

Monogenetische oorzaken van psychiatrische aandoeningen: een overzicht

T.A.M.J. van Amelsvoort, A. Swillen

- Achtergrond** Door de snelle ontwikkelingen in de genetische technologie kunnen steeds meer onderliggende genetische oorzaken van psychiatrische aandoeningen opgespoord worden; vroege diagnostiek hiervan leidt tot een betere monitoring en behandeling van eventuele comorbiditeit.
- Doel** Overzicht geven van vier monogenetische oorzaken van psychiatrische aandoeningen.
- Methode** Literatuuroverzicht.
- Resultaten** Onderzoek bij mensen met monogenetische aandoeningen kan nieuwe kennis en inzichten genereren over psychiatrische aandoeningen en cognitieve functies in bredere zin en leiden naar nieuwe aangrijpingspunten voor behandeling. We bespreken vier monogenetische aandoeningen die relevant zijn voor de psychiater en gedragswetenschapper (klinisch orthopedagoog/psycholoog), te weten fragiele-X-syndroom, tubereuze sclerose, syndroom van Rett en de ziekte van Huntington.
- Conclusie** Gezien het multisysteemkarakter van deze genetische aandoeningen, is voor een optimale behandeling van de aandoening een goed gecoördineerde, multidisciplinaire aanpak in expertisecentra aan te raden.

De enorme vooruitgang in genetische technologie zorgt ervoor dat we steeds meer genetische oorzaken van psychiatrische aandoeningen op kunnen sporen. Naast de relatief vaak voorkomende, maar individueel zeldzame, *copy number variations* (zie elders in dit nummer) waarbij grotere stukken van het DNA, en dus meerdere genen tegelijk betrokken zijn, komen ook genetische syndromen voor waarbij slechts één gen afwijkend of aangedaan is. Dit zijn zogenaamde monogenetische aandoeningen waarbij het fenotype wordt veroorzaakt door één genetische variant met een groot effect omdat het resulteert in het ziektebeeld.

Monogenetische aandoeningen kunnen zowel autosomaal als X-gebonden, en dominant en recessief overerven. Bij monogenetische aandoeningen zijn specifieke mutaties in één enkel gen in belangrijke mate verantwoordelijk voor een verhoogd risico op het manifesteren van het klinische ziektebeeld, dat zich soms al op relatief jonge leeftijd kan manifesteren. Deels worden deze erfelijke aandoeningen door overerving overgedragen waarbij ook de ouders de mutatie reeds dragen, deels ontstaan ze door nieuwe mutaties. Geslachtsgebonden aandoeningen, dat wil zeggen gekoppeld aan het X- of Y-chromosoom, vormen een belangrijke aparte categorie binnen de monogenetische aandoeningen.

De monogenetische aandoeningen zijn vrij zeldzaam in de algemene bevolking en laten een sterk familiair verband zien. De verantwoordelijke mutaties worden ook wel aangegeven als 'hoog risico-lage prevalentie'-genvarianten. Een monogenetische aandoening is altijd aangeboren, maar niet altijd direct bij de geboorte merkbaar. Soms krijgt de patiënt pas later in het leven klachten.

Bekende voorbeelden van een monogenetische aandoening zijn bepaalde vormen van erfelijke bloedarmoede (thalassemie), of bepaalde spierziekten (spierdystrofie van Duchenne), of de progressieve longaandoening taaislijmziekte (mucoviscidose).

Zowel het moment van manifestatie, als de ernst van de aandoening is ook afhankelijk van andere factoren, zoals andere genetische, omgevings- en leefstijlfactoren (Badano & Katsanis 2002).

In deze bijdrage bespreken we de belangrijkste kenmerken van 4 monogenetische aandoeningen, gekozen omdat die gepaard gaan met een (hoog) risico op ontwikkelingsproblemen en psychiatrische stoornissen en dus relevant zijn voor de psychiatrische/psychologische praktijk. Het gaat om het fragiele-X-syndroom, tubereuze sclerose, rettsyndroom en de ziekte van Huntington (zie [tabel 1](#)). Diagnostiek van deze syndromen vindt

AUTEURS

Therese A.M.J. van Amelsvoort, hoogleraar
Transitiepsychiatrie, Universiteit Maastricht, psychiater
MUMC, Mondriaan, Koraal.

Ann Swillen, hoogleraar Departement Menselijke
Erfelijkheid KU Leuven, klinisch orthopedagoge,
CME-UZ Leuven.

Correspondentie

Prof. dr. Therese A.M.J. van Amelsvoort
(t.vanamelsvoort@maastrichtuniversity.nl).

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd
op 18-3-2022.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2022;64(5):291-294

plaats op basis van genetisch testen wegens vermoeden op basis van klinische kenmerken.

Fragiele-X-syndroom

Een voorbeeld van een mendeliaans overervend genetisch syndroom, en tevens een bekende oorzaak van verstandelijke beperking (25% in combinatie met autisme-spectrumstoornis), is het fragiele-X-syndroom (FXS). Dit syndroom komt voor bij 1 op de 4000 mannen en 1 op de 7000 vrouwen, en wordt veroorzaakt door de deficiëntie of afwezigheid van het *fragile X mental retardation 1*-eiwit (FMRP; ook bekend als synaptische functionele regulator FMR1), een RNA-bindend eiwit met een prominente rol in de regulering van een groot aantal mRNA's in postsynaptische neuronen. FXS wordt veroorzaakt door een trinucleotideherhaling van CGG in de promotorre-

gio van *FMR1*, gelegen op chromosoom Xq27.3, wat leidt tot de functionele afwezigheid of deficiëntie van FMRP. FMRP speelt een belangrijke rol in de regulatie van synaptische plasticiteit (Santoro e.a. 2012; Hagerman e.a. 2017), met name de mate van de connectiviteit tussen zenuwcellen, wat essentieel is voor ontwikkeling, leervermogen, geheugen, regulatie van gedrag en aanpassing aan interne en externe stimuli. Personen met *FMR1* met > 200 CGG-herhalingen hebben de volledige mutatie, en zij met tussen 55 en 200 CGG-herhalingen hebben de premutatie en hebben overmatige transcriptie van *FMR1*.

Er bestaat een groot verschil tussen de verschijnselen bij personen met het fragiele-X-syndroom (volledige mutatie) en personen met een premutatie op het *FMR1*-gen. Omdat jongens/mannen (in tegenstelling tot meisjes/

Tabel 1. Vier monogenetische aandoeningen die ook psychiatrische symptomen geven

Aandoening	Overerving	Oorzaak	Cognitieve en psychiatrische symptomen	Genetische locatie	Expertisecentrum
Fragiele-X-syndroom	X-gebonden recessief	CGG-repeats >200 mutatie 56-200 (premutatie)	- Matige-ernstige verstandelijke beperking, autisme, angsten (mutatie) - Leerproblemen of lichte verstandelijke beperking, stemmingsproblemen (premutatie)	Xq27.3 (<i>FMR1</i> -gen)	Erasmus MC, CME-UZ Leuven
Tubereuze sclerose	Autosomaal dominant	Puntmutatie in <i>TSC1</i> of <i>TSC2</i>	Leerproblemen en verstandelijke beperking, TAND (zie beschrijving in artikel)	9q34 (<i>TSC1</i> -) of 16p13.3 (<i>TSC2</i> -gen)	UMCU, Erasmus MC UZ Brussel
Rettsyndroom	X-gebonden recessief	Mutatie <i>MECP2</i> -gen	Achteruitgang taal, motoriek, gedragsproblemen vanaf 18 maanden	Xq28	MUMC, CME-UZ Leuven
Ziekte van Huntington	Autosomaal dominant	Chromosoomtripelrepeats > 39, huntingtinmutatie	Neurodegeneratie, psychose, depressie, gedragsverandering	4p16.3	LUMC, MUMC, CME-UZ Leuven; klin. genetica Antwerpen, Brussel en Gent

vrouwen) maar één X-chromosoom hebben, zijn de klinische symptomen bij hen ernstiger en worden deze vaak gekenmerkt door een (matige tot ernstige) verstandelijke beperking, aan autisme gerelateerd gedrag, aandachtstoornissen met hyperactiviteit (ADHD), sensorische overprikkeling en angsten. De gedragsproblemen vlakken veelal af na de puberteit, maar uiterlijke kenmerken zoals een groot hoofd met afstaande oren, en macro-orchidisme worden des te opvallender. Meisjes en vrouwen hebben meestal lichtere symptomen met een normale intelligentie of lichte verstandelijke beperking, problemen met rekenen, aandacht en executieve functies. Vrouwen met de volledige mutatie hebben een hoger risico op emotionele problemen vergeleken met de algemene populatie: zij presenteren zich vaak verlegen, met sociale vermijding en angst, stemmingswisselingen en depressie (Keysor & Mazzocco 2002; Hagerman e.a. 2017).

De behandeling is voornamelijk symptomatisch, en een multidisciplinaire en holistische aanpak binnen een expertisecentrum heeft de voorkeur. Naast aanpassingen in de omgeving (prikkelarme omgeving, rust en voorspelbaarheid, aangepast onderwijsaanbod), hebben gerichte therapieën zoals logopedie (voor de taal/spraakproblemen), fysiotherapie (voor de hypotonie en hyperlaxiteit) en sensorische integratietherapie (voor regulatie van sensorische overprikkeling) en farmacotherapie (o.a. methylfenidaat voor ADHD, selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI) voor angsten) hun plaats in het behandelplan. Ook de behandeling van de slaapproblemen (melatonine) en de lichamelijke problemen (epilepsie en oortontstekingen) zijn essentieel.

Tubereuze sclerose

Tubereuze-sclerosecomplex (TSC) is een genetische aandoening met prevalentie van 1 : 5800 levendgeborenen. Het wordt veroorzaakt door een puntmutatie (die slechts één enkele nucleotide betreft) in het *TSC1*- of *TSC2*-gen, wat de functionaliteit van het eiwit wijzigt, met klinische gevolgen. Het ziektebeeld wordt gekenmerkt door de groei van goedaardige hamartomen in meerdere organen, waaronder de hersenen, en wordt vaak geassocieerd met een hoog percentage neurologische stoornissen.

Afgezien van het scala aan lichamelijke manifestaties, vertoont ongeveer 90% van de patiënten met TSC een aantal neuropsychiatrische manifestaties die voor de families een grote zorglast veroorzaken (Leclezio & de Vries 2015). Hoewel de meeste mensen met TSC neuropsychiatrische aandoeningen hebben, heeft slechts een klein deel ooit screening, diagnose en behandeling hiervoor ontvangen. Daarom werd de term 'TSC-geassocieerde neuropsychiatrische stoornissen' (TAND) bedacht om de manifestaties op verschillende niveaus te vatten, en een *TAND Checklist* is ontwikkeld als een eenvoudig screeningsinstrument om te helpen bij de identificatie en prioritering van TAND-manifestaties (de Vries e.a. 2015).

TAND-manifestaties worden geclassificeerd in 6 niveaus: gedragsmatige, psychiatrische, intellectuele, academische, neuropsychologische en psychosociale niveaus (de Vries 2018 e.a.).

- Gerapporteerde gedragsproblemen omvatten tot nu toe depressieve stemming (19-43%), angst (41-56%), zelfverwonding (17-69%), agressie (37-66%), driftbuien (47-70%), overactiviteit/hyperactiviteit (22-73%), impulsiviteit (36-62%) en slaapproblemen (15-74%) (de Vries e.a. 2015; Tye e.a. 2020).
- De gerapporteerde psychiatrische beelden zijn respectievelijk autismespectrumstoornis (ASS; 40-50%), ADHD (30-40%), angst- en depressieve stoornissen (27-56%) en psychose (2,3%) (Lewis e.a. 2004).
- Ongeveer 40-50% van de personen met TSC heeft een normaal intellectueel vermogen (IQ), en de rest heeft een zekere mate van verstandelijke beperking (variërend van licht tot ernstig).
- De meerderheid van de personen met TSC heeft problemen met academische of schoolse vaardigheden, en neuropsychologische problemen zoals aandachts-, geheugen- en executieve functietekorten.
- Op psychosociaal niveau worden gezinsstress en moeilijkheden met eigenwaarde vaak gerapporteerd (de Vries e.a. 2018; 2020).

De laatste decennia is er meer duidelijkheid gekomen over de etiologie van TAND-manifestaties: zo staat het vast dat epilepsie (infantiele spasmen en andere epileptische aanvallen) een duidelijke risicofactor is voor vele TAND-manifestaties, in het bijzonder het IQ, terwijl daarentegen de rol van structurele hersenafwijkingen zoals corticale tubers of subependymaal reuscelastrocytoom (SEGA) minder duidelijk is (de Vries e.a. 2018; 2020).

Een belangrijke recente bevinding is de vaststelling dat degenen met *TSC2*-mutaties significant vaker een verstandelijke beperking hadden. Bovendien bestaat er een sterke correlatie tussen laag IQ en het risico op gedragsstoornissen, psychiatrische, academische en neuropsychologische tekorten (de Vries e.a. 2015; Tye e.a. 2020). Tot slot wordt er bij jongens en mannen met TSC een hogere prevalentie voor ASS en ADHD gerapporteerd, terwijl bij meisjes en vrouwen TSC doorgaans vaker wordt geassocieerd met angst- en stemmingsstoornissen (de Vries e.a. 2020).

TSC is niet te genezen, maar veel van de manifestaties van de ziekte zijn wel goed behandelbaar. Gezien het multisysteemkarakter van TSC is voor een optimale behandeling van de aandoening een goed gecoördineerde, multidisciplinaire aanpak nodig. Door adequate psycho-educatie en door de ziekte goed te monitoren, kan er in veel gevallen waar nodig een behandeling worden gestart voordat er problemen ontstaan. Aangezien een mutatie in het *TSC1*- of *TSC2*-gen leidt tot een overactivatie van de mTOR-route, bestaat de behandeling uit mTOR-remmers (everolimus en sirolimus), behandeling van de epilepsie, en goede follow-up van de leer- en gedragsmoeilijkheden.

Rettsyndroom

Patiënten met het rettsyndroom (RS) ontwikkelen zich normaal tot ongeveer een leeftijd van 18 maanden, waarna er regressie van motoriek en taal optreedt en er gedragsproblemen en autonome disfunctie optreden. De diagnose bij jongens is zeldzaam aangezien zij vaak al vroegtijdig overlijden. De diagnose wordt dus meestal bij meisjes gesteld, en komt voor bij 1 op de 10.000 geboorten (Amir e.a. 1999).

De ziekte wordt veroorzaakt door mutaties in het *MECP2*-gen, gelegen op het X-chromosoom, dat codeert voor het methyl-CpG-bindend eiwit 2 (MeCP2). Dit eiwit bindt zich aan gemethyleerd DNA om transcriptie te reguleren. MeCP2 is met name belangrijk voor de hersenontwikkeling, en de disfunctie bij RS resulteert in verstoorde modulatie van de hersencelverbindingen. Het beloop van RS is ernstig en progressief waarbij ernstige verstandelijke beperking en ASS bij de klinische kenmerken horen. RS is inmiddels een van het bekendste ziektemodel van abnormale synaptische plasticiteit (Banerjee e.a. 2019). Gastro-intestinale symptomen, insulpen en botafwijkingen zijn somatische kenmerken van RS. Een multidisciplinaire aanpak is aangewezen gezien de multisysteemproblematiek. Behandeling van RS is symptomatisch met aandacht voor sensorische, sociale en cognitieve stimulering, en ondersteunende communicatie op jonge leeftijd en farmacotherapie voor psychiatrische problemen op latere leeftijd.

Ziekte van Huntington

De ziekte van Huntington (HD) is een autosomaal dominante, progressieve neurodegeneratieve aandoening met een karakteristiek fenotype dat gekenmerkt wordt door choreatische bewegingen, dystonie, cognitieve achteruitgang, psychose, depressie, apathie, obsessief-compulsief gedrag en prikkelbaarheid (McColgan e.a. 2018). Klinische symptomen manifesteren zich meestal voor het eerst op volwassen leeftijd (30-50 jaar), maar deze kunnen zich op kinderleeftijd of pas op oudere leeftijd openbaren. Het gemuteerde huntingtine(mHTT)-eiwit is het resultaat van een uitgebreide CAG-trinucleotideherhalingen in het huntingtin(*HTT*)-gen op chromosoom 4, wat een polyglutamine van variabele lengte vormt. Het gemuteerde eiwit resulteert in toxiciteit van met name het striatum. Verminderde penetrantie (uiting van ziekte) wordt gezien bij mensen met 36-39 CAG-herhalingen, terwijl mensen met > 39 herhalingen de ziekte zullen krijgen. HD komt voor bij 10,6-13,7 per 100.000 mensen in de westerse bevolking (Bates e.a. 2015). De prodromale fase met lichte motorische, psychiatrische en/of cognitieve symptomen kunnen 10-15 jaar voor de manifestatie van het klinische ziektebeeld optreden. De levensverwachting na klinische diagnose is ongeveer 15-20 jaar.

HD is niet te genezen, en de behandeling bestaat uit symptomatische behandeling van psychiatrische en motorische symptomen. Het risico op suïcide is 2-7 maal hoger dan in de algemene bevolking (van Duijn e.a.

2021). Tetrabenazine wordt vaak voor de behandeling van chorea geprobeerd, maar het behandelresultaat is vaak teleurstellend, en het nieuwere deutetabenazine lijkt behalve op chorea ook effect op andere motorische symptomen te hebben (Ferreira e.a. 2022). Gezien het progressieve beloop van HD heeft dit een grote impact op de kwaliteit van leven van de patiënt en naasten.

Conclusie

De diagnostiek van monogenetische aandoeningen vindt lang niet altijd rond de geboorte plaats. Aangezien de klinische manifestatie vaak pas jaren later plaatsvindt en gepaard gaat met cognitieve en psychiatrische klachten, is het belangrijk dat de psychiater/orthopedagoog/psycholoog alert is op een eventuele onderliggende genetische oorzaak van een psychiatrisch ziektebeeld. Na diagnose is het belangrijk een multidisciplinaire benadering te hanteren, waarbij het betrekken van een erkend expertisecentrum aan te bevelen is.

LITERATUUR

- Amir RE, van den Veyver IB, Wan M, e.a. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked *MECP2*, encoding methyl CpG-binding protein 2. *Nat Genet* 1999; 23: 185-188.
- Badano JL, Katsanis N. Beyond Mendel: an evolving view of human genetic disease transmission. *Nat Rev Genet* 2002; 3: 779-89.
- Banerjee A, Miller MT, Sur M, e.a. Towards a better diagnosis and treatment of Rett syndrome: a model synaptic disorder. *Brain* 1999; 142: 239-48.
- Bates GP, Dorsey R, Gusella JF, e.a. Huntington disease. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1: 15005.
- Duijn E van, Fernandes AR, Abreu D, e.a. Incidence of complete suicide and suicide attempts in a global prospective study of Huntington's disease. *BJPsych Open* 2021; 7: e158.
- Ferreira JJ, Rodrigues FB, Duarte GS, e.a. An MDS evidence-based review on treatments for Huntington's disease. *Mov Disord* 2022; 37: 25-35.
- Hagerman RJ, Berry-Kravis E, Hazlett HC, e.a. Fragile X syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17065.
- Keysor CS, Mazzocco MM. A developmental approach to understanding fragile X syndrome in females. *Microsc Res Tech* 2002; 57: 179-86.
- Leclezio L, de Vries PJ. Advances in the treatment of tuberous sclerosis complex. *Curr Opin Psychiatry* 2015; 28: 113-20.
- Lewis JC, Thomas HV, Murphy KC, e.a. Genotype and psychological phenotype in tuberous sclerosis. *J Med Genet* 2004; 41: 203-7.
- McColgan P, Tabrizi SJ. Huntington's disease: a clinical review. *Eur J Neurol* 2018; 25: 24-34.
- Santoro MR, Bray SM, Warren ST. Molecular mechanisms of fragile X syndrome: a twenty-year perspective. *Ann Rev Pathol Mech* 2012; 7: 219-45.
- Tye C, McEwen FS, Liang H, e.a. Long-term cognitive outcomes in tuberous sclerosis complex. *Dev Med Child Neurol* 2020; 62: 322-9.
- Vries PJ de, Whittemore VH, Leclezio L, e.a. Tuberous sclerosis associated neuropsychiatric disorders (TAND) and the TAND Checklist. *Pediatr Neurol* 2015; 52: 25-35.
- Vries PJ de, Wilde L, de Vries MC, e.a. A clinical update on tuberous sclerosis complex-associated neuropsychiatric disorders (TAND). *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2018; 178: 309-20.
- Vries PJ de, Belousova E, Benedik MP, e.a. Tuberous sclerosis complex-associated neuropsychiatric disorders (TAND): New findings on age, sex, and genotype in relation to intellectual phenotype. *Front Neurol* 2020; 11: 603.

SUMMARY

Monogenetic causes of psychiatric disorders: a review

T.A.J.M. van Amelsvoort, A. Swillen

- Background** Because of rapid developments in genetic technology, more underlying genetic causes of psychiatric disorders can be detected which may contribute to better monitoring and treatment of co-morbidities than previously.
- Aim** Review of monogenetic causes of psychiatric disorders.
- Methode** Review of the literature.
- Resultats** Research in people with monogenetic disorders will generate new knowledge and insights on psychopathology and cognitive function in general and pave the way to new treatment targets. In this article we discuss four monogenetic disorders that are relevant for clinical psychiatry and (educational) psychology: fragile X syndrome, tuberous sclerosis, Rett Syndrome, and Huntington's disease.
- Conclusion** Given the multisystem nature of these genetic disorders, a well-coordinated, multidisciplinary approach by specialized expert centers is highly recommended.