

# Velocardiofacial Sendroma Eşlik Eden Şizofreni Olgusu

## A Case of Schizophrenia Accompanying Velocardiofacial Syndrome

Cem ŞENGÜL, Muharrem EFE, Emre TEPELİ\*, Ozan ÇETİN\*, Füsün DÜZCAN\*, Hasan HERKEN

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri ve \*Genetik Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

### ÖZET

Velokardiyofasiyal sendrom (VKFS) 22. kromozomun q11 bandında gözlenen mikrolelesyonların eşlik ettiği, insanlarda görülen en yaygın mikrolelesyon sendromudur. VKFS hastalarının davranışsal, psikiyatrik, nöropsikolojik ve lisan bozukluklarının gözlemlendiği karakteristik bir davranışsal fenotipleri vardır. Çalışmalarda, VKFS hastalarında şizofreni, duygudurum bozuklukları ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu sıklığının artmış olduğuna dikkat çekilmektedir. Bu yazıda, VKFS'un eşlik ettiği bir şizofreni tablosunun sunulması amaçlanmıştır. (Nöropsikiyatri Arşivi 2009; 46: 27-9)

**Anahtar kelimeler:** Velokardiyofasiyal, şizofreni, genetik

### ABSTRACT

Velocardiofacial syndrome (VCFS), the most frequent microdeletion syndrome identified in humans, is associated with chromosomal microdeletions in the q11 band of chromosome 22. Individuals with VCFS are reported to have a characteristic behavioral phenotype with high rates of behavioral, psychiatric, neuropsychological and linguistic disorders. It was noted that patients with VCFS have a higher prevalence of schizophrenia, mood disorders and attention deficit hyperactivity disorder. This article aimed to present a case of VCFS with schizophrenia. (Archives of Neuropsychiatry 2009; 46: 27-9)

**Key words:** Velocardiofacial, schizophrenia, genetics

### Giriş

Velo-kardiyo-fasiyal sendrom (VKFS), 22q11.2 kromozomal bölgesinin delesyonu sonucu ortaya çıkan, kardiyak defekt, damak anomalileri, öğrenme güçlükleri ve psikiyatrik belirtilerle seyreden bir tablodur (1,2). VKFS yaklaşık her 1/5000 doğumda görülen yaygın bir genetik rahatsızlıktır (3). VKFS başlığı altında farklı sistemleri tutabilen birçok anomali bulunmakla birlikte, en önemli bulguları yarık damak, kardiyak defektler, karakteristik yüz görünümü, hafif öğrenme sorunları, psikiyatrik problemler, göz bulguları, işitme problemleri, immünolojik sorunlar, kas ve iskelet sistemi anomalileri ile konuşma ve beslenme sorunlarıdır (4,5,6). Ancak bu anomalilerin hepsi tüm olgularda bulunmayabilir. VKFS'de %90'nın üzerindeki hastada sitogenetik ve floresan in situ hibridizasyon (FISH) teknikleriyle 22. kromozomun uzun kolunda delesyon (22q11) saptanmıştır. Vakaların %90'ında bozukluk yeni mutasyonlar nedeniyle olmakla beraber, ailelerin %10'unda otozomal dominant bir geçişin varlığı tespit edilmiştir (7,8).

VKFS hastalarında, kişiler arası ilişkilerde problemler, donuk afekt, aşırı dürtüsel davranışlar gibi mizaç özellikleri bildirilmiştir (9). Psikiyatrik hastalıklar arasından en çok dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ve şizofreni ile ilişkisi üzerin-

de durulmuş, otizm, anksiyete bozuklukları ve duygudurum bozuklukları ile ilişkisinden de bahsedilmiştir (6,10,11). Yapılan çalışmalarda şizofreni ile 22q11 delesyonu arasında bir ilişki olduğu ve bu ilişkinin şizofreni hastalarında yapılan bağlantı analizi çalışmalarında elde edilen en önemli bulgu olduğu belirtilmiştir (12,13). Çalışmalarda 22q11 delesyonunun toplumda %0.016 görülmesine karşın, erişkin şizofreni hastalarında %2'ye varan, erken başlangıçlı şizofreni hastalarında ise %6'ya varan oranlarda görüldüğü bildirilmiştir (14). Bununla birlikte, ister erken başlangıçlı olsun ister olmasın şizofreni ile VKFS arasında bir ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (15,16). Şizofreni ile VKFS arasındaki ilişkiyi gösteren çok sayıda yayın olmasına rağmen, ülkemizde bu ilişkiyi gösteren herhangi bir yayına rastlanmamıştır. Bu sebeple, bu yazıda şizofreninin eşlik ettiği bir VKFS olgusunun sunulması amaçlanmıştır.

### Olgu Sunumu

E.A. 19 yaşında bir kadın hastadır. Sesler işitme, insanlar görme, geceleri bağırma ve korku şikâyetleriyle servisimize başvurmuştur. Öyküsünden şikâyetlerinin yaklaşık 6 yıl önce hal ve hareketlerinde değişiklikler, okula ev kıyafetiyle, çantasız bir

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Cem Şengül, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

E-posta: acemsen@gmail.com **Geliş tarihi/Received:** 21.07.2008 **Kabul tarihi/Accepted:** 04.01.2009

© Nöropsikiyatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayıncılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır. / © Archives of Neuropsychiatry, Published by Galenos Publishing. All rights reserved.

şekilde gitme, aynı günlerde gece bağırarak uykudan uyanmalar ve korku şeklinde başladığı öğrenilmiştir. Bu dönemde evde perdeleri kapalı tuttuğunu, telefonları açtırmadığını, kapı ve pencereleri kapattırdığını ifade etmiştir. O dönemde şikâyetlerinin sürmesi üzerine gittiği doktor tarafından olanzapin 10 mg/gün başlanmış ve sıkıntılarında bir miktar düzelme olmuştur. Bu düzelmeden sonra zaman zaman şikâyetlerinde artış gözlenen hasta, çeşitli dönemlerde risperidon ve ketiyapın kullanmıştır. Servise başvurusundan 2 ay önce irritabilite ve sinirliliğinde artış olması üzerine ilaçları kesilip sülpirid 200 mg/gün ve sodyum valproat 500 mg/gün başlanmıştır. Sinirlilik, bağırma, ağlama, korku ve irritabilitesinin daha çok artması üzerine 1 ay önce, 16 gün Denizli Devlet Hastanesi Psikiyatri servisinde yatılarak tedavi görmüştür. Hastanede aripiprazol 30 mg/gün, olanzapin 20 mg/gün, sodyum valproat 1000 mg/gün başlanmıştır. Kısmi remisyona taburcu edilen hastanın belirtilerinde daha fazla düzelme olmaması üzerine kliniğimize yatırılmıştır.

Özgeçmişinde 5 yaşında ventriküler septal defekt (VSD) ameliyatı olma, ayrıca sık burun kanaması ve pnömoni geçirme öyküsü mevcuttur. Hastanın dil gelişiminin zamanında olduğu ancak konuşmasının tam olarak anlaşılmadığı, ayrıca okul başarısının düşük olduğu öğrenilmiştir. Soy geçmişi ise belirgin bir özellik saptanmamıştır.

Yapılan ruhsal muayenesinde, hastanın kısmen uyumlu, duygudurumunun irritabl, duygulanımın anksiyeteli olduğu gözlenmiştir. İşitsel ve görsel varsanların yanı sıra düşünce içeriğinde referans ve perseküsyon sanrıları saptanmıştır. Ayrıca soyutlama, gerçeği değerlendirme ve yargılamasının bozuk olduğu tespit edilmiştir.

Yapılan fiziksel muayenesinde, boy kısalığı (145 cm), uzun yüz, retrognati, kulaklar küçük, burun kökü belirgin, burun kanatları dar yerleşimli olan bulböz tip burun yapısı, küçük ağız, molar hipoplazi, üst dudak kavis belirgin, ense saç çizgisi düşük, el ve ayak parmaklarında kısalık mevcut olduğu saptanmıştır. Hastaya uygulanan WAIS-R (Wechsler Yetişkinler Zekâ Ölçeği-Gözden Geçirilmiş Formu) testi sonucunda toplam IQ 58 (hafif derecede mental retardasyon ile uyumlu) olarak değerlendirilmiştir. Hastanın yapılan GTG-bantlamasında 46,XX normal karyotip saptanmasına karşın, 22q11 bölgesine yönelik özgül proba yapılan FISH (Kreatech, MD DGCR 'N25' 22q11/2qter) analizinde 22q11 bölgesinde delesyon gözlenmiş ve VKFS ile uyumlu olduğu tespit edilmiştir. Hastanın hemogram, glukoz, sodyum, potasyum, klor, üre, kreatinin, AST, ALT, TSH, FT3, FT4, folat, vitamin B12 tetkiklerinde bir patoloji saptanmamıştır. Tiroit USG tetkikinde sol-sağ servikal bölgede birkaç adet lenf nodu gözlenmiş ancak yapılan endokrinolojik değerlendirilmede önemli bir patoloji olmadığı belirtilerek takip önerilmiştir. Ekokardiyografisi, Renal USG'si, Kranial BT'si ve EEG'si normal olarak bulunmuştur. Hiponazal konuşması olmasından dolayı Kulak Burun Boğaz konsültasyonu istenmiş, yarık damak dudak olmadığı belirtilmiştir. Olanzapin 10 mg/gün, aripiprazol 30mg/gün başlanmış, hastanın ajitasyonlarının devam etmesi üzerine olanzapin 20 mg'a çıkarılmıştır. Hastanın işitsel ve görsel varsanlarının, perseküsyon sanrısının devam etmesi üzerine aripiprazol kesilmiş, risperidon 4 mg/gün, olanzapin 10 mg ile devam edilmiştir. Tedaviden fayda gören ve işitsel ve görsel varsanları kaybolan hasta, risperidonu 2 mg'a düşülerek taburcu edilmiştir. Halen kontrollere düzenli olarak gelen hastanın son 6 aylık izleminde aktif psikopatoloji tespit edilememiştir.

## Tartışma

Hastada boy kısalığı, uzun yüz, retrognati, küçük kulaklar, bulböz tip burun yapısı, küçük ağız, molar hipoplazi, üst dudak kavisinde belirginleşme, el ve ayak parmaklarında kısalık gibi belirtiler ve konjenital kalp defekti öyküsü ile VKFS düşünülmüş olup, bu öntanı yapılan moleküler sitogenetik inceleme (FISH) ile doğrulanmıştır. VKFS'un eşlik ettiği psikiyatrik hastalıklar üzerinde doksanlı yılların başından beri durulmakta; özellikle DEHB ve şizofreni için artmış bir yakınlıktan bahsedilmektedir (6,17). Murphy ve arkadaşları 50 VKFS hastasını inceledikleri bir çalışmada hastaların 18'inde (%36) ciddi bir psikiyatrik hastalık, 12'sinde (%24) ise şizofreni tespit etmişlerdir (18). Sporn ve arkadaşları ise, 75 erken başlangıçlı şizofreni hastasının 4'ünde (%5.3) 22q11 delesyonu tespit etmişlerdir (19). Bu bulgular başka çalışmalarla tekrarlanmış, bulunan yüzdelere farklı olmakla birlikte şizofreniye artmış bir yakınlıktan söz edilmiştir (6). Bununla birlikte, böyle bir ilişkinin bulunmadığını bildiren çalışmalarda bulunmaktadır (15). Ivanov ve arkadaşları 192 erken başlangıçlı ve 329 geç başlangıçlı şizofreni hastasını değerlendirdikleri araştırmalarında sadece bir hastada 22q11 delesyonu tespit etmişler ve şizofreni hastalarında VKFS oranında bir artış olmadığını bildirmişlerdir (16). Görüldüğü üzere, çelişkili sonuçlar olmakla birlikte, VKFS ile şizofreni arasındaki ilişkiyi irdeleyen çok sayıda yayın bulunmaktadır. Ülkemizden bizim bildiğimiz kadarıyla VKFS ile şizofreni arasında ilişkiyi bildiren bir yayın bulunmamaktadır. Bu durum olasılıkla genetik analizlerin ülke genelinde yeterince yapılamamasından ve araştırmacıların konuya karşı ilgi eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Bu hastalar olasılıkla mental retardasyonun eşlik ettiği psikotik bozukluk tablosu olarak ele alınmaktadır. Ayrıca psikiyatri uzmanlarının genetik bir bozukluktan kaynaklanan tipik belirtileri olan kesin tanı için genetik analizin yapılması zorunluluğu olan bir tanıyı koyabilmeleri çok kolay değildir. Bu vakada görüldüğü üzere, hasta 5 yaşındayken kalp ameliyatı geçirmiş olmasına ve VKFS'un birçok karakteristik özelliğini taşımasına karşın kliniğimize yatışına kadar çok sayıda farklı branştan uzman hekimce değerlendirilmesine rağmen VKFS tanısı olabileceği düşünülmemiş ve tanısı konulamamıştır.

22q11 delesyonunun birçok çalışmada şizofreni ile ilişkisinin gösterilmesi şizofreni hastalığının genetik yapısını anlamak için umut kaynağı olmuştur (19). Her ne kadar son zamanlarda VKFS ile şizofreni arasında bir ilişki olmadığını bildiren çalışmalar olsa da, halen şizofreni için bilinen en yaygın genetik risk olma özelliğini taşımaya devam etmektedir (20). Yaygınlığı değişik oranlarda bildirilmekle birlikte şizofreni hastaları arasında nadir olmayan bir sıklıkta görülen bu bozukluğun tanınabilmesi için konunun üzerinde durulmasının önemi ortadadır. Klinik uygulamalar sırasında karşılaşılan, psikotik tabloya mental retardasyonun ve farklı yüz yapısının eşlik ettiği durumlarda VKFS olasılığı düşünülmelidir. Böylece, hastalar ilgili bölümlere yönlendirilerek olası görsel, işitsel, kardiyak ve diğer problemlerin tespiti ve tedavisi için yardım almalarına yardımcı olunabilir. Ayrıca, bu hastalarda gözlenen çoklu ilaç kullanımına sebep olan hastalığın atipik seyri için uygun takip ve tedavi programları geliştirilebilir.

## Kaynaklar

1. Edelman 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.
2. Gothelf D. Velocardiofacial syndrome. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2007; 16: 677-93.
3. Botto LD, May K, Fernhoff, PM et al. A population-based study of the 22q11.2 deletion: Phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics*, 2003; 12:101-7.
4. Murphy KC, Jones RG, Griffiths E et al. Chromosome 22q11 deletions: an under-recognized cause of idiopathic learning disability. *Br J Psychiatry* 1998; 172:180-3.
5. Vogels A, Verhoeven WM, Tuinier S et al. The psychopathological phenotype of velo-cardio-facial syndrome. *Ann Genet* 2002; 45: 89-95.
6. Murphy KC. Annotation: velo-cardio-facial syndrome. *J Child Psychol Psychiatry* 2005; 46: 563-71.
7. Kelly D, Goldberg R, Wilson D et al. Confirmation that the velo-cardio-facial syndrome is associated with haplo-insufficiency of genes at chromosome 22q11. *Am J Med Genet* 1993; 45: 308-12.
8. Tobias E, Morrison N, Whiteford ML et al. Towards earlier diagnosis of 22q11 deletions. *Arch Dis Child* 1999; 81: 513-4.
9. Swillen A, Devriendt K, Legius E et al. The behavioral phenotype in velocardiofacial syndrome (VCFS): From infancy to adolescence. *Genetic Counseling*, 1999; 10: 79-88.
10. Feinstein C, Eliez S, Blasey C et al. Psychiatric disorders and behavioral problems in children with velocardiofacial syndrome: Usefulness as phenotypic indicators of schizophrenia risk. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 312-8.
11. Antshel K, Fremont W, Roizen N et al. ADHD and simple phobias are prevalent psychiatric conditions in youth with velocardiofacial syndrome (VCFS). *J Am Acad Child Adol Psychiatry* 2006; 45: 596-603.
12. Myles-Worsley M, Coon H, McDowell J et al. Linkage of a composite inhibitory phenotype to a chromosome 22q locus in eight Utah families. *Am J Med Genet* 1999; 88: 544-50.
13. Takahashi S, Cui YH, Kojima T et al. Family-based association study of markers on chromosome 22 in schizophrenia using African-American, European-American, and Chinese families. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003; 120: 11-7.
14. Usiskin SI, Nicolson R, Krasnewich DM et al. Velocardiofacial syndrome in childhood-onset schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38: 1536-43.
15. Brunet A, Armengol L, Pelaez T et al. Failure to detect the 22q11.2 duplication syndrome rearrangement among patients with schizophrenia. *Behav Brain Funct* 2008; 19: 4-10.
16. Ivanov D, Kirov G, Norton N et al. Chromosome 22q11 deletions, velocardio-facial syndrome and early-onset psychosis. *Molecular genetic study. Br J Psychiatry* 2003; 183: 409-13.
17. Antshel KM, Faraone SV, Fremont W et al. Comparing ADHD in velocardiofacial syndrome to idiopathic ADHD: a preliminary study. *J Atten Disord* 2007; 11:64-73.
18. Murphy KC, Jones LA, Owen MJ. High rates of schizophrenia in adults with velo-cardiofacial syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 940-5.
19. Sporn A, Addington A, Reiss AL et al. 22q11 deletion syndrome in childhood onset schizophrenia: An update. *Molecular Psychiatry* 2004; 9: 225-6.
20. Jurewicz I, Owen RJ, O'Donovan MC et al. Searching for susceptibility genes in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2001; 11:395-8.