

Een nieuwe syndromale vorm van autisme en verstandelijke beperking



ARTIKEL



LITERATUUR

- Bon BW van, Coe BP, Bernier R, Green C, Gerdtts J, Witherspoon K, Kleefstra T, Willemsen MH, Kumar R, Bosco P, Fichera M, Li D, Amaral D, Cristofoli F, Peeters H, Haan E, Romano C, Mefford HC, Scheffer I, Gecz J, de Vries BB, Eichler EE. Disruptive de novo mutations of DYRK1A lead to a syndromic form of autism and ID. *Mol Psychiatry* 2015; doi: 10.1038/mp.2015.5.

AUTEUR

BREGJE VAN BON

E-mail: bregje.vanbon@radboudumc.nl

Waarom dit onderzoek?

Autismespectrumstoornissen zijn genetisch heterogeen. Herkenbare, monogene vormen, zoals bij personen met macrocefalie en een *PTEN*-mutatie, zijn zeldzaam. Recentelijk werden mutaties in het *DYRK1A*-gen gerapporteerd bij enkele personen met de trias autisme, verstandelijke beperking en microcefalie. Het *DYRK1A*-gen ligt in de kritische regio voor het downsyndroom op chromosoom 21. Duplicatie van dit gen is mogelijk verantwoordelijk voor een aanzienlijk deel van de kenmerken van dit syndroom. Het gevolg van verlies van dit gen is echter minder goed bekend.

Onderzoeksvraag

Wat zijn de klinische kenmerken van personen met een *DYRK1A*-mutatie?

Hoe werd dit onderzocht?

Het *DYRK1A*-gen werd onderzocht met zogenaamd MIP-sequenzen. Hiermee kunnen grote aantallen DNA-monsters tegelijkertijd worden geanalyseerd. In totaal onderzochten wij een cohort van 7162 personen met verstandelijke beperking, epilepsie en/of autismespectrumstoornis en een klein cohort (n = 20) van personen met microcefalie.

Belangrijkste resultaten

In totaal konden wij 8 pathogene de-novomutaties aantonen, waarbij de functie van het *DYRK1A*-gen was verminderd (*loss-of-function*mutaties). Deze patiënten met een *loss-of-function*mutatie werden uitgebreid klinisch onderzocht. Daarnaast werd een andere patiënt met een atypisch klinisch beeld en atypische mutatie onderzocht; deze mutatie bleek uiteindelijk niet pathogeen. Tezamen met eerdere gevalbeschrijvingen werden tot nu toe 15 personen (leeftijd 2-59 jaar) met een gendeletie of *loss-of-function*mutatie gerapporteerd. De belangrijkste klinische kenmerken waren: microcefalie, autismespectrumstoornis, verstandelijke beperkingen, stereotiep en angstig gedrag en ten slotte een afwezige of vertraagde spraak/taalontwikkeling. Andere veelvoorkomende kenmerken waren: epilepsie, hypertonie, voedingsproblemen (neonataal, maar ook op kinder- en volwassen leeftijd), een abnormaal looppatroon en een syndromaal gelaat (diepliggende ogen, *upslant* oogleden, prominente neus en teruggetrokken brede kin).

Mogelijk is er sprake van een genotype-fenotypecorrelatie waarbij mutaties die het belangrijkste functionele domein van het *DYRK1A* niet verstoren minder impact hebben. De personen met lichtere verstandelijke beperking hadden een dergelijke mutatie. De aantallen waren echter nog te klein voor een betrouwbare conclusie.

Consequenties voor de praktijk

Diagnostiek van het *DYRK1A*-gen dient overwogen te worden bij personen met een autismespectrumstoornis, verstandelijke beperking en microcefalie, vooral als deze symptomen gepaard gaan met meerdere van genoemde klini-

sche kenmerken. Bij personen met een mutatie dient men te letten op de spraak/taalontwikkeling, voedingsproblemen, epilepsie, slaapproblemen en evt. gevolgen van hypertonie. Daarnaast dient iedere patiënt cardiologisch en oftalmologisch te worden onderzocht in verband met afwijkingen in 18% en 27% van de gevallen.