syndroom, die geraadpleegd kan worden, met informatie, die bruikbaar is voor psychiaters.

| Bijzonderheden in neuropsychologisch profiel | Geassocieerde somatische comorbiditeit | Voorkeursbehandeling* | Referentie (eerste auteur)** |
|---|---|---|------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> – taal-spraakproblemen – aandachtsproblemen – alexithymie – executieve functiestoornissen (m.n. in kindertijd) | <ul style="list-style-type: none"> – klein postuur – hartafwijkingen – stollingsproblemen visus- en gehoorproblemen | Extra cardiale controles (ecg-monitoring_ + bloeddruk + hartfrequentie) | Zorgstandaard Noonansyndroom |
| <ul style="list-style-type: none"> – aandachtsproblemen – cognitieve flexibiliteit | <ul style="list-style-type: none"> – hartafwijkingen – epilepsie – gehoorproblemen | | Van Dongen 2019 |
| <ul style="list-style-type: none"> – Trage informatieverwerking | <ul style="list-style-type: none"> – epilepsie – aangeboren hartafwijkingen – aangeboren nierafwijkingen | olanzapine bij psychose (hoog-normaal gedoseerd) | Vermeulen 2017b |
| <ul style="list-style-type: none"> – problemen met volgehouden aandacht – wak visuospatieel geheugen – executieve functiestoornissen | <ul style="list-style-type: none"> – epilepsie – goedaardige tumoren van huid/ brein/lever/hart en maag-darmstelsel | | Zaroff 2005 |
| <ul style="list-style-type: none"> – sterke visuospatieële vaardigheden | <ul style="list-style-type: none"> – obesitas – genitale hypoplasie – amenorrhoe bij vrouwen | N-acetylcysteïne voor skin-picking | Rice 2015 |
| <ul style="list-style-type: none"> – non-verbale leerproblemen – visuospatieële problemen – executieve functiestoornissen – taalproblemen | <ul style="list-style-type: none"> – macrocefalie – huidafwijkingen – tumoren | laag-normale dosering stimulantia | Hyman 2005 |
| <ul style="list-style-type: none"> – visuospatieële problemen – goed geheugen – verbaal sterk | <ul style="list-style-type: none"> – hypercalciëmie | | Morris 2010 |
| <ul style="list-style-type: none"> – taalproblemen – problemen met langetermijn-geheugen | <ul style="list-style-type: none"> – cardiovasculaire malformaties – hypocalciëmie – hypothyreoïdie – palatumafwijkingen – epilepsie | extra cardiale controle noodzakelijk | Schneider 2014 |
| <ul style="list-style-type: none"> – zwak kortetermijngeheugen – dyscalculie – zwakke visuo-motore coördinatie – taalproblemen – zwakke sequentiële vaardigheden | <ul style="list-style-type: none"> – macro-orchidisme – strabismus | | Hagerman 2009 |

TABEL 2 Belangrijke alarmsignalen voor verwijzing

Het bestaan van een (L)VB ($IQ < 70$)

- zonder eerder genetisch onderzoek
- of met genetisch onderzoek van < 2012 .

Zwakbegaafdheid/ (laag)normale intelligentie in combinatie met neurobiologische ontwikkelingsstoornis én:

- een atypisch uiterlijk (lengte of gewicht ± 2 SD, faciale dysmorphieën)
- en/of aangeboren afwijkingen (cardiaal, maar bijvoorbeeld ook een extra vinger/teen)

LITERATUUR

- Bass N, Skuse D. Genetic testing in children and adolescents with intellectual disability. *Curr Opin Psychiatry* 2018; 31: 490-5.
- Bock I, Nemeth K, Pentelényi K, Balicza P, Balazs A, Molnar MJ, e.a. Targeted next generation sequencing of a panel of autism-related genes identifies an EHMT1 mutation in a Kleefstra syndrome patient with autism and normal intellectual performance. *Gene* 2016; 595: 131-41.
- van Dongen LCM, Wingbermuehle E, van der Veld WM, Vermeulen K, Bos-Roubos AG, Ockeloen CW, e.a. Exploring the behavioral and cognitive phenotype of KBG syndrome. *Genes Brain Behav* 2019; 18: e12553.
- Deciphering Developmental Disorders Study. Prevalence and architecture of de novo mutations in developmental disorders. *Nature* 2017; 542: 433-8.
- Hagerman RJ, Berry-Kravis E, Kaufmann WE, Ono MY, Tartaglia N, Lachiewicz A, e.a. Advances in treatment of fragile X syndrome. *Pediatrics* 2009; 123: 378-90.
- Hyman SL, Shores A, North KN. The nature and frequency of cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology* 2005; 65: 1037-44.
- Kleefstra T, Brunner HG, Amiel J, Oudakker AR, Nillesen WM, Magee A, e.a. Loss-of-function mutations in euchromatin histone methyl transferase 1 (EHMT1) cause the 9q34 subtelomeric deletion syndrome. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 370-7.
- Kleefstra T, van Zelst-Stams WA, Nillesen WM, Cormier-Daire V, Houge G, Foulds N, e.a. Further clinical and molecular delineation of the 9q subtelomeric deletion syndrome supports a major contribution of EHMT1 haploinsufficiency to the core phenotype. *J Med Genet* 2009; 46: 598-606.
- Morris CA. The behavioral phenotype of Williams syndrome: A recognizable pattern of neurodevelopment. *Am J Med Genet C Sem Med Genet* 2010; 154C: 427-31.
- Nyhan WL. Behavioral phenotypes in organic genetic disease. Presidential address to the Society for Pediatric Research, May 1, 1971. *Pediatr Res* 1972; 6: 1-9.
- Press KR, Wiczorek L, Hoover-Fong J, Bodurtha J, Taylor L. Overview: referrals for genetic evaluation from child psychiatrists. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2016; 10: 7.
- Rice LJ, Einfels SL. Cognitive and behavioral aspects of Prader-Willi syndrome. *Curr Opin Psychiatry* 2015; 28: 102-6.
- Schneider M, Debbané M, Bassett AS, Chow EW, Fung WL, van den Bree M, e.a. Psychiatric disorders from childhood to adulthood in 22q11 deletion syndrome: Results from the International Consortium. *Am J Psychiatry* 2014; 171: 627-39.
- Vermeulen K, de BA, Janzing JGE, Koolen DA, Ockeloen CW, Willemsen MH, e.a. Adaptive and maladaptive functioning in Kleefstra syndrome compared to other rare genetic disorders with intellectual disabilities. *Am J Med Genet A* 2017a; 173: 1821-30.
- Vermeulen K, Staal WG, Janzing JG, van BH, Egger JIM, Kleefstra T. Sleep disturbance as a precursor of severe regression in Kleefstra syndrome suggests a need for firm and rapid pharmacological treatment. *Clin Neuropharmacol* 2017b; 40: 185-8.
- Vickers RR, Gibson JS. A review of the genomic analysis of children presenting with developmental delay/intellectual disability and associated dysmorphic features. *Cureus* 2019; 11(1): e3873.
- Willemsen MH, Kleefstra T. Making headway with genetic diagnostics of intellectual disabilities. *Clin Genet* 2014; 85: 101-10.
- Willemsen MH, Vulto-van Silfhout AT, Nillesen WM, Wissink-Lindhout WM, van Bokhoven H, Philip N, e.a. Update on Kleefstra syndrome. *Mol Syndromol* 2012; 2: 202-12.
- Zaroff CM, Isaacs K. Neurocutaneous syndromes: behavioral features. *Epilepsy Behav* 2005; 7: 133-42.

SUMMARY

Behavioral phenotypes and recent developments in genetic technologies

K. VERMEULEN, A. VOGELS

- BACKGROUND** Recent developments in genetic technologies make it possible to find a causative genetic defect in about 60% of patients diagnosed with neurodevelopmental disorders. A genetic etiology may provide insight into associated psychopathology, somatic comorbidity, course and direction for treatment.
- AIM** To provide an overview of recent developments in genetic technologies, of genetic syndromes and their associated psychopathology. This is illustrated by describing two recently described syndromes.
- METHOD** Clinical expertise combined with a search in Pubmed with the key words 'behavioural phenotype', 'intellectual disability', 'next generation sequencing', 'exome' and 'genome'.
- RESULTS** We provide an overview of developments in genetic technologies. A schematic overview of syndromes, which may present in clinical practice, is offered and completed with implications for treatment. Findings in recently reported syndromes are illustrated.
- CONCLUSION** There is an increase in genetic diagnosis in patients with neurodevelopmental disorders. Knowledge about recent developments in genetics is helping psychiatrists to deal with considerations about referral for genetic diagnostics and putting a genetic syndrome in the context of psychiatric treatment.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 61(2019)11, 779-785

KEY WORDS behavioral phenotypes, genetics, intellectual disabilities