

## Informatie over FMR1 premutatie

### Wat is FMR1 premutatie?

Het *FMR1* gen is betrokken is bij het ontstaan van het Fragiele X syndroom (meer informatie te vinden in de folder '*Informatie over het fragiele X syndroom*').

Het *FMR1*-gen bestaat, net als ieder ander gen, uit een lettercode. In die lettercode zit een stukje waarin drie letters (CGG) achter elkaar worden herhaald. Het aantal herhalingen, repeats genoemd, varieert per persoon.

- Een normaal aantal repeats is 5 tot 55. Verschijnselen zijn afwezig.
- Bij een aantal repeats van 56 tot 200 spreken we van een premutatie ('pre' betekent voorstadium, 'mutatie' betekent verandering van het erfelijk materiaal). Dit geeft géén verschijnselen van het fragiele X syndroom, maar kan ander klachten geven (zie verderop).
- Bij een aantal repeats boven de 200 spreken we van een volledige mutatie. Hierbij kan het *FMR1*-gen niet worden afgelezen. Dit leidt bij mannen en een deel van de vrouwen tot het fragiele X syndroom.

De verschijnselen van een *FMR1*-premutatie verschillen tussen mannen en vrouwen. Dit geldt zowel voor de verschijnselen zelf, als voor het risico voor het nageslacht.

De meest voorkomende verschijnselen zijn:

- Prematuur ovarium falen (POF, in het Engels 'premature ovarian insufficiency', POI, ook wel FXPOI): ongeveer 21% van de vrouwelijke premutatie-draagsters komt op relatief jonge leeftijd, voor het veertigste jaar, in de overgang. Dit kan klachten geven van een vervroegde overgang (onder andere hoger risico op botontkalking en hart- en vaatziekten), maar ook problemen met vruchtbaarheid.
- FXTAS (Fragile X associated tremor and ataxia syndrome): is een neurologische aandoening dat over het algemeen na het 50e jaar optreedt en wordt gekenmerkt door stuurlaaiheid van de ledematen, een achteruitgang van het lopen, evenwichtsstoornissen, beven van de handen, moeite met schrijven en dementie-verschijnselen. Deze aandoening komt vaker bij mannelijke premutatiedragers voor dan bij vrouwelijke. Ongeveer 45% van de mannen en 8-16% van de vrouwen, zullen deze aandoening na het 50e levensjaar ontwikkelen.

### Welke medische adviezen zijn er?

Er is geen genezing mogelijk. Als er klachten zijn, kunnen dragers via de huisarts worden behandeld of worden verwezen naar de relevante specialisten.

### Wat is de oorzaak?

FXTAS en FXPOI worden veroorzaakt door een *premutatie* in het *FMR1* gen. De ziekteverschijnselen ontstaan op verschillende manieren bij een volledige mutatie en een premutatie. Bij een *premutatie* wordt het gen wel afgelezen en is er een normaal eiwit. Echter, het afwijkende gen produceert een verhoogde tussenstof (mRNA) die een nadelig effect kan hebben op de celfunctie, onder andere in de hersenen en eierstokken. Waarschijnlijk leidt deze verhoging tot de verschijnselen die voorkomen bij dragers/draagsters van een premutatie.

Dit is in tegenstelling tot een *volledige mutatie*, waarbij het gen niet kan worden afgelezen, waardoor verhoging van deze tussenstof, mRNA, ontbreekt, maar het eiwit juist niet wordt gemaakt.

### Hoe erft *FMR1* premutatie over?

*FMR1* premutatie erft geslachtsgebonden over. Bij geslachtsgebonden overerving ligt de erfelijke eigenschap die betrokken is bij de aandoening op het X chromosoom. Vrouwen hebben twee X chromosomen, mannen hebben een X en een Y-chromosoom. Omdat vrouwen twee X chromosomen hebben, kan het zijn dat vrouwen met de erfelijke aanleg geen of minder verschijnselen hebben aangezien het tweede, normale X chromosoom deels compenseert.

Als een vrouw draagster is van een premutatie:

Hoe groter het aantal repeats, hoe groter de kans op een volledige mutatie bij het nageslacht. Als zij de aanleg doorgeeft (50% kans), dan zijn er verschillende opties:

- een zoon of dochter erft een premutatie en heeft niet het fragiele X syndroom, maar mogelijk wel een risico op oudere leeftijd van klachten passend bij een *FMR1*-premutatie.
- een zoon erft een volledige mutatie en heeft het fragiele X syndroom.
- een dochter erft de volledige mutatie en heeft een kans van 50% op een (meestal mildere) verstandelijke beperking en/of andere klachten passend bij fragiele X syndroom.

Als een man drager is van een premutatie:

- Dochters erven deze altijd en onveranderd, en hebben een risico op klachten passend bij een *FMR1*-premutatie, op latere leeftijd.
- Zonen hebben geen kans op de aanleg. Zij krijgen van hun vader altijd het Y-chromosoom.

### Wat betekent dit voor familieleden?

Het is belangrijk om familieleden te informeren over hun kans op dragerschap van de aandoening. Eventuele dragerschap kan bijvoorbeeld van belang zijn als mensen kinderwens hebben (ook als hun kinderen of kleinkinderen kinderwens hebben) of wanneer mensen verschijnselen hebben. Dragerschap geeft lang niet in alle gevallen klachten, maar deze kunnen wel ontstaan bij het nageslacht. Familieleden die meer informatie willen of die willen testen of zij drager zijn, kunnen zich via hun huisarts laten verwijzen naar een klinisch genetisch spreekuur.

### Wat zijn de mogelijkheden bij een kinderwens?

Er zijn verschillende keuzemogelijkheden voor invulling van (eventuele) kinderwens. Een eerste mogelijkheid is het accepteren van het risico en geen onderzoek te laten doen. Andere mogelijkheden zijn onderzoek naar de erfelijke aandoening bij het ongeboren kind tijdens de zwangerschap (prenatale diagnostiek) of vóór de zwangerschap middels preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD). Andere overwegingen zijn eicel- of spermadonatie, adoptie, of afzien van (verdere) kinderen. Zie ook: <https://www.erfelijkheid.nl/kinderwens/wat-als-je-een-erfelijke-ziekte-kunt-doorgeven>

### Waar vind ik meer informatie?

- Fragiele X vereniging Nederland: <http://www.fragielex.nl/>
- Fragiele X Expertisecentrum: Erasmus MC - Sophia Kinderziekenhuis, [fragielex@erasmusmc.nl](mailto:fragielex@erasmusmc.nl), <http://www.erasmusmc.nl/encore/Poliklinieken/fraXsyndroom/>
- Leidraad voor diagnostiek en behandeling van kinderen met het fragiele X syndroom: [https://www.erasmusmc.nl/encore/Poliklinieken/fraXsyndroom/verwijzerFragX/Leidraad\\_FraX\\_syndroom.pdf](https://www.erasmusmc.nl/encore/Poliklinieken/fraXsyndroom/verwijzerFragX/Leidraad_FraX_syndroom.pdf)

- Huisartsbrochure: [https://www.nhg.org/wp-content/uploads/2023/01/huisartsenbrochure\\_fxtas\\_fxpoi.pdf](https://www.nhg.org/wp-content/uploads/2023/01/huisartsenbrochure_fxtas_fxpoi.pdf)
- Fragiele X verenigingen buitenland: Verenigde staten <https://fragilex.org/>, België <http://www.fragiel.be/>, Duitsland <http://www.frax.de/>
- Erfocentrum: <https://erfelijkheid.nl/ziektes/fxtas> en <https://erfelijkheid.nl/ziektes/fxpoi>
- VSOP, Koninginnelaan 23, 3762 DA Soestdijk, telefoon 035 603 4040 [www.vsop.nl](http://www.vsop.nl)
- Algemene informatie over overerving: [www.erfelijkheid.nl](http://www.erfelijkheid.nl)