



Fragile-X-Syndrom: von der geistigen Retardierung zur frühen Menopause

P. Hutter, Zentralinstitut der Walliser Spitäler, Sitten

Das Fragile-X-Syndrom (oder Martin-Bell-Syndrom) ist die häufigste Ursache einer schweren mentalen Retardierung nach der Trisomie 21. Das Syndrom nimmt aber den ersten Rang unter den erblichen Formen einer mentalen Retardierung an und betrifft ca. einen von 5'000 Jungen und eines von 9'000 Mädchen [1]. Die Symptome treten erst ein, wenn eine dynamische Mutation des *FMR1*-Gens (Fragile X Mental Retardation 1), das auf dem X-Chromosom in Position q27.3 liegt, eine so genannte Vollmutation erreicht. Obwohl derzeit keine Behandlung für Patienten mit diesem Syndrom zur Verfügung steht, ist eine genetische Untersuchung aus den unten genannten Gründen gerechtfertigt, insbesondere mit dem Ziel der Unterscheidung zwischen einer Prämutation und einer Vollmutation des fraglichen Gens.



Klinische Symptome bei Vollmutationen beim Mann [2]

Die Diagnose wird selten vor dem Alter von einem Jahr gestellt, aber ab dem Kleinkindalter machen bestimmte morphologische Merkmale wie ein längliches Gesicht, grosse Ohren, ein hervorstehendes Kinn und eine hervorstehende Stirn im Allgemeinen auf das Syndrom aufmerksam (Abbildung).

Die wesentlichen Verhaltenssymptome im Zusammenhang mit dem Syndrom sind:

- **Hypotonie und leichte Retardierung** motorischer Funktionen, wobei die verbalen Funktionen oft besser sind als die manuellen Fertigkeiten;
- **Sprachschwierigkeiten** von leichten Kommunikationsproblemen bis zur Dialogunfähigkeit;
- **Hyperaktivität**, Konzentrations- und Sozialisierungsschwierigkeiten (Aggressivität);
- **autistische Züge**;
- **verminderter Intelligenzquotient**.

Es sind langfristige medizinische Komplikationen wie rezidivierende Otitiden und Epilepsien zu beobachten.

Klinische Symptome bei Vollmutation bei der Frau

Frauen sind weniger betroffen als Männer, da sie durch das Vorliegen einer zweiten normalen Kopie des *FMR1*-Gens in ihren Zellen, die vom zweiten X-Chromosom getragen wird, teilweise „geschützt“ sind. Dennoch haben bis zu 60 % der Frauen ähnliche Symptome wie die beim Mann beobachteten, jedoch weniger ausgeprägt. Ausserdem kommt es bei einer von fünf Frauen mit einer Prämutation (siehe unten) zu einer frühen Menopause mit einem Ausbleiben der Menstruation vor dem 40. Lebensjahr. 5 bis 7 % der Fälle einer idiopathischen verfrühten Menopause resultieren aus einer Prämutation des *FMR1*-Gens, die Diagnostik kann im Rahmen der Familienplanung hilfreich sein.

Genetische Grundlagen des Syndroms

Das Produkt des *FMR1*-Gens wird in zahlreichen Zelltypen exprimiert, besonders aber in den Neuronen. In einem Teil des *FMR1*-Gens, das nicht in Protein überführt wurde, kann eine Folge von Wiederholungen (Repeats) von drei Basen (CGG-Triplett) Sitz einer so genannten dynamischen Mutation werden [3]. In der „Normalbevölkerung“ liegt die Zahl der Repeats dieses CGG-Triplets unter 50, sie kann sich jedoch bei der mütterlichen Meiose erhöhen und liegt bei Patienten mit Fragile-

Normale Syndrome	6-49 Triplets (meist 29-30)
Personen mit Zwischenallelen	50-58 Triplets
Frauen mit <u>Prämutation</u> und Männer, die normale Träger sind*	59-200 Triplets
Patienten und Frauen mit <u>Vollmutation</u>	>200 Triplets

*Träger von Prämutationen können ausnahmsweise leichte kognitive Probleme haben

Tabelle 1: Normale Allele, Zwischenallele, Prämutationen und Vollmutationen des *FMR1*-Gens

X-Syndrom bei über 200. Man unterscheidet zwischen vier Kategorien von Individuen in Abhängigkeit von der Zahl der Triplets in jedem seiner Zellen (Tabelle 1).

Allele mit weniger als 40 Triplets sind besonders stabil, während Allele mit 41-58 Triplets ein geringes Expansionsrisiko tragen, wenn man mehrere Generationen betrachtet. Per Definition können nur die Allele mit einer Prämutation (59-200 Triplets) Sitz einer Expansion zur Vollmutation in einer einzigen Generation sein. Wie in Tabelle 2 zusammengefasst, erhöht sich das Risiko der Expansion einer Prämutation mit der Zahl der Repeats des Triplets. Bei einer Vollmutation (>200 Repeats) ist die Umgebung der Expansion, die den Promotor des Gens enthält in methyliertem Zustand (in Folge einer somatischen Modifikation von Cytosinresten), wodurch die Transkription des Gens gehemmt wird. Auch wenn das Gen noch eine Restmenge Messenger-RNA produzieren kann, wird kein *FMR1*-Protein synthetisiert.

Zahl der CGG-Triplets	Risiko einer Expansion (%) auf >200 CGG-Triplets in einer Generation
55-59	3.7
60-69	5.3
70-79	31.1
80-89	57.8
90-99	80.1
100-139	>94
>140	100

Tabelle 2: Risiko der Expansion von Prämutationen zu Vollmutationen in Abhängigkeit von der Zahl der CGG-Triplets [4]

Genetische Beratung

Bei Verdacht auf Fragile-X-Syndrom ist eine spezielle Beratung wünschenswert. Sie sollte nicht nur eine Untersuchung von Morphologie und Verhalten des Patienten umfassen, sondern auch versuchen, die Familienanamnese über drei Generationen zu dokumentieren.

Eine Analyse des *FMR1*-Gens ist in folgenden Situationen angezeigt:

- Diagnose bei Personen mit geistiger Retardierung
- Verdacht auf das Syndrom bei Verwandten des Patienten (ab 16 Jahren)
- pränatale Diagnose bei Müttern mit mehr als 54 CGG-Repeats
- wenn von der Mutter eine familiäre Prämutation übertragen wird, können die „normalen“ Söhne Träger/Überträger der Prämutation sein, die in Folge dessen bei deren Töchtern zu einer Vollmutation expandieren kann.
- Diagnose einer frühen Menopause.

Material und Tarif

Ausschluss/Identifikation einer *FMR1*-Prämutation mittels PCR (Analyse von 6-80 Triplett-Repeats): 350 PT.

Identifikation/Bestätigung einer *FMR1*-Vollmutation mittels Southern-Genomanalyse: 390 PT (diese Analyse wird an die HUG untervergeben).

Literatur

- [1] Crawford DC, et al. *FMR1* and the fragile X syndrome: Human genome epidemiology review. *Genet Med* 2001; 3: 359-371.
- [2] Firth HV et Hurst JA. *Oxford Desk Reference Clinical Genetics*. Oxford University Press 2005.
- [3] Verkerk AJ, et al. Identification of a gene (*FMR-1*) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell* 1991; 65: 905-914.
- [4] Heitz D et al. Inheritance of the fragile X syndrome: size of the fragile X premutation is a major determinant of the transition to full mutation. *J Med Genet* 1992; 29: 794-801.

Ansprechpartner

Dr. Pierre Hutter
Dr. René Tabin

pierre.hutter@ichv.ch
rene.tabin@rsv-gnw.ch