

# Clinical and genetic aspects of the X-linked hydrocephalus/masa spectrum

Citation for published version (APA):

Schrander-Stumpel, C. T. R. M. (1995). *Clinical and genetic aspects of the X-linked hydrocephalus/masa spectrum*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Rijksuniversiteit Limburg. <https://doi.org/10.26481/dis.19950519cs>

## Document status and date:

Published: 01/01/1995

## DOI:

[10.26481/dis.19950519cs](https://doi.org/10.26481/dis.19950519cs)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

# Chapter 8

---

## SUMMARY

In **Chapter 1**, an introduction on mental retardation and on X-linked mental retardation (XLMR) in general, and on XLMR with spastic paraplegia in particular is presented.

Up to recently, spastic paraplegia has been considered as a non-genetic condition. In the past few years however, autosomal and X-linked genetic forms of spastic paraplegia have been reported. Two X-linked forms of spastic paraplegia have been delineated: a "pure" form, SPG2, with a gene location at Xq21 (MIM \*312920) and a "complicated" form, SPG1, located at Xq28 (MIM \*312900).

SPG1 and MASA syndrome (acronym for Mental retardation, Aphasia, Shuffling gait and Adducted thumbs), also located at Xq28 (MIM \*303350), appeared to be the same condition. The gene for X-linked hydrocephalus with stenosis of the aqueduct of Sylvius (HSAS) (MIM \*307000) was mapped to Xq28 as well. Based on the finding of families presenting with either MASA syndrome or HSAS, it was hypothesized that HSAS and MASA syndrome resulted from mutations in the same gene at Xq28. To test this hypothesis families with MASA syndrome and/or HSAS were studied from the clinical as well as the molecular point of view.

In **Chapter 2A**, a two-generation family in which two males presented with MASA syndrome is described. A third male in this family died at the age of 15 years from congenital hydrocephalus. For the first time, hydrocephalus was also documented in the patients with MASA syndrome. Linkage analysis confirmed the chromosomal localization at Xq28. A crossover between the genes for coagulation factor VIII locus (F8C) and MASA syndrome helped to map the gene for the latter. The possible relationship between MASA syndrome and X-linked hydrocephalus was discussed.

**Chapter 2B** deals with the clinical and neurological findings in 2 brothers with MASA syndrome and the changes in phenotypic and neurological findings during the prepubertal period.

**Chapter 3** presents a clinical study in 6 families with HSAS/MASA syndrome and a literature review featuring a number of clinical aspects in order to further delineate the clinical spectrum. Clinical inter- and intrafamilial variability appeared to be great. Problems in genetic counseling and prenatal diagnosis, the possible overlap with X-

linked corpus callosum agenesis and FG syndrome, and the different forms of X-linked complicated spastic paraplegia were discussed. Since adducted thumbs and spastic paraplegia were found in 90% of the patients, the condition may be present in males with nonspecific mental retardation. Finally, the abandonment of the designation "MASA syndrome" and the adoption of the term "HSAS/MASA spectrum" was proposed.

In **Chapter 4**, data on DNA linkage analysis in 6 individual families are given. These data illustrated the importance of DNA linkage analysis in each particular family. However, they also showed the problem of studying small families: in 2 families it was difficult to interpret the data and unambiguous counselling could not be provided. Genetic heterogeneity could not always be excluded.

Chapter 5 deals with further molecular studies on families with HSAS/MASA spectrum.

In **Chapter 5A**, the second LICAM mutation in a family with HSAS was reported: a 1.3 kilobase (kb) genomic duplication was identified. It cosegregated with HSAS and changed the intracellular domain of the LICAM protein significantly. This finding confirmed that LICAM is the HSAS gene.

In **Chapter 5B**, LICAM mutations in patients with MASA syndrome are reported. Three different mutations were identified: a deletion and 2 (different) point mutations. LICAM, therefore, harbours mutations leading to either MASA syndrome or HSAS.

The family reported in **Chapter 5C** is the original family in which the co-occurrence of MASA syndrome and HSAS was reported (see chapter 2A). In this family a missense mutation in exon 28 of the LICAM gene was found. The demonstration of a mutation in this family with both HSAS and MASA syndrome confirmed our previous suggestion that both clinical conditions are due to mutations in the same gene.

**Chapter 6** deals with a nosological approach of the patients presenting with XLMR in combination with neurological features. A subdivision was made into several neurological symptoms commonly encountered in clinical genetic practice.

In **Chapter 7** the questions, raised in chapter 1, are answered and discussed. Practical guidelines for genetic counseling are provided and some future perspectives are given.

## Chapter 9

---

### SAMENVATTING

In hoofdstuk 1 wordt een inleiding gegeven over verstandelijke handicap (mentale retardatie) en over geslachtsgebonden mentale retardatie (XLMR) in het algemeen en over de combinatie van XLMR en spasticiteit van de benen (spastische paraplegie) in het bijzonder.

Tot voor kort werd spasticiteit van de benen meestal niet als een genetische aandoening beschouwd. In de afgelopen jaren zijn echter verschillende autosomale en X-gebonden vormen van spastische paraplegia beschreven. Ondermeer werden twee X-gebonden vormen van spastische paraplegia nader afgebakend: een "pure" vorm, SPG2, met een gen locatie ter hoogte van Xq21 (MIM \*312920) en een "complexe" vorm, SPG1, gelegen ter hoogte van Xq28 (MIM \*312900). SPG1 en MASA syndroom (acronym voor Mentale handicap, Aphasie, Schuivelende gang en Adductie stand van de duimen en eveneens genetisch gelocaliseerd ter hoogte van Xq28) (MIM \*303350) bleken dezelfde aandoening te zijn. Het gen voor geslachtsgebonden hydrocephalus met stenose van de aquaduct van Sylvius (HSAS) (MIM \*307000) bleek ook op Xq28 geplaatst te kunnen worden. Op grond van het feit dat er families bestaan met zowel MASA syndroom als HSAS patiënten, werd de hypothese opgesteld dat HSAS en MASA syndroom variabele uitingen zijn van mutaties in hetzelfde gen op Xq28. Deze hypothese werd getoetst aan de hand van families met MASA syndroom en/of HSAS, die klinisch en moleculair werden onderzocht.

In hoofdstuk 2A wordt een 2-generatie familie beschreven waarin bij 2 mannen de diagnose MASA syndroom gesteld werd. Een derde mannelijke patient in deze familie stierf op de leeftijd van 15 jaar aan de gevolgen van een aangeboren waterhoofd. Deze familie was de eerste waar bij de patienten met het MASA syndroom een hydrocephalie vastgesteld werd. DNA koppelingsanalyse bevestigde de chromosomale lokalisatie op Xq28. Een recombinatie tussen het stollingsfactor VIII locus (F8C) en MASA syndroom kon worden gebruikt voor een meer precieze localisatie. De mogelijke relatie tussen MASA syndroom en X-gebonden hydrocephalus werd in dit hoofdstuk besproken.

**Hoofdstuk 2B** gaat over de klinische (en met name neurologische) bevindingen bij 2 broers met het MASA syndroom en de veranderingen in de kliniek gedurende de prepubertale periode.

**Hoofdstuk 3** is een klinische studie van 6 families met HSAS/MASA syndroom. Er wordt een literatuuroverzicht gegeven over een aantal klinische aspecten met als doel tot een verdere afbakening van het klinische spectrum te komen. De klinische interfamiliaire - en intrafamiliaire variabiliteit bleek groot te zijn. Problemen bij de genetic counseling en prenatale diagnostiek, de mogelijke overlap met X-gebonden corpus callosum agenesie en FG syndroom, en de verschillende vormen van X-gebonden complexe spastische paraplegie kwamen aan de orde. Omdat duimen in adductie stand en spastische paraplegie maar bij 90% van de patienten vastgesteld werden, kan de aandoening bestaan bij mannen met een specifieke vorm van X-gebonden mentale retardatie. Tenslotte werd voorgesteld om de benaming MASA syndroom niet meer te gebruiken en de term HSAS/MASA spectrum, daarbij SPG1 inbegrepen, te gebruiken.

**Hoofdstuk 4** bevat gegevens over DNA koppelings-analyse in 6 families. Deze gegevens illustreerden het belang van DNA onderzoek in de afzonderlijke familie. Ze toonden echter ook de problemen als men kleine families onderzoekt: in 2 families was het moeilijk de gegevens te interpreteren en konden geen zekere uitspraken worden gedaan. Genetische heterogeniteit kon niet altijd worden uitgesloten.

Hoofdstuk 5 is gewijd aan verdere moleculaire studies in het HSAS/MASA spectrum.

**Hoofdstuk 5A** beschrijft de tweede LICAM mutatie in een familie met HSAS in de literatuur. Een 1.3 kilobase (kb) duplicatie erfde over met HSAS en veranderde het intracellulaire domein van het LICAM eiwit significant. Deze bevinding bevestigde dat LICAM het gen voor HSAS is.

**Hoofdstuk 5B** bevat de beschrijving van LICAM mutaties in patienten met MASA syndroom. Drie verschillende mutaties werden geïdentificeerd: een deletie en 2 (verschillende) punt mutaties. Mutaties in LICAM kunnen dus zowel tot MASA syndroom als HSAS leiden.

De familie beschreven in **hoofdstuk 5C** was een van de eerste waarin zowel MASA syndroom als HSAS voorkwam (zie hoofdstuk 2A). In deze familie werd een punt mutatie in exon 28 van het LICAM gen gevonden. Deze mutatie in een familie met zowel HSAS als MASA syndroom bevestigde onze oorspronkelijke suggestie dat beide klinische aandoeningen veroorzaakt worden door mutaties in hetzelfde gen.

**Hoofdstuk 6** beschrijft een klinische indeling gericht op de patiënten die zich met XLMR in combinatie met neurologische kenmerken presenteren. Er werd een onderverdeling gemaakt in verschillende neurologische symptomen, zoals deze zich deze voordoen in een klinisch genetische praktijk.

In **hoofdstuk 7** worden de vragen, gesteld in hoofdstuk 1, beantwoord en besproken. Er worden praktische richtlijnen voor de erfelijkheidsvoorlichting gegeven en enkele nog open staande vragen c.q. toekomstige ontwikkelingen worden aangegeven.