

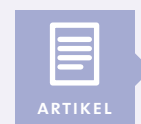
# Patiënten met *ARHGEF9*-mutatie: rol van genetica in de psychiatrische praktijk

W. VAN ROEY, A. VOGELS, P. EMMERY

**SAMENVATTING** We beschrijven twee kinderen met een complexe ontwikkelingsstoornis gekenmerkt door een globale ontwikkelingsachterstand, hyperactiviteit, autismespectrumstoornis en epilepsie. Beide patiënten functioneerden op het niveau van een lichte verstandelijke beperking. Genetisch onderzoek toonde een mutatie in het *ARHGEF9*-gen gelegen op het X-chromosoom. We beschrijven het kinderpsychiatrisch beeld en lichten de theoretische achtergrond van de genetische mutatie toe met bijzondere aandacht voor de implicaties van de genetische aandoening op het kinderpsychiatrisch beleid. De recente evoluties van genetische technologieën maken het mogelijk om onderzoek te doen bij kinderen met ontwikkelingsproblemen met of zonder kinderpsychiatrische stoornissen. Kinderpsychiaters worden steeds vaker geconfronteerd met vragen rond het aandeel van genetica binnen het klinisch beeld. Een goede basiskennis van genetische principes is onontbeerlijk binnen de huidige psychiatrische praktijk.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 61(2019)12, 891-896

**TREFWOORDEN** *ARHGEF9*-gen, genetica, psychiatrie, X-gebonden verstandelijke beperking



De zoektocht naar genetische oorzaken van psychiatrische aandoeningen is bijna zo oud als de psychiatrie zelf (Schulze & McMahon 2018). De laatste jaren is er een groeiende aandacht voor genetische testen bij kinderen en volwassenen met psychiatrische stoornissen alsook een toenemende vraag naar de waarde van deze onderzoeken. De recente evolutie van genetische technologieën maakt het mogelijk om genetisch onderzoek te doen bij kinderen met ontwikkelingsproblemen met of zonder kinderpsychiatrische stoornissen en deze onderzoeken worden in vele klinische centra uitgevoerd. Met *array-based comparative genomic hybridisation* (aCGH) worden kleine structurele veranderingen van het genoom zoals microdeleties en microduplicaties gedetecteerd, zogenaamde *copy number variations* (CNV's) (Miller e.a. 2010). Wanneer er met aCGH-analyse geen afwijking gevonden wordt, is *next generation sequencing* (NGS) aangewezen. *Whole exome sequencing* (WES) detecteert de-novomutaties in het coderende deel van het DNA (het exoom). Met *whole genome sequencing* (WGS) wordt het hele genoom geanalyseerd, zowel het coderende als het niet-coderende deel, en daarmee heeft men een nog hogere kans op het vinden van een genetische afwijking.

Wij beschrijven in dit artikel twee kinderen uit de kinderpsychiatrische praktijk bij wie met mendelioanalyse - een NGS-techniek gericht op de coderende delen van het

genoom geassocieerd met genetische aandoeningen (Saudi Mendeliome Group 2015; Ilyas 2017) - een mutatie gevonden werd in het *ARHGEF9*-gen. Deze casussen illustreren hoe kinderpsychiaters geconfronteerd worden met de vraag of een genetisch onderzoek aangewezen is en wat het belang is van dit genetisch onderzoek voor de artsen, de kinderen en hun familie. De klinische applicatie en de interpretatie van de nieuwe genetische technieken vormen een uitdaging voor de kinderpsychiater in het heden en in de toekomst.

## GEVALSBESCHRIJVINGEN

*Patiënt A*, een jongen die op de leeftijd van 5 jaar gezien werd door de kinderpsychiater, had een autismespectrumstoornis, ADHD en epilepsie. Hij was het oudste kind van niet-verwante ouders. De familiale anamnese was negatief voor somatische, aangeboren of psychische aandoeningen. De zwangerschap was normaal verlopen. De bevalling werd ingeleid op postmenstruele leeftijd 41 weken 2/7. Wegens niet vorderende ontsluiting verrichtte men een spoedsectio. De psychomotore ontwikkeling verliep initieel normaal. Op de leeftijd van 14 maanden kreeg patiënt focale epileptische aanvallen met verminderde gewaarwording (voorheen complex partiële epilepsie genoemd) met regressief gedrag en verlies van de eerder bereikte

talige vaardigheden. Anti-epileptische medicatie carbamazepine 3 maal daags 100 mg werd opgestart. Wegens doorbraakaanvallen werd de carbamazepine verhoogd naar 3 maal daags 140 mg.

Rond de leeftijd van 2 jaar beschreef de kinderarts een vertraagde algemene ontwikkeling met beperkt taalbegrip, verminderde reactiviteit, emotieregulatieproblemen en sensorïele overgevoeligheid voor geluid.

Patiënt werd verwezen voor kinderpsychiatrische dagopname. Sociale communicatie was beperkt: er waren beperkte contactgroei, wederkerigheid en vluchtig oogcontact. Actieve taal ontbrak, er waren louter functioneel spel en stereotiep gedrag. Er was verhoogde behoefte aan structuur en er was sprake van woedebuien en druk gedrag. Op basis van de *Bayley Scales of Infant and Toddler Development* (BSID-II-NL) behaalde patiënt voor globale cognitieve ontwikkeling een niveau van 18 maanden op een kalenderleeftijd van 24 maanden. Verwachte vaardigheden voor de leeftijd werden onvoldoende behaald, met een achterstand van 6 maanden. We diagnosticeerden een globale ontwikkelingsachterstand en een autismespectrumstoornis.

Bij verdere follow-up binnen een expertisecentrum voor autisme toonde de *Snijders-Oomen niet verbale intelligentietest* (SON-R) een IQ van 80 op de kalenderleeftijd van 3,8 jaar. Patiënt functioneerde op het niveau van een lichte verstandelijke beperking. Patiënt was zindelijk voor urine, maar niet voor stoelgang. Handen wassen en aan- en uitkleden gebeurden met ondersteuning. Hij at voldoende gevarieerd en zelfstandig. Zijn welbevinden was goed, maar patiënt had behoefte aan voldoende momenten van expliciete aandacht en bevestiging.

Hij zocht op ongestructureerde momenten en in nieuwe situaties de grenzen op, gooide met materialen en bonkte met zijn hoofd bij boosheid. Een kordate aanpak met het negeren van negatief gedrag en het bekrachtigen van positief gedrag werkte. Gedragsmoeilijkheden bleven echter terugkomen. Wegens de combinatie met overprikkeling, angsten en slaapproblemen werd behandeling met risperidon gestart, 0,25 mg 's ochtends en 0,5 mg 's avonds. Er was een positief effect op het negatief gedrag en de woedebuien: deze kwamen minder voor en ouders ervoeren dat patiënt beter luisterde wanneer ze hem op zijn gedrag aanspraken.

Wegens epilepsie in combinatie met een ontwikkelingsachterstand werden patiënten ouders op tweejarige leeftijd doorverwezen voor genetisch onderzoek. Lichamelijk onderzoek toonde geen dysmorphe kenmerken.

Array-based CGH was negatief. Onderzoek van het *FMR1*-gen voor fragiele-X-syndroom toonde een normaal aantal CGG-repeats. Mendeliomanalyse toonde een de-novomutatie

## AUTEURS

**WINNIE VAN ROEY**, kinder- en jeugdpsychiater, Centrum voor Ontwikkelingsstoornissen, UZ Leuven en Centrum voor Ambulante Revalidatie, Brussel.

**ANNICK VOGELS**, klinisch geneticus, Centrum Menselijke Erfelijkheid, UZ Leuven.

**PETER EMMERY**, kinder- en jeugdpsychiater, afd. Kinder- en Jeugdpsychiatrie, UZ Leuven.

## CORRESPONDENTIEADRES

Winnie Van Roey, Centrum voor Ontwikkelingsstoornissen, Kapucijnenvoer 33, 3000 Leuven, België.

E-mail: winnie.vanroey@uzleuven.be

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 23-7-2019.

in het *ARHGFG9*-gen. De mutatie werd niet eerder in de literatuur beschreven. Aangezien deze mutatie de substitutie van een codon voor arginine naar een codon voor tryptofaan op positie 338 voorspelt, beschrijven genetici deze als 'waarschijnlijk pathogeen'.

Op kalenderleeftijd 3,10 jaar was de epilepsie goed onder controle. Een 24-uurs-eeg toonde bij waak geen afwijkingen. Bij slaap waren er sporadisch epileptische pieken geïsoleerd optredend over de vertex en te onderscheiden van de normale vertexgolven.

Op kalenderleeftijd 4,11 jaar werd carbamazepine afgebouwd wegens vermoeidheid en tragere verwerkingssnelheid. Op de kalenderleeftijd van 6,4 jaar werden anti-epileptica gestopt. Patiënt bleef sedertdien aanvalsvrij.

Patiënt volgde les in het buitengewoon kleuteronderwijs type 7 (voor kinderen met een taal- of spraakstoornis) en schakelde over naar type 2 (voor kinderen met een matige tot ernstige verstandelijke beperking) op de leeftijd van 6 jaar. Hij volgde multidisciplinaire behandeling in een centrum gespecialiseerd in de behandeling van peuters en kleuters met een autismespectrumstoornis, waar een gunstige ontwikkeling werd gezien. Contactname bleef onafgestemd. Hij gebruikte meer-woordzinnen en er was spontaan actief taalgebruik met verbale perseveratie en echolalie.

Een *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence* (WPPSI-III-NL) toonde een non-verbaal IQ van 70. Er waren een zwakke verwerkingssnelheid en wisselende focus. Visueel-ruimtelijk functioneerde patiënt zwak. Individuele aandacht, korte instructies met visuele ondersteuning en herhaling boden ondersteuning. Patiënt bleef gevoelig voor sensorische stimuli.

*Patiënt B* was een jongen die op 7,5-jarige leeftijd door zijn ouders aangemeld werd voor een kinderpsychiatrisch consult voor verdere follow-up na een diagnostisch traject bij een centrum voor ontwikkelingsstoornissen. Daarbij bleek patiënt een autismespectrumstoornis en ADHD te hebben bij een bekende verstandelijke beperking.

Patiënt was het oudste kind in een gezin met drie kinderen. Zwangerschap en bevalling verliepen normaal. De psychomotorische ontwikkeling was normaal met zitten op 9 maanden en stappen op 15 maanden. Kruipen was afwezig. Spraak- en taalontwikkeling verliepen vertraagd met beperkte spraakverstaanbaarheid en echolalie.

Op de leeftijd van 12 maanden werd de diagnose myoklonale epilepsie gesteld en werd gestart met natriumvalproaat - dosis ons onbekend - en levetiracetam 2 maal daags 200 mg. Deze behandeling bleek ontoereikend en na opname werd topiramaat 2 maal daags 75 mg gestart in monotherapie.

Op de kleuterschool werden autistiforme kenmerken gezien met weinig reactie op de eigen naam, terugtrekken in eigen leefwereld, niet komen tot spel en niet delen met andere kinderen.

Multidisciplinair onderzoek binnen het centrum voor ontwikkelingsstoornissen op de kalenderleeftijd van 3 jaar toonde beperkingen op vlak van sociale communicatie. De *SON-R* kon niet afgenomen worden wegens weinig interesse en motivatie. De intelligentietest *BSID-II* toonde een globale ontwikkelingsachterstand met een score van een referentieleeftijd van 20 maanden op de kalenderleeftijd van 3,2 jaar. Een *Autisme Diagnostisch Observatie Schema* (*ADOS*) toonde onvoldoende argumenten voor het vaststellen van een autismespectrumstoornis.

Patiënt behaalde een motorische ontwikkelingsleeftijd van 23 maanden op een kalenderleeftijd van 3,3 jaar. Thuisbegeleiding en multidisciplinaire revalidatie werden opgestart.

Lichamelijk onderzoek toonde geen dysmorphe kenmerken, patiënt had hyperlaxiteit in de gewrichten en een lichte hartruis. Wegens epilepsie in combinatie met een algehele ontwikkelingsachterstand werd patiënt op 3-jarige leeftijd met zijn ouders doorverwezen voor genetisch onderzoek. Daarbij bleek de uitslag van *ACGH* en van onderzoek op fragiele-X-syndroom negatief.

Mendelioanalyse op de leeftijd van 6 jaar toonde de aanwezigheid van een submicroscopische deletie in het *ARHGEF9*-gen die resulteerde in een prematuur stopcodon. De deletie werd materneel overgeërfd. Bij moeder werd een éémalige episode van koortsstuipe gemeld. Zij had verder een normale ontwikkeling.

Afname van de *WPPSI-III-NL* op kalenderleeftijd van 5,5 jaar toonde een totale intelligentie van 77, verbale intelligentie van 82 en performale intelligentie van 79.

Herevaluatie binnen het centrum voor ontwikkelingsstoornissen op de kalenderleeftijd van 6,5 jaar toonde een harmonisch intelligentieprofiel middels een *WPPSI-III-NL* met een *TIQ* van 70, *VIQ* van 79 en *PIQ* van 73. Patiënt functioneerde op het niveau van een lichte verstandelijke beperking. Op receptieve en productieve taalontwikkeling scoorde patiënt zwak. Uit psychomotorisch onderzoek bleken ernstige tekorten bij motoriek en visueel-perceptuele vaardigheden.

Patiënt vertoonde op school en thuis onrustig gedrag, was snel afgeleid, handelde impulsief en had regelmatig woede-uitbarstingen. Hij was zelfbepalend en liet zich weinig aanspreken door ouders. Patiënt kon moeilijk zelfstandig spelen of werken aan taken in de klas. Hij vroeg weinig hulp en zocht weinig contact met leeftijdsgenoten. Ouders beschreven patiënt als onrustiger in sociale situaties dan wanneer hij alleen was. De zelfredzaamheid was beperkt. Patiënt had beperkte interesses. Het oogcontact was inadequaet, letterlijk taalbegrip en associatief taalgebruik werden opgemerkt. Een kordate aanpak en structuur hielpen, maar het gedrag bleef thuis moeilijk te sturen.

Een *ADOS* werd opnieuw afgenomen. De diagnoses autismespectrumstoornis en ADHD werden gesteld. Wegens overprikkeling en de beschreven gedragsmoeilijkheden werd gestart met risperidon 2 maal daags 1 mg in combinatie met methylfenidaat 3 maal daags 5 mg. Na het opstarten van de medicatie werd patiënt beschreven als rustiger, hij luisterde beter en viel makkelijker bij te sturen. Hij was vatbaarder voor grenzen en er was minder overprikkeling. Zonder medicatie werden de bekende gedragsmoeilijkheden gezien.

Patiënt schakelde over naar het buitengewoon onderwijs type 1 op de leeftijd van 6,10 jaar (onderwijs voor kinderen met een lichte verstandelijke beperking).

Onder behandeling met clonazepam 2 maal daags 3 mg en topiramaat 2 maal daags 100 mg was patiënt aanvalsvrij vanaf de leeftijd van 9,4 jaar.

## DISCUSSIE

### Methode

Via PubMed identificeerden we 63 artikelen met de Mesh-term *ARHGEF9*. Met verdere verfijning met de Mesh-termen intellectual disability, autism en phenotype identificeerden we 26 relevante artikelen. Uit de vrij beschikbare teksten werden 7 artikelen geselecteerd.

### *ARHGEF9*-mutatie

We beschreven twee jongens met epilepsie en een ontwikkelingsvertraging. Het gezamenlijk voorkomen van deze symptomen was voor de kinderneuroloog reden tot doorverwijzing voor genetisch onderzoek. Wegens gedragspro-

blemen werd het gezin ter zelfder tijd doorverwezen naar de kinderpsychiater. NGS toonde bij beide jongens een mutatie in het *ARHGEF9*-gen; dit ligt op de lange arm van chromosoom X en mutaties in dit gen werden beschreven bij mannen met een ernstige verstandelijke beperking, ASS en epilepsie (Alber e.a. 2017).

Het gen *ARHGEF* (OMIM 300429) codeert voor collybistine (Cb), een eiwit dat een cruciale rol speelt in de inhibitorische synaptische functie in verschillende hersenregio's gedurende de ontwikkeling. Het eiwit Cb is verantwoordelijk voor de activatie van GTPases en betrokken bij verschillende celsignaaltransductiewegen. Bovendien is het noodzakelijk voor de clustervorming van het proteïne gefyrine met GABA-A-receptoren in de postsynaptische membraan, twee proteïnen die geassocieerd worden met epilepsie en verstandelijke beperking. Cb-knock-outmuisen vertonen angsten, verstoord ruimtelijk lezen en convulsies (Harvey e.a. 2004; Kalscheuer e.a. 2009; Mayer e.a. 2013; Machado e.a. 2016).

Een *ARHGEF9*-mutatie werd voor het eerst beschreven in 2004 (Harvey e.a. 2004; Alber e.a. 2017) en wordt gekenmerkt door matige tot ernstige verstandelijke beperking (VB) en vroeg beginnende epilepsie met variërende aanvalstypes. Er worden verschillende mutaties beschreven zoals *nonsense*- en *missense*mutaties, deleties en complexe chromosomale herschikkingen. Deze *ARHGEF9*-mutaties geven een fenotypische heterogeniteit (Striano & Zara 2017).

Bij patiënt B was er een submicroscopische deletie in het *ARHGEF9*-gen aanwezig, die resulteerde in een prematuur stopcodon. Mutaties in dit gen worden geassocieerd met vroege infantiele epileptische encefalopathie type 8 (OMIM 300607). De mutatie bij patiënt A werd nooit eerder beschreven.

Mutaties die leiden tot een volledig verlies van de genfunctie (*loss of function*) zijn geassocieerd met ernstige verstandelijke beperking, ernstige epilepsie en faciale dysmorfie met vergrote oorlellen, midfaciale hypoplasie en prognathie. Patiënten met een mutatie in exon 9 krijgen geen epilepsie (Alber e.a. 2017; Wang e.a. 2018).

Voor zover wij weten, zijn er in de wetenschappelijke literatuur geen gegevens over kinderpsychiatrische diagnostiek, behandeling of de effecten van medicamenteuze behandeling bij kinderen met een mutatie in *ARHGEF9*. Gegevens over gedrag en kinderpsychiatrische problematiek zijn beperkt tot de aanwezigheid van hyperactiviteit en autisme.

### X-gebonden verstandelijke beperking

De kinderen in deze studie zijn allebei jongens en het *ARHGEF9*-gen ligt op de lange arm van chromosoom X (X-gebonden aandoening). Mutaties op het X-chromosoom

zijn frequent een oorzaak van verstandelijke beperking bij jongens en zijn verantwoordelijk voor 10-12% van verstandelijke beperking in het algemeen. Deze groep van VB wordt X-gebonden verstandelijke beperking genoemd (XLVB). De helft van XLVB gaat gepaard met epilepsie (Alber e.a. 2017).

Bij patiënt B bleek moeder draagster van de aandoening. Vrouwen kunnen draagster zijn van een X-gebonden aandoening, maar tonen meestal geen of lichte symptomen wegens compensatie door het tweede onaangetaste allel of door inactivatie van het aangetaste X-chromosoom in de meerderheid van hun cellen. Dit proces wordt *skewing* genoemd (Fieremans e.a. 2016). Alber e.a. (2017) beschrijven 5 vrouwen met een symptomatische *ARHGEF*-mutatie; bij deze vrouwen wordt *skewing* ten voordele van het aangetaste X-chromosoom vastgesteld.

Een andere mogelijke verklaring voor de fenotypische variabiliteit bij vrouwen met een deletie in het *ARHGEF* is de locatie van aangetaste neuronen (Aarabi e.a. 2019). De ernst van de symptomen is afhankelijk van de expressie van het abnormale allel in de postsynaptische neuronen. Cel-celinteractie speelt een cruciale rol in het neuronale circuit en het effect van de *ARHGEF*-deletie hangt af van de plaats waar het neuronale circuit is aangetast en de graad van compensatie door de nabijgelegen neuronen.

### Kinderpsychiatrie en genetica

Kinderpsychiaters krijgen in toenemende mate vragen over de waarde van genetisch onderzoek bij kinderen met ontwikkelingsstoornissen alsook met vragen over de interpretatie van reeds eerder uitgevoerde genetische testen. Een correcte genetische diagnose bij kinderen met complexe ontwikkelingsproblematiek is belangrijk voor de klinische praktijk: deze geeft toegang tot multidisciplinaire consulten en expertisecentra voor genetische counseling en geeft informatie over de prognose van het kinderpsychiatrisch beeld en de noodzaak van somatische onderzoeken.

Vaak ontbreekt een gedetailleerde beschrijving van het klinisch kinderpsychiatrisch beeld bij bekende pathogene mutaties bij kinderen met een ontwikkelingsachterstand. Systematische beschrijving van kinderpsychiatrische beelden uit de praktijk kan bijdragen aan kennis over prognose en mogelijkheden voor vroeginterventie (Bass & Skuse 2018).

Familieleden krijgen informatie over het herhalingsrisico bij een volgende zwangerschap, maar ervaren dit niet altijd als positief: een genetische diagnose kan aanvoelen als een bevrijding, maar ook als een last (Press e.a. 2016; Nurnberger e.a. 2018, <https://ispg.net/genetic-testing-statement/>). Van kinderpsychiaters wordt verwacht dat ze met de

familie kunnen praten over de mogelijke erfelijkheid van een aandoening, kunnen informeren over de beschikbare genetische onderzoeken, ouders uitleg kunnen geven over de interpretatie van de genetische tests en dat ze kunnen bijstaan in de verwerking van deze informatie (Nurnberger e.a. 2018; Besterman e.a. 2019). Bovenal moet de kinderpsychiater weten welke kinderen in aanmerking komen voor doorverwijzing naar de genetische consultatie.

Het voorkomen van een autismespectrumstoornis in combinatie met een ontwikkelingsachterstand, neurologische of dysmorfe kenmerken is reden voor doorverwijzing naar de klinisch geneticus. In 25% van deze gevallen wordt een onderliggende genetische aandoening aangetoond (Press e.a. 2016; Rybakowski e.a. 2016; Nurnberger e.a. 2018).

Chromosomale micro-array-analyse (CMA) en fragiele-X-onderzoek zijn aangewezen als eerstelijns-onderzoek in de assessment van ontwikkelingsvertraging en autismespectrumstoornissen; met deze onderzoeken detecteert men pathogene afwijkingen bij 15% van de kinderen. Dit gebeurt momenteel weinig in de praktijk (Miller e.a. 2010; Nurnberger e.a. 2018; Besterman e.a. 2019).

Wanneer er met aCGH-analyse geen afwijking gevonden wordt, is next generation sequencing (NGS) aangewezen. Met WGS wordt mogelijk tot bij meer dan 50% van deze populatie een oorzakelijke mutatie gevonden (Bass & Skuse 2018).

Met WGS wordt het hele genoom geanalyseerd en is deze kans nog hoger. De interpretatie van de via WGS gevonden

mutaties is moeilijk en onder onderzoekers is er vaak discussie of een mutatie pathogeen is of niet. Bovendien zijn de kosten te hoog. Vandaar dat deze techniek tot heden gebruikt wordt in het kader van wetenschappelijk onderzoek. Men verwacht dat WGS in de toekomst een eerstelijns-onderzoek zal worden bij kinderen met ontwikkelingsstoornissen in klinische praktijk en nog meer pathogene mutaties zal identificeren (Bass & Skuse 2018).

## BESLUIT

We illustreerden aan de hand van twee jongens met een X-gebonden mutatie in het *ARHGEF9*-gen het belang van een genetisch onderzoek bij kinderen met een ontwikkelingsstoornis en kinderpsychiatrische problemen. De recente evolutie in de genetische technologieën maakt het mogelijk om bij een steeds grotere groep kinderen een etiologische diagnose te stellen. Een genetische diagnose heeft een belangrijke impact zowel voor het kind als voor de familie. Wij beschreven twee jongens uit de kinderpsychiatrische praktijk, maar ook elke volwassenenpsychiater zou kennis moeten hebben van de basisprincipes van genetica, de rol van genetica bij ontwikkelingsstoornissen en (kinder-)psychiatrische stoornissen en de emotionele impact van een genetische diagnose. Een nauwe samenwerking tussen psychiater en geneticus is onontbeerlijk. Een basisopleiding genetica is belangrijk voor elke psychiater in opleiding (Nurnberger e.a. 2018; Besterman e.a. 2019; <https://ispg.net/genetic-testing-statement/>).

## LITERATUUR

- Aarabi M, Kessler E, Madan-Khetarpal S, Surti U, Bellissimo D, Rajkovic A. Autism spectrum disorder in females with ARHGEF9 alterations and a random pattern of X chromosome inactivation. *Eur J Med Genet* 2019; 62: 239-2.
- Alber M, Kalscheuer VM, Marco E, Sherr E, Lesca G, Till M, e.a. ARHGEF9 disease: Phenotype clarification and genotype-phenotype correlation. *Neurol Genet* 2017; 3: e148.
- Bass N, Skuse D. Genetic testing in children and adolescents with intellectual disability. *Curr Opin Psychiatr* 2018; 31: 490-5.
- Besterman AD, Moreno-De-Luca D, Nurnberger JL. 21st-Century genetics in psychiatric residency training: how do we get there? *JAMA Psychiatry* 2019; 76: 231-2.
- Fieremans N, Van Esch H, Holvoet M, Van Goethem G, Devriendt K, Rosello M, e.a. Identification of intellectual disability genes in female patients with a skewed X-inactivation pattern. *Hum Mutat* 2016; 37: 804-11.
- Harvey K, Duguid IC, Alldred MJ, Beatty SE, Ward H, Keep NH, e.a. The GDP-GTP exchange factor collybistin: an essential determinant of neuronal gephyrin clustering. *J Neurosci* 2004; 24: 5816-26.
- Ilyas M. Next-generation sequencing in diagnostic pathology. *Pathobiology* 2017; 84: 292-305.
- Kalscheuer VM, Musante L, Fang C, Hoffman K, Fuchs C, Carta E, e.a. A balanced chromosomal translocation disrupting ARHGEF9 is associated with epilepsy, anxiety, aggression, and mental retardation. *Hum Mutat* 2009; 30: 61-8.
- Machado CO, Griesi-Oliveira K, Rosenberg C, Kok F, Martins S, Passos-Bueno MR, e.a. Collybistin binds and inhibits mTORC1 signaling: a potential novel mechanism contributing to intellectual disability and autism. *Eur J Hum Genet* 2016; 24: 59-65.
- Mayer S, Kumar R, Jaiswal M, Soykan T, Ahmadian MR, Brose N, e.a. Collybistin activation by GTP-TC10 enhances postsynaptic gephyrin clustering and hippocampal GABAergic neurotransmission. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 20795-800.
- Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP, e.a. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet* 2010; 86: 749-64.

- Nurnberger JI Jr, Austin J, Berrettini WH, Besterman AD, DeLisi LE, Grice DE, e.a. What should a psychiatrist know about genetics? Review and recommendations from the residency education committee of the International Society of Psychiatric Genetics. *J Clin Psychiatr* 2018; 80: 17nr12046.
- Press KR, Wieczorek L, Hoover-Fong J, Bodurtha J, Taylor L. Overview: referrals for genetic evaluation from child psychiatrists. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2016; 10: 7.
- Rybakowski F, Chojnicka I, Dziechciarz P, Horvath A, Janas-Kozik M, Jeziorek A, e.a. The role of genetic factors and pre- and perinatal influences in the etiology of autism spectrum disorders - indications for genetic referral. *Psychiatr Pol* 2016; 50: 543-54.
- Saudi Mendeliome Group. Comprehensive gene panels provide advantages over clinical exome sequencing for Mendelian diseases. *Genome Biol* 2015; 16: 134.
- Schulze TG, McMahon FJ. *Psychiatric genetics, a primer for clinical and basic scientists*. Oxford: University Press; 2018.
- Striano P, Zara F. ARHGEF9 mutations cause a specific recognizable X-linked intellectual disability syndrome. *Neurol Genet* 2017; 3: e159.
- Wang JY, Zhou P, Wang J, Tang B, Su T, Lui XR, e.a. ARHGEF9 mutations in epileptic encephalopathy/intellectual disability: toward understanding the mechanism underlying phenotypic variation. *Neurogenet* 2018; 19: 9-16.

## SUMMARY

# Patients with ARHGEF9-mutation: a case report and implications of genetic disorders in child psychiatry

W. VAN ROEY, A. VOGELS, P. EMMERY

We describe two patients, who were assessed at a child psychiatry clinic, with a known genetic disorder in the ARHGEF9 gene on the long arm of the X chromosome. The boys presented with developmental delay, hyperactivity, autism spectrum disorder and epilepsy. This prompted us to conduct a literature search on previously identified patients with the same mutation and its impact on psychiatric symptoms in children. Recent evolutions in genetic technologies have led to the possibility of identifying and investigating more children with developmental disorders with or without psychiatric disorders. Child psychiatrists are confronted with the question what role genetics play in the child's clinical presentation. A basic knowledge of genetic principles is now required.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 61(2019)12, 891-896

**KEY WORDS** ARHGEF9 xLid (X linked intellectual disability), genetics, psychiatry