

Patient Care 2000;27(9): 33-37

Met toestemming overgenomen uit Patient Care. Overname door bezoekers van deze site en andere derden is niet toegestaan.

Klinische genetica (7): een nadere kennismaking met het X-chromosoom

Dr. C.T.R.M. Schrande-Stumpel, Klinisch geneticus/kinderarts Stichting Klinische Genetica Zuid-Oost Nederland, Maastricht
H. de Nijs Bik, Kinderarts Den Haag

Redactionele coördinatie:
K. Wils



Van de 46 chromosomen (23 paren) die de mens heeft, is het 23ste paar bepalend voor het geslacht. De overige 22 paren worden autosomen genoemd. De vrouw heeft als geslachtschromosomen twee X-chromosomen, de man een X- en een Y-chromosoom. Hoewel het X-chromosoom maar ongeveer 5% van het totale genoom inneemt, is er een onevenredig aantal genen op actief; vele van deze genen hebben bovendien met intelligentie te maken. Meestal denkt men hierbij aan verstandelijke handicaps maar ook voor hoge intelligentie lijkt het X-chromosoom een verklaring te vormen.

In dit artikel gaan we in op aandoeningen met een genlokalisatie op het X-chromosoom. In het volgende artikel komt de bekendste vorm van X-gebonden verstandelijke handicap, het fragiele-X-syndroom, aan bod. Een apart artikel zal gewijd worden aan numerieke afwijkingen van de geslachtschromosomen (Turnersyndroom, Klinefeltersyndroom).

EXPRESINFORMATIE

De afgelopen decennia is men erin geslaagd om aandoeningen die al lang in verband werden gebracht met het geslacht, ook daadwerkelijk te lokaliseren op het X-chromosoom.

Het X-chromosoom

Hoewel het X-chromosoom pas eind 18de eeuw werd ontdekt (zie 'De ontdekking van het X-chromosoom'), was al voor de 18de eeuw bekend dat een aantal ziekten nauw samenhangen met het geslacht. Onder meer kleurenblindheid, hemofilie en spierdystrofie van Duchenne werden met het geslacht in verband gebracht.

In zijn eerste catalogus van mendeliaans overervende ziektebeelden (1964) noteerde Victor McKusick 59 aandoeningen die op stamboomgronden overtuigend blijk gaven van X-gebonden overerving. Van 21 aandoeningen werd vermoed dat de overerving aan het geslacht gekoppeld was.

In de zestiger en zeventiger jaren slaagde men erin translocaties te vinden tussen het X-chromosoom en een autosoom, zodat men voor het eerst een aantal X-gebonden aandoeningen kon lokaliseren. Dat gebeurde vaak bij toeval. Zo werd bij een meisje (!) met spierdystrofie van Duchenne en een translocatie tussen de korte arm van het X-chromosoom (Xp) en een autosoom ontdekt waar het gen voor Duchennespierdystrofie moest liggen. Haar tweede X-chromosoom was blijkbaar grotendeels geïnactiveerd (lyonisatie)!

Begin jaren tachtig maakten DNA-onderzoekstechnieken (RFLP's, *restriction fragment length polymorphisms* en microsatellietpolymorfismen), het mogelijk om te bepalen waar op een chromosoom het gen ongeveer moet liggen.

Nu, anno 2000, zijn vele genen op het X-chromosoom gemapt (in kaart gebracht) en een toenemend aantal gekloneerd (we kennen de opbouw van het gen en herkennen mutaties). Omdat de kennis over de ligging van de genen zo snel toeneemt, verwijzen we naar het internet voor een recente stand van zaken (zie kader 'Enkele interessante websites').

EXPRESINFORMATIE

Men onderscheidt drie soorten X-gebonden aandoeningen. Bij de progressieve ziekten vinden we onder meer de spierdystrofie van Duchenne of Becker. De novo of sporadische ziekten treffen uitsluitend meisjes. X-gebonden mentale retardatie komt vooral bij jongens voor.

Ziektebeelden

Er zijn drie soorten X-gebonden aandoeningen: progressieve ziekten, de novo/sporadische ziekten en de X-gebonden verstandelijke handicap.

Progressieve ziekten

Voorbeelden van progressieve aandoeningen zijn het Lesch-Nyhan syndroom, adrenoleukodystrofie en de ziekte van Menkes. Het frequentst is echter de spierdystrofie van Duchenne of Becker (tegenwoordig liever 'dystrofinopathieën' genoemd). De prevalentie is ongeveer 1:3.000 pasgeboren jongens. De aandoening wordt gekenmerkt door spierzwakte die opvalt op de peuter- of kleuterleeftijd. De CK-waarden zijn sterk verhoogd. Vroeger werd een spierbiopt afgenomen om de diagnose te bevestigen, nu wordt eerder DNA-onderzoek aangevraagd. Bij de meeste jongens lukt het technisch om de mutatie in het gen op Xp21 te vinden. Het is een zeer groot gen bestaande uit 79 exonen, coderend voor het eiwit dystrofine. Bij mutaties die tot een ontbreken van het eiwit leiden wordt een ernstig ziektebeeld gezien: spierdystrofie van Duchenne. Deze aandoening kan gepaard gaan met mentale retardatie. Bij mutatie die tot mildere effecten in het dystrofine leiden, wordt een milder ziektebeeld gezien: spierdystrofie van Becker. DNA-onderzoek van de moeder en andere vrouwelijke familieleden is nodig om betrouwbaar vast te stellen of men draagster is of niet, ook bij een sporadische patiënt in de familie. Dit onderzoek is het betrouwbaarst als DNA-onderzoek bij de indexpatiënt een mutatie heeft laten zien.

De novo of sporadische ziekten

Soms treden X-dominante ziektes op. De patiënten zijn uitsluitend meisjes, een jongen met een dominante X-gebonden ziekte is niet levensvatbaar. Het Aicardisyndroom en hypomelanoses van Ito zijn voorbeelden. Een ander voorbeeld is het Rettsyndroom, een ernstige degeneratieve aandoening die bij ongeveer 1:10.000 pasgeboren meisjes voorkomt en die in 1966 door Andreas Rett werd beschreven. Na een aanvankelijk gunstige ontwikkeling tot ongeveer één jaar gaan deze meisjes in een aantal fasen in de loop der jaren dramatisch achteruit. Kenmerkend is het handenwringen. Vermoed wordt dat veel gevallen nog niet gediagnosticeerd zijn. Er is een actieve oudervereniging die over veel informatie(materiaal) beschikt. In 1999 werd ontdekt dat 20-70% van de onderzochte meisjes een mutatie heeft in het MeCP2-gen op Xq28.

De X-gebonden verstandelijke handicap

Aanvankelijk werden voor de X-gebonden verstandelijke handicap alleen argumenten op basis van stambomen aangedragen: men zag meerdere verstandelijk gehandicapte mannen die via vrouwen aan elkaar verwant waren. Deze mannen/jongens zien er normaal uit, gelijken dus goed op hun familie en vallen alleen op door een ontwikkelingsstoornis. Met de huidige mogelijkheden van genoomanalyse kunnen families nader onderzocht en geïnformeerd worden. Soms zijn zelfs mutaties te herkennen op het X-chromosoom. Als vrouwen drager van de aandoening blijken te zijn en een kind verwensen hebben, kunnen zij uit een aantal handelingsopties kiezen. Tabel 1 geeft een overzicht van de kenmerken van X-gebonden overerving.

Het X-chromosoom en intelligentie

Intelligentie is wel gedefinieerd als *"the ability to deal adaptively with the changing environment, to benefit from past experience, to proceed in goal-directed fashion, to pursue productive avenues of problem solving, and to perceive common properties in otherwise separate domains of experience"*. Aangenomen wordt dat het ontstaan van intelligentie multifactorieel bepaald is, al is de discussie over het aandeel van *nature* (erfelijkheid) en *nurture* (milieu) nog niet beslecht. Gescheiden opgevoede monozygote tweelingen tonen een concordantie van 70% in hun IQ-getal, dus dit impliceert een hoog gehalte aan erfelijke factoren.

Het was de psycholoog Robert Lehrke die in 1974 als eerste het verband legde tussen verstandelijke handicaps en genen op het X-chromosoom. Zijn argumenten waren onder meer het overschot aan mannen met een verstandelijke handicap (20-40% in de diverse studies) en zijn eigen observaties in een aantal families. Deze publicatie wekte hevige reacties van ongeloof op en het heeft vele jaren geduurd voordat de cytogenetica en moleculaire biologie (genoomanalyse) met hun bewijzen de discussie hebben doen verstommen.

Het X-chromosoom bepaalt echter niet alleen sommige vormen van verstandelijke handicaps. Het lijkt ook bij te dragen tot een bovengemiddelde intelligentie. In 1999 verscheen in de *American Journal of Medical Genetics* een editorial van Herbert Lubs, de ontdekker van het fragiele-X-syndroom. Hij gaf daarin een hypothese over het belang van genen voor een hoge intelligentie en de evolutie op het X-chromosoom. Bij grote series IQ-testresultaten wordt niet alleen bij de lagere IQ's een overschot aan jongens en mannen gezien, maar ook in de hogere IQ's! De jongens en mannen variëren meer in hun testonderdelen, zijn beter in wiskunde, wetenschap en ruimtelijke oriëntatie, en slechter in perceptie, associatief geheugen en leesbegrip. Jongens zijn beter in sommige aspecten, meisjes in andere. We kennen dit allemaal uit eigen ervaring, maar het is ook 'netjes' uitgezocht en bewezen. De verklaring voor deze verschillen ligt voor een deel in de testosteroneffecten bij jongens of oestrogeeneffecten bij meisjes, maar misschien speelt ook het X-chromosoom een rol. Gillian Turner schreef het grote intellect in de familie Darwin toe aan genen op het X-chromosoom (zie 'Darwin erfde intelligentie via zijn moeder'). Op het X-chromosoom zijn nu al vele genen bekend die met hersenaanleg en -ontwikkeling te maken hebben. Onderzoek in families met een stamboom die past bij een X-gebonden hoge intelligentie zou meer duidelijkheid kunnen geven. Dit onderzoek is niet zonder gevaar. Als er daadwerkelijk genen geïsoleerd worden voor een hoog intellect, dan kan dat grote maatschappelijke consequenties hebben!

Tabel 1
Kenmerken van X-gebonden overerving

Recessief (verborgen)

- alleen mannen aangedaan
- zonen van vrouwen die draagster zijn hebben 50% risico
- dochters van vrouwen die draagster zijn hebben 50% kans om weer draagster te zijn
- overdracht van man op man komt niet voor
- alle dochters van een aangedane man zijn draagster
- niet-aangedane mannen geven de aandoening niet meer door (aan hun kleinzonen)

Dominant

- alleen meisjes/vrouwen aangedaan
- lethaal bij jongens (verhoogde kans op miskramen!)
- dochters van aangedane vrouwen hebben 50% kans op de aandoening
- overdracht van man op man komt niet voor
- moeders van een aangedaan meisje kunnen deelsymptomen hebben, als uiting van een mozaïekpatroon bij henzelf

EXPRESINFORMATIE

Het grootste deel van de patiënten met XLMR heeft een specifiek syndroom: zij zijn lichamelijk gezond en hebben alleen een ontwikkelingsprobleem. Een kleinere groep heeft een herkenbaar klinisch beeld, zoals hydrocefalie.

X-linked mental retardation

Ongeveer 10:10.000 pasgeboren jongens hebben XLMR (*X-linked mental retardation* of een X-gebonden verstandelijke handicap). 2,5:10.000 jongens hebben het fragiele-X-syndroom, maximaal 1% heeft een X-gebonden herkenbaar klinisch syndroom, en 5-7:10.000 hebben een specifieke vorm van XLMR. Vooral deze laatste groep is erg boeiend: dit zijn gezonde jongens met alleen een ontwikkelingsprobleem dat familiair herkenbaar is. Deze combinatie van eigenschappen is van geen enkele aandoening met een lokalisatie op een autosoom (gen gelegen op chromosoom nummer 1-22) bekend: er zijn dan altijd bijkomende structurele afwijkingen!

In de X-gebonden syndromale groep vallen vooral de hersenaanlegstoornissen op, zoals X-gebonden hydrocefalie. Deze aandoening wordt veroorzaakt door een mutatie in het gen coderend voor L1CAM, een neurale-celadhesiemolecuul; het gen ligt op Xq28. Klassiek is de familie met meerdere generaties jongetjes die intra-uterien, bij de geboorte of vlak daarna overlijden aan de gevolgen van een ernstige hydrocefalus. Het beeld is echter variabel: soms overleven jongens met een mildere hydrocefalus, een verstandelijke handicap en spasticiteit aan de benen. Op volwassen leeftijd staan deze patiënten vaak te boek als ‘gehandicapt door zuurstofgebrek’! Andere X-gebonden syndromen, bijvoorbeeld het Aarskog-Scottsyndroom en Coffin-Lowrysyndroom, zijn erg zeldzaam. Voor een update van de vele X-gebonden aandoeningen verwijzen we naar de website in het kadertje.

Als u in uw praktijk een mannelijke patiënt heeft met een verstandelijke handicap die meer mannelijke verwanten heeft met dit beeld, en als die verwantschap verloopt via vrouwen, dan zou de patiënt – bij uitsluiting van fragiele-X-syndroom – een specifieke X-gebonden vorm van verstandelijke handicap kunnen hebben.

Er zijn overigens grote doorbraken te melden op dit terrein. In juni 2000 waren er 7 genen gepubliceerd voor specifieke XLMR en nog een aantal families die koppelen met een bepaald (ander) locus op het X-chromosoom. Naar verwachting zullen op het X-chromosoom ten minste 30 genen (de schattingen lopen uiteen van 20 tot 60) gevonden worden die te maken hebben met een verstandelijke handicap. Boeiend is dat een aantal van deze genen in een cascade van neuronale ontwikkelingsfasen te plaatsen zijn en dat zo de hersenontwikkeling en -functie verder ontrafeld kan worden.

De ontdekking van het X-chromosoom

Zoals in de eerste aflevering van deze serie werd vermeld, was Walther Flemming (1843-1905), hoogleraar in de anatomie in Kiel, de ontdekker van de chromosomen; de term ‘chromosomen’ werd geïntroduceerd door Waldeyer in 1888.¹ De term ‘X-chromosoom’ komt van Henking (1891): hij zag dit ‘chromatine-element’ van onbekende origine tijdens de anafase van spermatocyten in een proefdier (*Phyrocoris apterus*). Later werd, in hogere proefdieren, vastgesteld dat het hier om een chromosoom ging en in 1902 suggereerde McClung dat dit chromosoom belangrijk zou kunnen zijn voor de seksedeterminatie.² De term ‘X-chromosoom’ raakte begin vorige eeuw ingeburgerd. In 1923 publiceerde Painter het chromosoomonderzoek verricht in een testisbiopt dat afgenomen was bij een gevangene! De kwaliteit was naar onze huidige normen erg slecht en Painter meende (zoals vele wetenschappers van zijn tijd) 48 chromosomen te zien. Hij noemde het kleine chromosoom dat met het X-chromosoom paarde tijdens de spermatogenese in meiose I het ‘Y-chromosoom’. In 1956 publiceerden Tjio en Levan de vaststelling dat de mens 46 chromosomen heeft. Kort daarna werd de vrouw herkend aan 2 X-chromosomen en de man aan een X - en een Y-chromosoom.

Bij het Downsyndroom, reeds in 1866 beschreven door de Engelse arts Langdon Down, werd door Lejeune en medewerkers in 1959 de aanwezigheid van chromosomenpaar 21 in drievoud in plaats van in tweevoud aangetoond. Numerieke afwijkingen van de geslachtschromosomen werden in hoge frequentie gevonden in miskraammateriaal en bij kinderen met groei- en ontwikkelingsstoornissen. Met de verbeterende techniek konden steeds meer chromosoomafwijkingen gediagnosticeerd worden. In de jaren zeventig kon elk chromosoom herkend worden op grond van het banderingspatroon en konden de seksechromosomen worden onderscheiden van de autosomen. De ontdekking van Lubs in 1969 van de karakteristieke insnoering – *fragile site* – op het uiteinde van de lange arm van het X-chromosoom was een belangrijke doorbraak in het onderzoek naar de oorzaken van mentale retardatie, hoewel het bijna 10 jaar duurde voordat de bevinding op waarde geschat werd! De benaming voor dit syndroom is het fragiele-X-syndroom.

1. de Nijs Bik H, Schrandt-Stumple CTRM. Klinische genetica: enkele historische highlights. *Patient Care* 2000; 27(3):21-26.
2. Stevenson RE, Schwartz CE, Schroer RJ, eds. *X-linked Mental Retardation*. 1st edition. Oxford University Press, 2000.

Enkele interessante websites

Update van X-gebonden aandoeningen

<http://homepages.go.com/~xlmr/home.htm>

Kaart van het menselijk genoom

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/cgi-bin/Entrez/maps.cgi>

Conclusie

Het X-chromosoom is belangrijk: het bevat relatief veel genen die, indien een mutatie optreedt, ernstige aandoeningen veroorzaken. Vele van deze aandoeningen hebben een negatief effect op de intelligentie. Bij meisjes met een onverklaarde knik in de ontwikkeling na het eerste levensjaar moet het Rettsyndroom overwogen worden; deze aandoening kan tegenwoordig bij de meeste meisjes nader bevestigd worden met DNA-onderzoek. De X-gebonden familiale vormen van verstandelijke handicap komen bij ongeveer 1:1000 pasgeboren jongens voor. Het fragiele-X-syndroom is bekendste vorm van X-gebonden verstandelijke handicap. Bij gezonde jongens met een ontwikkelingsstoornis, vooral met een positieve familieanamnese langs moederskant, moet een X-gebonden vorm van verstandelijke handicap overwogen worden, liefst voordat meerdere kinderen in het gezin geboren zijn.

Darwin erfde intelligentie via zijn moeder

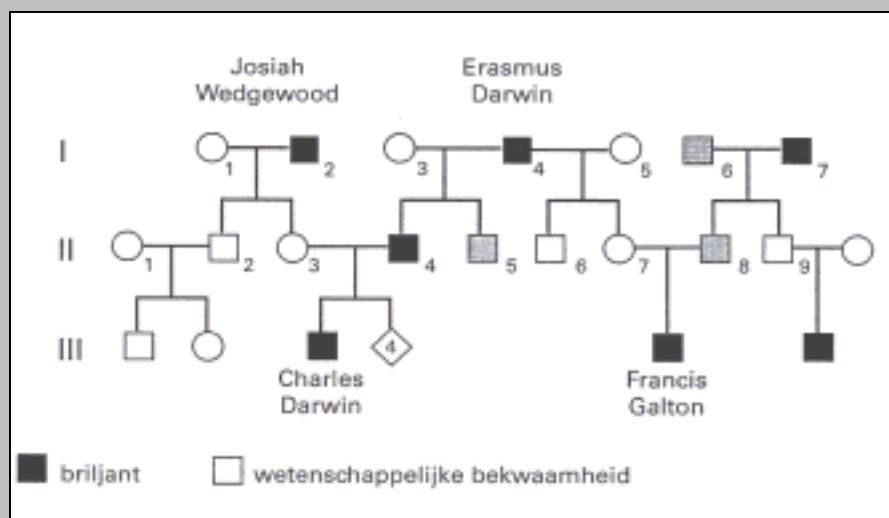
Het is boeiend om te zien hoe de tijd mede bepaalt hoe men stamboomgegevens interpreteert. Als voorbeeld de stamboom van Charles Darwin en zijn neef Francis Galton (zie figuur). Deze klassieke familie werd in 1907 tijdens een bijeenkomst van de *Eugenic Education Society* in Londen voorgesteld om de erfelijkheid van een hoge intelligentie te illustreren. Als mechanisme werd een Y-dominante invloed gepostuleerd. Nu weten we dat het Y-chromosoom weinig genen bevat en dat er geen enkele aanwijzing is dat er genen met betrekking tot intelligentie op het Y-chromosoom te vinden zijn.

In 1996 stelde Gillian Turner, een klinisch geneticus uit Australië met een zeer grote expertise op het gebied van XLMR, dat de stamboom veel meer pleitte voor een X-gebonden gen voor intelligentie en dat de rol van de moeders/vrouwen in de stamboom zwaar onderbelicht was.¹ De intelligentie van de vrouwen werd – zoals gangbaar begin vorige eeuw – in het geheel niet genoemd. De meetinstrumenten om het cognitieve niveau te bepalen moesten overigens nog uitgevonden worden!

Aan het einde van haar betoog stelt Turner dat het X-chromosoom dat een man van zijn moeder krijgt wel eens heel belangrijk zou kunnen zijn en dat een aanstaande schoondochter liever op de schoonmoeder dan op de schoonvader moet letten!

1. Turner G. Intelligence and the X-chromosome. *Lancet* 1996;347:1814-1815.

Figuur – De stamboom van Charles Darwin en Francis Galton



Referenties:

Lehrke RG. X-linked mental retardation and verbal disabilities. *Birth Defects OAS* 1974, vol X, no 4.

Lubs HA. The other side of the coin: a hypothesis concerning the importance of genes for high intelligence and evolution of the X-chromosome. *Am J Med Genet* 1999;85:206-208.

Schrander-Stumpel, CTRM. *Clinical and Genetic Aspects of the X-linked hydrocephalus*. MASA spectrum. Thesis, Maastricht 1995.

Stevenson RE, Schwartz CE, Schroer RJ, eds. *X-linked Mental Retardation*. 1st edition. Oxford University Press, 2000.

Turner G. Intelligence and the X-chromosome. *Lancet* 1996;347:1814-1815.