

Le syndrome vélo-cardio-facial (délétion 22q11.2): une revue de littérature et présentation d'un cas clinique¹

■ S. Eliez^{a, b}, V. Braissand^b, D. Knauer^a

^a Service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, Département de psychiatrie, HUG, Genève

^b Laboratoire de neurosciences et neuroimagerie, Service de psychiatrie de l'enfant et Université de Genève

Summary

Eliez S, Braissand V, Knauer D. [Velocardiofacial syndrome (deletion 22q11.2): literature review and case study.] Schweiz Arch Neurol Psychiatr 2004;155:414–26.

Velocardiofacial syndrome (VCFS) is estimated to occur in at least one per 2000–4500 births. The characteristic features of the disorder are hypernasal speech, cardiac defects, a distinctive facial appearance, learning disabilities and behavioural disturbances. More than 100 congenital medical conditions or physical abnormalities are associated with velocardiofacial syndrome, however, there is great variability in the frequency and severity of the associated problems. The objective of this study is to describe velocardiofacial syndrome and provide an illustrative case study as a way of understanding how a neurogenetic syndrome specifically affects physical, cognitive and behavioural development.

In 1992, Scambler et al. identified a common microdeletion at chromosome 22q11.2 in patients affected by velocardiofacial syndrome and other similar syndromes known at that time by different names. Individuals with the 22q11.2 deletion are hemizygous for all genes contained by the deletion site. In most affected individuals, a de novo 3 mb deletion at chromosome 22q11.2 is responsible for the syndrome; however, in 10–25% of cases, velocardiofacial syndrome is inherited from a parent with velocardiofacial syndrome. At least 30 genes are encoded in the commonly deleted segment, a few of which are highly expressed in brain tissue and likely to be essential for normal brain development. Certain specific genes within

the 22q11.2 deletion site have attracted intense interest because of their known relationship to central nervous system structure or functioning (GSCL, Es2, UFD1L, COMT, TBX1).

Over the past decade, MRI methodologies have been utilised to investigate the effect of the 22q11.2 deletion on brain structure. The majority of the available neuroimaging literature suggests early alterations of the parietal lobe and cerebellum. Furthermore, recent studies report significant structural changes in cerebral morphology. As much as an 11% reduction in total brain volume, including grey and white matter, has been reported. Notably, the areas most significantly decreased in size were parietal lobe grey matter in the left hemisphere, the cerebellum and the vermis. Moreover, an accelerated decrease, increasing in rate as a function of age, of grey matter in the temporal lobes and hippocampus has been found in affected individuals during childhood and adolescence. Most of the brain alterations described in velocardiofacial syndrome are common to those reported in the neuroimaging literature on schizophrenia. In patients with adult-onset schizophrenia, substantial grey-matter volume reduction is evident at the first clinical presentation of the disorder.

The majority of toddler and preschool children with velocardiofacial syndrome have mild gross motor delays and severe expressive and receptive language delays. By school age children and adolescents with velocardiofacial syndrome demonstrate mild to moderate decrements in overall cognitive and language abilities. Some learning disabilities are almost invariably present. The cognitive profile of velocardiofacial syndrome is generally characterised by non-verbal deficits. It has been suggested that they might have lower non-

Correspondance:

Dr Stephan Eliez

Service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent

Faculté de médecine de l'Université de Genève

41, chemin Crêts-de-Champel

CH-1206 Genève

e-mail: stephan.eliez@medecine.unige.ch

1 Le présent travail a bénéficié du support financier du Fonds National pour la Recherche Suisse au Dr S. Eliez (3200-063135.00/1 et 3232-063134.00/1) ainsi que d'un financement *Lieber Investigator* de la National Alliance for Research in Schizophrenia and Depression (NARSAD).

verbal IQ than verbal IQ scores. Children with this disease also have a high rate of maladaptive behaviours and social problems including: impulsive, emotionally labile and disorganised behaviours, and social problems such as shyness or disinhibition. Psychiatric disorders have frequently been reported in individuals with this syndrome. Multiple studies have suggested that approximately 20–30% of people with velocardiofacial syndrome develop schizophrenia, establishing velocardiofacial syndrome as the first identified genetic subtype of schizophrenia.

In summary, in the current report we describe the genetic, medical, cognitive and psychiatric aspects of velocardiofacial syndrome from infancy to adulthood. To illustrate our multidisciplinary description of the disorder, we subsequently discuss the case of a young boy affected by velocardiofacial syndrome. This syndrome represents a developmental model of a genetically homogeneous subtype of schizophrenia and a unique way to understand early contribution of genes, brain, cognition and behaviour to development of adult psychiatric disorders.

Keywords: velocardiofacial syndrome; deletion 22q11.2; schizophrenia; neuroimaging; neurogenetic phenotype

Introduction

Le syndrome vélo-cardio-facial (SVCF) dans le contexte d'une hypothèse neurodéveloppementale de la schizophrénie

Barbara Fish en 1977 et de Daniel Weinberger en 1987, ont suggéré parmi les premiers que la schizophrénie était un trouble neurodéveloppemental [1, 2]. Selon ce modèle pathogénétique, des déviations sous-jacentes existeraient déjà dans le développement précoce des individus qui présenteront une schizophrénie à l'âge adulte. Ces anomalies développementales prennent la forme de fins déficits neurocognitifs, précurseurs du trouble, traduisant l'installation progressive de changements structurels et fonctionnels du cerveau. Pour tester ce modèle théorique, de nombreuses études prospectives et longitudinales ont été effectuées, afin d'établir des liens entre les données cliniques de la petite enfance et l'entrée dans la schizophrénie à l'âge adulte. L'objectif de ces travaux est d'identifier des indicateurs de vulnérabilité dans la vie précoce du sujet, avant le développement du trouble. Les résultats récents de ces études mettent en évidence que les enfants à «haut risque génétique» de développer une schizophrénie (enfants

ou fratrie de sujets schizophrènes) ont plus de problèmes neurocognitifs et comportementaux [3–7]. De surcroît, des indicateurs clairs de détériorations cognitives sont présents durant l'enfance ou l'adolescence de sujets qui développent une schizophrénie à l'âge adulte [8]. Dans une étude prospective longitudinale, avec une cohorte de sujets tout-venant (au risque a priori non-élevé de schizophrénie), des détériorations motrices, cognitives et de langage étaient présentes chez des enfants qui ont plus tard été diagnostiqués avec un trouble schizophréniforme ou une schizophrénie [5]. Plus récemment, de subtiles mais similaires détériorations cognitives ont été repérées chez des enfants et des adultes non-schizophrènes, présentant un risque familial élevé de schizophrénie [9, 10]. En résumé, il existe maintenant tout un ensemble de résultats attestant d'une hypothèse neurodéveloppementale de la schizophrénie qui se traduisent par une perturbation précoce des fonctions cognitives et langagières. Ces signes sont aujourd'hui considérés comme participant à l'endophénotype de la schizophrénie [11].

Dès les années 80, Shprintzen et al. notaient que les enfants avec un syndrome vélo-cardio-facial, causé par une micro-délétion dans la région du chromosome 22q11, étaient à haut risque de développer une schizophrénie à l'âge adulte [12]. Vingt à trente pour cent des enfants avec une micro-délétion 22q11 présentaient une schizophrénie ou un trouble schizo-affectif à l'adolescence ou chez le jeune adulte. Ces résultats ont depuis été confirmés et développés par des recherches successives indiquant qu'approximativement 2% de tous les adultes, et 7% des enfants et adolescents avec une schizophrénie, ont une micro-délétion 22q11.

Après une première période de doute concernant l'aspect «typique» de la schizophrénie développée par ces sujets, il a été établi que le syndrome vélo-cardio-facial est une anomalie développementale de l'enfance, qui va prendre la forme du phénotype d'une «vraie schizophrénie» à l'âge adulte. L'accumulation de données confirme les détériorations neurodéveloppementales précoces chez les adultes avec schizophrénie. Une approche plus heuristique permettrait de voir le syndrome vélo-cardio-facial comme un modèle type pour l'étude du développement pathogénétique de la schizophrénie. A la différence de fins déficits neurocognitifs qui apparaissent graduellement, le syndrome vélo-cardio-facial a une cause moléculaire génétique connue dès la petite enfance. Ceci rend possible l'étude détaillée de l'interaction des facteurs génétiques particuliers avec le développement cérébral, cette relation étant mise en avant par la neuroimagerie, la neurophysiologie, la

neuropsychologie et les techniques de diagnostic psychiatrique. De telles études ont permis d'élucider une voie de développement biologique de la schizophrénie. Ces résultats permettent de réfléchir à des interventions précoces pour la prévention ou l'amélioration de la schizophrénie, avant l'apparition des symptômes les plus dommageables.

Dans ce chapitre, nous présenteront les données cliniques, les résultats en neuroimagerie et en génétique concernant les sujets atteints du syndrome vélo-cardio-facial, qui sont utiles pour l'étude clinique de la schizophrénie.

Aspects médicaux du syndrome vélo-cardio-facial

Le syndrome vélo-cardio-facial a été défini par Shprintzen et al. en 1978, comme un modèle distinct congénital présent dans la petite enfance. Ces sujets présentent un langage de tonalité hypernasale (associé avec une fente palatine sous-muqueuse), des malformations cardiaques (défaut du septum ventriculaire, tétralogie de Fallot, arc aortique droit), une apparence faciale distincte (une longue face, une retrognathie, un nez proéminent, un aplatissement des pommettes), des difficultés d'apprentissage et des perturbations comportementales [13]. De nombreux auteurs contemporains ont aussi décrit des enfants avec un déficit cardiaque conotruncal, des malformations du palais, des dysmorphismes physiques et également des problèmes métaboliques et hématologiques [14]. Un certain nombre de termes ont été utilisés pour décrire ce syndrome, comme le syndrome de Di-George (DGS), le «conotruncal anomaly face syndrome» (CAFS), ou le «CATCH 22» («cardiac anomalies, abnormal facies, thymic hypoplasia, cleft palate and hypocalcaemia») [15–18]. Actuellement, les termes de «délétion 22q11.2» et syndrome vélo-cardio-facial sont les plus largement répandus pour décrire ce phénotype.

A ce jour, près de 200 signes médicaux ou anomalies physiques ont été associés au syndrome vélo-cardio-facial, mais la grande variabilité du nombre, du type et la sévérité des problèmes impose un traitement au cas par cas [19–24]. Parmi les autres signes importants on note une hypothyroïdie, une hypoplasie thymique responsable d'infections pulmonaires et otites à répétition, malformation rénales, une petite stature, une hypotonie, des doigts et des mains fins. La plupart de ces anomalies médicales sont présentes à la naissance. Certaines de ces anomalies peuvent résulter en des complications périnatales et post-natales requérant de la chirurgie ou un autre type d'intervention

intensive. Cependant, nombreux sont les sujets qui n'ont pas de comorbidité médicale sérieuse ou dont le phénotype reste discret, et qui peuvent échapper à une détection précoce. Les retards développementaux dans la période pré-scolaire peuvent indiquer la présence d'un syndrome vélo-cardio-facial. Néanmoins, beaucoup d'enfants avec le syndrome vélo-cardio-facial, et la plupart des adultes avec ces troubles, n'ont pas été diagnostiqués précocement, à cause du peu d'indices cliniques permettant une suspicion de ce type. Il est probable que le seuil de détection se situe en dessous de 20% des sujets affectés.

Retards du développement dans l'enfance, phénotype cognitif et comportemental

Retards du développement

La plupart des enfants d'âge pré-scolaire affectés par le syndrome vélo-cardio-facial souffre de déficits moteurs, de retards significatifs dans les fonctions réceptives et expressives du langage et d'une altération caractéristique de la production langagière [19, 22, 25–27]. Ces retards ne sont pas expliqués par la fréquente fente palatine et les défauts nosopharyngés, et ne sont pas non plus associés à la présence ou à l'absence de déficiences cardiaques ou autres malformations physiques [25, 26]. Aux environs de 3 ans, le retard moteur (en particulier l'hypotonie) est moins apparent alors que les difficultés de réception et expression du langage sont généralement très évidentes avec notamment un développement faible du vocabulaire [26]. Les évaluations de l'intelligence générale dans la toute petite enfance, et chez des enfants d'âge pré-scolaire affectés par le syndrome vélo-cardio-facial, donnent un niveau d'intelligence allant de la moyenne inférieure à un retard moyen/modéré, avec une moyenne générale se situant entre un niveau limité et un retard léger [25]. Les autres symptômes attirant communément l'attention des professionnels de la petite enfance sont une microcéphalie et des problèmes d'alimentation et de déglutition.

Les enfants d'âge scolaire et adolescents atteints du syndrome vélo-cardio-facial ont un score de QI qui est plus bas que celui de la population moyenne. Approximativement, 30–40% des sujets ont des performances se situant entre le retard léger et le retard moyen [19, 20, 23, 28, 29]. Les difficultés d'apprentissage sont invariablement présentes [20, 23, 28, 29].

Le profil cognitif des sujets affectés par le syndrome vélo-cardio-facial dans ce niveau d'âge est

complexe, avec un mélange de difficultés d'apprentissage non-verbales et une permanence de désordres dans la réception et l'expression langagière [19, 28]. Dans l'enfance, les enfants SVCF montrent des avancées considérables dans le développement de leur langage, en particulier pour la parole, la lecture du vocabulaire, la reconnaissance de mots et la capacité à épeler. Par contre, la compréhension langagière de niveau élevé, la compréhension verbale abstraite et la formulation langagière restent très mauvaises, caractérisées par «l'immaturité, la pensée concrète» de ces sujets [19]. La parole reste toujours hypernasale. Les enfants SVCF ont souvent un score QIP légèrement (entre 5 et 10 points) plus bas que le score QIV (basés sur le WISC-III), surtout dans les cas où le QI total est supérieur à 70. Cependant, les mesures standardisées des scores du fonctionnement langagiers sont souvent significativement plus basses que le score du QIV. Cinquante pour cent des enfants SVCF remplissent tous les critères pour un diagnostic de dégradation spécifique du langage. Il apparaît que les enfants SVCF ont un niveau clairement inférieur dans le niveau de langage élevé, le raisonnement abstrait, le raisonnement visuo-spatial et l'arithmétique. Presque tous ont besoin de services d'éducation spécialisés intensifs à long terme (orthophonie, etc.).

Malheureusement, il n'existe pas d'étude s'intéressant au développement des dysfonctionnements cognitifs de ces sujets, durant l'adolescence. Les informations actuelles à propos du fonctionnement cérébral des adultes SVCF sont restreintes. Une étude récente a montré que 94% de ces sujets avaient un retard du développement mental ou un trouble d'apprentissage important [21].

Phénotype comportemental de l'enfance

Nombres d'enfants avec syndrome vélo-cardio-facial présentent des difficultés d'adaptation sociale et de comportements. Ceux-ci s'expliquent entre autre par une fréquence nettement accrue de difficultés attentionnelles, l'impulsivité, la labilité émotionnelle, les comportements désorganisés et les problèmes sociaux comme la timidité ou la désinhibition [19, 26, 27]. Papolos et al. ont rapporté que le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (attention deficit hyperactivity disorder) est très répandu (>50%). Ils ont également décrit un taux élevé d'anxiété de séparation et des troubles obsessionnels compulsifs [30]. Le score de dimension comportementale donnée par le «Child Behavioral Checklist» (CBCL) indique un résultat anormalement élevé aux sous-échelles

concernant les problèmes sociaux, les problèmes d'attention, le trouble de la pensée, les attitudes de retrait et l'anxiété/dépression [27, 29]. Les enfants avec syndrome vélo-cardio-facial ont un risque plus élevé d'être des enfants qui développeront une schizophrénie à début précoce ou dans l'enfance. Usiskin a récemment rapporté que 6,4% d'une cohorte de jeunes qui ont développé une schizophrénie à début précoce, étaient atteints du syndrome vélo-cardio-facial [31]. Ceci fait du syndrome vélo-cardio-facial la cause génétique «identifiée» la plus fréquemment responsable de la schizophrénie à début précoce, suggérant qu'une évaluation génétique systématique chez les schizophrènes à début précoce serait souhaitable.

Cependant, il est bien connu que le taux de troubles psychiatriques est élevé chez des enfants avec un niveau intellectuel faible (allant de la moyenne inférieure au retard mental), avec des troubles du développement langagier et des problèmes d'apprentissage [32–35]. De ce fait, il n'est pas clairement établi que le taux élevé de troubles psychopathologiques des enfants SVCF est distinctement différent de celui des autres enfants qui ont un niveau cognitif comparable. Récemment, Feinstein et Weiner ont comparé les troubles psychiatriques présentés par des enfants d'un groupe SVCF, avec ceux d'un groupe contrôle appareillés avec un QI réduit et de sévères problèmes d'apprentissage. Ils ont trouvé un taux élevé de phobies spécifiques (52%), de troubles anxieux généralisés (24%), de trouble oppositionnel, de trouble obsessionnel-compulsif, dans les deux groupes. Le trouble dépressif majeur était moins fréquent chez les sujets SVCF en comparaison des sujets appariés pour le QI. Enfin, 15% des sujets SVCF présentaient des symptômes psychotiques (hallucination et/ou délire), soit trois fois plus que chez les sujets contrôles. Il est possible que les difficultés d'attention et problèmes anxieux ou d'humeur soient non-spécifiques et en grande partie liés au trouble de l'adaptation associé au retard intellectuel. Les symptômes psychotiques pourraient quant à eux représenter des prémices de la schizophrénie, bien que cette hypothèse légitime reste à démontrer.

Tableau psychiatrique à l'âge adulte

Le groupe mené par Shprintzen a montré, une décennie après leurs premiers écrits sur le syndrome vélo-cardio-facial, que 20 à 30% des enfants SVCF de 16 ans ou plus ont développé une schizophrénie ou un trouble schizo-affectif [12, 36]. Par la suite, le même groupe a aussi noté que 64% des enfants, adolescents et jeunes adultes présentaient des cri-

tères diagnostiques compatibles avec un trouble bipolaire [30]. Le problème de la labilité pathologique de l'humeur chez les patients avec syndrome vélo-cardio-facial reste un sujet d'intérêt, bien que pour le moment il ait été partiellement éclipsé par la documentation considérable sur le risque de schizophrénie dans cette population. De plus, cette fréquence élevée de trouble de l'humeur n'a jamais été retrouvée par la suite.

En 1995, Karayiorgou et al. ont répertorié deux patients avec la délétion 22q11.2 sur un échantillon aléatoire de 100 patients schizophrènes [37]. Gothelf et al. ont identifié des patients schizophrènes adultes hospitalisés avec des caractéristiques physiques compatibles avec le syndrome vélo-cardio-facial, en sélectionnant les patients avec des problèmes cardiaques ou une fente palatine (ou d'autres anomalies congénitales significatives) [38]. Une recherche de la micro-délétion 22q11 auprès de cette population a permis d'identifier 3 patients SVCF avec une schizophrénie sur un total de 20 sujets schizophrènes. Bassett et al. ont utilisé une approche similaire à celle de Gothelf et al. [15, 39] auprès d'un groupe de 15 adultes schizophrènes qui présentaient au moins deux signes physiques ou développementaux sur cinq parmi les signes les plus communs (malformation cardiaque, palatine, etc.). Dix (67%) avaient une micro-délétion 22q11.2. Le début des symptômes de schizophrénie dans ce groupe était apparu à l'âge de 19,6 ans. En plus des illusions, des hallucinations, du retrait social et des troubles de l'adaptation, la plupart des patients schizophrènes avec syndrome vélo-cardio-facial avaient un ensemble de traits comportementaux comprenant l'impulsivité, un recours plus fréquent à l'agressivité, une labilité émotionnelle, des symptômes anxieux et des compulsions.

Murphy et al. ont présenté une étude décisive mettant en évidence une fréquence élevée de schizophrénie, chez des adultes avec syndrome vélo-cardio-facial [40]. En employant un outil diagnostic psychiatrique structuré sur 50 sujets SVCF, ce groupe de chercheurs a répertorié pas moins de 30% des sujets avec une psychose: 24% de sujets avec schizophrénie, 2% de sujets avec des troubles schizo-affectifs, 2% de sujets avec psychose NOS (not otherwise specified) et 2% de sujets avec un trouble bipolaire cyclique rapide. Vingt pour cent ont aussi eu un épisode dépressif majeur dans leur vie. Le niveau d'intelligence chez les sujets SVCF était similaire à celui donné par les autres études (moyenne du QI dans la fourchette allant de retard mental léger à QI limité). Il n'y a pas d'association statistique entre le QI, les malformations cardiaques ou les problèmes de fente

palatine et la présence ou l'absence de psychose. Aucune association n'a été trouvée entre la psychose et l'allèle COMT (voir en dessous).

Génétique du syndrome vélo-cardio-facial

En 1992, Scambler et al. ont découvert que la grande majorité des patients avec un syndrome vélo-cardio-facial avaient une micro-délétion sur le chromosome 22 en position 22q.11.2 [17]. Les individus avec une délétion 22q.11.2 sont hémizygotes pour tous les gènes englobés dans la région de la délétion. La présence de la délétion 22q11.2 est estimée à un cas pour 2000 à 4500 naissances [41]. Chez la plupart des individus affectés, la délétion du chromosome 22q.11.2 *de novo* 3 Mb est responsable du syndrome. Cependant, dans 10 à 25% des cas, le syndrome vélo-cardio-facial est transmis à un enfant par le parent également affecté par le syndrome (mode autosomique dominant) [16, 17, 42–45]. Il semble que les patients qui ont une transmission héréditaire du syndrome vélo-cardio-facial (formes familiales), ont des manifestations cliniques plus sévères [20, 29] en comparaison des cas *de novo*. Il apparaît également qu'il y a une prépondérance de transmission héréditaire maternelle dans les formes familiales. Cette prépondérance de mère affectée serait due à la plus grande probabilité d'avoir une progéniture lorsque l'on est une femme plutôt qu'un homme avec retard du développement [20, 40].

La taille de la micro-délétion dans le syndrome vélo-cardio-facial est variable, liée à des séquences de l'AND qui sont répétées en 22q11.2. La situation la plus fréquente est une délétion de 3 Mb (environ 85% des cas) [44]. A ce jour, il n'a pas été établi une relation claire entre taille de la délétion et le phénotype associé au syndrome vélo-cardio-facial, suggérant pour certains auteurs qu'un ou deux gènes seulement parmi la trentaine de gènes délétés soient responsables du phénotype. Les études cliniques ont répertorié la délétion dans 76% des patients SVCF, 88% des patients DGS, et 84% des patients CAFS [16, 42, 46]. Certains chercheurs investiguent vers un possible second lieu, responsable du syndrome [47, 48]. Plus récemment, Shprintzen a établi que lorsque l'examen dysmorphologique était effectué par un généticien expérimenté sur le sujet du syndrome vélo-cardio-facial, 100% des sujets diagnostiqués avec ce syndrome étaient porteur de la micro-délétion 22q11.2. Cependant, pour le pédiatre, le généraliste ou le généticien non-spécialisé, la facilité à tester la micro-délétion 22q11.2 facilite grandement l'identification et la classification des séquelles

somatique, cognitive et psychiatrique associées à cette micro-délétion.

Au moins 30 gènes sont encodés dans le segment le plus connu [49], quelques uns de ceux-ci sont hautement représentés dans le tissu cérébral et sont probablement essentiels au développement cérébral normal [50–54]. Certains gènes spécifiques à l'intérieur de la région de la délétion 22q.11.2 ont suscité de l'intérêt à cause de leur relation connue avec la structure du système nerveux central. Il y a le gène «Goosecoid-like (GSCL)», le gène Es2, le gène UFD1L et le gène «Catechol-O-méthyltransferase» (COMT).

Les deux gènes «GSCL» et «Es2» jouent un rôle dans l'embryogenèse cérébrale de la souris et peuvent alors être apparentés aux anomalies des structures cérébrales observées dans le syndrome vélo-cardio-facial [50, 54–57]. Yamagishi et al. ont récemment mesuré l'expression d'un nouveau gène identifié, UFD1L, qui a été localisé sur la région atteinte la plus commune [51]. Sur 182 sujets avec le syndrome vélo-cardio-facial, tous sont délétés pour ce gène spécifique. Les résultats de cette étude indiquent que UFD1L joue un rôle clé dans le développement embryonnaire du cœur, du palais, des régions fronto-nasales et du cerveau.

Plus récemment, trois groupes indépendants ont pris le gène TBX1 comme cible d'investigation et de développement de modèle «knock-out» chez la souris [58–60]. L'homozygotie de TBX1 chez la souris était périnatalement mortelle et associée avec de sévères caractéristiques du syndrome vélo-cardio-facial comme le thymus et l'aplasie des glandes parathyroïdes, des malformations de l'oreille importantes, une fente palatine et des malformations cardiaques conotruncales [61]. TBX1 est un membre de la famille des gènes T-box contenant la famille du facteur de transcription et aussi l'expression cérébrale modulée de nombreux gènes impliqués la matière grise et la matière blanche. D'autres études seront nécessaires pour élucider la fonction du gène chez l'humain considéré aujourd'hui comme le facteur le plus important pour des malformations caractéristiques associées au syndrome vélo-cardio-facial.

Le gène COMT a fait l'objet d'une grande attention en psychiatrie, dû à son rôle dans la chaîne de transformation de la DOPA. Le gène COMT produit l'enzyme Catechol-O-méthyltransferase impliquée dans le métabolisme des catécholamines, incluant la dopamine, l'adrénaline et la noradrénaline [62]. L'activité du gène COMT est très variable chez les humains [63, 64]. Cette variabilité est due au polymorphisme nucléotidique (connu comme le polymorphisme COMT

158) dans le gène COMT. Ce polymorphisme résulte en deux différents allèles, COMT^{Meth} et COMT^{Val} exprimant deux versions différentes de l'enzyme, avec la production de l'enzyme COMT^{Meth} qui présente une activité enzymatique 3 à 4 fois moindre [65]. Les individus peuvent avoir n'importe quelle combinaison d'allèles (Meth/Meth, Val/Val, Val/Meth), ceci étant dû à la variabilité entre les humains dans l'activité enzymatique du COMT. Cependant, les personnes avec une micro-délétion 22q11, sont hémizygotiques pour l'allèle COMT et sont par conséquent soit en possession du seul allèle Val, soit du seul allèle Meth (environ 50% des cas). Dans ce dernier cas leur capacité à transformer la DOPA en ses produits est nettement moindre que pour la population générale puisque ces sujets reposent entièrement sur la présence d'une seule copie d'un gène dont l'enzyme sera d'une efficacité moindre [53].

Il existe de nombreuses études concernant l'association possible du polymorphisme enzymatique COMT^{Meth} avec les conditions psychiatriques incluant les troubles bipolaires, la schizophrénie et le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité [65–73]. Le syndrome vélo-cardio-facial a été proposé comme «un modèle humain» pour analyser le rôle des polymorphismes du COMT dans les troubles psychiatriques [30, 53, 72]. Malheureusement, les résultats de ces études sont fréquemment contradictoires, et aussi, le rôle putatif des polymorphismes de COMT dans la pathogénèse des troubles psychiatriques reste incertain. Deux essais thérapeutiques précurseurs utilisant la methyrosine et L-alpha-méthyl-dopa [74], deux produits intégrés dans la chaîne métabolique de la DOPA, ont donné de premiers résultats encourageants dans le traitement de sujets SVCF avec schizophrénie ou psychose résistantes au traitement. Des études plus formelles (double aveugle, utilisation d'un groupe contrôle, etc.) devront confirmer ces résultats.

Les études publiées ces dernières années établissant une relation entre la micro-délétion 22q11 et le développement d'une schizophrénie au sein de cette population ont récemment stimulé un intérêt pour l'analyse moléculaire de la région du 22q.11.2 dans des collectifs de familles schizophrènes. Liu et al. ont étudié les polymorphismes de la proline deshydrogenase (PRODH2), dont le gène est localisé en 22q11 et responsable de la transformation de la proline en delta-pyrroline-5-carboxylate [75–77]. Les sujets hétérozygotes pour PRODH2 sont susceptibles de présenter une hyperprolinémie. De plus, le modèle souris déficient pour un allèle de PRODH2 souffre d'un déficit de l'inhibition preimpulsion, une mesure de la réactivité

sensori-motrice modifiée chez les sujets schizophrènes. Ainsi, Liu et al. suggèrent que deux polymorphismes de *PRODH2* (Arg453→Cys et Ala472→Thr) survenaient plus fréquemment chez les sujets présentant une schizophrénie à début précoce. Les mêmes auteurs proposent que des polymorphismes réduisant l'activité de *PRODH2* chez les sujets SVCF (eux-mêmes hémizygotes pour *PRODH2*) pourraient avoir des conséquences négatives sur les symptômes psychiatriques et résultent en une plus forte proportion de sujets schizophrènes dans ce sous-groupe de sujets avec micro-délétion 22q11.2 [78].

La neuroimagerie du syndrome vélo-cardio-facial

Dans la décennie passée, les méthodologies MRI ont été utilisées pour investiguer les effets de la délétion 22q.11.2 sur la structure cérébrale. Mitnick et al. ont repéré des anomalies cérébrales parmi 9 des 11 enfants avec le syndrome vélo-cardio-facial [79]. Le volume réduit de la fosse postérieure a été trouvé dans 4 cas, et le kyste adjacent des cornes antérieures des ventricules a été noté dans 3 cas. Chow et al. ont étudié des adultes avec syndrome vélo-cardio-facial et schizophrénie et ont trouvé que 90% montraient une hyperintensité bilatérale de la matière blanche, se distribuant principalement à l'intérieur des lobes frontaux [80]. Quarante-cinq pour cent des cas ont soit un *cavum septum pellucidum*, soit un *cavum vergae*, et 36% ont une hypoplasie cérébrale. Plus récemment, plusieurs cas de dysgénésies corticales ainsi que des polymicrogyries à prédominance pariétale ont été rapportés chez des enfants avec le syndrome vélo-cardio-facial [81–85]. Le mécanisme pathogénique sous-jacent associé à la dysgénésie corticale reste obscur. Les anomalies de la migration neuronale est une des explications proposée. La perturbation vasculaire et micro-vasculaire précoce a été proposée comme un mécanisme potentiel expliquant la polymicrogyrie [81].

Il existe un nombre limité de publications présentant les données quantitatives de MRI pour le syndrome vélo-cardio-facial [86–89]. Eliez et al. sont les premiers à avoir noté des altérations significatives dans la morphologie cérébrale d'enfants et d'adolescents avec le syndrome vélo-cardio-facial [86]. Une réduction de 11% du volume cérébral total a été détectée et reliée à une réduction de la matière grise et de la matière blanche. Le volume cérébral du lobe frontal était relativement préservé chez les sujets SVCF. Le plus notable, est la réduction significative de la matière grise du lobe pariétal dans l'hémisphère gauche et l'alté-

ration du volume du cervelet et du vermis [90]. La dissociation entre l'altération des régions frontales et non-frontales chez les enfants avec syndrome vélo-cardio-facial a été confirmée par Kates [87]. De plus, ces auteurs insistent sur l'ampleur de la réduction de la matière blanche (presque deux fois plus) en comparaison de la réduction de matière grise. De façon intéressante, Kates [87] a aussi montré une réduction de la matière blanche dans le lobe temporal gauche.

Investigant les différences entre 10 adultes avec syndrome vélo-cardio-facial et 30 sujets contrôles appareillés pour l'âge et le QI (parmi ceux-ci, 2 remplissaient les critères de schizophrénie et 4 ceux du trouble de l'humeur), van Amelsvoort et al. [88] ont décrit une réduction de la matière grise dans le cervelet et le lobe temporal gauche, et une réduction de la matière blanche dans les régions médianes supérieures du lobe frontal et dans les régions fronto-temporales. Une autre étude a comparé 14 adultes avec syndrome vélo-cardio-facial et schizophrénie à 14 sujets normaux appareillés pour le sexe et l'âge [89]. Les résultats ont montré une diminution totale de la matière grise, mais non de la matière blanche. La réduction de la matière grise était observée bilatéralement dans les lobes frontaux et temporaux, et dans le lobe pariétal et occipital gauche. Le volume ventriculaire était en augmentation chez les sujets avec syndrome vélo-cardio-facial et schizophrénie comparés aux sujets contrôles. Les altérations cérébrales décrites dans le syndrome vélo-cardio-facial sont concordantes avec la littérature de neuroimagerie de la schizophrénie [91].

De manière générale, les études de neuroimagerie effectuées auprès des enfants avec le syndrome vélo-cardio-facial, mettent en évidence une altération précoce du lobe pariétal et du cervelet, alors que la diminution de la matière grise du lobe temporal et de l'hippocampe est seulement observée chez l'adulte. Cependant, dans une étude investiguant le changement volumétrique avec l'âge chez des sujets SVCF, Eliez et collaborateurs [92] ont trouvé que la diminution accélérée des volumes de la matière grise dans le lobe temporal et l'hippocampe s'observait dès l'enfance et l'adolescence. Dans d'autres publications du même groupe [93], il a été suggéré que les individus, avec une micro-délétion 22q.11.2 d'origine maternelle (la micro-délétion étant survenue sur un ovule de la mère), ont une réduction significative du volume total de la matière grise due à une diminution accélérée de la matière grise durant l'enfance et l'adolescence. Cette accélération de la réduction de matière grise chez les sujets dont l'origine de la délétion est maternelle semble conduire à des

déficits cognitifs plus importants auprès de ce sous-groupe [94]. De tels résultats soulignent l'importance potentielle d'un phénomène épigénétique comme l'empreinte parentale parmi les facteurs génétiques qui contribuent au développement et aux fonctions cérébrales chez les sujets schizophrènes.

Il est intéressant de mettre en lien les résultats de neuroimagerie chez les sujets SVCF, avec les études effectuées sur des populations de patients schizophrènes. Dans une étude d'imagerie (MRI) longitudinale récente avec des individus qui ont développé une schizophrénie précoce, Thompson et al. [95] ont montré qu'une altération de la matière grise corticale se développait d'abord dans les régions pariétales, puis progressait vers le lobe temporal et frontal, pour finalement donner lieu à une réduction sévère de l'ensemble de la matière grise dans un laps de temps de quatre années. Chez les patients qui ont développé une schizophrénie, la réduction du volume de la matière grise est déjà évidente dès la première présentation clinique du trouble, et apparaît finalement en partie comme une des causes pour expliquer la morbidité [95–98] et la prémorbidité des traits cognitifs [5, 99].

La figure suivante (voir fig. 1), en concordance avec le modèle développemental proposé par McGlashan et Hoffman [100], illustre l'impact potentiel de la diminution du taux de matière grise sur l'âge de survenue des symptômes cliniques, la durée de la phase prodromal précédant l'expression de la schizophrénie et l'âge où les symptômes négatifs deviennent prédominants.

Comme il a été suggéré par McGlashan et d'autres auteurs, la réduction des volumes de la matière grise dans la schizophrénie est principalement due à une arborisation dendritique anormale. La réduction de volume résultant d'une diminution excessive de dendrites plutôt que d'une diminution du nombre de neurones. Il est possible que des anomalies histopathologiques similaires sont responsables de la diminution du volume de la matière grise qui a été observée chez des individus avec délétion 22q11. A ce jour, aucune étude neuroanatomique et neurohistologique post-mortem sur des sujets humains ou animaux avec le syndrome vélo-cardio-facial n'a été publiée. Ces études seraient de grande valeur pour comprendre la relation entre l'altération génétique et les changements structuraux des compartiments tissulaires de matière blanche et grise.

Illustration clinique: l'histoire de Raoul

Si les avancées bio-génétiques nous permettent de décrire le syndrome vélo-cardio-facial dans toute sa complexité, nous connaissons désormais la perspective de risque clairement accru de pathologie mentale déficitaire psychotique ou schizophrénique ultérieure dans ce syndrome, mais comme elle ne se révèle que pour environ 20–30% des enfants atteints du syndrome vélo-cardio-facial, il est encore délicat de déterminer d'avance si un enfant fera effectivement une telle évolution négative. Nous avons choisi de vous présenter une

Figure 1

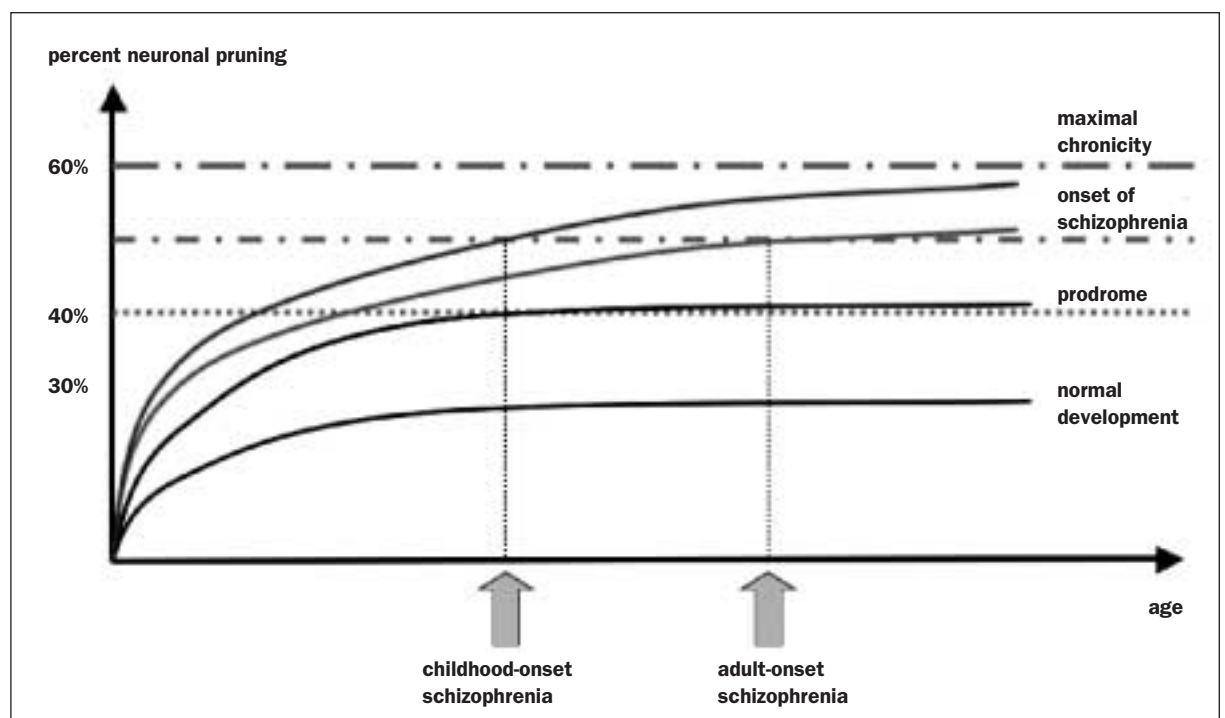


illustration clinique dont l'évolution a été particulièrement grave, et qui nous a placés aux limites de notre compréhension humaine, qui forcément oscille entre la nécessité de l'espérance et le point de non-retour révélé par le savoir rationnel de la constitution biologique d'un sujet. Les aspects différentiels des atteintes génétiques et leurs diverses manifestations décrites en termes de vulnérabilité offrent une place essentielle à l'impact du milieu environnant sur la qualité de vie de ces enfants, et ni les thérapeutes, ni les parents ne peuvent envisager de se replier dans une attitude fataliste. Ainsi, les interventions précoces proposées à ces enfants tentent de les conduire vers la meilleure réalisation de leurs performances, se fondent sur l'espoir d'améliorer leur pronostic, et comptent sur le concours d'un milieu familial capable d'investir positivement l'enfant malade. Ces conditions réunies pourront-elles jouer, à l'avenir, le rôle d'un certain facteur de résilience?

Nous avons suivi, pendant plusieurs années, un enfant dont le diagnostic du syndrome vélocardio-facial s'est révélé tardivement, alors que son évolution vers une détérioration cognitive prenait une ampleur inexpliquée, et que des manifestations hallucinatoires auditives, apparues à l'adolescence viennent compliquer un tableau de troubles majeurs du comportement avec idéations dépressives, déjà apparus durant l'enfance. «Si nous avions eu la certitude de ce diagnostic préalablement, nous n'aurions peut-être pas fait autant d'efforts!» déclarent les parents de Raoul, culpabilisés d'avoir tant attendu des progrès irréalisables à cause de la maladie génétique de leur enfant.

Né avec une tétralogie de Fallot, l'enfant a bravé trois interventions chirurgicales et montré une très forte envie de vivre. Si Raoul se remet de ses interventions sans séquelles, il frappe par ses attitudes oppositionnelles et ses provocations dès sa petite enfance et son léger retard de développement, avec l'acquisition de la marche à 20 mois et du langage à 4 ans, ont été mis sur le compte de la pathologie cardiaque. Très protégé, Raoul est un enfant d'autant plus précieux que sa naissance a été précédée par deux fausses couches et par un grand frère décédé de mort subite à 8 mois. Issu d'une interaction précoce à caractère symbiotique, surtout avec sa mère, Raoul, vers ses 7 ans, s'approche de la réalité scolaire et sociale sans vraie préparation et souffre de difficultés relationnelles avec ses pairs. Sa culture éducative est principalement axée sur des récompenses matérielles de la part de ses parents, qui sont peu enclins à lui faire endurer des frustrations. Ces récompenses sont si immédiates que l'enfant finit par exercer sur son entourage des pressions tyranniques. Considéré comme un

«enfant difficile», souffrant d'un trouble de la personnalité de type narcissique, Raoul a été suivi par de nombreux thérapeutes, mais les thérapies se sont rapidement interrompues, faute d'investissement suffisant.

Raoul nous a été adressé alors qu'il a déjà 11 ans, envoyé par le thérapeute de la mère, inquiet des effets délétères des troubles de l'enfant sur sa patiente. Nous l'avons reçu, en urgence, pour des troubles majeurs du comportement, des difficultés scolaires, d'apprentissage et sociales importantes. Les difficultés rencontrées à la maison mettent ses deux parents au désespoir et réveillent d'intenses sentiments d'impuissance. Raoul, à ce moment là est bien encadré dans une école privée et bénéficie de répétiteurs pour les branches qui lui sont difficiles. Il est scolarisé à niveau pour son âge, mais il est moins sportif que ses camarades. A notre consultation, Raoul se présente comme un pré-adolescent très touchant, qui établit d'emblée une relation de confiance et nous fait part de ses difficultés: il déteste sa cicatrice d'opération cardiaque, que celle-ci l'empêche d'être heureux, et de se sentir comme les autres, car elle lui rappelle qu'il a un cœur «tout en métal». Ses propos démontrent une tonalité dépressive, surtout quand il pense que sa vie était plus agréable en tant que handicapé, car on ne lui en demandait pas autant. Néanmoins, il envisage des projets pour son avenir, en désirant devenir créateur de bandes dessinées ou de jeux vidéos, en tant que PDG, comme la plupart des enfants de son âge. Il nous frappe toutefois déjà par des commentaires très crus et sexualisés, surtout autour des conflits avec sa mère, où il peut la traiter de tous les noms, sans mesurer la gravité de ses insultes, ce qui nous permet de craindre une tournure évolutive vers des troubles de conduites. Grâce à sa psychothérapie, Raoul parvient à nouer des relations, et à mieux s'identifier avec ses camarades, recherchant même du succès auprès des filles. Ses parents sont contents de le trouver parfois gentil avec eux.

Mais, arrivé au début de l'école secondaire, Raoul a de plus en plus de peine à suivre en classe et à comprendre les opérations abstraites. Il ne progresse plus et sa mémoire, jusque là considérée bonne, commence à défaillir. A un peu plus de 15 ans, Raoul manifeste des signes nets de troubles thymiques, développe des défenses schizoïdes, s'enferme dans sa chambre pour écouter «sa musique», et dit qu'il préfère ses rêves à la réalité. Son comportement relationnel se détériore, il ne parvient plus à maintenir des liens avec ses camarades, car il n'a plus ni dialogue, ni empathie. Raoul s'oppose pour tout, et défie ses proches avec des manifestations de plus en plus agressives et des

prises en danger avec des attitudes suicidaires, qui réclament une grande surveillance. Ses fantasmes, de plus en plus sexualisés l'envahissent et le conduisent à des masturbations compulsives. Raoul présente alors un tableau de troubles psychotiques associés à des troubles thymiques importants, qui nécessitent un traitement médicamenteux (neuroleptique associé à un antidépresseur). Malgré les médicaments, la survenue d'une décompensation psychotique grave, avec des hallucinations auditives très persécutrices et un comportement dangereux pour lui-même et pour ses parents nous obligent à l'hospitaliser en milieu psychiatrique, où il va séjourner de nombreux mois. Raoul a 18 ans et son diagnostic correspond à un syndrome d'Asperger, associé à un état dépressif majeur, récurrent avec signes psychotiques sévères et troubles schizo-affectifs. Dans cette clinique, Raoul est suivi en psychothérapie intensive en individuel et en groupe et accompagné dans une éducation aux tâches quotidiennes. Les médicaments neuroleptiques et antidépresseurs sont maintenus. A son retour de clinique, Raoul est bien plus apaisé, mais il démontre un comportement de plus en plus répétitif avec un appauvrissement visible de ses capacités cognitives. S'il nous retrouve vaillamment pour nous gronder de l'avoir mis à l'hôpital, il nous inquiète par son incapacité à maintenir une relation, et par des comportements compulsifs fortement sexualisés. Face à cette évolution particulière, nous proposons un examen génétique qui confirmera la présence d'un syndrome vélo-cardio-facial. Raoul est alors âgé de 20 ans, et son niveau scolaire rejoint celui de la 1^e ou 2^e primaire. Il est alors placé dans une institution, afin de bénéficier d'un encadrement éducatif à long terme. Au début de son séjour, Raoul se sent facilement persécuté au point de devenir parfois très violent. Ses hallucinations auditives ne le quittent plus et il ne mange que très peu, comme s'il était également persécuté par la nourriture. Progressivement, il réussit à investir une relation avec une éducatrice, et s'adapte à la vie quotidienne de son nouveau milieu de vie, en trouvant des points de repères qui peuvent l'apaiser.

Précocement ou tardivement diagnostiquée, cette maladie, lorsqu'elle prend la tournure d'une évolution vers la psychose, met à rude épreuve, avant tous les parents, mais également les soignants, qui voudraient tant croire à une rémission possible.

Conclusion

En résumé, nous avons décrit le phénotype génétique, cognitif et comportemental du syndrome vélo-cardio-facial, de l'enfance à l'âge adulte. Un accent particulier a été mis sur la variabilité du phénotype et l'association entre la micro-délétion chromosomique 22q11.2 et la schizophrénie. Même si une minorité de sujets avec une micro-délétion 22q11 va développer une schizophrénie, l'impact personnel et familial pour les sujets concernés est considérable. Le risque de développer une schizophrénie, ainsi que des troubles spécifiques des apprentissages justifie, une évaluation régulière de ces enfants ainsi qu'une prise en charge rapide et intensive des symptômes psychotiques précoces.

Le syndrome vélo-cardio-facial représente un modèle développemental d'un type génétiquement homogène de la schizophrénie. C'est aussi une fenêtre unique pour comprendre l'interaction, chez des enfants et des adolescents, entre les gènes, le cerveau, le comportement et la cognition, qui sont majeurs dans les troubles psychiatriques adultes.

Remerciements: Nous remercions également Mme Bronwyn Glaser pour son aide et ses commentaires dans la rédaction de l'article.

Références

- 1 Fish B. Neurobiologic antecedents of schizophrenia in children. Evidence for an inherited, congenital neuro-integrative defect. *Arch Gen Psychiatry* 1977;34:1297-313.
- 2 Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:660-9.
- 3 Fish B, Marcus J, Hans SL, Auerbach JG, Perdue S. Infants at risk for schizophrenia: sequelae of a genetic neurointegrative defect: a review and replication analysis of pandsymaturation in the Jerusalem Infant Development Study. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:221-35.
- 4 Marcus J, Hans SL, Auerbach JG, Auerbach AG. Children at risk for schizophrenia: the Jerusalem Infant Development Study II. Neurobehavioral deficits at school age. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:797-809.
- 5 Cannon M, Caspi A, Moffitt TE, Harrington H, Taylor A, Murray RM, et al. Evidence for early-childhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder: results from a longitudinal birth cohort. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:449-56.
- 6 Erlenmeyer-Kimling L, Rock D, Roberts S, Janal M, Kestenbaum C, Cornblatt B. Attention, memory, and motor skills as childhood predictors of schizophrenia-related psychosis. *Am J Psychiatry* 2000;157:1416-22.
- 7 Hans SL, Marcus J, Nuechterlein KH, Asarnow RF, Sty B, Auerbach JG. Neurobehavioral deficits at adolescence in children at risk for schizophrenia: the Jerusalem Infant Development Study. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:741-8.

- 8 Reichenberg A, Weiser M, Rabinowitz J, Caspi A, Schmeidler J, Morddechai M, et al. A population-based cohort study of premorbid intellectual, language, and behavioral functioning in patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, and nonpsychotic bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2002;159:2027–35.
- 9 Asarnow RF, Nuechterlein KH, Asamen J, Fogelson D, Subotnik KL, Zaucha K, et al. Neurocognitive functioning and schizophrenia spectrum disorders can be independent expressions of familial liability for schizophrenia in community control children: the UCLA family study. *Schizophr Res* 2002;54:111–20.
- 10 Asarnow RF, Nuechterlein KH, Subotnik KL, Fogelson D, Torquato RD, Payne DL, et al. Neurocognitive impairments in nonpsychotic parents of children with schizophrenia and attention-deficit/hyperactivity disorder: the University of California, Los Angeles Family Study. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:1053–60.
- 11 Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003;160:636–45.
- 12 Shprintzen RJ, Goldberg R, Golding-Kushner KJ, Marion RW. Late-onset psychosis in the velo-cardio-facial syndrome. *Am J Med Genet* 1992;42:141–2.
- 13 Shprintzen RJ, Goldberg RB, Lewin ML, Sidoti EJ, Berkman MD, Argamaso RV, et al. A new syndrome involving cleft palate, cardiac anomalies, typical facies, and learning disabilities: velo-cardio-facial syndrome. *Cleft Palate J* 1978;15:56–62.
- 14 Shprintzen RJ. Historic overview of VCFS. *Genet Couns* 1999;10:1–2.
- 15 Bassett AS, Hodgkinson K, Chow EW, Correia S, Scutt LE, Weksberg R. 22q11 deletion syndrome in adults with schizophrenia. *Am J Med Genet* 1998;81:328–37.
- 16 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.
- 17 Scambler PJ, Kelly D, Lindsay E, Williamson R, Goldberg R, Shprintzen R, et al. Velo-cardio-facial syndrome associated with chromosome 22 deletions encompassing the DiGeorge locus. *Lancet* 1992;339:1138–9.
- 18 Gong W, Emanuel BB, Collins JE, Kim DH, Wang Z, Chen F, et al. A transcription map of the DiGeorge and velocardio-facial syndrome minimal critical region on 22q11. *Hum Mol Genet* 1996;5:789–800.
- 19 Golding-Kushner KJ, Weller G, Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome: language and psychological profiles. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1985;5:259–66.
- 20 Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI, Philip N, Levy A, Seidel H, et al. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *J Med Genet* 1997;34:798–804.
- 21 Cohen E, Chow E, Weksberg R, Bassett AS. Phenotype of adults with the 22q11 deletion syndrome. *Am J Med Genet* 1999;86:359–65.
- 22 McDonald-McGinn DM, Kirschner R, 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.
- 23 Goldberg R, Motzkin B, Marion R, Scambler PJ, Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome: a review of 120 patients. *Am J Med Genet* 1993;45:313–9.
- 24 Vantrappen G, Devriendt K, Swillen A, Rommel N, Vogels A, Eyskens B, et al. Presenting symptoms and clinical features in 130 patients with the velo-cardio-facial syndrome. The Leuven experience. *Genet Couns* 1999;10:3–9.
- 25 Scherer NJ, D'Antonio LL, Kalbfleisch JH. Early speech and language development in children with velocardio-facial syndrome. *Am J Med Genet* 1999;88:714–23.
- 26 Gerdes M, Solot C, Wang PP, Moss E, LaRossa D, Randall P, et al. Cognitive and behavior profile of preschool children with chromosome 22q11.2 deletion. *Am J Med Genet* 1999;85:127–33.
- 27 Swillen A, Devriendt K, Legius E, Prinzie P, Vogels A, Ghesquiere P, et al. The behavioural phenotype in velo-cardio-facial syndrome (VCFS): from infancy to adolescence. *Genet Couns* 1999;10:79–88.
- 28 Moss EM, Batshaw ML, Solot CB, Gerdes M, McDonald-McGinn DM, Driscoll DA, et al. Psychoeducational profile of the 22q11.2 microdeletion: a complex pattern. *J Pediatr* 1999;134:193–8.
- 29 Swillen A, Devriendt K, Legius E, Eyskens B, Dumoulin M, Gewillig M, et al. Intelligence and psychosocial adjustment in velocardiofacial syndrome: a study of 37 children and adolescents with VCFS. *J Med Genet* 1997;34:453–8.
- 30 Papolos DF, Faedda GL, Veit S, Goldberg R, Morrow B, Kucherlapati R, et al. Bipolar spectrum disorders in patients diagnosed with velo-cardio-facial syndrome: does a hemizygous deletion of chromosome 22q11 result in bipolar affective disorder? *Am J Psychiatry* 1996;153:1541–7.
- 31 Usiskin SI, Nicolson R, Krasnewich DM, Yan W, Lenane M, Wudarsky M, et al. Velocardiofacial syndrome in childhood-onset schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:1536–43.
- 32 Fraser W, Nolan M. Psychiatric disorders in mental retardation. In: Bouras N, editor. *Mental Health in Mental Retardation*. Cambridge: Cambridge University Press; 1994.
- 33 Feinstein C, Reiss AL. Psychiatric disorders in mentally retarded children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 1996;5:827–52.
- 34 Toppelberg C, Shapiro T. Language disorders: a 10-year research update review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:143–52.
- 35 Feinstein C, Weiner J. Developmental disorders of learning, motor skills, and communication. In: Weiner J, editor. *Textbook of Child and Adolescent Psychiatry*. Washington, D.C.: American Psychiatry Press, Inc.; 1997.
- 36 Pulver AE, Nestadt G, Goldberg R, Shprintzen RJ, Lamacz M, Wolyniec PS, et al. Psychotic illness in patients diagnosed with velo-cardio-facial syndrome and their relatives. *J Nerv Ment Dis* 1994;182:476–8.
- 37 Karayiorgou M, Morris MA, Morrow B, Shprintzen RJ, Goldberg R, Borrow J, et al. Schizophrenia susceptibility associated with interstitial deletions of chromosome 22q11. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:7612–6.
- 38 Gothelf D, Frisch A, Munitz H, Rockah R, Aviram A, Mozes T, et al. Velocardiofacial manifestations and microdeletions in schizophrenic inpatients. *Am J Med Genet* 1997;72:455–61.
- 39 Bassett AS, Chow EW. 22q11 deletion syndrome: a genetic subtype of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999;46:882–91.
- 40 Murphy KC, Jones LA, Owen MJ. High rates of schizophrenia in adults with velo-cardio-facial syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:940–5.

- 41 Tezenas Du Montcel S, Mendizabai H, Ayme S, Levy A, Philip N. Prevalence of 22q11 microdeletion [letter]. *J Med Genet* 1996;33:719.
- 42 Lindsay EA, Greenberg F, Shaffer LG, Shapira SK, Scambler PJ, Baldini A. Submicroscopic deletions at 22q11.2: variability of the clinical picture and delineation of a commonly deleted region. *Am J Med Genet* 1995;56:191–7.
- 43 Carlson C, Papolos D, Pandita RK, Faedda GL, Veit S, Goldberg R, et al. Molecular analysis of velo-cardio-facial syndrome patients with psychiatric disorders. *Am J Hum Genet* 1997;60:851–9.
- 44 Shaikh TH, 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.
- 45 Carlson C, Sirotkin H, Pandita R, Goldberg R, McKie J, Wadey R, et al. Molecular definition of 22q11 deletions in 151 velo-cardio-facial syndrome patients. *Am J Hum Genet* 1997;61:620–9.
- 46 Fokstuen S, Arbenz U, Artan S, Dutly F, Bauersfeld U, Brecevic L, et al. 22q11.2 deletions in a series of patients with non-selective congenital heart defects: incidence, type of defects and parental origin. *Clin Genet* 1998;53:63–9.
- 47 Vantrappen G, Rommel N, Wellens W, Cremers CW, Fryns JP, Devriendt K. Autosomal dominant isolated velopharyngeal insufficiency. *Clin Genet* 2002;61:74–6.
- 48 Vantrappen G, Rommel N, Cremers CW, Fryns JP, Devriendt K. Mosaic trisomy 8 as a cause of velopharyngeal insufficiency. *Am J Med Genet* 2002;108:337–8.
- 49 Dunham I, Shimizu N, Roe BA, Chisoe S, Hunt AR, Collins JE, et al. The DNA sequence of human chromosome 22. *Nature* 1999;402:489–95.
- 50 Funke B, Saint-Jore B, Puech A, Sirotkin H, Edelmann L, Carlson C, et al. Characterization and mutation analysis of goosecoid-like (GSCL), a homeodomain-containing gene that maps to the critical region for VCFS/DGS on 22q11. *Genomics* 1997;46:364–72.
- 51 Yamagishi H, Garg V, Matsuoka R, Thomas T, Srivastava D. A molecular pathway revealing a genetic basis for human cardiac and craniofacial defects. *Science* 1999;283:1158–61.
- 52 Roberts C, Daw SC, Halford S, Scambler PJ. Cloning and developmental expression analysis of chick Hira (Chira), a candidate gene for DiGeorge syndrome. *Hum Mol Genet* 1997;6:237–45.
- 53 Lachman HM, Morrow B, Shprintzen R, Veit S, Parsia SS, Faedda G, et al. Association of codon 108/158 catechol-O-methyltransferase gene polymorphism with the psychiatric manifestations of velo-cardio-facial syndrome. *Am J Med Genet* 1996;67:468–72.
- 54 Gottlieb S, Emanuel BS, Driscoll DA, Sellinger B, Wang Z, Roe B, et al. The DiGeorge syndrome minimal critical region contains a goosecoid-like (GSCL) homeobox gene that is expressed early in human development. *Am J Hum Genet* 1997;60:1194–201.
- 55 Saint-Jore B, Puech A, Heyer J, Lin Q, Raine C, Kucherlapati R, et al. Goosecoid-like (Gscl), a candidate gene for velocardiofacial syndrome, is not essential for normal mouse development. *Hum Mol Genet* 1998;7:1841–9.
- 56 Lindsay E, Harvey E, Scambler P, Baldini A. ES2, a gene deleted in DiGeorge syndrome, encodes a nuclear protein and is expressed during early mouse development, where it shares an expression domain with a Goosecoid-like gene. *Hum Mol Genet* 1998;7:629–35.
- 57 Gottlieb S, Hanes SD, Golden JA, Oakey RJ, Budarf ML. Goosecoid-like, a gene deleted in DiGeorge and velocardiofacial syndromes, recognizes DNA with a bicoid-like specificity and is expressed in the developing mouse brain. *Hum Mol Genet* 1998;7:1497–505.
- 58 Jerome LA, Papaioannou VE. DiGeorge syndrome phenotype in mice mutant for the T-box gene, Tbx1. *Nat Genet* 2001;27:286–91.
- 59 Lindsay EA, Vitelli F, Su H, Morishima M, Huynh T, Pramparo T, et al. Tbx1 haploinsufficiency in the DiGeorge syndrome region causes aortic arch defects in mice. *Nature* 2001;410:97–101.
- 60 Merscher S, Funke B, Epstein JA, Heyer J, Puech A, Lu MM, et al. TBX1 is responsible for cardiovascular defects in velo-cardio-facial/DiGeorge syndrome. *Cell* 2001;104:619–29.
- 61 McDermid HE, Morrow BE. Genomic disorders on 22q11. *Am J Hum Genet* 2002;70:1077–88.
- 62 Cooper J, Bloom F, Roth R. The Biochemical Basis of Neuropharmacology. 7th ed. New York: Oxford University Press; 1996.
- 63 Weinshilboum RM. Human biochemical genetics of plasma dopamine-beta-hydroxylase and erythrocyte catechol-O-methyltransferase. *Hum Genet Suppl* 1978;1:101–12.
- 64 Palmatier MA, Kang AM, Kidd KK. Global variation in the frequencies of functionally different catechol-O-methyltransferase alleles. *Biol Psychiatry* 1999;46:557–67.
- 65 Lachman HM, Papolos DF, Saito T, Yu YM, Szumlanski CL, Weinshilboum RM. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics* 1996;6:243–50.
- 66 Lachman H, Kelsoe J, Moreno L, Katz S, Papolos D. Lack of association of catechol-O-methyltransferase (COMT) functional polymorphism in bipolar affective disorder. *Psychiatr Genet* 1997;7:13–7.
- 67 Kunugi H, Vallada H, Sham P, Hoda F, Arranz M, Li T, et al. Catechol-O-methyltransferase polymorphisms and schizophrenia: a transmission disequilibrium study in multiply affected families. *Psychiatr Genet* 1997;7:97–101.
- 68 Strous R, Bark N, Parsia S, Vovlavka J, Lachman H. Analysis of a functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenia: evidence for association with aggressive and antisocial behavior. *Psychiatr Res* 1997;69:71–7.
- 69 Papolos DF, Veit S, Faedda GL, Saito T, Lachman HM. Ultra-ultra rapid cycling bipolar disorder is associated with the low activity catecholamine-O-methyltransferase allele. *Mol Psychiatry* 1998;3:346–9.
- 70 Kirov G, Murphy KC, Arranz M, Jones I, McCandles F, Kunugi H, et al. Low activity allele of catechol-O-methyltransferase gene associated with rapid cycling bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 1998;3:342–5.
- 71 Bilder R, Volavka J, Czobor P, Malhotra A, Kennedy J, Ni X, et al. Neurocognitive correlates of the COMT Val(158)Met polymorphism in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2002;52:701–7.

- 72 Shifman S, Bronstein M, Sternfeld M, Pisante-Shalom A, Lev-Lehman E, Weizman A, et al. A highly significant association between a COMT haplotype and schizophrenia. *Am J Hum Genet* 2002;71:1296–302.
- 73 Weinberger DR, Egan MF, Bertolino A, Callicott JH, Mattay VS, Lipska BK, et al. Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001;50:825–44.
- 74 Graf WD, Unis AS, Yates CM, Sulzbacher S, Dinulos MB, Jack RM, et al. Catecholamines in patients with 22q11.2 deletion syndrome and the low-activity COMT polymorphism. *Neurology* 2001;57:410–6.
- 75 Liu H, Heath SC, Sobin C, Roos JL, Galke LG, Blundell ML, et al. Genetic variation at the 22q11.2 *PRODH2/DGCR6* locus presents an unusual pattern and increases susceptibility to schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:3717–22.
- 76 Liu H, Abecasis GR, Heath SC, Knowles A, Demars S, Chen YJ, et al. Genetic variation in the 22q11 locus and susceptibility to schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:16859–64.
- 77 Chakravarti A. A compelling genetic hypothesis for a complex disease: *PRODH2/DGCR6* variation leads to schizophrenia susceptibility. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:4755–6.
- 78 Jacquet H, Raux G, Thibaut F, Hecketsweiler B, Houy E, Demilly C, et al. *PRODH* mutations and hyperprolinemia in a subset of schizophrenic patients. *Hum Mol Genet* 2002;11:2243–9.
- 79 Mitnick RJ, Bello JA, Shprintzen RJ. Brain anomalies in velo-cardio-facial syndrome. *Am J Med Genet* 1994;54:100–6.
- 80 Chow E, Zipursky RB, Mikulis D, Scutt L, Weksberg R, Bassett AS. MRI findings in adults with 22q11 deletion syndrome (22qDS) and schizophrenia [abstract]. *Schizophr Res* 1999;36:89.
- 81 Bird LM. Cortical dysgenesis and 22q11 deletion. *Clin Dysmorphol* 2001;10:77.
- 82 Kawame H, Kurosawa K, Akatsuka A, Ochiai Y, Mizuno K. Polymicrogyria is an uncommon manifestation in 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet* 2000;94:77–8.
- 83 Worthington S, Turner A, Elber J, Andrews PI. 22q11 deletion and polymicrogyria – cause or coincidence? *Clin Dysmorphol* 2000;9:193–7.
- 84 Bingham PM, Lynch D, McDonald-McGinn D, Zackai E. Polymicrogyria in chromosome 22 deletion syndrome. *Neurology* 1998;51:1500–2.
- 85 Ghariani S, Dahan K, Saint-Martin C, Kadhim H, Morsomme F, Moniotte S, et al. Polymicrogyria in chromosome 22q11 deletion syndrome. *Eur J Paediatr Neurol* 2002;6:73–7.
- 86 Eliez S, Schmitt JE, White CD, Reiss AL. Children and adolescents with velocardiofacial syndrome: a volumetric MRI study. *Am J Psychiatry* 2000;157:409–15.
- 87 Kates WR, Burnette CP, Jabs EW, Rutberg J, Murphy AM, Grados M, et al. Regional cortical white matter reductions in velocardiofacial syndrome: a volumetric MRI analysis. *Biol Psychiatry* 2001;49:677–84.
- 88 van Amelsvoort T, Daly E, Robertson D, Suckling J, Ng V, Critchley H, et al. Structural brain abnormalities associated with deletion at chromosome 22q11: quantitative neuroimaging study of adults with velocardio-facial syndrome. *Br J Psychiatry* 2001;178:412–9.
- 89 Chow EW, Zipursky RB, Mikulis DJ, Bassett AS. Structural brain abnormalities in patients with schizophrenia and 22q11 deletion syndrome. *Biol Psychiatry* 2002;51:208–15.
- 90 Eliez S, Schmitt JE, White CD, Wellis VG, Reiss AL. A quantitative MRI study of posterior fossa development in velocardiofacial syndrome. *Biol Psychiatry* 2001;49:540–6.
- 91 Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res* 2001;49:1–52.
- 92 Eliez S, Blasey CM, Schmitt EJ, White CD, Hu D, Reiss AL. Velocardiofacial syndrome: are structural changes in the temporal and mesial temporal regions related to schizophrenia? *Am J Psychiatry* 2001;158:447–53.
- 93 Eliez S, Antonarakis SE, Morris MA, Dahoun SP, Reiss AL. Parental origin of the deletion 22q11.2 and brain development in velocardiofacial syndrome: a preliminary study. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:64–8.
- 94 Glaser B, Mumme DL, Blasey C, Morris MA, Dahoun SP, Antonarakis SE, et al. Language skills in children with velocardiofacial syndrome (deletion 22q11.2). *J Pediatr* 2002;140:753–8.
- 95 Thompson PM, Vidal C, Giedd JN, Gochman P, Blumenthal J, Nicolson R, et al. Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:11650–5.
- 96 Gold S, Arndt S, Nopoulos P, O'Leary DS, Andreasen NC. Longitudinal study of cognitive function in first-episode and recent-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999;156:1342–8.
- 97 Gur RE, Turetsky BI, Bilker WB, Gur RC. Reduced gray matter volume in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:905–11.
- 98 Mohamed S, Paulsen JS, O'Leary D, Arndt S, Andreasen N. Generalized cognitive deficits in schizophrenia: a study of first-episode patients. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:749–54.
- 99 Fuller R, Nopoulos P, Arndt S, O'Leary D, Ho BC, Andreasen NC. Longitudinal assessment of premorbid cognitive functioning in patients with schizophrenia through examination of standardized scholastic test performance. *Am J Psychiatry* 2002;159:1183–9.
- 100 McGlashan TH, Hoffman RE. Schizophrenia as a disorder of developmentally reduced synaptic connectivity. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:637–48.