

Psychopathologie bij draagsters van de fragiele-X-mutatie

S. HAGEMAN, F. VAN DEN EEDE, F. VANDENDRIESCHE, S. CLAES

SAMENVATTING Het fragiele-X-syndroom is na het downsyndroom de meest voorkomende vorm van mentale handicap. Vrouwen kunnen drager zijn door een gendefect op een van beide X-chromosomen zonder het volledige syndroom te ontwikkelen. In deze korte bijdrage wordt nagegaan welke psychiatrische pathologie zich voordoet bij vrouwen die drager van de fragiele-X-mutatie zijn. Een hogere frequentie van angststoornissen, affectieve stoornissen en schizotypische kenmerken wordt geconstateerd.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 49(2007)5, 327-331]

TREFWOORDEN dragerschap, fragiele-X-syndroom, symptomatologie

Het fragiele-X-syndroom (FXS) is de belangrijkste erfelijke oorzaak van mentale retardatie en kan net als het downsyndroom toegeschreven worden aan een identificeerbare genetische afwijking. Volgens onderzoeken wereldwijd komt FXS voor bij ongeveer 1 op de 4.000 mannen en 1 op de 8.000 vrouwen (Tsiouris & Brown 2004). In 1991 werd door DNA-onderzoek het FMR1-gen geïdentificeerd, dat de aandoening veroorzaakt.

FXS wordt veroorzaakt door een defect in het FMR1-gen op het X-chromosoom, gewoonlijk door een expansiemutatie van een CGG-triplet-herhaling in het gen. Bij de meeste mensen wordt dit triplet in het DNA 10 tot 58 maal herhaald. Bij sommigen varieert de lengte van herhaling van 59 tot 200 maal. In dat geval is er sprake van een premutatie, waarbij de allelen instabiel zijn en kunnen verlengen bij celdeling in de voortplantingscellen (meiose). Premutatie komt voor bij ongeveer 1 op de 1.000 mannen en 1 op de 300 vrouwen. Bij FXS wordt het triplet meer dan 200 maal herhaald. Dit wordt volledige mutatie genoemd. Bij een volledige mutatie is het FMR1-gen niet in staat om het 'fragiele eiwit' (FMRP) aan te maken met men-

tale retardatie tot gevolg. Bij overerving kan uitbreiding van premutatie naar volledige mutatie plaatsvinden. Dit gebeurt echter alleen bij overerving door een vrouwelijke drager. Een mannelijke drager van de premutatie vertoont weinig of geen symptomen en geeft de premutatie zonder uitbreiding door aan zijn dochter. De dochter heeft bij elk van haar nakomelingen 50% kans om de premutatie door te geven, onveranderd of uitgebreid.

Mannen met FXS zijn matig mentaal gretardeerd (IQ 40-54). Ze vertonen diverse gedragskenmerken, waaronder autistische kenmerken, impulsiviteit en aanleg voor psychose. Bij vrouwen is de symptomatologie minder duidelijk, door de aanwezigheid van een tweede X-chromosoom. Slechts een derde tot de helft van de vrouwen met het syndroom heeft een mentale achterstand (IQ < 85). Er zijn aanwijzingen dat ook vrouwen met FXS en misschien ook draagsters van de premutatie psychiatrische problemen kunnen vertonen, ook als zij een normaler leven leiden dan mannen met FXS. Het risico bestaat dat het FX-dragerschap (bezitten van het FMR1-gen) over het

TABEL 1 Overzicht van artikelen waarin psychopathologie bij volwassen FX-draagsters beschreven wordt			
	Type patiënten	n	Bevindingen
Fryns 1986	Obligate draagsters	144	Psychotische symptomen het frequentst aanwezig
Reiss e.a.1986	1 grote familie (4 generaties), 3 draagsters gevonden	3	3 draagsters: 1 schizoaffectieve stoornis; 2 majeure affectieve stoornis
Reiss e.a. 1988	Obligate draagsters (controlegroep: FX-negatief)*	35 (24)	↑ schizotypische kenmerken (31% volgens RDC-criteria) ($p < 0,01$); ↑ chronische recidiverende depressies (40%) ($p < 0,05$)
Reiss e.a.1989	Draagsters met normale intelligentie.	18	M1-pos-groep: ↑ problemen met communicatie, socialisatie, affectregulatie, inhoud en organiseren van het denken
	Eerste analyse: PI	10 (24)	Diagnose schizofreniespectrum volgens RDC-criteria (1/6 diagnose schizofrenie, 3/6 schizotypische kenmerken) sterk > controlegroep ($p < 0,002$)
	M1		PI-neg- en M1-neg-groep: sociale niveau en opleidingsniveau > M1-pos ($p < 0,01$); recidiverende depressieve stoornis > M1-pos, maar = controlegroep; mogelijk eerder invloed van psychosociale stress)
	Tweede analyse: FX karyotype aan/afwezig*:		Diagnose schizofreniespectrum > controlegroep (ns; $p < 0,10$)
	FX-neg: pi-groep: 8/8		
	M1-groep: 4/10		
	FX-pos: pi-groep: 0/8		
	M1-groep: 6/10		
	(Controlegroep : FX-neg)		
Freund e.a. 1992	obligate draagsters:	40	Draagsters met FX-karyotype (pos): 1 diagnose schizofrenie;
	met FX-karyotype	19	schizotypische kenmerken (35% volgens RDC-criteria) > neg ($p < 0,01$) en
	zonder FX-karyotype	21	> controlegroep ($p < 0,01$)
	(controlegroep zonder FX)	(24)	
Reiss e.a.1993	Draagsters van de premutatie (pM)	34	Geen significante verschillen in cognitief of neuropsychologisch profiel, psychiatrische diagnoses en zelfbeoordeeld persoonlijkheidsprofiel
	(controlegroep: moeders van FX-neg kinderen met een ontwikkelingsstoornis)	(41)	↑ stereotiepebewegingsstoornis (26,5% van premutatie, $p < 0,05$)
			↑ affectieve stoornissen (44% van premutatie en 47% van controlegroep); toegeschreven aan stress van opvoeden van kind met mentale retardatie
Sobesky e.a. 1994	Groep 1: moeders van kinderen met andere ontwikkelingsstoornis	(30) (17)	Schizotypische persoonlijkheidsstoornis bij pM 4/28 en bij fM 4/31 (samen 13,5% volgens DSM-III-R-criteria) t.o.v. 1/47 in controlegroepen (groep 3+4 > groep 1+2, $p < 0,04$)
	Groep 2: volwassen vrouwen, geen draagsters en opgegroeid in het gezin van een draagster	28 31	Coïncidentie schizotypische persoonlijkheidsstoornis (8) met stemmingsstoornis (5/8) en met een of meerdere angststoornissen (6/8)
	Groep 3: draagsters pM		
	Groep 4: draagsters volledige mutatie (fM)		
Thompson e.a.1994	Draagsters zonder mentale retardatie	17	Significant verschil tussen pM en fM qua intelligentie, neuropsychologische functies: fM < pM bij visuospatiële perceptie, visuospatiële organisatie en executieve functie
	- pM	12	Hoge frequentie van depressieve stoornis bij alle draagsters (levensprevalentie 71%, zonder verschil pM en fM), schizotypische kenmerken bij gemiddeld 18% van de draagsters, fM (2/5) > pM (1/12)
	- fM	5	Affectieve stoornissen frequenter dan angststoornissen of psychotische stoornissen in elke groep
			Draagsters van premutatie t.o.v. algemene bevolking: ↑ affectieve stoornissen (40% van pM t.o.v. 13,3%), ↑ angststoornissen, vooral sociale fobie (10% van pM t.o.v. 0%). Geen psychotische stoornis gerapporteerd. Groep 1+2: ↑ familiale voorgeschiedenis van affectieve stoornissen (20%) en van psychotische stoornissen (17,1%)
Franke e.a.1996	Groep 1=draagsters van premutatie	29	
	Groep 2=draagsters van volledige mutatie	6	
	Groep 3=moeders van autistische kinderen	17 30	
	Groep 4= moeders uit de algemene bevolking		
Ashworth e.a.1996	Families met schizofrenie	23	Geen verband tussen schizofrenie en FXs

TABEL 1 Overzicht van artikelen waarin psychopathologie bij volwassen FX-draagsters beschreven wordt (vervolg)

	Type patiënten	n	Bevindingen
Franke e.a. 1998	Groep 1: draagsters fM	13	↑ sociale fobie, schizotypische en vermijdende persoonlijkheidsstoornis
	Groep 2: draagsters pM	61	bij premutatie en volledige mutatie
	Groep 3: zussen van groep 1 en 2 en zelf pM	17	Geen psychotische stoornis gemeld
	Groep 4: zussen van groep 1 en 2 en zelf geen mutatie	(18)	
	Groep 5: moeders van autistische kinderen en zelf geen mutatie	(42)	
Al-Semaan e.a. 1999	18-jarige vrouw, niet bekend met fragile-X, acute floride psychose en manie	1	Diagnose schizoaffectieve psychose en FXS (volledige mutatie)

* Vóór 1991 werd FX-syndroom gediagnosticeerd door cytogenetische detectie van een fragile plaats op het X-chromosoom. Later zou blijken dat P1 of M1 met FX-neg = premutatie
 RDC-criteria = research diagnostic criteria; M1 = maternale erfelijkheid; P1 = paternale erfelijkheid; ns = niet significant; pM = premutatie; fM = volledige mutatie

hoofd wordt gezien in de (psychiatrische) klinische praktijk. In deze bijdrage wordt nagegaan of er bij draagsters van het fragile-X-chromosoom sprake is van een frequenter voorkomen van psychiatrische symptomen.

METHODE

Met behulp van PubMed werd naar literatuur gezocht uit de periode 1966 tot 31 augustus 2005. Het literatuuronderzoek beperkte zich tot Engelstalige tijdschriften. Met een combinatie van de termen 'fragile X syndrome', 'phenotype' en 'heterozygote' werden 164 artikelen gevonden. Hieruit werden 49 artikelen geselecteerd: over de correlatie tussen genotype en fenotype, over het syndroom en over de overerving. Aanvullende publicaties werden verkregen uit referenties van gevonden artikelen. Artikelen over neurohistologie, neuroanatomie, genetische onderzoeken en andere vormen van mentale retardatie werden uitgesloten.

RESULTATEN

De literatuur over psychopathologie bij draagsters van FX is beperkt. Tabel 1 geeft een overzicht van de artikelen waarin psychopathologie bij volwassen FX-draagsters beschreven wordt. Merk op dat pas na 1991 onderscheid wordt gemaakt tussen volledige mutatie en premutatie

omdat pas dan de moleculaire oorzaak van het gendefect duidelijk wordt.

Bij draagsters van zowel de volledige mutatie als de premutatie van het fragile-X-chromosoom wordt een hogere frequentie van angststoornissen, affectieve stoornissen en schizotypische persoonlijkheidskenmerken beschreven. Diverse onderzoeken tonen een verband aan tussen FX-dragerschap en schizotypische kenmerken. Verschillen tussen de gevonden incidenties kunnen verklaard worden door het gebruik van andere diagnostische criteria en door het geconstateerde continuüm van schizotypische kenmerken afhankelijk van de graad van genetische mutatie. Bij vrouwen met de premutatie zag men sociale angst en sociale sensitiviteit, terwijl de volledige mutatie gepaard ging met gebrekkig oogcontact, problemen met doelgericht denken en vreemd gedrag. Naast dit verband vindt men een verhoogd risico op affectieve stoornissen, maar het is onduidelijk in hoeverre de psychosociale belasting (eerder dan het FMR1-gen) hiervoor verantwoordelijk is. Wanneer men vrouwen met de premutatie of de volledige mutatie vergelijkt met een groep moeders van FX-negatieve kinderen met een ontwikkelingsstoornis, dan is de frequentie van affectieve stoornissen in beide groepen gelijk. Twee onderzoeken tonen een verhoogd voorkomen aan van sociale fobie bij de premutatie en de volledige mutatie. Tot slot wordt in een enkel onderzoek en in

gevalsbeschrijvingen een coïncidentie van FX-dragerschap en psychose teruggevonden.

Er zijn ook onderzoeken waarin geen verband wordt gevonden tussen psychiatrische symptomen en de fragiele-X-mutatie. Reiss e.a. (1993) vonden geen bewijs voor een verhoogde incidentie van psychiatrische stoornissen bij draagsters van de premutatie. Deze resultaten suggereren dat draagsters van de premutatie geen ernstige psychopathologische stoornissen vertonen. De onderzoekers houden er rekening mee dat er sprake is geweest van *sample bias*, aangezien hun populatie relatief gezond was.

CONCLUSIE

De literatuur over de relatie tussen het dragerschap van de FX-mutatie bij vrouwen en de aanwezigheid van bepaalde psychiatrische stoornissen is beperkt. Toch zijn er aanwijzingen voor een hogere frequentie van angststoornissen (voornamelijk sociale fobie), affectieve stoornissen en schizotypische kenmerken. Het verband tussen genetische aandoeningen en mogelijke psychiatrische symptomatologie maakt het van belang in de psychiatrische praktijk genetische aandoeningen op te nemen in de differentiaaldiagnose.

LITERATUUR

- Al-Semaan, Y., Malla, A.K., & Lazosky, A. (1999). Schizoaffective disorder in a fragile-X carrier. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 33, 436-440.
- Ashworth, A., Abusaad, I., Walsh, C., e.a. (1996). Linkage analysis of the fragile X gene FMR-1 and schizophrenia: no evidence for linkage but report of a family with schizophrenia and an unstable triplet repeat. *Psychiatry Genetics*, 6, 81-86.
- Franke, P., Leboyer, M., Gäsicke, M., e.a. (1998). Genotype-phenotype relationship in female carriers of the premutation and full mutation of FMR-1. *Psychiatry Research*, 80, 113-127.
- Franke, P., Maier, W., Hautzinger, M., e.a. (1996). Fragile-X carrier females: evidence for a distinct psychopathological phenotype? *American Journal of Medical Genetics*, 64, 334-339.
- Freund, L.S., Reiss, A.L., Hagerman, R., e.a. (1992). Chromosome fragility and psychopathology in obligate female carriers of the

- fragile X chromosome. *Archives of General Psychiatry*, 49, 54-60.
- Fryns, J.-P. (1986). The female and the fragile X. A study of 144 obligate female carriers. *American Journal of Medical Genetics*, 23, 157-169.
- Reiss, A.L., Feinstein, C., Toomey, K.E., e.a. (1986). Psychiatric disability associated with the fragile X chromosome. *American Journal of Medical Genetics*, 23, 393-401.
- Reiss, A.L., Freund, L., Abrams, M.T., e.a. (1993). Neurobehavioral effects of the fragile X premutation in adult women: a controlled study. *American Journal of Human Genetics*, 52, 884-894.
- Reiss, A.L., Freund, L., Vinogradov, S., e.a. (1989). Parental inheritance and psychological disability in fragile X females. *American Journal of Human Genetics*, 45, 697-705.
- Reiss, A.L., Hagerman, R.J., Vinogradov, S., e.a. (1988). Psychiatric disability in female carriers of the fragile X chromosome. *Archives of General Psychiatry*, 45, 25-30.
- Sobesky, W.E., Hull, C.E., & Hagerman, R.J. (1994). Symptoms of schizotypal personality disorder in fragile X women. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 33, 247-255.
- Thompson, N.M., Gulley, M.L., Rogeness, G.A., e.a. (1994). Neurobehavioral characteristics of CGG amplification status in fragile X females. *American Journal of Medical Genetics*, 54, 378-383.
- Tsiouris, J.A., & Brown, W.T. (2004). Neuropsychiatric symptoms of fragile X syndrome: pathophysiology and pharmacotherapy. *CNS Drugs*, 18, 687-703.

AUTEURS

S. HAGEMAN is arts in opleiding tot psychiater.

F. VAN DEN EEDE is werkzaam als psychiater in het Universitair Ziekenhuis Antwerpen.

F. VANDENDRIESSCHE is psychiater en werkzaam bij het PC St. Norbertus te Duffel.

S. CLAES is psychiater en hoofddocent bij de Katholieke Universiteit Leuven.

Correspondentieadres: S. Hageman, Kazernestraat 22 b 1, 9100 Sint-Niklaas, België.

E-mail: hageman.s@belgacom.net.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 16-1-2007.

SUMMARY

Psychopathology in female carriers of the fragile X mutation – S. Hageman, F. van den Eede, F. Vandendriessche, S. Claes –

Fragile X syndrome is, after Down's syndrome, the most common form of mental retardation. Women are potential carriers and can have the defective gene on one of their two X chromosomes without developing the complete syndrome. In this paper we examine which psychiatric disturbances may appear or develop in women because they are carriers of the fragile X mutation. Carriers have been found to have a higher frequency of anxiety disorders, affective disorders and schizotypal features.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 49(2007)5, 327-331]

KEY WORDS fragile X syndrome, heterozygote, symptoms