

Badania nad występowaniem delecji 22q11.2 u osób z chorobą psychiczną

A study on the occurrence of the deletion 22q11.2 in patients affected with a psychiatric disease

Barbara Pawłowska¹, Anna Tomankiewicz-Zawadzka¹, Alicja Ilnicka¹,
Joanna Bogdanowicz¹, Jacek Wciórka², Tomasz Szafranski³,
Piotr Woźniak², Joanna Meder⁴, Agnieszka Szaniawska-Bartnicka³,
Elżbieta Zdzienicka¹, Walentyna Szirkowiec¹, Jacek Zaremba¹

¹ Zakład Genetyki IPiN w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Zaremba

² I Klinika Psychiatryczna IPiN

Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Wciórka

³ III Klinika Psychiatryczna IPiN

Kierownik: prof. dr hab. n. med. M. Jarema

⁴ Klinika Rehabilitacji Psychiatrycznej IPiN
Kierownik: doc. dr hab. n. med. J. Meder

Summary

Aim. The aim of the study was an estimation of the rate of deletion 22q11.2 among psychiatric patients and an attempt at the assessment of the degree in which this rate is influenced by the coexistence of dysmorphic features and congenital defects.

Methods. Cytogenetic examination was performed in 255 patients with psychosis. Patients were divided into two groups. Group I was composed of 61 patients with psychosis and at least two phenotypic features characteristic of 22q11.2 deletion syndrome (22q11DS), group II was composed of 194 patients with psychosis without phenotypic features of 22q11DS. Banding and fluorescence in situ hybridization (FISH) techniques were applied.

Results. 22q11.2 deletion was found in 3/61 patients of group I (4.9%) and in 3/255 among all psychiatric patients (1.2%). This incidence was significantly higher than in the general population ($p < 0.001$). The frequency of the deletion was even higher among psychiatric patients revealing phenotypic features of 22q11DS: 3/61 (4.9%) ($p < 0.0001$). In all the cases with the deletion, the phenotype features were characteristic of 22q11DS.

Three other psychiatric patients had sex chromosomes' aberrations: 47, XYY, 47, XXY and 47, XXX. Moreover one case of balanced translocation t(2;10)(q10;q10) was detected.

Conclusions. 1) 22q11.2 deletion was found to be 40 times more common among psychiatric patients than in the general population; sex chromosome aberrations are also significantly more common than in the general population. 2) The presence of dysmorphic features and some congenital defects in psychiatric patients increases the rate of deletion 22q11.2 significantly.

Słowa klucze: schizofrenia, delecja 22q11.2, cechy fenotypowe

Key words: schizophrenia, 22q11.2 deletion syndrome, phenotypic features

Wstęp

Badania epidemiologiczne wskazują na to, że podłoże genetyczne odgrywa dużą rolę w etiologii schizofrenii [1, 2], jednakże badania rodzinne i badania bliźniąt [3] nie pozwoliły na wytypowanie genu bądź genów odpowiedzialnych za występowanie schizofrenii. Na podstawie analizy sprzężeń i skanowania genomu [4] wyodrębniono regiony chromosomów, które, jak się wydaje, wykazują sprzężenie ze schizofrenią. Za takie regiony uznaje się obecnie: 1q21-q22, 5q21-q31, 6p24-q22, 6q16-q25, 8p21-p22, 10p15-p11, 13q14.1-q32, 15q14, 22q11-q22 [4]. Wśród osób ze schizofrenią częściej niż w populacji ogólnej występują aberracje chromosomowe, w tym również aberracje chromosomów płci [5].

Od kilku lat wiele uwagi poświęca się analizie regionu 22q11.2, którego delecję stwierdza się w zespołach delecji 22q11.2 (22q11DS). Z delecją 22q11.2 związany jest charakterystyczny obraz kliniczny (fenotyp). Obserwuje się cechy dysmorficzne w obrębie twarzy, wady otolaryngologiczne, wady serca (głównie wady stożka tętniczego) oraz różny stopień hipoplazji lub nawet aplazji grasicy i przytarczyc. Opisuje się ponadto zaburzenia artykulacji i trudności w nauce; rozwój umysłowy jest zwykle na pograniczu normy, rzadziej występuje niepełnosprawność intelektualna lekkiego lub umiarkowanego stopnia [6, 7]. W badaniach neuroobrazujących obserwowano mały mózdzek, hiperintensywność w obrębie istoty białej, anomalie ciała modelowatego oraz malformacje rozwojowe przegrody przezroczystej. Stwierdzano całościowe zmniejszenie się objętości mózgu, a także pewną dysharmonię w rozwoju mózgowia wyrażającą się zaburzeniami proporcji pomiędzy istotą białą i szarą w obrębie różnych struktur mózgu [8].

W regionie delecji 22q11.2 zostało zlokalizowanych kilkanaście genów. Szczególnie duże nadzieje w wyjaśnieniu związku pomiędzy występowaniem delecji a schizofrenią wiązano z kodowaną w tym właśnie regionie transferazą o-metyl katecholaminy (COMT) – enzymem biorącym udział w degradacji dopaminy. Nie znaleziono jednak zależności pomiędzy różnymi formami allelicznymi tego enzymu a występowaniem schizofrenii [9, 10].

Celem pracy było określenie częstości występowania delecji 22q11.2 u osób z rozpoznaniem schizofrenii lub innej choroby psychicznej oraz próba wykazania, w jak dużym stopniu prawdopodobieństwo wykrycia delecji 22q11.2 wiąże się ze współistnieniem cech dysmorficznych lub wad rozwojowych.

Badane osoby i metody

Do współpracy zaproszono kliniki psychiatryczne w całym kraju, ale większość materiału pochodziła od pacjentów hospitalizowanych w Instytucie Psychiatrii i Neurologii. W celu właściwego doboru pacjentów do badań przygotowano kwestionariusz uwzględniający rozpoznanie choroby psychicznej oraz cechy fenotypowe zespołów 22q11DS.

Badanie cytogenetyczne wykonano łącznie u 255 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii lub choroby afektywnej dwubiegunowej, zaburzeń schizoafektywnych oraz zespołu natręctw (wg kryteriów ICD-10). Ze względu na małą liczebność trzech ostatnich psychoz rozpatrywano je łącznie, jako „inną chorobę psychiczną”. Wszyst-

kich pacjentów podzielono na dwie grupy. Do grupy I zakwalifikowano 61 pacjentów z rozpoznaną chorobą psychiczną i z co najmniej dwiema cechami fenotypowymi uznawanymi za charakterystyczne dla 22q11DS, natomiast do grupy II zakwalifikowano 194 pacjentów z psychozą i z brakiem cech fenotypowych lub najwyżej jedną taką cechą.

Badanie cytogenetyczne wykonywane było w preparatach chromosomów uzyskanych z hodowli limfocytów krwi obwodowej. Do barwienia chromosomów stosowano rutynowe metody prążkowe (we wszystkich przypadkach GTG; w części przypadków dodatkowo BCG i NOR). Hodowlę limfocytów prowadzono przez 72 godziny w 37°C w pożywce kompletnej (LymphoGrow) (metoda Moorheada i wsp. [11]). Prążki GTG otrzymywano po trawieniu trypsyną i barwieniu giemzą (Seabright [12]). W celu potwierdzenia lub wykluczenia delecji 22q11.2, we wszystkich przypadkach wykorzystano technikę fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH). Do hybrydyzacji użyto dwie sondy specyficzne dla regionu delecji 22q11.2: Tuple 1 lub N25 (Cytocell). W celu kontroli prawidłowości przebiegu hybrydyzacji użyto sondy położonej w okolicy telomerowej ramienia q chromosomu 22. Hybrydyzację przeprowadzono zgodnie z zaleceniami producenta (Cytocell).

U osób, u których wykryto delecję 22q11.2, wykonano badania uzupełniające: tomografię komputerową głowy, EEG, echokardiografię i badanie laryngologiczne.

Wyniki

W grupie I u 34 osób rozpoznano schizofrenię, a u 27 inne choroby psychiczne. Do grupy II zakwalifikowano 194 pacjentów: u 161 rozpoznano schizofrenię, a u 33 inną chorobę psychiczną. W grupie I najczęściej obserwowano cechy dysmorfii twarzy, wady otolaryngologiczne i cechy ujawniające się w czasie rozwoju osobniczego, jak niepełnosprawność intelektualna i trudności w nauce. Wśród osób, u których występowały cechy dysmorfii twarzy, najczęściej obserwowano wydłużoną twarz – 32 osoby, duży nos – 28 osób, małe usta – 21 osób. Wśród osób, u których stwierdzono nieprawidłowości otolaryngologiczne, u 24 występowała mowa nosowa. Trudności w nauce miało 15 osób. U niektórych pacjentów rozpoznawano po kilka nieprawidłowości fenotypowych. Tylko u dwóch osób stwierdzono wady serca. Rzadko podawano informacje o deficycie immunologicznym bądź niedorozwoju przytarczyc w okresie noworodkowym, rzadkie były też inne stwierdzane wady, np. wady mózgu czy wady nerek.

Schizofrenię o wczesnym początku (pierwszy epizod poniżej 15 roku życia) obserwowano u 12 osób z grupy I i u 7 z grupy II (tabela 1).

W tabeli 1 przedstawiono wyniki badań cytogenetycznych, które uzyskano w obu wymienionych grupach pacjentów. Wśród 61 pacjentów zaliczonych do grupy I stwierdzono trzy przypadki delecji 22q11.2 (4,9%), w tym u 2 z rozpoznaniem schizofrenii i u jednego z depresją (tabela 1, rys. 1).

Częstość delecji 22q11.2 u pacjentów ze schizofrenią i cechami fenotypowymi 22q11DS wynosiła więc 2 na 34 (5,9%). Częstość delecji 22q11.2 w populacji ogólnej ocenia się na 0,025% [13]. Częstość delecji 22q11.2 w grupie I jest zatem wysoce znamiennej wyższa niż w populacji ogólnej ($p < 0,0001$) (tabela 1). Częstość delecji w całej badanej grupie wynosiła 3 na 255 (1,2%). Jest więc również znamiennej wyższa

Tabela 1. Wyniki badań cytogenetycznych i częstość występowania aberracji chromosomowych u 255 pacjentów ze schizofrenią lub z innymi zaburzeniami psychicznymi z uwzględnieniem podziału na grupy i wiek zachorowania na chorobę psychiczną+

Rodzaj psychozy		Liczba przypadków	Wiek zachorowania ≤15 lat++	Rodzaj aberracji	Liczba aberracji (częstość występowania)
Grupa I	Schizofrenia	34	7	del. 22q11.2 t(2;10)(q10;q10)	2 (5,9%)**1
	Inna psychoza	27	5	del 22q11.2	1 (3,7%)**
	Razem	61	12 (19,7%)	del. 22q11.2 inne aberracje	3 (4,9%)** 1
Grupa II	Schizofrenia	161	4	del. 22q11.2 47, XYY 47, XXX[3]/46, XX [17] 47, XXY[16]/46, XY [14]	0 1 1 1
	Inna psychoza	33	3	del22q11.2	0
	Razem	194	7 (3,6%)	del. 22q11.2 inne ww. aberracje	0 3 (1,5%)*
Grupy I i II łącznie		255	19 (7,5%)	del. 22q11.2 inne aberracje	3 (1,2%)* 4 (1,6%)*
Populacja ogólna (Wilson i wsp. [13])					(0,025%)

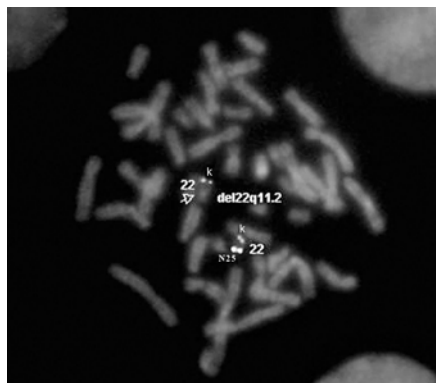
+ we wszystkich przypadkach wykonano badania metodą FISH z sondą swoistą dla regionu 22q11.2

++ u pacjentów w tym przedziale wieku nie stwierdzono zespołu del. 22q11.2 ani żadnej innej aberracji chromosomowej

* $p < 0,001$ w stosunku do populacji ogólnej

** $p < 0,0001$ w stosunku do populacji ogólnej

inna psychoza – choroba afektywna dwubiegunowa, zaburzenia schizoafektywne, zespół natręctw



Rys. 1. Delecja 22q11.2. Badanie wykonane techniką FISH u pacjenta 1 z sondą specyficzną dla regionu 22q11.2 – N25. Strzałką zaznaczono miejsce delecji 22q11.2 (brak sygnału N25); k – sonda kontrolna dla chromosomu 22.

($p < 0,001$) (tabela 1). U każdego pacjenta z delecją 22q11.2 obserwowano po kilka cech fenotypowych charakterystycznych dla 22q11DS. Dokładniejszy opis poszczególnych przypadków podano poniżej. Charakterystyczny był u nich brak pozytywnej reakcji na leki psychotropowe. We wszystkich trzech przypadkach delecji 22q11.2 kariotypy rodziców były prawidłowe; w rodzinach nie występowały choroby psychiczne.

Wśród pozostałych 58 pacjentów z grupy I stwierdzono jeden przypadek zrównoważonej translokacji wymiennej $t(2;10)(q10;q10)$ (tabela 1); nie udało się ustalić, czy była to translokacja rodzinna czy de novo.

Wśród 194 pacjentów grupy II nie stwierdzono ani jednego przypadku delecji 22q11.2 (tabela 1), wykryto natomiast trzy przypadki aberracji chromosomów płci: jeden przypadek 47, XYY, jeden 47, XXX i jeden 47, XXY (zespół Klinefeltera) (tabela 1). W dwóch ostatnich przypadkach aberracji chromosomów płci kariotyp był mozaikowy.

Przypadek 1: Chłopiec, w chwili badania 16 lat. Przebieg ciąży i poród prawidłowy, 10 pkt. Apgar. W okresie noworodkowym obserwowano drżenie kończyn. Stwierdzono płasko-koślawe ustawienie stóp. Od dzieciństwa rozwój pacjenta był opóźniony: chodzić zaczął, gdy miał 1,5 roku, mówić – w wieku 3 lat. Stwierdzono zaburzenia mowy. Badanie psychologiczne w 14 roku życia wykazało rozwój umysłowy w granicach inteligencji przeciętnej. EKG, echo serca i EEG bez odchyień od normy. W CT mózgu wykazano niewielkiego stopnia poszerzenie przestrzeni płynowych nad płacami czołowymi oraz torbiel przegrody przezroczystej. W CT jamy brzusznej stwierdzono brak lewej nerki. Badanie laryngologiczne wykazało bardzo dużego stopnia skrzywienie przegrody nosowej. Pierwsze objawy schizofrenii zaobserwowano w wieku 16 lat.

Przypadek 2: Mężczyzna, w chwili badania 38 lat. Przebieg ciąży prawidłowy, poród o czasie, masa urodzeniowa 2790 g, dł. 54 cm, 9 pkt. Apgar. Urodzony ze stopami płasko-koślawymi. Zaczął późno mówić. W szkole średniej pojawiły się duże trudności w nauce.

W badaniu laryngologicznym stwierdzono gotyckie podniebienie, bez rozszczepu. Mowa pacjenta była nosowa. Badanie CT wykazało poszerzenie przestrzeni płynowych nad płacami czołowymi i półkulami mózdzku, nie wykazało poszerzenia i przemieszczenia układu komorowego. Stwierdzono torbiel przegrody przezroczystej.

W badaniu NMR mózgu stwierdzono poszerzenie przestrzeni płynowych nad płacami czołowymi, skroniowymi i mózdzkiem, nieznaczne poszerzenie układu komorowego bez przemieszczenia, torbiel przegrody przezroczystej i jamę Vergae.

RTG klatki piersiowej w normie, CT śródpiersia w normie, USG jamy brzusznej prawidłowe. EKG w normie, echo serca bez odchyień od normy. Pierwsze objawy schizofrenii zaobserwowano w 17 roku życia.

Przypadek 3: Mężczyzna, w chwili badania 26 lat. Przebieg ciąży i porodu prawidłowy; otrzymał 10 pkt. Apgar. W okresie noworodkowym obserwowano trudności ze ssaniem. W dzieciństwie stwierdzono opóźniony rozwój psychoruchowy oraz zaburzenia mowy. Od początku szkoły podstawowej miał trudności w nauce. Badanie laryngologiczne wykazało gotyckie podniebienie. EEG bez zmian. W CT stwierdzono niespecyficzne ognisko zlokalizowane w płacie czołowym lewej półkuli

mózgu. Objawy choroby psychicznej – depresji – wystąpiły po raz pierwszy w 20 roku życia. Obserwowano dysplazję szkliwa zębów i nieprawidłowy zgryz. Doppler – zmiany naczyniowe.

Dyskusja

Ustalenie częstości występowania delecji 22q11.2 wśród osób z chorobami psychicznymi jest trudne. Wilson i wsp. [13] podają, że częstość tej aberracji chromosomowej w populacji ogólnej wynosi 1 na 4000 (0,025%), natomiast Botto i wsp. [14] stwierdzali ją rzadziej – 1 na 5950 urodzeń (0,017%). Częstość delecji 22q11.2 może się więc wahać w granicach 1 na 4000 do 1 na 6000. U osób ze schizofrenią aberracja ta występuje znacznie częściej. Dane szacunkowe uzyskiwane przez poszczególnych badaczy są jednak dość różne. W badaniach cytogenetycznych osób ze schizofrenią, za pomocą techniki FISH, Chow i wsp. [15] stwierdzili delecję 22q11.2 w 2% przypadków; Karayiorgou i wsp. [16] podają 1,4% , a Arinami i wsp. [17] 0,33%.

Wyniki niniejszej pracy zbliżone są do otrzymanych przez Karayiogou i wsp. [16], delecję stwierdzono bowiem u 2 na 195 (1%) badanych osób ze schizofrenią. Częstość delecji 22q11.2 jest więc istotnie wyższa ($p < 0,001$) (40-krotnie). W grupie I delecja wystąpiła u 3 na 61 (4,9%) pacjentów, natomiast wśród osób ze schizofrenią i cechami fenotypowymi 22q11DS występowała jeszcze częściej – u 2 na 34 (5,9%). Znamienność różnicy jest jeszcze wyższa ($p < 0,0001$). Wśród 195 naszych pacjentów ze schizofrenią delecję zaobserwowano u 2 osób (ok. 1%). Częstość schizofrenii w populacji ogólnej ocenia się również na 1%. Stąd można szacować, że delecja 22q11.2 będąca powodem schizofrenii występuje w populacji ogólnej z częstością 1 na 10 000 (0,01%).

Większość danych wskazuje, że delecja 22q11.2 związana jest z chorobami psychicznymi o wczesnym początku, jednak w badaniach Ivanowa i wsp. [18] nie stwierdzono jej u żadnej spośród 129 osób z początkiem choroby psychicznej poniżej 18 roku życia. Podobnie, w niniejszej pracy, nie stwierdzono delecji u 19 osób z wczesnym początkiem choroby psychicznej (≤ 15 roku życia).

Ze względu na, być może, różniące się nieco kryteria doboru pacjentów do badań, porównanie przedstawionych danych z wynikami innych autorów może być nie w pełni miarodajne. Daje jednak obraz aktualnego stanu wiedzy na temat epidemiologii zespołu 22q11 DS i uzasadnia konieczność prowadzenia dalszych badań tego typu. Wiadomo, że jeśli u badanych pacjentów oprócz schizofrenii stwierdzano nieprawidłowości fenotypowe występujące w zespole 22q11DS, delecję obserwowano częściej niż u osób tylko z chorobą psychiczną. W tak dobranej grupie również istnieją duże rozbieżności w uzyskanych wynikach; Gothelf i Lombroso [9] stwierdzili delecję aż w 20% przypadków, a Bassett i wsp. [19] nawet w 60%. W świetle uzyskanych przez nas rezultatów wydaje się, że są to odsetki grubo zawyżone – najpewniej obarczone błędem selekcji. W niniejszej pracy, podobnie jak to zrobili Bassett i wsp. [19], opracowano ankietę z podaniem cech klinicznych, których obecność zwiększa prawdopodobieństwo wykrycia delecji. Najczęstszą z nich są charakterystyczne cechy dysmorfii twarzy. W związku właśnie z cechami dysmorfii twarzy i wadami otolaryngologicznymi nasi pacjenci byli kierowani na badanie pod kątem delecji 22q11.2 i to w tej grupie wykryliśmy jej trzy przypadki.

Obserwowana wyższa niż w populacji ogólnej częstość delekcji 22q11.2 u osób z chorobami psychicznymi, szczególnie ze schizofrenią, dawała nadzieję na identyfikację odrębnego podtypu schizofrenii. Jednak dotychczas nie stwierdzono wyraźnych różnic w opisach klinicznych schizofrenii u osób z delecją i bez niej [20].

Należy również dodać, że wśród pacjentów z psychozami dość często obserwowano występowanie innych aberracji chromosomowych, przede wszystkim aberracji chromosomów płci [5]. Kumra i wsp.[21] stwierdzili zespół Klinefeltera aż u 10% pacjentów z psychozami, a Nicolson i wsp. [22] zespół Turnera u 2% badanych. W naszym materiale częstość aberracji chromosomów płci była też znacznie wyższa niż w populacji ogólnej, bo stwierdziliśmy ją u 3 na 255 pacjentów (1,2%) (tabela 1). W populacji ogólnej podobne aberracje chromosomów płci występują przynajmniej 10-krotnie rzadziej [22].

Wnioski

1. Delekcja 22q11.2 występuje znacznie częściej u osób z chorobą psychiczną niż w populacji ogólnej. W tej grupie osób stwierdza się również znacznie częstsze występowanie aberracji chromosomów płci. W naszym materiale odpowiednio około 40 i 10 razy częściej.
2. Obecność cech fenotypowych zespołu 22q11DS u pacjentów z chorobą psychiczną zwiększa w istotnym stopniu prawdopodobieństwo wystąpienia delekcji 22q11.2 – winno to być wskazaniem do diagnostyki cytogenetycznej z zastosowaniem techniki FISH.

Praca była finansowana przez KBN – Grant nr: 6 PO5A 028 21.

Autorzy dziękują za współpracę lekarzom, którzy kierowali pacjentów na badanie cytogenetyczne, a szczególnie: dr. Mirosławowi Ptakowi z Krośnic, dr. Ryszardowi Klimeckiemu z Łodzi, dr. Pawłowi Petrusowi z Ciborza oraz dr. Waldemarowi Mrowcowi z Branic.

Исследования над появлением делеции 22q11.2 у лиц с психическими расстройствами

Содержание

Задание. Заданием работы было определение частоты появления делеции 22q11.2 у пациентов с диагнозом психоза и проба показания степени правдоподобности присутствия делеции 22q11.2 в таких случаях. Кроме того существует ли связь этого явления с сосуществованием дисморфических черт или же пороков развития.

Методы. Цитогенетические исследования проведены у 255 пациентов с диагностированным психозом, которых разделено на 2 группы. К 1. группе причислен 61 больной с психозом и не менее чем с двумя фенотипическими чертами, характерными для синдрома делеции 22q11.2 (22q11DS). Во 2. группе было 194 пациентов с психозом без клинических черт синдрома 22q11DS. Для исключения или же подтверждения делеции 22q11.2 использована техника флуоресцирующей гибридизации in situ (FISH).

Результаты. Делеции 22q11.2 обнаружены у 3 среди 61 (4,9%) пациента I группы. Обнаруженная делеция у пациентов с психическими расстройствами – 3/255 (1,2%) т.о. знаменательно высшая, чем в общей популяции. У пациентов с психической болезнью и дисморфическими чертами частота появления делеции 22q11.2 была еще более высокой – 3/61 (4,9%). У всех пациентов с делецией 22q11.2 фенотипическая картина была характеричной.

Среди исследованных пациентов с психической болезнью отмечены также 3 случая aberrации хромосомов пола (синдром Клинефельтера, 47, XYU и 47, XXX) а также случай уравновешенной взаимной транслокации t(2; 10) (q10; q10).

Выводы. 1) Делеция 22q11.2 значительно чаще появляется у лиц с психической болезнью, нежели в общей популяции. Чаще также присутствуют aberrации половых хромосомов. 2) Присутствие фенотипических черт, характерных для синдрома 22q11DS у пациентов с психической болезнью увеличивает правдоподобность появления делеции 22q11.2 и является показанием для цитогенетической диагностики с применением FISH.

Studien an der Deletion 22q11.2 bei Personen mit psychischer Krankheit

Zusammenfassung

Das Ziel der Arbeit war die Bestimmung der Häufigkeit der Deletion 22q11.2 bei den Personen mit der Diagnose der Psychose und der Versuch, zu zeigen, in welchem Grade die Wahrscheinlichkeit der Feststellung der Deletion 22q11.2 in solchen Fällen mit der Komorbidität der dysmorphischen Eigenschaften oder Entwicklungsmängel verbunden wird.

Patienten und Methoden. Die zytogenetische Untersuchung wurde bei 255 Patienten mit der diagnostizierten Psychose durchgeführt und die in zwei Gruppen geteilt wurden. Zur ersten Gruppe wurden 61 Personen mit der Psychose und mindestens zwei Phenotypeneigenschaften qualifiziert, die für das Deletionssyndrom 22q11.2 charakteristisch sind (22q11DS). In der zweiten Gruppe befanden sich 194 Patienten mit der Psychose, ohne klinische Eigenschaften des 22q11DE - Syndroms. Zwecks Ausschliessung oder Bestätigung der Deletion 22q11.2 wurde die Technik der In - Situ - Fluoreszenzhybridisierung angewandt (FISH).

Ergebnisse. Die Deletion 22q11.2 wurde bei 3 unter 61 (4,9%) der Patienten der ersten Gruppe festgestellt. Die von uns festgestellte Deletion bei den Patienten mit der psychischen Krankheit - 3/255 (1,2%) ist also signifikant höher als in der allgemeinen Population. Bei den Patienten mit der psychischen Krankheit und dysmorphischen Eigenschaften war die Häufigkeit der Deletion noch höher - 3.61 (4,9%).

Bei allen Patienten mit der 22q11.2 - Deletion war das Bild des Phenotyps charakteristisch. Unter den untersuchten Patienten mit der psychischen Krankheit wurden auch drei Fälle der Aberration der Geschlechtschromosome festgestellt (Klinefelter - Syndrom, 47, XYY und 47, XXX) und ein Fall der gegenseitigen mäßigen Translokation t(2;10) (q10; q10).

Schlussfolgerungen. 1. Die Deletion 22q11.2 tritt bedeutend häufiger bei den Personen mit einer psychischen Krankheit auf als in der allgemeinen Population; häufiger wird auch die Aberration der Geschlechtschromosome festgestellt. 2. Die Anwesenheit von Phenotypeneigenschaften bei den Patienten mit der psychischen Krankheit, die für das Syndrom 22q11DS charakteristisch sind, erhöht die Wahrscheinlichkeit für die Deletion 22q11.2 und ist eine Indikation zur zytogenetischen Diagnostik mit der Anwendung von FISH.

L'étude de la délétion 22q11.2 des patients souffrant des maladies mentales

Résumé

Objectif. Définir la fréquence de la délétion 22q11.2 des personnes souffrant de la psychose et essayer de démontrer comment cette délétion coexiste avec les traits dysmorphiques ou les maladies congénitales.

Patients et Méthodes. On fait l'examen cytogénétique de 255 patients souffrant de la psychose. Ils sont divisés en deux groupes : groupe I – 61 patients avec deux traits phénotypiques caractéristiques pour le syndrome de la délétion 22q11.2 (22q11DS); groupe II – 194 patients sans le syndrome 22q11DS. Pour attester ou exclure la délétion 22q11.2 on utilise la méthode de la hybridisation in situ fluorescence (FISH).

Résultats. La délétion 22q11.2 est observée chez 3 (4,9%) patients du groupe I. La fréquence de la délétion – 3/255 (1,2%) est donc plus élevée que dans la population en général. Cette fréquence

est encore plus élevée chez les patients avec les traits dysmorphiques – 3/61 (4,9%). L'image phénotypique est caractéristique chez tous les patients avec la délétion 22q11.2. On y note aussi les trois cas d'aberration des chromosomes sexuels (syndrome de Klinefelter, 47, XYY, 47, XXX) et un cas de la translocation mutuelle balancée t (2; 10) (q10; q10).

Conclusions. 1. La délétion 22q11.2 est plus souvent observée chez les patients souffrant des maladies mentales que dans la population en général, on y observe aussi les aberrations des chromosomes sexuels. 2. La présence des traits phénotypiques du syndrome 22q11DS augmente la probabilité de la délétion 22q11.2.

Piśmiennictwo

1. Tsuang MT, Faraone S. *The frustrating search for schizophrenia genes*. Am. J. Med. Genet. 2000; 97: 1–3.
2. Craddock N, O'Donovan MC, Owen MJ. *The genetics of schizophrenia and bipolar disorder: dissecting psychosis*. J. Med. Genet. 2005; 42: 193–204.
3. Gardno A, Gottesman II. *Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics*. Am. J. Med. Genet. 2000; 97: 12–17.
4. Williams N, O'Donovan MC, Owen MJ. *Genome scans and microarrays: converging on genes for schizophrenia?* Gen. Biol. 2002; 3: 1011.1–1011.
5. Bassett AS, Chow EW, Weksberg R. *Chromosomal abnormalities and schizophrenia*. Am. J. Med. Genet. 2000; 97: 45–51.
6. Swillen A, Vandeputte L, Cracco J, Maes B, Ghesquiere P, Devriendt K, Fryns JP. *Neuropsychological, learning and psychosocial profile of primary school aged children with the velo-cardio-facial syndrome (22q11 deletion): evidence for a nonverbal learning disability?* Neuropsychol. Dev. Cogn. Child Neuropsychol. 1999; 5: 230–241.
7. Swillen A, Devriendt K, Legius E, Prinzie P, Vogels A, Ghesquiere P, Fryns JP. *The behavioural phenotype in velo-cardio-facial syndrome (VCFS): from infancy to adolescence*. Genet. Couns. 1999; 10: 79–88.
8. Chow E, Janiszewski E, Young D, Scutt L, Weksberg R, Bassett AS. *Neuropsychological functioning in adults with 22q11 deletion syndrome and schizophrenia*. Schizophr. Res. 1999; 36: 88–89.
9. Gothelf D, Lombroso PJ. *Genetics of childhood disorders: XXV, Velocardiofacial Syndrome*. J. Am. Child Adolesc. Psychiatry 2001; 40: 489–491.
10. Rybakowski JK, Borkowska A, Czerski M, Hauser J. *Eye movement disturbances in schizophrenia and polymorphism of catechol-O-methyltransferase gene*. Psychiatr. Res. 2002; 113: 49–57.
11. Moorhead PS, Norwell PC, Melman WJ, Battisp DM, Hungerford DA. *Chromosome preparation of leucocytes cultured from human peripheral blood*. Exp. Cell Res. 1960; 20: 613–615.
12. Seabright M. *Human chromosome banding*. Lancet 1972; 1: 967.
13. Wilson DI, Cross IE, Wren C, Scambler PJ, Burn J, Goodship J. *Minimum prevalence of chromosome 22q11 deletions*. Am. J. Hum. Genet. 1994; 55: A169.
14. Botto LD, May K, Fernhoff PM, Correa A, Coleman K, Rasmussen SA, Merritt RK, O'Leary LA, Wong LY, Elixson EM, Mahle WT, Campbell RM. *A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population*. Pediatr. 2003; 112: 101–107.
15. Chow LY, Merce GB, Wing YK, Fung KP, Lee CY, Ungvari GS, Wayne M. *Schizophrenia and deletion at 22q11 in Hong Kong Chinese*. Am. J. Med. Genet. 1997; 74: 677.
16. Karayiorgou M, Galke B, Budarf M, Nestadt G, Antonarakis SE, Kazazian HH, Housman DE, Pulver AE. *Further characterisation of the 22q11 schizophrenia susceptibility locus*. Am. J. Med. Genet. 1997; 74: 677.

17. Arinami T, Ohtsuki T, Takase K, Shimizu H, Yoshikawa T, Horigome H, Nakayama Y. *Screening for 22q11 deletions in a schizophrenia population*. Schiz. Res. 2001; 52: 167–170.
18. Ivanov D, Kirov G, Norton N, Williams HJ, Williams NM, Nikolov I, Tzvetkova R, Stambolova SM, Murphy KC, Toncheva D, Thrapar A, O'Donovan MC, Owen MJ. *Chromosome 22q11 deletions, velo-cardio-facial syndrome and early-onset psychosis*. Brit. J. Psych. 2003; 183: 409–413.
19. Bassett AS, Hodgkinson K, Chow EWC, Correia S, Scutt LE, Weksberg R. *22q11 deletion syndrome in adults with schizophrenia*. Am. J. Med. Genet. (Neuropsychiatr. Genet.) 1998; 81: 328–337.
20. Bassett AS, Chow EWC, AbdelMalik F, Gheorghiu M, Husted J, Weksberg J. *The schizophrenia phenotype in 22q11 deletion syndrome*. Am. J. Psychiatry 2003; 160: 1580–1586.
21. Kumra S, Wiggs E, Krasnewich D, Meck J, Smith ACM, Bedwell J, Fernandez TLJ, Lenane M, Rapoport JL. *Brief report: association of sex chromosome anomalies with childhood – onset psychotic disorders*. J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry 1998; 37: 292–296.
22. Nicolson R, Giedd JN, Lenane M, Hamburger S, Singaracharlu S, Bedwell J, Fernandez T, Thaker GK, Malaspina D, Rapoport JL. *Clinical and neurobiological correlates of cytogenetic abnormalities in childhood-onset schizophrenia*. Am. J. Psychiatry 1999; 156: 1575–1579.
23. Connor JM, Ferguson-Smith MA. *Essential Medical Genetics*, wyd. 4 Oxford, 1994, s. 127.

Adres: Barbara Pawłowska
Instytut Psychiatrii i Neurologii
Zakład Genetyki
02-957 Warszawa, al. Sobieskiego 9

Otrzymano: 14.03.2006
Zrecenzowano: 18.04.2006
Przyjęto do druku: 19.09.2006