

X-LINKED VERSTANDELIJKE BEPERKING

Beknopte samenvatting n.a.v. referaat op 12-06-2017
AVG-opleiding en opleiding Klinische Genetica Erasmus MC

Inleiding

X-linked Mental Retardation (XLMR) is verantwoordelijk voor het verschil in prevalentie van verstandelijke beperking (VB) tussen mannen en vrouwen. De incidentie van verstandelijke beperking in de westerse wereld wordt geschat tussen de 1 en 3%. Mutaties in de genen van het X-chromosoom veroorzaken een verstandelijke beperking bij mannen in ongeveer 5-10% van de gevallen [1].

De ratio man: vrouw bij mensen met een verstandelijke beperking is 1.3-1.4:1 [2]. De evolutie van de geslachtschromosomen heeft ertoe geleid dat mannen één X-chromosoom en een Y-chromosoom hebben, terwijl bij vrouwen twee X-chromosomen aanwezig zijn. De gemiddelde X-chromosomale gen-expressie is twee keer zo hoog in vergelijking tot genen die op niet-geslachtsgebonden chromosomen (autosomen) gelokaliseerd zijn. Dit leidt ertoe dat in mannen met één X-chromosoom voldoende gen-activiteit is in vergelijking tot genen op autosomen, maar leidt tot een dosisprobleem bij vrouwen: deze hebben door de aanwezigheid van twee X-chromosomen relatief te veel gen-expressie van het X-chromosoom. Om dit te compenseren is tijdens de evolutie het proces van X-chromosoom inactivatie (XCI) ontstaan. Hierbij wordt één van de beide X-chromosomen tijdens de vroege embryonale ontwikkeling van de vrouw uitgeschakeld. Dit zorgt ervoor dat de X-to-autosome expressie ratio in beide sexen vergelijkbaar is. Deze inactivatie wordt in stand gehouden bij elke celdeling. Dit resulteert in het feit dat de vrouw uit twee verschillende cel populaties bestaat, waarin of het X-chromosoom afkomstig van moeder of dat van vader is uitgeschakeld. Aangezien één van beide X-chromosomen bij de vrouw geïnactiveerd is, heeft dit grote invloed op de expressie van gemuteerde X-chromosomale genen [3].

Mutaties in meer dan 100 genen op het X-chromosoom zijn bekend betrokken te zijn bij X-gebonden VB. Dit aantal groeit snel door de komst van exoom sequencing. Hierbij worden in een enkele test alle coderende genen getest op mutaties, hetgeen heeft geresulteerd in een grote toename van genetische oorzaken die een verklaring kunnen geven van de beelden waarmee patiënten zich presenteren [1]. Inmiddels zijn er meer dan 200 syndromen bekend met VB die X-gebonden overerven. Deze dragen in belangrijke mate bij aan het verschil tussen de prevalentie van VB tussen mannen en vrouwen.

X-gebonden verstandelijke beperking wordt grofweg ingedeeld in syndromale en niet-syndromale (of niet-specifieke) vormen. Bij een syndromale vorm is er naast een verstandelijke beperking tevens sprake van andere (herkenbare) verschijnselen, zoals neurologische, metabole of somatische verschijnselen. Het Fragiele X syndroom is het meest bekende voorbeeld van een syndromale X-gebonden verstandelijke beperking. In tegenstelling tot syndromale vormen, is er bij niet-syndromale X-gebonden VB sprake van een geïsoleerde verstandelijke beperking [4].

Historisch perspectief

Doordat er een duidelijke meerderheid is van VB bij mannen en omdat er vele families bekend zijn met een duidelijke X-gebonden overerving, is er de laatste 40 jaar veel aandacht geweest voor het lokaliseren van de genen op het X-chromosoom, die verantwoordelijk zijn voor X-gebonden VB wanneer deze gemuteerd zijn [5].

Vóór de komst van de cytogenetica werden specifieke klinische syndromen beschreven, zoals Duchenne musculaire dystrofie, Lesch-Nyhan syndroom en incontinentia pigmenti.

In 1969 werd, dankzij de opkomst van cytogenetisch onderzoek, een afwijking gevonden aan het X-chromosoom bij mannen met VB uit 1 familie. Door middel van elektronen microscopie werd een dunne regio gezien op de distale lange arm van het X-chromosoom. Dit werd hierdoor het Fragiele X syndroom genoemd. Uiteindelijk werd in 1991 het daadwerkelijke FMR1-gen geïdentificeerd. Dit was één van de eerste genen die ontdekt werden die betrokken waren bij een X-gebonden VB.

XLMR is over het algemeen milder bij vrouwen omdat bij een random X-inactivatie ongeveer in 50 % van de cellen de mutatie tot expressie komt. De ernst van de ziektebeelden bij vrouwen is afhankelijk van de verdeling gezonde en gemuteerde cellen in de relevante organen.

Indien het X-chromosoom niet willekeurig wordt geïnactiveerd kunnen vrouwen het volledige spectrum aan klachten hebben of juist volledig gezond zijn. Verder zijn er ziektebeelden die voor de mannelijke foetus fataal zijn zoals het Rett syndroom, oral-facial-digital syndrome type I en incontinentia pigmenti.

De XLMR-genen zijn betrokken bij een groot aantal essentiële cel functies, Al deze processen zijn van groot belang voor de vroege breinontwikkeling, en kunnen indien zij verstoord zijn, een groot aantal symptomen veroorzaken.

Wanneer moet men denken aan XLMR?

Het overervingpatroon moet zo goed mogelijk in kaart gebracht worden. Wanneer er een duidelijk verschil is in frequentie of fenotype tussen mannen en vrouwen kan er sprake zijn van een X-gebonden aandoening. Indien het gaat om een geïsoleerde casus kan het onderscheiden van *de novo*, multifactorieel, autosomaal dominante, autosomaal recessieve of X chromosomale overerving lastig zijn.

Empirische herhalingsrisico's [6]:

Index patiënt	aangedane broers	aangedane zussen	alle aangedane sibs
man	13%	5%	10%
vrouw	8%	6.5%	7.5%

XLMR-syndromen

ATRX-syndroom

ATRX-syndroom wordt ook wel X-linked alpha thalassemie mentale retardatiesyndroom genoemd. Het ATRX-syndroom wordt X-gebonden recessief overgeërfd en wordt veroorzaakt door mutaties in het ATRX-gen op chromosoom Xq21.1. Dit ATRX-gen is het enige bekende gen waarbij mutaties leiden tot het ATRX-syndroom. Deze leiden tot deficiëntie van het ATRX-eiwit. Dit eiwit speelt een belangrijke rol bij de remodellering van chromatine. Daarnaast zorgt de mutatie voor een verminderde expressie van de alpha-globuline genen. Door middel van elektroforese kan hemoglobine H aangetoond worden [7, 8].

Prevalentie

De prevalentie van het ATRX-syndroom is niet bekend. Wereldwijd zijn er in de literatuur meer dan 200 mannen/jongens bekend met het ATRX-syndroom.[7] Mogelijk is er wel sprake van onderdiagnostiek, omdat vrouwelijke dragers vaak geen klachten hebben.

Karakteristieke gezichtskenmerken [7,8,9]

De uiterlijke kenmerken van het gelaat zijn meestal in de vroege kindertijd het best zichtbaar.

- Microcefalie
- Hypotonie gelaatspiers
- Mid-face hypoplasie
- Telecanthus
- Epicanthus plooien
- Vlakke neusbrug, smalle driehoekige neus
- Tentvormige bovenlip, onderlip naar buiten gedraaid
- Diastema
- Laag ingeplante oren

Overige uiterlijke kenmerken

- Kleine lengte (65%)
- Handsen
 - Brachydactylie en/of clinodactylie van de handsen
 - Viervingerlijn
- Voeten
 - Pes planes
 - Pes equinovarus adductus
- Skeletafwijking
 - (Kyfo)scoliose
 - Pectus carinatum

Kliniek en gezondheidsproblemen [7-11]

Het ATRX-syndroom wordt gekenmerkt door een ernstige vertraging in de ontwikkeling. Er is bijna altijd sprake van een ernstige verstandelijke beperking bij jongens. In de literatuur zijn echter ook gevallen beschreven met een matig verstandelijke beperking. Motorische mijlpalen, zoals rollen, zitten en staan zijn vaak vertraagd. Spraak is meestal afwezig, hoewel enkele kinderen een paar woorden en een klein repertoire aan gebaren leren. Bij 85% kan alpha-thalassemie worden aangetoond. Deze is vaak mild en behoeft geen behandeling.

De volgende gezondheidsproblemen worden omschreven:

Cognitie: Ernstig verstandelijke beperking.

Bewegingsapparaat: Kinderen met het ATRX-syndroom zijn vaak hypotoon. Bij het ouder worden ontstaat vaak juist een verhoogde spierspanning en spasticiteit. Bij ruim 90% van de patiënten met het ATRX-syndroom worden skeletafwijkingen gezien. Een deel van de skeletafwijkingen zijn waarschijnlijk het gevolg van de gegeneraliseerde hypotonie en immobiliteit. Bij een derde van de patiënten wordt een (ernstige) kyfoscoliose gezien. Daarnaast komt een pectus carinatum vaak voor.

Neurologisch: Bij ongeveer 1/3 ontwikkelt zich epilepsie, vaak worden tonisch clonische insulten of myoclonieën gezien, maar ook andere aanvalstypen kunnen voorkomen.

Gastro-intestinaal: Gastro-intestinale klachten of afwijkingen worden vaak gezien bij het ATRX-syndroom. Vaak zijn er slikproblemen en veel kwijlen. Reflux met de daarbij behorende complicaties worden veel gerapporteerd in de literatuur. Obstipatie komt veel voor en kan echt problematisch zijn. In een aantal studies zijn meerdere patiënten met verminderde darmmotiliteit en recidiverende ileus beschreven.

Cardiaal: Hartafwijkingen komen bij 20% van de patiënten met het ATRX-syndroom voor. Hierbij worden vooral septumdefecten, persisterend ductus arteriosus, pulmonalisstenose, aortastenose en enkele gevallen van tetralogie van Fallot gezien.

Urogenitaal: Bij 80% komen afwijkingen aan het urogenitaalstelsel voor, zoals niet ingedaalde balletjes en hypospadie. Ook onderontwikkeling of afwijkende vorm van de testis komt voor. Soms is er sprake van een onduidelijk geslacht. Daarnaast worden vesico-urethrale reflux en recidiverende urineweginfecties gezien.

Oog en KNO: Refractieafwijkingen worden veel gezien, ook strabismus. Perceptief gehoorsverlies komt ook voor. Patiënten met het ATRX-syndroom zijn vatbaar voor infecties, met name bovenste luchtweginfecties, oorinfecties en ooginfecties.

Gedrag: In de literatuur worden zelfbeschadigend gedrag (handsen om hals tot punt van cyanose) en autistisch gedrag genoemd.

Medisch beleid

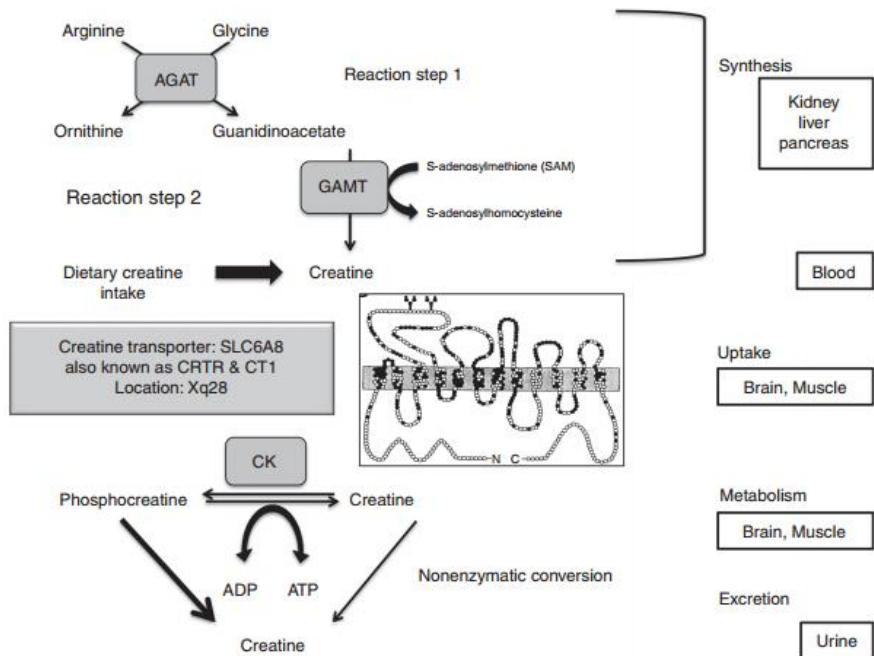
Er is geen curatieve behandeling voor het ATRX-syndroom. Bij diagnose dient gescreend te worden op bovenstaande afwijkingen. De behandeling is gericht op symptomen en het voorkomen van complicaties. De alpha-thalassemie is meestal mild en behoeft geen behandeling. Een verwijzing naar de (kinder)cardioloog, uroloog en orthopeed zijn geïndiceerd. Het monitoren van de voedingsintake is noodzakelijk in de vroege kinderjaren aangezien slikproblemen en gastro-intestinale reflux veelvuldig voorkomen. Calorierijke voeding of sondevoeding kan nodig zijn bij inadequate voedingsintake. Daarnaast dient de groei goed gevolgd te worden.

Creatine transporter defect/deficiëntie

De creatine transporter defect/deficiëntie valt onder de groep 'cerebrale creatine deficiëntie syndromen' (CCDS). CCDS wordt onderverdeeld in twee subgroepen, namelijk de creatine biosynthese defecten (GAMT defect en AGAT defect) en de creatine transporter deficiëntie (CRTR of CTD).

Een defect in de creatine transporter is een zeldzame, erfelijke stofwisselingsziekte die veroorzaakt wordt door een mutatie in het SLC6A8-gen gelokaliseerd op het X-chromosoom [12,13].

Creatine is een essentiële metaboliet voor het normaal kunnen functioneren van de hersenen, het hart en andere spieren (zie figuur hieronder).



Bij CTD is de creatine transporter defect of niet functionerend. Het gevolg hiervan is dat er geen transport van creatine naar de hersenen plaats kan vinden. Als dit systeem niet goed functioneert treden er cognitieve veranderingen op in het brein.

Prevalentie

De geschatte prevalentie van CTD is 2% van alle mannen met een verstandelijke beperking en zou daarmee de twee na meest voorkomende oorzaak zijn voor X-gebonden verstandelijke beperking. [12,13].

Karakteristieke uiterlijke kenmerken

Bij 45% van de mannen met CTD werden dysmorphe uiterlijke kenmerken gevonden [13,14].

Uiterlijke kenmerken:

- Slanke lichaamsbouw
- Microcefalie
- Groot voorhoofd
- 'Midface retrusion'
- Hoog gehemelte
- Korte neus
- Prominente neusbrug
- Oren (onduidelijke helix, grote oren, gevouwen)
- Diep liggende ogen
- Clinodactylie van de 5^e vinger

Kliniek en gezondheidsproblemen

Bij alle mannen met CTD wordt een verstandelijke beperking gezien. Dit varieerde van een lichte verstandelijke beperking tot een ernstige verstandelijke beperking. Opmerkelijk is dat in de leeftijdsgroep tot 4 jaar 85% van de mannen licht tot matig verstandelijk beperkt is, terwijl in de leeftijdsgroep >18 jaar 75% van de mannen een ernstige verstandelijke beperking heeft [13].

Overige gezondheidsproblemen [13]:

- Taalachterstand/niet ontwikkelen van spraak
- Epilepsie (60%), (5% therapie-resistent)
- Bewegingsstoornissen (40%): breed gangspoor of ataxie en dystonie of athetose
- Gedragsproblematiek (85%): ADHD(55%), ASS(41%), toename gedurende het leven
- Gastro-intestinale problemen (35%): 'failure to thrive', braken, obstipatie (ileus)

Medisch beleid

Er bestaat momenteel geen curatieve behandeling voor CTD. Er is onderzoek gedaan naar behandeling met creatine supplementen. Dit heeft tot dusver geen effect gehad op het klinisch beeld en de hoeveelheid cerebrale creatine [15].

Het huidige medisch beleid is gericht op de veelvoorkomende gezondheidsproblemen (zie bovenstaande gezondheidsproblemen) en het voorkomen van complicaties.

Referenties

1. Tzschach et al. Next-generation sequencing in X-linked intellectual disability; *European Journal of Human Genetics* (2015) 23, 1513–1518
2. Piton et al. XLID-Causing Mutations and Associated Genes Challenged in Light of Data From Large-Scale Human Exome Sequencing; *AJHG* Volume 93, Issue 2, p368–383, 8 August 2013
3. Gribnau et al. X-chromosome inactivation and its implications for human disease; *BioRxiv* march 2017
4. Hamel et al. Geslachtsgebonden mentale retardatie; *Ned Tijdschr Geneesk* 2000 2 september;144(36)
5. Lubs et al. Fragile X and X-Linked Intellectual Disability: Four Decades of Discovery *Am J Hum Genet.* 2012 April 6; 90(4): 579–590
6. Turner G, Partington M, Recurrence risks in undiagnosed mental retardation. *J Med Genet.* 2000 Dec;37(12):E45
7. Stevenson et al. Alpha-Thalassemia X-linked Intellectual Disability Syndrome; *Genereviews.* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1449/> (laatste update 06-11-2014)
8. OMIM (#301040) – Alpha-thalassemia/mental retardation syndrome, x-linked; ATRX
9. Gibbons et al. Alpha-Thalassemia, Mental Retardation and Myelodysplastic Syndrome; *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012 Oct; 2(10)
10. Horesh et al. Volvulus and Bowel Obstruction in ATR-X Syndrome – Clinical report and review of literature; *Am J Med Genet A* 167A (11), 2777-2779. 2015 Jul 14
11. Leahy et al. Asplenia in ATR-X syndrome: a second report. *Am J Med Genet A.* 2005;139:37–9
12. Clark et al. Diagnostic methods and recommendations for the cerebral creatine deficiency syndromes. *Pediatr. Res.* 2015 Mar; 77(3): 398-405
13. van Kamp et al. Phenotype and genotype in 101 males with X-linked creatine transporter deficiency. *J Med Genet* 2013;50:463–72
14. Anselm et al. X-linked creatine transporter defect: a report on two unrelated boys with a severe clinical phenotype. *J Inherit Metab Dis.* 2006;29:214–9
15. Jaggamantri et al. Treatment of Creatine Transporter (SLC6A8) Deficiency With Oral S-Adenosyl Methionine as Adjunct to L-arginine, Glycine, and Creatine Supplements; *Pediatr. Neurol.* 2015 Oct; 53 (4): 360-363