

Leidraad intermediair FMR1-allel (45-54 CGG-repeats)

Opgesteld door: VKGN projectgroep passende zorg, januari 2026.

Bedoeld voor: o.a. klinisch genети, genetisch consultants en verpleegkundig specialisten binnen de klinische genetica.

De adviezen in deze leidraad zijn geformuleerd op basis van cijfers uit de literatuur en expert-opinion. Het doel is om counselors binnen de klinische genetische praktijk een houvast te bieden bij het counselen van adviesvragers bij wie een intermediair FMR1-allel is vastgesteld. De adviezen kunnen op enkele punten afwijken van internationale richtlijnen. Hiervoor is bewust gekozen na landelijk overleg binnen de vakgroep. In individuele gevallen blijft het uiteraard mogelijk om beargumenteerd af te wijken van deze adviezen.

1. Inleiding

Het *FMR1*-gen, gelegen op Xq27.3, bevat een variabel aantal CGG-repeats. De lengte van deze repeat bepaalt het risico op instabiliteit bij overerving en het optreden van *FMR1*-gerelateerde aandoeningen, waaronder het Fragiele X-syndroom (FXS), Fragiele X-geassocieerde primaire ovariële insufficiëntie (FXPOI) en Fragiele X-geassocieerde tremor/ataxie-syndroom (FXTAS). De repeatlengte wordt in vier categorieën ingedeeld:

<i>Categorie</i>	<i>CGG-repeats</i>	<i>Kenmerken</i>
Normaal	<45	Stabiele allelen; geen klinische gevolgen
Intermediair ("grijs gebied")	45–54	Overwegend stabiel; beperkte kans op instabiliteit in volgende generaties; geen klinische gevolgen
Premutatie	55–200	Risico op FXPOI, FXTAS en expansie naar volledige mutatie bij maternale transmissie naar de volgende generatie
Volledige mutatie	>200	Verminderde FMRP-expressie; Fragiele X-syndroom

2. Klinische betekenis van intermediaire allelen

Intermediaire FMR1-allelen (45–54 CGG-repeats) worden niet geassocieerd met FMR1-gerelateerde klinische beelden. Meerdere studies hebben aangetoond dat intermediaire allelen niet vaker voorkomen bij vrouwen met primaire ovariële insufficiëntie (POI) dan bij de algemene populatie. Onder meer Voorhuis et al. (2014), Alvarez-Mora et al. (2018) en Kline et al. (2014) vonden geen significante associaties met POI of hormonale indicatoren van ovariële veroudering.

3. Kans op instabiliteit of expansie

Er is een beperkte kans op instabiliteit die leidt tot een relevante expansie. Grote cohortstudies (Cronister et al., 2008; Lévesque et al., 2009; Nolin et al., 2003; Nolin et al., 2019) tonen aan dat ongeveer 20–30% van de intermediaire allelen geringe veranderingen vertoont, meestal in de vorm van kleine expansies of contracties van 1-2 repeats.

Case reports hebben zeldzame expansies naar premutatie of een volledige mutatie over twee generaties beschreven (Terracciano et al., 2004; Zúñiga et al., 2005; Fernández-Carvajal et al., 2009). De kans op expansie naar een premutatie (>55 repeats) neemt toe bij hogere CGG-repeatlengtes (≥ 50 CGG). Expansie naar een volledige mutatie (>200 repeats) is niet beschreven binnen een generatie.

De stabiliteit van de repeat wordt sterk beïnvloed door de aanwezigheid van AGG-interrupties. Studies van Nolin et al. (2013, 2015, 2019) en Yrigollen et al. (2014) tonen aan dat AGG-interrupties de kans op expansie significant verlagen en dat afwezigheid van deze interrupties, gecombineerd met hogere maternale leeftijd, het risico op instabiliteit verhoogt. De exacte impact van AAG-interrupties bij intermediaire allelen blijft echter onzeker, daarom worden deze op dit moment nog niet actief bepaald.

4. Klinische aanbevelingen

Counseling

- Dragerschap van een intermediair FMR1-allel (45-54 repeats)* heeft geen gevolgen voor de eigen gezondheid.
- De kans op een expansie naar een kleine premutatie bij het nageslacht is laag (8-15%). Dit risico geldt met name vanaf 50 repeats.
- De kans op expansie naar een volledige mutatie binnen 1 generatie is 0%.
- De kans op expansie naar een volledige mutatie binnen 2 generaties is naar schatting <1%.
- Voortplantingskeuzes (IVF, PGT, prenatale diagnostiek) worden pas relevant bij ≥ 55 repeats (premutatie).

Vervolgonderzoek

- Bij <50 repeats wordt onderzoek van familieleden niet geadviseerd.
- Bij 50-54 repeats wordt counseling door een klinisch geneticus geadviseerd, met name in het geval van een kinderwens van de adviesvrager zelf en/of van familieleden.
- Op dit moment wordt het bepalen van het aantal AAG-interrupties nog niet aanbevolen bij onvoldoende kennis van de precieze interpretatie hiervan.

5. Kernboodschap

- Intermediaire FMR1-allelen (45-54 CGG-repeats) hebben geen klinische gevolgen en slechts een geringe kans op relevante instabiliteit bij overerving.
- Expansie tot een premutatie komt zelden voor en tot een volledige mutatie is niet gerapporteerd binnen één generatie.
- Het bespreken van een repeat <50 met de adviesvrager is niet zinvol bij het ontbreken van klinische consequenties.
- Genetische counseling en eventueel vervolgonderzoek van familieleden kan overwogen worden bij een repeat van 50 of hoger.

*Hierbij worden getallen aangehouden zonder de onzekerheidsmarge van een uitslag van +/- 2 repeats.



Referenties

- Alvarez-Mora MI, et al. Clinical implication of FMR1 intermediate alleles in a Spanish population. *Clin Genet.* 2018;94(5):467–472. [PMID: 29604051]
- Biancalana V, et al. EMQN best practice guidelines for the molecular genetic testing and reporting of fragile X syndrome and other fragile X-associated disorders. *Eur J Hum Genet.* 2015 Apr;23(4):417-25. [PMID: 25636861]
- Cronister A, Teicher J, Rohlfis EM, Donnenfeld AE, Hallam S. Prevalence and instability of fragile X alleles: implications for offering fragile X prenatal diagnosis. *Obstet Gynecol.* 2008;111(3):596–601. [PMID: 18310361]
- Fernández-Carvajal I, Lopez Posadas B, Pan R, Raske C, Hagerman PJ, Tassone F. Expansion of an FMR1 grey-zone allele to a full mutation in two generations. *J Mol Diagn.* 2009;11:306–310.
- Kline JK, et al. Intermediate CGG repeat length at the FMR1 locus is not associated with hormonal indicators of ovarian age. *Menopause.* 2014;21(9):991–998. [PMID: 24423935]
- Lévesque S, Dombrowski C, Morel ML, et al. Screening and instability of FMR1 alleles in a prospective sample of 24,449 mother-newborn pairs from the general population. *Clin Genet.* 2009;76:511–523.
- Nolin SL, Brown WT, Glicksman A, et al. Expansion of the fragile X CGG repeat in females with premutation or intermediate alleles. *Am J Hum Genet.* 2003;72(2):454–464. [PMID: 12529854]
- Nolin SL, et al. Fragile X AGG analysis provides new risk predictions for 45–69 repeat alleles. *Am J Med Genet A.* 2013;161A(4):771–778.
- Nolin SL, et al. Fragile X full mutation expansions are inhibited by one or more AGG interruptions in premutation carriers. *Genet Med.* 2015;17(5):358–364. doi:10.1038/gim.2014.106
- Nolin SL, et al. Expansions and contractions of the FMR1 CGG repeat in 5,508 transmissions of normal, intermediate, and premutation alleles. *Am J Med Genet A.* 2019;179(7):1148–1156.
- Terracciano A, Pomponi MG, Marino GM, et al. Expansion to full mutation of a FMR1 intermediate allele over two generations. *Eur J Hum Genet.* 2004;12:333–336.
- Zúñiga A, Juan J, Mila M, Guerrero A. Expansion of an intermediate allele of the FMR1 gene in only two generations. *Clin Genet.* 2005;68:471–473.
- Yrigollen CM, et al. AGG interruptions and maternal age affect FMR1 CGG repeat allele stability during transmission. *J Neurodev Disord.* 2014;6(1):24.