

# Leidraad voor diagnostiek en behandeling van kinderen met het fragiele X syndroom

Geschreven door:

S. Zeidler, klinisch geneticus in opleiding, klinische genetica, Erasmus MC Rotterdam

A. Rietman, GZ-psycholoog, kinder- en jeugdpsychiatrie en psychologie, Erasmus MC Rotterdam

B. Dierckx, kinder- en jeugdpsychiater, kinder- en jeugdpsychiatrie en psychologie, Erasmus MC Rotterdam

K. Lubbers, promovendus, kinder- en jeugdpsychiatrie en psychologie, Erasmus MC Rotterdam

C.R. Lincke, kinderarts, kindergeneeskunde, Erasmus MC Rotterdam

A.M. van Eeghen, arts voor verstandelijk gehandicapten, afdeling Kindergeneeskunde en afdeling Geneeskunde voor Verstandelijk Gehandicapten, Erasmus MC Rotterdam

J.A. Kievit, klinisch geneticus, klinische genetica, Erasmus MC Rotterdam

Mede-beoordeeld door de fragiele X patiëntenvereniging, dhr. B. Douwes

Namens: Expertisecentrum erfelijke neuro-cognitieve ontwikkelingsstoornissen Rotterdam Erasmus MC (ENCORE)



## Inhoudsopgave

1. <a href="#">Introductie</a>	p 3
2. <a href="#">Inleiding</a>	p 4
3. <a href="#">Genetische diagnostiek</a>	p 5
4. <a href="#">Klinische kenmerken en adviezen voor follow-up en behandeling</a>	p 9
4.1 <a href="#">Lichamelijke problematiek</a>	p 9
4.2 <a href="#">Ontwikkeling en psychiatrische problematiek</a>	p 13
5. <a href="#">Erfelijkheidsadvies</a>	p 21
6. <a href="#">Toekomstperspectief in het licht van gerichte therapie</a>	p 23
7. <a href="#">Afkortingen</a>	p 25
8. <a href="#">Contact</a>	p 25
9. <a href="#">Bronnen voor informatie</a>	p 26
10. <a href="#">Referenties</a>	p 27
11. <a href="#">Bijlagen</a>	p 33
- <a href="#">Bijlage 1 Klinische criteria voor het fragiele X syndroom</a>	p 33
- <a href="#">Bijlage 2 Beleid en follow-up</a>	p 35

## 1. Introductie

Deze leidraad bevat een overzicht van lichamelijke, psychische en ontwikkelingsproblematiek, voorkomend bij kinderen met het fragiele X syndroom (FXS). Daarnaast worden adviezen gegeven ten aanzien van begeleiding en behandeling. De leidraad is bedoeld voor alle professionals die te maken krijgen met FXS. Hoewel FXS een relatief frequente erfelijke oorzaak is van verstandelijke beperking en autisme spectrum stoornissen (ASS) met een prevalentie geschat op 1:4000-1:7000 jongens, zal een gemiddelde arts of zorgverlener slechts sporadisch in aanraking komen met de aandoening. Daarnaast kunnen kinderen met FXS, vanwege de verstandelijke beperking, vaak maar beperkt communiceren over pijn en ongemakken. Kennis en bewustzijn van mogelijke problemen, kan de zorg voor deze groep verbeteren. Ook behoeven kinderen met FXS vaak een specifieke aanpak van hun problematiek. Voor FXS bestaat geen Nederlandse richtlijnen. Wel is er een informatieve huisartsbrochure van het VSOP en een informatiefolder uit 2009 van het NVAVG. Amerikaanse richtlijnen zijn eveneens verouderd en vaak niet geheel toepasbaar op het Nederlandse zorgsysteem. Om de zorg voor FXS te bundelen en te bevorderen is in 2013 het Fragiele X Syndroom Expertisecentrum opgericht in het Erasmus Medisch Centrum te Rotterdam. Het expertisecentrum is een samenwerkingsverband van verschillende disciplines en is een onderdeel van Expertisecentrum ENCORE (Erfelijke Neuro-Cognitieve Ontwikkelingsstoornissen Rotterdam Erasmus MC). In dit tijdperk waarin grote sprongen worden gemaakt naar een gerichte moleculaire therapie, is het van belang om nieuwe therapeutische opties op waarde te schatten, voordat we deze klinisch kunnen implementeren.

Deze leidraad is tot stand gekomen door middel van het bestuderen en samenvatten van de beschikbare literatuur. De adviezen zijn geformuleerd op basis van de best beschikbare literatuur, toegepast op het Nederlandse zorgsysteem, en waar gedegen adviezen ontbreken, aangevuld met onze eigen expertise. Omdat het expertisecentrum tot voor kort beperkt was tot kinderen, is deze leidraad gericht op kinderen met FXS. Huidige initiatieven houden zich bezig met de transitie naar de volwassen zorg en op termijn zal een leidraad voor volwassenen volgen. In de meeste gevallen zijn de adviezen in deze richtlijn ook toepasbaar op volwassenen. Deze leidraad beperkt zich tot FXS en gaat slechts in beperkte mate in op de uitgebreide problematiek van de premutatie en FXS geassocieerde aandoeningen. De premutatie wordt door een ander pathofysiologisch mechanisme veroorzaakt en geeft een ander klinisch beeld.

## 2. Inleiding

### 2.1 Fragiele X syndroom (FXS)

FXS is de meest voorkomende erfelijke vorm van verstandelijke beperking en ASS. Ongeveer 1-6% van patiënten met ASS en 1% van de patiënten met verstandelijke beperking heeft FXS [1, 2]. Daarnaast komt een scala van gedragsproblemen, psychiatrische problemen en medische problemen voor. De mate waarin patiënten zijn aangedaan is zeer variabel, deels afhankelijk van het geslacht en het vóórkomen van genetisch mozaïcisme. De geschatte prevalentie is ongeveer 1:4.000-7.000 mannen. Ondanks het X-gebonden karakter kunnen ook vrouwen aangedaan zijn. De prevalentie van de volle mutatie bij vrouwen wordt geschat op 1:8.000-11.000, waarvan ongeveer de helft de diagnose FXS zal hebben (zie voor uitleg de volgende alinea) [3-5].

FXS wordt veroorzaakt door een mutatie in *FMR1* gen, dat codeert voor het eiwit FMRP. Het *FMR1* gen ligt op het X-chromosoom. In meer dan 99% van de gevallen betreft de mutatie een expansie van de natuurlijk voorkomende CGG repeat in de promotor van het gen. Het aantal CGG repeats in de populatie is polymorf, met 5-44 repeats in de normale situatie. Een expansie tot boven de 200 repeats, genaamd volle mutatie, leidt tot inactivatie van het gen, dat leidt tot FXS (tabel 1) [1, 6-8].

### 2.2 Andere *FMR1*-gerelateerde aandoeningen

Onder “andere *FMR1* gerelateerde aandoeningen” worden aandoeningen bedoeld, die zijn geassocieerd met de *FMR1* premutatie. De premutatie is een CGG repeat-expansie in het *FMR1* gen, van 55-200 repeats (Tabel 1). Hierbij is het gen niet geïnactiveerd, zoals bij FXS het geval is, maar is er sprake van verhoogde RNA-productie en mogelijk een schadelijk eiwit. De verschijnselen en pathofysiologie zijn anders dan van FXS, ondanks dat de premutatie en volle mutatie in de zelfde familie kunnen voorkomen. Daarnaast is de premutatie in de regel instabiel tijdens de meiose bij de vrouw, met een risico op verdere expansie en het optreden van FXS bij het nageslacht. Dit proces heet anticipatie [9]. Ook bestaat een zogenaamde “grijze zone” of intermediair allel dat bestaat uit 45-54 repeats, waarbij er mogelijk meiotische instabiliteit bestaat. De prevalentie van de premutatie die in de literatuur wordt genoemd, is zeer uiteenlopend, van 1:110-1:259 vrouwen en 1:250-1:800 mannen. De prevalentie van het intermediaire allel is ongeveer 1:20-70 vrouwen en 1:40-110 mannen voor [9-11].

In het verleden werd gedacht dat een premutatie geen klachten geeft, maar slechts een verhoogd risico op het krijgen van een kind met FXS, wanneer een vrouw de premutatie heeft. Inmiddels is bekend dat het hebben van de premutatie een scala aan mogelijke verschijnselen kan geven [12, 13]. De meest bekende is het Fragile X Tremor Ataxia Syndrome (FXTAS), dat voorkomt bij ongeveer 45% van de mannen en 8-16% van de vrouwen met premutatie, veelal na het 50<sup>e</sup> jaar. Ook komt prematuur ovariumfalen (FXPOF of FXPOI), ook wel vervroegde overgang genoemd, voor bij ongeveer 20% van de vrouwen [14]. Daarnaast wordt de premutatie geassocieerd met andere verschijnselen, waaronder chronische pijnsyndromen, hypertensie, hypothyreoïdie, migraine en psychiatrische problemen als angst, fobische klachten, depressie of ASS. Het is niet duidelijk in hoeverre er sprake is van een bias in de onderzochte populaties en wat de invloed is van het hebben van een kind met FXS of het hebben van FXTAS op deze verschijnselen. Toekomstig onderzoek zal wellicht meer informatie verschaffen. In deze leidraad wordt verder niet ingegaan op de premutatie en het intermediaire allel en de bijhorende verschijnselen.

**Tabel 1:** CGG repeat aantallen van het *FMR1* en het bijbehorende ziektebeeld.

CGG-repeats	Naam	Klinisch beeld	Nageslacht
5-44	Normaal	Normaal	Normaal
45-54	Grijze zone / intermediair allel	Onduidelijk	Klein risico op enige expansie bij maternale transmissie
55-200	Premutatie	FXTAS, FXPOI, etc	Risico op expansie tot > 200 repeats bij maternale transmissie, afhankelijk van aantal repeats
>200	Volle mutatie	FXS	Altijd >200 bij maternale transmissie

### 3. Genetische Diagnostiek

De diagnose FXS wordt bij jongens gemiddeld rond het 3<sup>e</sup> jaar gesteld, aldus buitenlandse literatuur [15]. Getallen voor Nederland zijn niet beschikbaar, maar ook hier geldt dat er een aanzienlijke tijd zit tussen de eerste zorgen van ouders, vaak al voor of rond het eerste jaar, en de definitieve diagnose. Het stellen van de diagnose FXS is zinvol voor het kind en zijn of haar familieleden om een aantal redenen. De soms lange en belastende zoektocht naar een oorzaak voor de klachten kan worden gestaakt en de diagnose geeft ouders en familie inzicht in de aandoening, de prognose en wat hen nog meer te wachten zou kunnen staan. De behandeling en begeleiding kunnen worden gericht op het kind en de ouders, met aandacht voor specifieke kennis over de aandoening. Daarnaast kunnen familieleden en de patiënt gecounseld worden ten aanzien van hun eigen gezondheidsrisico's gerelateerd aan de diagnose (zie onder andere het kopje "andere *FMR1* gerelateerde aandoeningen"), geeft het hen inzicht in eventuele eigen medische problemen en stelt het hen in staat reproductieve keuzes te maken.

#### 3.1 Wanneer en bij wie DNA-onderzoek van het fragile X syndroom

Verschillende internationale publicaties houden er subtiel verschillende visies over het moment waarop genetische diagnostiek zou moeten plaatsvinden [1, 6, 7, 16]. Hieronder worden criteria opgesomd, toegepast op de Nederlandse gezondheidszorg.

##### *Patiënten met (mogelijke) verschijnselen van FXS*

- Kinderen met milde tot matige verstandelijke beperking, motorische ontwikkelingsachterstand, spraak-taalachterstand of ASS, met name wanneer deze gepaard gaan met gedragsproblemen en somatische kenmerken van FXS. Dit geldt zowel voor jongens als meisjes, ongeacht de aanwezigheid van uiterlijke kenmerken. Bij ongeveer 1-6% van deze populatie wordt een *FMR1* mutatie vastgesteld. Vanwege de brede differentiaaldiagnose zouden SNP Array en metabole diagnostiek tevens moeten worden overwogen. Geïsoleerde gedragsproblemen zoals ADHD zijn over het algemeen geen indicatie.

- Volwassenen met verstandelijke beperking zonder een diagnose kunnen getest worden indien er behoefte is aan een diagnose vanuit de familie, of in het kader van zorg voor de patiënt.
- Bij baby's en jonge kinderen van een moeder met een *FMR1* (pre)mutatie, kan overwogen worden in een vroeg stadium DNA onderzoek in te zetten, indien zich opvallende kenmerken van FXS voordoen, zoals hypotonie, gastro-oesofageale reflux en prikkelbaarheid. Het verdient de voorkeur om pas te testen wanneer er duidelijke verschijnselen zijn, of wanneer dit consequenties heeft voor de begeleiding van het kind, in verband met het recht op autonomie van het kind.
- Bij patiënten bij wie in het verleden de diagnose met cytogenetische technieken is vastgesteld, kan de diagnose met huidige DNA-technieken worden bevestigd, voor een accuratere diagnose en adviezen voor familieleden.
- Wanneer het vermoeden op Sotos syndroom of Prader-Willi syndroom bestaat, zonder moleculaire bevestiging hiervan, kan DNA diagnostiek van het *FMR1* gen worden overwogen, vanwege de beschreven Sotos en Prader-Willi fenotypes bij FXS [17, 18].

#### *Familieleden*

- Asymptomatische personen met FXS in de familie: In het kader van cascadescreening, bij vrouwelijk familieleden met kinderwens of tijdens een zwangerschap en bij familieleden die zelf behoefte hebben aan duidelijkheid over mogelijk dragerschap, in verband met risico's voor henzelf en eventueel familieleden. Wanneer in het verleden cytogenetische technieken zijn gebruikt, kan de test herhaald worden met recente technieken, ook wanneer deze in het verleden een normale uitslag had gegeven, omdat deze niet accuraat waren, met name ten aanzien van de premutatie.
- Personen met symptomen van de premutatie: Bij vrouwen met POF of verhoogd FSH voor het 40<sup>e</sup> jaar en patiënten met een vermoeden op FXTAS op basis van klinische criteria [13] of bij patiënten met late-onset (intentie-) tremor, ataxie of parkinsonisme zonder andere oorzaak, kan DNA onderzoek worden overwogen.

### **3.2 Genetische testen**

*DNA-onderzoek van het *FMR1* gen:* Bij het overgrote deel van de gevallen wordt FXS veroorzaakt door een CGG repeat expansie in het *FMR1* gen. Wanneer DNA-onderzoek wordt aangevraagd, dan worden standaard het aantal CGG-repeat en de methyleringsstatus bepaald in de klinisch genetische laboratoria in Nederland. De sensitiviteit bedraagt >99%, vanwege het missen van ongeveer <1% microdeleties of puntmutaties [6, 19].

*Sanger sequencing en exome/genome sequencing:* Vanwege counselingsaspecten en de brede differentiaaldiagnose van FXS, adviseren wij deze testen via een klinisch geneticus te laten verlopen. Wanneer CGG repeatanalyse geen afwijkingen toont en er een sterke klinische verdenking is op FXS, kan sanger sequencing van het *FMR1* gen worden overwogen. Omdat momenteel exome sequencing laagdrempeliger wordt verricht, zullen er steeds meer *FMR1* mutaties via die techniek worden opgespoord [20, 21]. Een verlengde CGG repeat kan echter in de meeste gevallen niet met exome/genome sequencing worden opgespoord en zal apart moeten worden aangevraagd.

*Haarworteltest:* Bij de haarworteltest wordt gekeken naar FMRP expressie in haarwortels. Dit betreft een non-invasieve functionele test die plaatsvindt in het Erasmus MC. Het percentage FMRP dat tot expressie komt in haarwortels, correleert met het verstandelijke en gedragsfenotype, meer dan bijvoorbeeld DNA-onderzoek op lymfocyten[22]. Haarworteltest heeft een toegevoegde diagnostische waarde, als aanvulling op DNA-onderzoek, bij mozaïcisme of als voorspellende informatie bij jonge meisjes met de volle mutatie. Ook kan deze test informatie geven wanneer een onbekende puntmutatie wordt vastgesteld [23].

*Overige punten van aandacht:*

*Mozaïcisme:* Bij veel patiënten met FXS is er sprake van mozaïcisme, vanwege het instabiele karakter van de volle mutatie. Wanneer er een hoog percentage mozaïcisme is (premutatie of ongemethyleerde volle mutatie), kan er een milder klinisch beeld voorkomen. Mozaïcisme kan worden opgespoord met DNA-onderzoek op lymfocyten of met de haarworteltest, wanneer deze in een voldoende hoge percentage aanwezig is [24, 25].

*AGG interrupties:* Er zijn aanwijzingen dat de aanwezigheid van AGG interrupties in de CGG repeats de kans op expansie verkleinen[26]. De precieze bijdrage van AGG interrupties aan het risico op expansie is echter nog onvoldoende in kaart gebracht. AGG interrupties worden vooralsnog niet bepaald bij DNA-onderzoek.

### **3.3 Klinische diagnostische criteria**

Er bestaan verschillende versies van klinische criteria voor FXS (zie de tabellen in [bijlage 1](#)) [27-31]. Hiermee kan de waarschijnlijkheid van de diagnose wellicht worden verhoogd, echter de diagnostische waarde is waarschijnlijk zeer beperkt met de huidige laagdrempelig toegankelijke technieken. De kenmerken van FXS zijn vaak aspecifiek, ontstaan vaak later in het leven en er is een grote variatie van het klinisch beeld, zodat het ontbreken van kenmerken onvoldoende om klinisch de diagnose uit te sluiten. De diagnose zal altijd met DNA-onderzoek bevestigd of uitgesloten moeten worden.

### **3.4 Differentiaal diagnose**

Met name in de vroege kinderjaren zijn de verschijnselen van FXS aspecifiek. Alle andere (X-gebonden) genetische oorzaken van non-syndromale of mild syndromale ontwikkelingsachterstand, verstandelijke beperking en/of autisme kunnen differentiaal diagnostisch worden overwogen. Dit geldt vaker voor syndromen waarbij macrocefalie voorkomt, zoals het Sotos syndroom en andere overgroeisyndromen. Hieronder vallen ook mutaties in het *FMR2* gen die leiden tot milde verstandelijke beperking zonder de lichamelijke verschijnselen en familie-anamnese passend bij FXS.

Verworven oorzaken van verstandelijke beperking en gedragsproblemen kunnen tevens overwogen worden, waaronder het foetaal alcoholyndroom. Het onderscheid kan gemaakt worden op basis van de aanwezigheid van andere kenmerken, familieanamnese, omgevingsfactoren tijdens de zwangerschap en bevalling en het DNA-onderzoek [2, 32].

### **3.5 Preconceptie diagnostiek**

In Nederland wordt preconceptie screening van FXS niet standaard aangeboden, behalve wanneer er familiale belasting bestaat of wanneer de patiënt zelf verschijnselen heeft. Zie “*Wanneer en bij wie DNA-onderzoek van het fragile X syndroom*”. Indien een ouderpaar weet of een van hen de aanleg heeft, stelt dat hen beter in staat om reproductieve keuzes te maken [1, 16]

### 3.6 Prenatale en pre-implantatie genetische diagnostiek

FXS is een indicatie voor ofwel prenatale (PND) ofwel pre-implantatie (PGD) genetische diagnostiek indien de vrouw een volle of premutatie heeft in het *FMR1* gen (>200 respectievelijk  $\geq 55$  repeats) [1, 26].

Een man met een *FMR1* premutatie zal deze onveranderd aan alle dochters doorgeven, resulterend in een kans op een late-onset aandoening. PND en PGD zijn hierbij in de meeste gevallen niet geïndiceerd. Een man met een *FMR1* volle mutatie heeft zelf FXS en zal over het algemeen geen kinderen krijgen. Indien hij toch een kind verwekt, zullen alle dochters een premutatie erven. Alle zonen zullen niet de aanleg erven, omdat zij de Y chromosoom krijgen.

PND vindt plaats door middel van regulier DNA diagnostiek (CGG repeat analyse en methyleringsstatus) op embryonaal weefsel verkregen uit chorion villus afname (vlokkentest, 11-12 weken, uitslagtermijn 2-3 weken) of amniocentese (vruchtwaterpunctie 15-16 weken, uitslagtermijn 3 weken). Beiden zijn accuraat ten aanzien van de repeat-lengte. Een vlokkentest is echter minder betrouwbaar ten aanzien van de methyleringsstatus, omdat de methylering nog incompleet is in de placenta tussen 10-12 weken [30, 33]. Indien de ouders in hun keuze het geslacht van het kind willen meewegen, kan foetale geslachtsbepaling voorafgaand worden verricht. Het is van belang te realiseren dat de ernst van de aandoening, zeker in het geval van een meisje, niet kan worden voorspeld. Ook kan er op basis van methyleringsstudies en repeat-bepaling geen prognostische informatie worden verstrekt, omdat deze onbetrouwbaar zijn in de prenatale setting.

PGD met in vitro fertilisatie (IVF) is tevens in veel gevallen beschikbaar voor FXS. Of een ouderpaar in aanmerking komt hiervoor, wordt beoordeeld door een PGD centrum. Naast de beperkingen van IVF, is PGD niet altijd technisch haalbaar voor FXS. Ook kan een beginnende POF een beperkende factor zijn bij de IVF procedure.

Andere opties rondom een kindwens dienen te worden besproken, waaronder het risico accepteren, eicel- (of zaadcel-) donatie en adoptie. Counseling over de interpretatie en mogelijke uitslagen, door een klinisch geneticus, psycholoog en gynaecoloog, is van belang voor een geïnformeerde keus.

### 3.7 Populatiescreening

FXS wordt niet op populatieniveau bepaald in Nederland (zoals de hiepriek of preconceptioneel). Argumenten die vooralsnog tegen de hiepriek pleiten, zijn het ontbreken van een gedegen behandeling en het ontbreken van een goede high throughput methode. Ook zijn er ethische bezwaren die verband houden met het zeer variabele fenotype (vooral bij vrouwen en in het geval van mozaïcisme) en de premutatie die tevens zou worden vastgesteld bij kinderen. Omdat de premutatie met name op volwassen leeftijd verschijnselen kan geven, en omdat sommige vrouwen geen verschijnselen zullen krijgen van de volle mutatie, zou de hiepriek het kind ontnemen om hierin een eigen keuze te maken. [1, 30, 34]. Daarnaast is er voor het presymptomatisch testen een goede



counseling noodzakelijk, wat veel teweeg zou kunnen brengen bij ouders, die a priori een laag risico hebben op FXS. Internationaal is er de laatste jaren veel aandacht voor de hielprik voor FXS, met name vanwege het vergroten van de reproductieve opties voor ouders en hun verwanten [34]. Studies laten zien dat in potentie de premutatie bij relatief veel mensen voorkomt en de meeste dragers zich hiervan niet bewust zijn. De diagnose FXS wordt in ongeveer 50% van de gezinnen pas gesteld nadat een volgend kind is geboren. Gezinnen met een kind met FXS geven aan dat zij een andere beslissing zouden hebben genomen ten aanzien van kinderwens, indien zij hadden geweten dat een eerder kind de aandoening had [15]. Dit is een belangrijk argument dat bij beslissingen rondom de hielprik en preconceptiescreening kan worden meegewogen.

#### **4. Klinische kenmerken, aanbevelingen voor follow-up en behandeling**

Lichamelijke, ontwikkelings- en psychiatrische problematiek worden hieronder besproken, met aanbevelingen voor diagnostiek, behandeling en begeleiding. In [bijlage 2](#) vindt u de kenmerken en aanbevelingen samengevat.

##### **4.1 Lichamelijke problematiek**

###### **Uiterlijke kenmerken/lichamelijk onderzoek**

FXS gaat gepaard met milde en vaak aspecifieke dysmorphe kenmerken, die vaak bij kleine kinderen afwezig zijn en met de leeftijd toe nemen (zie ook [bijlage 1](#)). De meest opvallende zijn een grote hoofdomtrek, prominent voorhoofd, een lang smal gezicht met een prominente kin en grote afstaande oren. Veel mannen hebben een relatieve macrocefalie. Het palatum kan hoog of gotisch zijn. Een palatoschisis is zelden beschreven. Er kan sprake zijn van crowding van de tanden en malocclusie. Ook kan er sprake zijn van strabismus. Opvallende macro-orchidisme wordt gezien bij ongeveer 80% van de adolescenten en volwassen mannen, en ontstaat vanaf de puberteit. De huid kan soms zacht aanvoelen, hyperelastisch zijn en de gewrichten zijn vaak hypermobiel, met name de vingers en polsen. Ook komen pes planus (80%), scoliose, pectus excavatum, cubitus valgus en klompvoeten voor. 50% van vrouwen met volle mutatie heeft enige fysieke kenmerken van FXS [7, 29, 35-37].

*Aanbevelingen:* een dysmorfologisch onderzoek is onderdeel van het diagnostisch traject. Specifieke kenmerken die behandeling behoeven worden hieronder besproken.

###### **Epilepsie**

Epilepsie komt frequenter voor bij kinderen met FXS dan in de algemene populatie, hoewel de gerapporteerde prevalentiecijfers uiteenlopen. In hoogrisicogroepen, gerekruteerd op neurologie afdelingen, worden prevalentie cijfers tot 44% gevonden [35]. In bevolkingsstudies bij kinderen met FXS ligt de prevalentie lager, tussen de 10 en 18% [38-40]. De meest genoemde getallen zijn 10-20% van de jongens en 5% van de meisjes met FXS [7, 35, 39, 41, 42]. Veel kinderen met FXS hebben abnormale EEG's, zonder zichtbare insulten, vaak met een patroon dat lijkt op dat van benigne focale epilepsie [43, 44]. De grotere studies tonen een predominantie van partiële epilepsie en absences [35, 40] met in enkele case reports een secundaire generalisatie en status epilepticus [45, 46]. De prognose van epilepsie bij FXS is meestal gunstig en insulten verdwijnen vaak gedurende de eerste 10 jaar [40].

Er zijn slechts milde anatomische hersenafwijkingen beschreven bij FXS, waaronder een vergroot vierde ventrikel, vergrote nucleus caudatus, vergrote hippocampus, toegenomen hersenvolume en een kleine cerebellaire vermis [36, 47, 48]. Postmortem zijn microscopische afwijkingen beschreven van de morfologie van dendritische uitlopers[49].

*Aanbevelingen:* Routinematige EEG screening bij afwezigheid van klinische symptomen wordt niet aangeraden [35]. Bij aanwijzingen voor aanvallen (waaronder ook bijzonder gedrag, staren, nachtelijk braken), is nader onderzoek door de (kinder-) neuroloog of kinderarts aangewezen. Epilepsie bij FXS wordt volgens gangbare principes behandeld, waarbij doorgaans monotherapie volstaat [50]. Een routine MRI is niet geïndiceerd.

### **Groei en voeding**

Voedingsproblemen bij zuigelingen zijn frequent, onder andere door gastro-oesofageale reflux (bij 11-30%) en een gestoorde mondmotoriek [7, 29, 35, 50]. Chronische diarree komt bij ongeveer 11% voor [35]. Geboortegewicht en -lengte zijn doorgaans normaal tot licht verhoogd, waarna lengtegroei versneld verloopt, om in de adolescentie weer af te buigen. Bij meisjes is er geen verschil in de groei ten opzichte van de normale populatie [7, 35, 50]. Bij een kleine groep is er sprake van een Sotos (overgroei) of Prader-Willi (overgewicht ten gevolge van hyperfagie en kleine lengte) fenotype [17, 50].

*Aanbevelingen:* bij voedingsproblemen is onderzoek naar een eventueel onderliggend probleem in de mondmotoriek of gastro-oesofageale reflux via de kinderarts noodzakelijk. Follow-up en behandeling is conform groei- en voedingsproblemen zonder FXS. Consultatie van een diëtiste is te overwegen bij overgewicht.

### **Oogheekundige problemen**

Bij jonge kinderen met FXS komen frequent oogheekundige problemen voor waaronder strabismus, refractieafwijkingen (hypermetropie), astigmatisme, ptosis en nystagmus [7].

*Aanbevelingen:* in het eerste jaar volstaat onderzoek volgens het screeningsprogramma op het consultatiebureau. Bij twijfel direct verwijzing naar oogarts. Tussen eerste en tweede levensjaar is éénmalig oogheekundig onderzoek raadzaam, daarna volstaat weer het screenend onderzoek binnen de jeugdgezondheidszorg. Twijfel over de visus bij ouders is aanleiding voor verwijzing naar de oogarts.

### **Keel-, neus- en oorproblemen**

85% van de kinderen maakt een of meer episodes van acute otitis media door voor het 5<sup>e</sup> levensjaar [35]. Chronische of recidiverende otitis media komt bij 45-65% van de patiënten voor, vaak al vanaf babyleeftijd, en kan leiden tot gehoorverlies en taal- spraakachterstand [35, 36, 50]. Recidiverende sinusitis komt bij 23% van de kinderen voor. Obstructieve slaapapneu (OSAS) komt regelmatig voor, waarschijnlijk door een combinatie van faciale kenmerken, bindweefselproblemen en hypotonie.

*Aanbevelingen:* Bij gedragsveranderingen, koorts, hoofdpijn en braken laagdrempelig inspectie van de oren. Verder wordt geadviseerd jaarlijks het gehoor en de oren te controleren en laagdrempelig te verwijzen naar de KNO arts voor verdere diagnostiek en behandeling. Vanwege het risico op

gehoorverlies bij deze groep waar taal- spraakachterstand al frequent is, is laagdrempelig ingrijpen aan te bevelen. Overmatig snurken, onrustige slaap en vermoeidheid kunnen wijzen op OSAS en heeft verdere diagnostiek via de kinderarts in samenwerking met de KNO-arts. De jaarlijkse griepriek is waarschijnlijk zinvol, alhoewel daar geen evidence voor is.

### **Cardiovasculaire problemen**

In het verleden is gerapporteerd dat mitralisklepprolaps frequent voorkomt bij FXS: bij tot 50% van de volwassen mannen en 20% van de vrouwen [7, 50]. Getallen voor kinderen zijn niet bekend. Een recent database-onderzoek van FXS poliklinieken in de VS, waarin met name kinderen zijn beschreven, toont echter maar bij 1% mitralisklepprolaps [35], wat niet verhoogd is in vergelijking met de algemene bevolking. Ook milde aortaworteldilatatie is beschreven. Hypertensie komt veel voor, met name op volwassen leeftijd.

*Aanbevelingen:* Ondanks de wisselende getallen, wordt jaarlijkse auscultatie van het hart (door AVG, huisarts of kinderarts) aanbevolen met laagdrempelige verwijzing naar een kindercardioloog. Routinematige echocardiografie op kinderleeftijd is niet zinvol. Na de puberteit en/of in de transitieperiode, valt éénmalige controle door een (kinder-) cardioloog te overwegen. De bloeddruk kan via de huisarts of AVG worden gemonitord en eventueel gangbaar farmacologisch behandeld.

### **Bewegingsapparaat- en bindweefselproblemen**

Kinderen met FXS hebben vaak verschijnselen die passen bij bindweefselproblematiek, waaronder een zachte hyperelastische huid, hypermobiliteit met name van de vingers, pes planus (bij 80%), scoliose (bij 20%), congenitale heupdysplasie, klompvoeten, hoog palatum, crowding van de tanden, malocclusie en hernia inguinalis [7, 35].

*Aanbevelingen:* bij pronatie van de voeten kan een orthese noodzakelijk zijn. Bij het optreden van een hernia inguinalis, met name in de jonge kinderjaren, kan het kind verwezen worden naar de kinderchirurg voor verdere evaluatie en behandeling. Scoliose kan worden gemonitord d.m.v. lichamenlijk onderzoek, maar is meestal mild en heeft geen interventie. Kinderfysiotherapie of ergotherapie kan overwogen worden bij motorische problematiek.

### **Urogenitale en endocriene problemen en voortplanting**

Enuresis komt bij ongeveer de helft van de kinderen met FXS voor, met name 's nachts. Bij jongvolwassenen komt het nog bij ongeveer een kwart voor [51]. Er is mogelijk een predispositie voor dilatatie van de ureteren en vesico-ureterale reflux. Macro-orchidisme is een zeer frequent, maar verder onschuldig kenmerk bij jongens met FXS. Omdat FMRP nodig is voor spermatogenese, zal sperma niet de volle mutatie bevatten, maar bevat wel de premutatie (dit heeft te maken met mozaïcisme). Er zijn beperkte aanwijzingen voor een gestoorde spermatogenese en verminderde fertiliteit bij mannen met FXS [7, 52, 53]. Meisjes met de volle mutatie hebben soms te maken met een vervroegde puberteit, de oorzaak is niet bekend.

*Aanbevelingen:* Bij urineweginfecties en enuresis laagdrempelig verwijzen naar kinderarts, -uroloog of -nefroloog voor beeldvorming. Behandeling van enuresis is, evenals bij andere kinderen, vooral gericht op gedragsverandering, eventueel met gebruik van een alarmsysteem bij nachtelijke enuresis. Hierbij dient rekening te worden gehouden met zowel het fysieke als mentale ontwikkelingsniveau

van het kind. Het wordt aanbevolen training niet uit te stellen, in verband met een verhoogd risico op het niet voelen van de aandrang. Ook dient de te worden nagegaan of er obstipatie is [54]. Online zijn er verschillende methoden en hulpmiddelen beschikbaar (bijvoorbeeld op: [www.zindelijkheidstraining.com](http://www.zindelijkheidstraining.com)). Indien onvoldoende effect wordt bereikt, is begeleiding door een multidisciplinair incontinentieteam zinvol. Medicamenteuze interventies (desmopressine, imipramine) zijn meestal teleurstellend, maar kunnen soms ter overbrugging van een logeerperiode nuttig zijn (desmopressine). Macro-orchidisme behoeft geen behandeling. De puberteit moet bij meisjes worden geëvalueerd. Bij vrouwen met FXS die zwanger willen worden, kan wilsbekwaamheid worden geëvalueerd. Daarnaast dienen reproductieve opties te worden besproken (accepteren risico, PND, PGD, eiceldonatie, adoptie, afzien van kinderen). Zie tevens het kopje “*Puberteit en seksualiteit*”

### **Tandheelkundige afwijkingen**

Veel kinderen met FXS hebben crowding van de tanden en malocclusie. Daarnaast hebben kinderen met FXS vaak een sterke tactiele afweer bij aanraken van de mond, waarschijnlijk door de problemen in de sensorische informatieverwerking die bij FXS veel voorkomen.

*Aanbevelingen:* Reguliere tandheelkundige evaluatie kan het best plaatsvinden bij een tandarts met ervaring met kinderen met gedragsproblemen en angst. Een nauwe samenwerking met het ziekenhuis,, een Centrum voor Gespecialiseerde Tandzorg (CGT), of een VG-organisatie met een gespecialiseerde tandarts is aan te bevelen, omdat narcose vaak noodzakelijk is bij tandheelkundige ingrepen.

### **Een neonat met FXS**

In sommige gevallen wordt er prenataal onderzoek gedaan naar FXS en wordt een neonat geboren met een moleculaire diagnose. Over het algemeen zullen baby's in de eerste periode weinig verschijnselen hebben. Er kan soms sprake zijn van voedingsproblemen of gastro-oesofageale reflux. Ook kan er uitgesproken hypotonie zijn en frequente otitiden. Sommige kinderen zijn al vanaf hele jonge leeftijd prikkelbaar, wat in verband wordt gebracht met sensorische informatieverwerkingsproblemen zoals tactiele hyperreactiviteit. Er kan sprake zijn van aangeboren afwijkingen, waaronder heupdysplasie en klompvoeten.

*Aanbevelingen:* onderzoek naar heupdysplasie en beoordelen van klompvoeten is van belang bij de neonat. Voedingsproblemen en gastro-oesofageale reflux, hypotonie en prikkelbaarheid kunnen, indien nodig, worden behandeld. Indien de diagnose al op babyleeftijd bekend is, is vervolg door de kinderarts zinvol teneinde de ontwikkeling over een langere termijn te volgen en zinvolle interventies (door kinderfysiotherapeut, logopedist, KNO-arts, orthopedagoog of psycholoog, kinderpsychiater en revalidatiearts) te coördineren.

### **Aandachtspunten bij narcose**

Omdat kinderen met FXS snel overprikkeld raken, vaak onrustig en niet coöperatief zijn, zal narcose in vele gevallen noodzakelijk zijn, ook voor kleine ingrepen als tandheelkundige inspectie. Wanneer een kind met FXS onder narcose moet worden gebracht, is er een aantal punten dat aandacht verdient, waaronder het frequenter voorkomen van OSAS, cardiovasculaire afwijkingen, bindweefselproblematiek en het gebruik van anti-epileptica en psychofarmaca.

*Aanbevelingen:* ten aanzien van middel van keuze zijn er geen aanbevelingen vanuit de literatuur. Extra aandacht om stress en angst te reduceren is aan te bevelen. Zie voor meer informatie de paragrafen verderop over angst en [https://www.orpha.net/data/patho/Pro/en/Fragile\\_X\\_EN.pdf](https://www.orpha.net/data/patho/Pro/en/Fragile_X_EN.pdf).

## **4.2 Ontwikkeling en psychiatrische problematiek**

### **Verstandelijke beperking, cognitieve- en leerproblemen**

Bij jongens met FXS is er meestal sprake van een matige tot ernstige verstandelijke beperking. Meisjes met de volle mutatie en FXS hebben meestal een lichte tot matige verstandelijke beperking [36]. Bij jongens is het IQ tussen de 20 en de 60 en bij meisjes tussen de 50 en 85. Bij zowel jongens als meisjes met FXS zijn het lage IQ en andere cognitieve problemen geassocieerd met het voorkomen van mozaïcisme en de hoeveelheid FMRP [55, 56]. Het is echter niet mogelijk om deze de mate van verschijnselen te voorspellen op basis hiervan. Gedurende de ontwikkeling neemt het (non-verbale) IQ van kinderen met FXS af tot het 12<sup>e</sup> levensjaar, waarna het stabiliseert. Waarschijnlijk is er geen sprake van een achteruitgang, maar wel van een minder snelle intellectuele groei in die periode [57].

Cognitieve problemen zijn met name te zien bij taken waarbij veel hogere orde mentale capaciteit nodig is, bijvoorbeeld bij de executieve functies. Dit zijn cognitieve vaardigheden die betrokken zijn bij doelgericht gedrag, zoals het verschuiven van aandacht, het plannen van handelingen, het inhiberneren van ongewenst gedrag en het werkgeheugen [58-60]. Daarnaast wordt het gedrag van kinderen met FXS vaak gekenmerkt door onoplettendheid, hyperactiviteit en impulsiviteit, waardoor veel van hen ook een ADD of ADHD diagnose hebben. Ook zijn zij vaak overgevoelig voor stimuli uit hun omgeving waardoor ze mogelijk nieuwe situaties proberen te vermijden. Deze eigenschappen hebben vaak ook een nadelig effect op het leervermogen van de kinderen [59]. Vergeleken met andere kinderen met een verstandelijke beperking hebben kinderen met FXS meer moeite met het verschuiven of wisselen van de aandacht, waaronder visuele of taakgerichte aandacht. Zij missen de cognitieve flexibiliteit [60]. Dit blijkt ook uit het feit dat zij vaak meer tijd nodig hebben om te reageren en het moeilijk vinden om niet noodzakelijke responsen te inhiberneren. Zo zullen zij sneller geneigd zijn om de instructies van een eerdere opdracht te blijven volgen hoewel een tweede opdracht al is gestart [59]. Ook op het gebied van rekenen ondervinden kinderen met FXS vaak moeite. Deze problemen worden gerelateerd aan executieve functies, ruimtelijk inzicht en leesvaardigheid [58]. Een klein Amerikaans onderzoek bij kinderen tussen 5 en 9 jaar liet zien dat 13 van de 15 meisjes met FXS rekenproblemen heeft, vergeleken met 44% in de algemene populatie (cijfers voor jongens zijn onbekend) [58]. Zowel jongens als meisjes hebben een verminderde werkgeheugencapaciteit [59]. Jongens met FXS hebben in het bijzonder moeite met het onthouden van sequentiële informatie, zoals reeksen cijfers, wat problemen oplevert bij het tellen [57, 58]. Bij meisjes nemen de prestaties af naarmate taken meer geheugencapaciteit vereisen. Daarnaast kunnen meisjes moeite hebben met het onthouden van visueel ruimtelijke informatie [58]. Kinderen met FXS hebben ook meer moeite met abstract redeneren, maar zijn relatief sterk in taken waar concreet redeneren nodig is [60]. Met name meisjes zijn relatief sterk in het herkennen van incomplete of verborgen afbeeldingen, en het schrijven en lezen van cijfers. Jongens zijn sterk in het onthouden van betekenisvolle informatie in een context [58]. Daarnaast zijn kinderen met FXS relatief sterk in woordenschat en zinsopbouw, perceptuele integratie en het herkennen van

gezichten en emoties [59, 60]. De studies waaruit bovenstaande kenmerken worden afgeleid, moeten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd vanwege de vaak kleine steekproefgrootte.

*Aanbevelingen:* Vroege stimulering van de ontwikkeling heeft voordelen voor kinderen met FXS, met behulp van een orthopedagoog of psycholoog. Voorbeelden van een ontwikkelingsstimuleringsprogramma zijn 'Kleine stapjes' of het Portage programma. Met name als er naast FXS ook autisme speelt, zijn gedragsinterventies en vroegtijdige stimulatie van de ontwikkeling van belang [61]. Om te achterhalen welke cognitieve of leerproblemen een rol spelen, kan een (neuro)psychologisch en/of orthodidactisch onderzoek worden verricht. Soms zitten kinderen met FXS, voornamelijk meisjes, in het reguliere onderwijs en kan ondersteuning van selectieve leerproblemen, bijvoorbeeld in de vorm van remedial teaching, voldoende zijn. Als er meer dan dit nodig is en als kinderen daarbij sociale en/of emotionele problemen ontwikkelen omdat ze chronisch worden overvraagd, kan plaatsing in speciaal (basis) onderwijs, speciaal onderwijs binnen cluster 2 (taalontwikkelingsstoornissen), 3 (verstandelijke en/of motorische beperkingen) of 4 (ernstige gedrags- en/of leerproblemen) worden overwogen. Om de cognitieve en sociaal-emotionele ontwikkeling van kinderen met FXS te volgen, met name op transitie momenten in het onderwijs, is er bij het FXS expertisecentrum van ENCORE een follow-up programma opgestart. In dit VOLG- (Vroegtijdige Onderkenning Leer- en Gedragsproblemen) programma worden kinderen rond 3, 6, 11 en 15 jaar onderzocht met behulp van (neuro)psychologisch en kinderpsychiatrisch onderzoek. Indien nodig, kan dit onderzoek ook op indicatie buiten deze vaste momenten worden afgenomen. Hierbij is het van belang om gebruik te maken van gestandaardiseerde instrumenten voor het observeren en testen van de ontwikkeling, maar ook semi-gestandaardiseerde observatie van sociaal gedrag om ontwikkelingsstoornissen en andere psychiatrische stoornissen tijdig op te sporen en te kunnen behandelen.

Door de cognitieve en sociaal-emotionele (ontwikkelings-)problemen is ook het adaptief functioneren verstoord. Kinderen met FXS leren dagelijkse vaardigheden meestal later en hebben hier meer geduld en begeleiding bij nodig. Ondersteuning van kinderen en ouders op dit gebied door een gedragskundige (psycholoog of orthopedagoog) is daarom geregeld geïndiceerd. Eerstelijns hulp kan worden opgestart via het wijkteam of (bij jonge kinderen) integrale vroeghulp. Indien dit onvoldoende mocht blijken, kunnen het wijkteam of de huisarts doorverwijzen naar de tweede of derde lijn, zoals integrale vroeghulp, MEE, GGZ of revalidatie. Bij ernstige verstoring van de balans tussen draagkracht en draaglast voor de ouders kan ook aanvragen van een persoonsgebonden budget (PGB) worden overwogen.

### **Motorische ontwikkeling**

Voor het tweede levensjaar worden een vertraging in het behalen van mijlpalen gezien [62]. Hypotonie, hyperlaxiteit en stoornissen in de motorische planning en de sensorische informatieverwerking dragen hieraan bij. Het hebben van ASS en een lage IQ, hangt met de mate van achterstand samen. [63, 64].

*Aanbevelingen:* (Kinder-) fysiotherapie of ergotherapie kunnen zinvol zijn bij hypotonie, houdingsproblemen en als er moeilijkheden zijn met het verwerven van motorische en alledaagse vaardigheden die ernstiger zijn dan mag worden verwacht op basis van de algehele ontwikkeling.

### **Spraak/taalontwikkeling**

Als spraak en taal later op gang komen, is dat vaak een van de redenen om aan FXS en/of ASS te denken [65]. Veel kinderen zijn moeilijk verstaanbaar en laten opvallende kenmerken zien, zoals echolalie, van de hak op de tak springen, favoriete onderwerpen blijven herhalen en snel en onsamenhangend praten [59]. Een minderheid van de kinderen met FXS gaat nooit praten. Het merendeel (90%) kan communiceren, met op zijn minst één woord of gebaar [66]. Het kan ook voorkomen dat iemand met FXS alleen in bepaalde situaties niet verbaal communiceert, terwijl dit bijvoorbeeld thuis wel gebeurt (selectief mutisme) [59, 67]. Kinderen met een combinatie van FXS en ASS hebben een tragere expressieve en receptieve taalontwikkeling in vergelijking met kinderen die alleen FXS hebben [68]. Zo zijn zij bijvoorbeeld slechter in staat om aan te geven dat zij iets niet begrijpen in vergelijking met kinderen met alléén FXS of ASS [69].

*Aanbevelingen:* Ondersteuning door een logopedist kan worden ingezet als de taalontwikkeling minder vlot verloopt dan mag worden verwacht op basis van de algehele ontwikkeling. In de kind- en jeugdpsychiatrie en in de zorg voor kinderen met een verstandelijke beperking, worden soms behandelingen aangeboden die gericht zijn op de ontwikkeling van communicatieve vaardigheden bij kinderen met ASS, zoals Pivotal Respons Treatment (PRT) en applied behavior analysis (ABA).

### **Sociale ontwikkeling en autisme spectrum stoornissen (ASS)**

Over het algemeen zijn kinderen met FXS heel vriendelijk en verlegen, waarbij ze een bescheiden indruk maken. Kinderen met FXS kunnen veel moeite hebben met sociale contacten, zijn vaak verlegen en angstig en nemen weinig tot geen initiatief [36]. Naast vermijdend kunnen zij ook hyperactief en agressief reageren in sociale situaties. Mogelijk dat de overgevoeligheid en beperkingen in het omgaan met emoties van deze kinderen ertoe bijdraagt dat zij niet goed met de spanning van sociale interacties om kunnen gaan [36, 55]. Hierdoor kan het zijn dat kinderen met FXS sociale interacties proberen te vermijden, wat het aanleren van sociale vaardigheden weer in de weg staat [55]. Kinderen kunnen snel overprikkeld zijn (ook tactiel), laten stereotiepe bewegingspatronen zien (zoals fladderen met hun handen of bijten op de hand) en andere ASS kenmerken zoals sterke verlegenheid en vermijden van oogcontact [36]. Verlegenheid, sociale angst, specifieke fobieën, impulsiviteit en schizotypische kenmerken kunnen leiden tot beperkingen in de sociale omgang [36]. Ongeveer 30 tot 75% van kinderen met FXS voldoet aan de criteria van een ASS, met een lagere prevalentie van rond 20% bij meisjes [38, 70-72]. Kenmerken kunnen al bij zeer jonge kinderen worden gezien. In een studie werd gevonden dat de helft van 12 maanden oude kinderen met FXS, in de categorie “at risk” vielen, vergeleken met 6% van gezonde controles en 17% van siblings van kinderen met ASS [73]. Er is veel overlap in gedrag tussen kinderen met FXS met en zonder ASS en kinderen met idiopathische ASS, maar er zijn ook verschillen. Kinderen met FXS hebben minder ernstige symptomen dan kinderen met verstandelijke beperking en idiopathische ASS, waaronder minder problemen met wederkerige sociale interacties en minder complexe stereotypieën [74-76]. Bij kinderen met FXS en ASS spelen vermoedelijk sociale angst en vermijding een grotere rol [75].

*Aanbevelingen:* Gezien de hoge prevalentie van ASS bij FXS is bij diagnostisch onderzoek screening met een gespecialiseerd instrument zoals de ADOS, alsmede een gerichte en bij voorkeur gestandaardiseerde ouder- en schoolanamnese aangewezen. Om de relatie tussen FXS, verstandelijke beperking en leer- en/of gedragsproblemen voldoende duidelijk te krijgen en behandeling hierop af te stemmen, wordt aangeraden om in elke levensfase (bijvoorbeeld met 3, 6, 11 en 15 jaar) minimaal eenmaal ook diagnostiek te laten verrichten bij een in FXS gespecialiseerde

polikliniek, zoals bij het Erasmus MC Sophia kinderziekenhuis. Ondersteuning in de vorm van psycho-educatie, ouderbegeleiding of individuele behandeling van ouders kan worden geboden door een psycholoog, orthopedagoog of maatschappelijk werker.

### **Prikkelverwerkingsproblemen (sensorische informatieverwerking)**

Kinderen met FXS worden vaak beschreven als ‘hyperalert’ [62]. Over het algemeen, en in stressvolle situaties in het bijzonder, hebben kinderen met FXS een verhoogd cortisolniveau, een hogere hartslagfrequentie en een verhoogde parasympatische tonus in vergelijking met typisch ontwikkelende kinderen. De problemen in de prikkelverwerking lijken ervoor te zorgen dat kinderen met FXS op een aangepaste wijze, overmatig, gematigd of soms zelfs helemaal niet reageren op hun omgeving [55, 59].

*Aanbevelingen:* Als de problemen in de prikkelverwerking niet kunnen worden verminderd met behulp van pedagogische adviezen, kan een therapeut worden ingeschakeld die thuis is in de aanpak van problemen met de zintuigelijke informatieverwerking. Op de site van de NSSI (Nederlandse stichting sensorische informatieverwerking; [www.nssi.nl](http://www.nssi.nl)) kan een gekwalificeerde therapeut in de regio gevonden worden.

### **Attention-deficit/ - hyperactivity disorder (ADHD)**

Kinderen met FXS kunnen impulsief zijn, waardoor zij moeite hebben om ongewenst gedrag te onderdrukken. In de literatuur worden getallen genoemd van rond de 84% van de jongens en 67% van de meisjes die gediagnosticeerd of behandeld worden voor aandachtsproblemen en 66% van de jongens en 30% van de meisjes voor hyperactiviteit en impulsiviteit [38]. In kleinere, klinische cohorten, waarbij gediagnosticeerd wordt volgens DSM criteria, wordt eveneens een hoge prevalentie van ADHD gevonden, rond 55-95% van de jongens [77-79] en 35-55% van de meisjes [80, 81].

*Aanbevelingen:* Diagnostiek en behandeling van ontwikkelingsstoornissen zoals ADHD kan plaatsvinden in een hierin gespecialiseerd centrum in de jeugd geestelijke gezondheidszorg (JGGZ). Medicamenteus kunnen die middelen worden overwogen die ook eerste keus zijn bij andere kinderen met ADHD (zoals methylfenidaat of dexamfetamine), alhoewel dit niet uitvoerig is onderzocht voor FXS. Er zijn weinig tot geen placebo gecontroleerde studies die hebben gekeken naar de effectiviteit van medicatie voor ADHD bij kinderen met FXS, behoudens een kleine, inconclusieve trial met stimulantia [82]. Twee descriptieve cohort studies rapporteerden 70-75 % response rate bij gebruik van stimulantia en alpha-agonisten (zoals clonidine) bij kinderen met FXS en hyperactiviteit, impulsiviteit en/of milde agressie [83].

### **Agitatie, automutilatie en agressie en andere gedragsproblemen**

Bij kinderen met een verstandelijke beperking komt agressief gedrag vaker voor dan bij kinderen met een gemiddelde intelligentie. De agressie vloeit dan meestal voor uit agitatie en overprikkeling en is reactief van aard [84]. Bij FXS wordt een incidentie gerapporteerd van 80 tot 90%. Ernstige incidenten wordt gerapporteerd bij 33% van de jongens en 20% van de meisjes [85-87]. Vergeleken met idiopathische verstandelijke beperking is de agressie bij FXS milder van aard [85]. Automutilatie komt bij ongeveer 70% voor, vergelijkbaar met idiopathische verstandelijke beperking. Sensorische



overgevoeligheid, angst en hyperactiviteit zijn vaak voorspellend voor agressieregulatie problemen [86].

*Aanbevelingen:* In afwachting van specifieke, gerichte behandeling, worden gedragsproblemen psychologisch en medicamenteus behandeld volgens de binnen de kinder- en jeugdpsychiatrie gangbare richtlijnen. Hieronder valt het gebruik van antipsychotica voor het behandelen van agressieregulatieproblemen en ernstige stereotypieën. Psychologische behandeling behelst meestal gedragstherapie en begeleiding van ouders in het omgaan met dit gedrag. Ook belangrijke anderen (broertjes en zusjes, grootouders, andere familie, schoolpersoneel, oppas, etc.) kunnen hierbij worden betrokken. Bij kinderen met een lichte verstandelijke beperking of een hoger niveau wordt ook wel cognitieve gedragstherapie toegepast.

Twee descriptieve cohort studies bestudeerden medicatiegebruik in patiënten met FXS. Zo'n 80% van de beschreven jongens met FXS gebruikten een stimulant, 25% gebruikte een alpha-agonist en 15% gebruikte een antipsychoticum. 25-50% van de meisjes kregen een stimulant, en 0-10% gebruikten een alpha-agonist of een antipsychoticum. De studies rapporteerden 70-75 % response rate bij gebruik van stimulantia en alpha-agonisten bij kinderen met FXS voor symptomen waaronder agressie [83]. Dezelfde studies beschreven een response rate voor antipsychotica rond 80%. Bij kinderen met een idiopathische verstandelijke beperking, wordt het gebruik van antipsychotica uitvoeriger ondersteund door meta-analyses [88].

Het gebrek aan onderzoek met reguliere psychofarmaca bij FXS zou echter niet mogen leiden tot onthouden van potentieel effectieve medicamenteuze behandeling.

Verwijzing naar een team met ervaring op dit gebied is geïndiceerd, bijvoorbeeld het fragile X expertisecentrum in het Erasmus MC, of een kinder- en jeugdpsychiater met ervaring op dit gebied of een AVG met een multidisciplinair team. Individuele aanpassing en titratie van medicatie is vrijwel altijd noodzakelijk. Psycho-educatie, ondersteuning en begeleiding van ouders en soms ook voor andere leden van het gezinssysteem zoals broers en zussen kan noodzakelijk zijn als zich gedragsproblemen voordoen bij FXS.

De trials die gerichte therapie hebben onderzocht, die specifiek aangrijpt op pathways die zijn verstoord bij FXS, hebben vooralsnog geen effectiviteit getoond bij grotere klinische trials [89].

### **Angststoornissen**

Angstsymptomen zijn een belangrijke component van het neuropsychiatrische beeld van FXS. In de grootste studie tot op heden, werd vastgesteld dat 70-85% van de jongens en 55-75% van de meisjes gediagnosticeerd waren met een angststoornis of voor angstklachten behandeld werden [36, 38, 67]. Sociale fobie en specifieke fobieën worden elk gediagnosticeerd in ruim de helft van de kinderen, mogelijk speelt hierbij hypersensitiviteit van deze kinderen voor omgevingsprikkels een rol [90].

*Aanbevelingen:* Er zijn enkele niet-medicamenteuze mogelijkheden voor behandeling, waaronder ouderbegeleiding met psycho-educatie en zo nodig cognitieve gedragstherapie. Bij kinderen met een lichte verstandelijke beperking of normaal IQ kan cognitieve gedragstherapie worden overwogen. Medicamenteuze opties bij kinderen zijn zeer beperkt onderzocht. SSRI worden wel eens gebruikt, wanneer andere opties zijn uitgeput, alhoewel effectiviteit daarvan nauwelijks in deze specifieke doelgroep is onderzocht. Een klinische trial met sertraline bij kinderen met FXS gaf geen verbetering

op de primaire uitkomstmaten ten opzichte van placebo[91]. De effectiviteit bij kinderen en adolescenten in het algemeen is niet of nauwelijks aangetoond [92].

### **Stemmingsstoornissen**

Met name meisjes met FXS hebben een verhoogde kans op depressieve klachten. Ongeveer de helft van volwassen vrouwelijke FXS patiënten krijgt te maken met een depressie of dysthymie [36]. Ook is er sprake van overmatige verlegenheid. Over stemmingsstoornissen bij kinderen met FXS is weinig gepubliceerd, het merendeel van de studies focust zich op moeders, premutatie dragers of volwassenen met FXS. In een oude Amerikaanse studie onder 17 meisjes tussen de 4 en 27 jaar (gemiddelde leeftijd 12 jaar) werd bij 8 meisjes een stemmingsstoornis vastgesteld, 5 van hen hadden te maken met een depressie [80]. Een Amerikaanse studie onder jongens tussen de 4 en 12 jaar oud liet zien dat slechts 3% een klinisch significante score had op de angst- en depressie subschaal van een vragenlijst [93].

*Aanbevelingen:* Als bij angststoornissen. Het is van belang te realiseren dat aanpassingsstoornissen en PTSS bij deze populatie veel voorkomt, waarin life events een grote rol spelen. Bij PTSS heeft in veel gevallen een behandeling met eye-movement and desensitization and reprocessing (EMDR) de voorkeur.

### **Tics en stereotypieën**

De prevalentie van ticstoornissen bij FXS wordt geschat op 6-16% [35, 94], vergelijkbaar met de prevalentie van voorbijgaande tic stoornissen in de algemene bevolking [95]. Het is belangrijk tics te differentiëren van stereotype bewegingen, welke vaak voorkomen bij FXS, al dan niet in het kader van een ASS. Tics zijn vaak ongewild. Ze worden gekenmerkt door plotse, snelle en korte, steeds terugkerende, niet-ritmische bewegingen of vocalisaties. Stereotypieën duren vaak langer, zijn meer ritmisch en herhalend.

*Aanbevelingen:* Behandeling voor tics is niet altijd noodzakelijk, en vaak kan volstaan worden met geruststelling en psycho-educatie rondom het episodisch beloop van tics. Als kinderen veel last ondervinden van tics, kunnen deze met behulp van een op tics gerichte gedragstherapie behandeld worden [96]. Psychofarmaca moeten alleen overwogen worden bij zeer ernstige therapie-resistente tic-klachten. Behandeling verloopt dan volgens algemene richtlijnen voor tic-stoornissen, middels een alpha-2 agonist (clonidine, guanfacine) of een antipsychoticum (risperidon, aripiprazol). De keuze van middel kan beïnvloed worden door aanwezigheid van comorbide ADHD (clonidine, guanfacine) of agressieregulatieproblemen (risperidon, aripiprazol).

### **Slaapproblemen**

Veel kinderen met FXS kampen met slaapproblemen. Dieronderzoek suggereert dat dit mogelijk een rechtstreeks gevolg is van de verminderde FMRP expressie [97, 98]. Dertig tot vijftig procent van ouders met kinderen met FXS rapporteren slaapproblemen bij hun kind. Dit is hoger dan de 10 tot 20% slaapproblemen bij kinderen en adolescenten uit de algemene bevolking [99, 100]. Het gaat hierbij vaak om samengestelde problemen, met name in- en doorslaapproblemen [101, 102], waarbij autistische kenmerken en hyperactiviteit ook een rol spelen. Slaapgebrek heeft op het kind, maar ook op de ouders en andere kinderen in het gezin een grote, negatieve lichamelijke en mentale weerslag

[101, 103, 104]. Een aantal studies rapporteert een verhoogd voorkomen van OSAS bij kinderen met FXS, met gerapporteerde prevalenties van 7 tot zelfs 34% [35, 102].

*Aanbevelingen:* Een gedragsmatige aanpak van slaapproblematiek kan effectief zijn bij kinderen in het algemeen, ook wanneer er sprake is van verstandelijke beperking [105, 106]. Voor zover bekend heeft nog maar één studie gekeken naar de effectiviteit van een gedragsmatige aanpak voor slaapproblemen bij kinderen met FXS. Bij alle 7 kinderen met FXS was er sprake van een verbetering [107]. Een kleine studie naar het melatonine profiel (n=13 jongens met FXS) toonde hogere melatonine spiegels zowel 's nachts als overdag vergeleken met gezonde controles [108]. Een vier weken durende, dubbel blind, placebo gecontroleerde studie bij 18 patiënten met FXS en/of autisme toonde een positief resultaat van melatonine op sleep-onset latency en de slaapduur [109].

### **Puberteit, seksualiteit en anticonceptie**

Evenals bij veel kinderen met verstandelijke beperkingen, stelt de puberteit de meeste ouders van kinderen met FXS voor lastige vragen en problemen, zoals hoe te zorgen voor een individueel aangepaste seksuele voorlichting en hoe seksueel gedrag (bijvoorbeeld masturbatie) in sociaal acceptabele banen te geleiden. Kinderen met FXS hebben in principe een normale puberteit en seksuele ontwikkeling. Zij missen echter in meer of mindere mate de cognitieve en emotionele rijping en structuur die zorgt voor een probleemloze integratie van seksualiteit in het alledaagse gedrag. Ook kunnen zij door andere prikkelverwerking bijzondere seksuele interesses hebben. Ook andere gedragingen die in het publieke domein doorgaans niet acceptabel zijn, kunnen optreden. Daarentegen lijken sommige kinderen juist aseksueel te zijn. Regelmatig hebben ouders vragen over geschikte vormen van anticonceptie. De problematiek is niet anders dan bij andere adolescenten met een verstandelijke beperking. Soms is er ook de vraag naar sterilisatie op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld als de gelegenheid zich voordoet om zo'n ingreep te combineren met een andere noodzakelijke ingreep onder narcose.

*Aanbevelingen:* Het aanleren van vaardigheden om onderscheid te maken wat wel en wat niet in het publieke domein acceptabel is en wat specifiek in het seksuele domein als ongewenst of grensoverschrijdend wordt gezien, vereist extra aandacht en meestal deskundige begeleiding vanaf lagere school leeftijd. Stichting MEE en AVG's kunnen bemiddelen in het vinden van deskundige begeleiding (meer lezen: <http://www.chp.edu/our-services/brain/neurology/fragile-x/parents/sexuality>). Ten aanzien van sterilisatie verdient het aanbeveling om uit te leggen dat sterilisatie niet helpt tegen SOA's en evenmin tegen grensoverschrijdend of hyperseksueel gedrag. De mogelijkheden voor sterilisatie bij wilsonbekwamen zijn zeer beperkt en aan voorwaarden gebonden. Nadere informatie over anticonceptie en sterilisatie kan gevonden worden in de *Handreiking kinderwens en anticonceptie bij mensen met een verstandelijke beperking* van de NVAVG (<http://nvavg.nl/wp-content/uploads/2017/02/2016-Handreiking-kinderwens-en-anticonceptie-def.pdf>).

### **4.3 Kwaliteit van leven**

Over het algemeen zijn mensen met FXS als ze volwassen worden niet in staat om (geheel) zelfstandig te wonen. Een studie toont dat ongeveer 80% van de jongeren, met name mannen, in het ouderlijk huis woont en van de overgebleven groep woont het merendeel in een zorginstelling [51]. Wel is de sociale redzaamheid relatief sterk bij kinderen en volwassenen met FXS ten opzichte van

andere vormen van verstandelijke beperking. Ze zijn, zeker op volwassen leeftijd, heel zorgzaam in het omgaan met anderen [110]. Voor de omgeving en met name voor de directe familie (ouders, broers en zussen) is de impact van het krijgen van een kind met een verstandelijke beperking en ernstige gedragsproblemen groot. Toekomstverwachtingen moeten ernstig worden bijgesteld. De scores van adolescenten met FXS die hun sociale leven moeten beoordelen, zijn vergelijkbaar met die van typisch ontwikkelende adolescenten. Dit terwijl hun ouders wel een lagere beoordeling aan het sociale leven van hun kind geven [110, 111]. Over het algemeen is de kwaliteit van leven zowel bij kinderen als hun verzorgers lager dan gemiddeld [111].

#### **4.4 Ouders en omgeving van kinderen met FXS**

Acceptatie is voor kinderen zelf in de meeste gevallen geen probleem. In de adolescentie en de volwassenheid kunnen mensen met een lichte verstandelijke beperking of een normale cognitie (meestal de vrouwen met FXS die lichamelijke en/of psychische problemen bij zichzelf ervaren) wel last hebben van de door hen waargenomen verschillen met hun leeftijdgenoten. Voor de ouders en omgeving geldt dat zij vaak door een zwaar proces moeten. Dit proces begint eigenlijk al vóóordat de diagnose is gesteld. Het stellen van de diagnose FXS kan soms lang duren, wat als frustrerend wordt ervaren. Daarnaast is het mogelijk dat ouders opnieuw zwanger zijn of een kind hebben voordat zij een diagnose hebben ontvangen, waardoor zij mogelijk een tweede kind met FXS krijgen [15].

Wanneer de diagnose is gesteld, moeten de ouders zich realiseren dat zij, gezien de levensverwachting en het ontwikkelingspatroon van de kinderen, deze zorg langdurig op zich zullen moeten nemen. Ouders van kinderen met een ontwikkelingsachterstand ervaren vaak meer stress, hebben meer fysieke symptomen en functioneren slechter op psychologisch gebied [112]. Naast de stress thuis, ervaren ouders vaak ook stress op andere plaatsen, bijvoorbeeld tijdens hun werk. Ouders van kinderen met FXS werken vaak minder om werk met zorgtaken te combineren. Als zij tijdens het werk ook stress ervaren, leidt dat bij deze ouders tot meer klachten dan bij ouders van kinderen zonder een ontwikkelingsachterstand [113]. De klachten die ouders ervaren, worden soms vergeleken met klachten die voorkomen tijdens een burn-out of een posttraumatische stress stoornis [113].

Naast het hebben van een kind met een aandoening, is het voor ouders vaak belastend dat zij zelf een erfelijke aanleg bij zich (kunnen) dragen. Deze aanleg kan voor hun eigen gezondheid, hun kinderwens, maar ook voor andere familieleden gevolgen hebben. Hier wordt onder het kopje "*Erfelijkheidsadvies*" meer aandacht aan geschonken. Omdat dragerschap van een premutatie of een volle mutatie op zichzelf al kan leiden tot stemmingsstoornissen, angst en andere psychiatrische problemen, zijn de moeders van een kind met FXS extra kwetsbaar.

*Aanbevelingen:* Ouders van kinderen met een verstandelijke beperking hebben, zeker als de complexiteit van de problematiek toeneemt, vaak behoefte aan ouderbegeleiding. Als de verhouding tussen draagkracht en draaglast is verstoord, moeten soms intensievere vormen van gezinsondersteuning worden ingezet. Het is verstandig om ouders tijdig te verwijzen naar een ouderbegeleider zoals een psycholoog, orthopedagoog of maatschappelijk werker, bij voorkeur verbonden aan een instelling voor mensen met een verstandelijk beperking. In sommige gevallen zal opvang of opname in een tehuis worden overwogen, waarvoor begeleiding via stichting MEE kan plaatsvinden. Daarnaast is het belangrijk ouders voldoende voorlichting te geven over de erfelijke aspecten van FXS zodat zij een weloverwogen beslissing kunnen maken wanneer zij gezinsuitbreiding

overwegen. Ouders kunnen lotgenotencontact en steun zoeken bij patiëntenverenigingen, waaronder de Fragiele X Vereniging Nederland, oudervereniging Balans en de Nederlandse vereniging voor autisme (NVA). Momenteel worden de aanvraag en toekenning van een persoonsgebonden budget (PGB) georganiseerd vanuit de wijkteams in de gemeenten. MEE en een organisatie als Per Saldo kunnen ouders ondersteunen in de aanvraag van een PGB. Uitbreiding van opvang binnen en buiten het eigen netwerk, maar ook een logeerhuis zijn vaak mogelijkheden om het gezin deels te ontlasten en het kind voor te bereiden op de transitie. Als het gezin chronisch (over)belast is, kan op termijn ook een indicatie voor de wet langdurige zorg (WLZ) bij het Centrale Indicatieorgaan voor de Zorg (CIZ, zie hun website) worden aangevraagd. WLZ-gelden kunnen worden gebruikt voor intensieve hulp thuis of voor hulp in een instelling.

Een van de mogelijke valkuilen voor gezinnen met een kind met FXS is om te vervallen in isolatie. Juist omdat mensen met FXS moeite hebben met sociale interactie is het belangrijk dat zij regelmatig in contact komen met leeftijdsgenoten. Dit kan bevorderlijk zijn voor de ontwikkeling van hun communicatieve en sociale vaardigheden [114]. Belangrijk hierbij is een goede begeleiding om de mogelijke stress die deze sociale interacties kunnen veroorzaken te reduceren of voorkomen.

#### **4.5 Transitie van kind naar volwassenenzorg**

Opgroeien met FXS syndroom brengt uitdagingen met zich mee. De transitieperiode van 18-25 jaar houdt vaak verandering in van zorgnetwerk, dagbesteding, en woonlocatie. Deze veranderingen kunnen veel stress opleveren en dienen zeer geleidelijk plaats te vinden, om overvraging, angsten en gedragsproblemen te voorkomen. Tijdens deze levensfase verschuift de focus van het leren naar het behouden en zo mogelijk uitbreiden van vaardigheden. De ouderlijke stress blijft verhoogd tijdens de transitie van kinder- naar volwassen leeftijd als de zorg wordt overgedragen aan anderen. Het ouder worden levert extra vragen op voor ouders, zoals 'wie zorgt er voor mijn kind als ik er niet meer ben.'

*Aanbevelingen:* Tijdens de tienerjaren kan een ambulante begeleider worden betrokken als vertrouwenspersoon voor de patiënt, om de ouders te ondersteunen, en om de transitie naar de volwassen levensfase te begeleiden en op die manier continuïteit in het zorgnetwerk te geven. Een breed (neuro)psychologisch onderzoek voor of in de transitieleeftijd kan een aanknopingspunt bieden voor toekomstige zorgverleners. Het is belangrijk om tijdig na te denken over passende woon- en werkvormen in de toekomst en niet teveel veranderingen gelijktijdig te laten plaatsvinden. Tevens dienen de zorgverleners goed op de hoogte te zijn van het gedrag en de passende begeleidingsstijl. Signaleren van zorgen en zorgbehoefte van ouders en overige gezinsleden blijft belangrijk. Een AVG is in de meeste gevallen de aangewezen professional hiervoor. Bij een normale intellectuele ontwikkeling, zoals zich bij vrouwen met FXS kan voordoen, is begeleiding in de GGZ vaak op zijn plaats.

## **5. Erfelijkheidsadvies**

Voordat genetische diagnostiek wordt ingezet, is counseling van de patiënt of ouders/verzorgers gewenst, om een geïnformeerde keuze te kunnen maken. Dit geldt vooral wanneer familieleden worden getest die geen verschijnselen hebben. Zowel voor de test als bij de diagnose is het van belang dat de adviesvrager zich realiseert dat de diagnose voor de gehele familie consequenties kan

hebben. Verwijzing naar een klinisch geneticus is gewenst, voorafgaand aan de test, maar zeker nadat de diagnose bij het kind is gesteld of wanneer informatie of diagnostiek gewenst is bij een familielid zonder verschijnselen. Genetische counseling is zinvol om de patiënt of de ouders/verzorgers te informeren over de aandoening, de testuitslag, de prognose, de behandeling en begeleiding en emotionele aspecten. Ook kunnen de gevolgen voor reproductie besproken worden. Daarnaast kunnen de consequenties voor familieleden (inclusief gevolgen van een premutatie) worden besproken. Familieleden die zelf klachten hebben, of die willen weten of zij drager zijn, kunnen terecht bij de klinisch geneticus voor uitleg en counseling ten aanzien van de aandoening, de risico's en de mogelijkheden voor moleculair onderzoek en de risico's en mogelijkheden rondom kinderwens. Het is aan te bevelen om schriftelijke informatie aan patiënten mee te geven [6, 7, 30, 50, 52]. Ook kan er verdere diagnostiek plaatsvinden, indien nodig, bijvoorbeeld een haarworteltest wanneer mozaïcisme wordt vastgesteld. Bij zowel mannen als vrouwen kan sprake zijn van mozaïcisme, dat invloed heeft op de mate van verschijnselen [8, 22].

### **Herhalingsrisico en reproductieve opties**

De kans op een kind met FXS is afhankelijk van het aantal CGG repeats (anticipatie), het geslacht van de ouder met de aanleg en het geslacht van het kind.

*Vrouw met een volle mutatie (>200 repeats):* de kans dat de aangedane allel wordt doorgegeven is 50%. In dat geval zal een zoon FXS hebben en een dochter ongeveer 50% kans hebben op FXS, met een zeer grote klinische variatie.

*Vrouw met premutatie (55-200 repeats):* De kans dat de aangedane allel wordt doorgegeven is 50%. Indien deze wordt overgeërfd, zou er expansie kunnen plaatsvinden (zie tabel 2). Hoe meer repeats, hoe groter de kans op expansie tot boven de 200 repeats (zie tabel 2). Boven de 100 repeats is de kans op expansie tot boven de 200 rond de 100%. Waarschijnlijk is het risico op expansie hoger bij een familiegeschiedenis van FXS. Bij een expansie tot de volle mutatie, zal een zoon FXS hebben en een dochter ongeveer 50% kans op FXS. Ook kan er een premutatie (<200 repeats) worden overgeërfd, hetgeen de kans op andere (met name late-onset) problematiek geeft.

*Man met volle mutatie (>200 repeats):* omdat hierbij sprake is van FXS, zal hij in de meeste gevallen geen nageslacht verwekken, vanwege sociaal-emotionele en ontwikkelingsaspecten van de aandoening en mogelijk verminderde fertiliteit [7, 52, 53]. Indien een man met FXS toch een kind krijgt, zal hij aan dochters altijd een premutatie doorgeven. Zonen krijgen de aanleg niet (zij krijgen de Y van vader).

*Man met premutatie (55-200 repeats):* al zijn dochters zullen de premutatie onveranderd erven. Zijn zonen erven de aanleg niet (zij krijgen de Y van hun vader).

*Grijze zone/intermediaire allel (45-54 repeats):* hierbij is het risico onduidelijk. Er is instabiliteit gerapporteerd, maar geen expansie tot boven de 200 CGG repeats [6-8]. Het kleinste repeetaantal dat geëxpandeerd is tot boven de 200 repeats was 56 CGG repeats [115] en 59 CGG repeats [116]. Het is onduidelijk of de grijze zone allelen tot een klinisch fenotype leiden [6, 7, 50]. Intermediaire allelen worden vaak bij toeval ontdekt.

Er zijn verschillende *reproductieve opties*, waaronder het accepteren van het risico, PND, PGD, eicel- (of zaadcel-) donatie, adoptie en afzien van (volgende) kinderen. Daarnaast is het van belang te

beseffen dat 20% van de vrouwen met een premutatie FXPOF/FXPOI krijgen, wat fertiliteitsproblemen met zich mee kan brengen.

Tabel 2: risico op expansie van het aantal maternale CGG repeats tot boven de 200 (Uit Nolin et al, 2003 [116])

Maternale repeats	% nageslacht met expansie naar volle mutatie (indien aangedane allel overgeërfd)
55 – 59	4
60 – 69	5
70 – 79	31
80 – 89	58
90 – 99	80
100 – 200	ongeveer 100

### Psychosociale begeleiding

Het krijgen van deze diagnose kan nogal wat emoties teweegbrengen in een familie, waaronder schuldgevoelens, schaamte, boosheid en het verliezen van een toekomstbeeld. Daarnaast kan het hebben van FXS of de premutatie ook psychiatrische problematiek met zich meebrengen, waardoor deze groep extra kwetsbaar is. Een goede begeleiding door de arts en indien nodig, een GZ-psycholoog (eventueel verbonden aan een afdeling klinische genetica of een expertisecentrum), is aan te bevelen.

## 6. Toekomstperspectief in het licht van gerichte therapie

Op dit moment is behandeling van FXS symptomatisch met begeleiding en medicatie. In veel gevallen is deze behandeling, zoals beschreven in deze leidraad, onvoldoende om psychiatrische en gedragsproblemen voldoende te verminderen en heeft deze weinig effect op de cognitieve ontwikkeling. De afgelopen jaren stonden in het teken van het identificeren van mogelijke targets voor een gerichte therapie voor FXS, met als doel de aandoening te genezen. De identificatie van het gen maakte het mogelijk om diermodellen te maken, waaronder de *Fmr1* KO muis. Deze diermodellen hebben onderzoekers in staat gesteld om de biologische processen die verstoord worden bij FXS te bestuderen. De kennis hierover heeft het mogelijk gemaakt om in te grijpen met medicijnen, die specifiek aangrijpen in deze verstoorde processen: targeted treatment. Bij diermodellen heeft dit geleid tot succesvolle behandeling van verschillende aspecten van de aandoening. Dit werd gevolgd door klinische trials bij patiënten met verschillende soorten medicijnen. Echter, tot nu toe is er geen medicijn dat effectief is gebleken in het behandelen van FXS, in vergelijking met placebo. Mogelijke oorzaken kunnen zijn: een gebrek aan betrouwbare uitkomstmaten om effect te meten, het design van klinische trials dat niet gebaseerd is op ziekte-modificerende behandelingen en/of beperkingen van diermodellen [89, 117, 118]. De komende jaren zullen mogelijk meer duidelijkheid geven over de richting van verder onderzoek en behandeling, met aandacht voor bovengenoemde punten. Daarnaast is er momenteel onvoldoende bewijs voor gerichte medicamenteuze therapie met onder andere minocycline, diverse mGluR5 antagonisten, bumetanide, lithium en (Ar)baclofen.

## **Ten slotte**

Inzichten op wetenschappelijk en klinisch gebied zijn aan veranderingen onderhevig. Mocht u als lezer en gebruiker van deze Leidraad wijzigingen of aanvullingen willen voorstellen, dan kunt u contact opnemen met het FXS expertisecentrum van ENCORE.



## 7. Afkortingen

ADD	attention deficit disorder
ADHD	attention deficit hyperactivity disorder
ASS	autism spectrum stoornis
AVG	arts voor verstandelijk gehandicapten
FXS	fragiele X syndroom
FXTAS	fragile X associated tremor and ataxia syndrome
FXPOI	fragile X associated premature ovarian insufficiency
FXPOF	fragiele X geassocieerde prematuur ovariumfalen
GGZ	geestelijke gezondheidszorg
IVF	in-vitro fertilisatie
PGD	pre-implantatie genetische diagnostiek
PND	prenatale diagnostiek
OSAS	obstructief slaap-apneu syndroom

## 8. Contact

### ENCORE

Erasmus MC - Sophia Kinderziekenhuis  
Expertisecentrum ENCORE, 1e etage, C-gang, balie C4  
Wytemaweg 80  
3015 CN ROTTERDAM  
Tel: 010-7036146  
Fax: 010-7036685  
Email: [encore@erasmusmc.nl](mailto:encore@erasmusmc.nl)

### Fragiele X Expertisecentrum

Erasmus MC - Sophia Kinderziekenhuis  
Fragiele X Expertisecentrum  
2e etage, C-gang, 1e balie  
Wytemaweg 80  
3015 CN ROTTERDAM  
Tel: 010-7040209  
Email: [fragilex@erasmusmc.nl](mailto:fragilex@erasmusmc.nl)  
Website: <http://www.erasmusmc.nl/encore/Poliklinieken/fraXsyndroom/>

### Klinische genetica Erasmus MC

Erasmus MC  
Afdeling Klinische Genetica, kamer Ee2018  
Postbus 2040  
3000 CA Rotterdam  
Tel: 010-7036915  
Fax: 010-7043072  
Email: [ervo@erasmusmc.nl](mailto:ervo@erasmusmc.nl)  
Website: [https://www.erasmusmc.nl/klinische\\_genetica/patient/](https://www.erasmusmc.nl/klinische_genetica/patient/)

### AVG

Secretariaat NVAVG  
Postbus 6096  
7503 GB Enschede

Tel: 0878-759338

Email: [secretariaat@nvavg.nl](mailto:secretariaat@nvavg.nl)

[www.nvavg.nl](http://www.nvavg.nl)

**Fragiele X Vereniging Nederland**

Postbus 260, 4900 AG Oosterhout

Tel: 06-14332033

Email: [info@fragielex.nl](mailto:info@fragielex.nl)

Website: [www.fragielex.nl](http://www.fragielex.nl)

**Fragiele X verenigingen buitenland**

Verenigde staten: <https://fragilex.org/>

België: <http://www.fragiel.be/>

Duitsland: <http://www.frax.de/>

## 9. Bronnen voor informatie

<http://www.erasmusmc.nl/encore/Poliklinieken/fraXsyndroom/>

<http://www.fragielex.nl/>

<https://fragilex.org/>

<http://www.fraxa.org/>

<http://erfelijkheid.nl/ziektes/fragiele-x-syndroom>

<http://erfocentrum.nl/pdf/paramedici/Huisartsenbrochure%20Fragiele%20X%20Syndroom.pdf>

[www.pgdnederland.nl](http://www.pgdnederland.nl)

[www.nvavg.nl](http://www.nvavg.nl)

[www.vkgn.org](http://www.vkgn.org)

[www.mee.nl](http://www.mee.nl)

[www.ciz.nl](http://www.ciz.nl)

[www.persaldo.nl](http://www.persaldo.nl)

[www.balansdigitaal.nl](http://www.balansdigitaal.nl)

[www.nva.nl](http://www.nva.nl)

## 10. Referenties

1. Sherman, S., B.A. Pletcher, and D.A. Driscoll, *Fragile X syndrome: Diagnostic and carrier testing*. Genet Med, 2005. **7**(8): p. 584-7.
2. Rauch, A., et al., *Diagnostic yield of various genetic approaches in patients with unexplained developmental delay or mental retardation*. Am J Med Genet A, 2006. **140**(19): p. 2063-74.
3. Tassone, F., et al., *Neuropathological, Clinical, and Molecular Pathology in Female Fragile X Premutation Carriers with and without FXTAS*. Genes Brain Behav, 2012. **11**(5): p. 577-585.
4. Crawford, D.C., J.M. Acuña, and S.L. Sherman, *FMR1 and the fragile X syndrome: Human genome epidemiology review*. Genet Med, 2001. **3**(5): p. 359-371.
5. Hunter, J., et al., *Epidemiology of fragile X syndrome: A systematic review and meta-analysis*. American Journal of Medical Genetics Part A, 2014. **164**(7): p. 1648-1658.
6. Finucane, B., et al., *Genetic counseling and testing for FMR1 gene mutations: practice guidelines of the national society of genetic counselors*. J Genet Couns, 2012. **21**(6): p. 752-60.
7. Hersh, J.H., et al., *Clinical Report-Health Supervision for Children With Fragile X Syndrome*. Pediatrics, 2011. **127**(5): p. 994-1006.
8. Tassone, F., *Advanced technologies for the molecular diagnosis of fragile X syndrome*. Expert Review of Molecular Diagnostics, 2015. **15**(11): p. 1465-1473.
9. Tassone, F. and R. Hagerman, *The fragile X-associated tremor ataxia syndrome*. Results Probl Cell Differ, 2012. **54**: p. 337-57.
10. Rousseau, F., et al., *Prevalence of carriers of premutation-size alleles of the FMR1 gene and implications for the population genetics of the fragile X syndrome*. Am J Hum Genet, 1995. **57**(5): p. 1006-1018.
11. Cronister, A., et al., *Prevalence and instability of fragile x alleles: implications for offering fragile x prenatal diagnosis*. Obstet Gynecol, 2008. **111**(3): p. 596-601.
12. Hagerman, R. and P. Hagerman, *Advances in clinical and molecular understanding of the FMR1 premutation and fragile X-associated tremor/ataxia syndrome*. Lancet Neurol, 2013. **12**(8): p. 786-98.
13. Hagerman, P.J. and R.J. Hagerman, *Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome*. Ann N Y Acad Sci, 2015. **1338**: p. 58-70.
14. Sherman, S.L., *Premature Ovarian Failure among Fragile X Premutation Carriers: Parent-of-Origin Effect?* Am J Hum Genet, 2000. **67**(1): p. 11-13.
15. Bailey, D.B., Jr., et al., *No change in the age of diagnosis for fragile x syndrome: findings from a national parent survey*. Pediatrics, 2009. **124**(2): p. 527-33.
16. American College of, O. and G. Gynecologists Committee on, *ACOG Committee Opinion No. 469: Carrier screening for fragile X syndrome*. Obstet Gynecol, 2010. **116**(4): p. 1008-10.
17. De Vries, B.B.A., et al., *General overgrowth in the fragile X syndrome: variability in the phenotypic expression of the FMR1 gene mutation*. J Med Genet, 1995. **32**: p. 764-769.
18. McLennan, Y., et al., *Fragile X syndrome*. Curr Genomics, 2011. **12**(3): p. 216-24.
19. Coffee, B., et al., *Mosaic FMR1 deletion causes fragile X syndrome and can lead to molecular misdiagnosis: A case report and review of the literature*. Am J Med Genet A, 2008. **146A**: p. 1358-1367.
20. Quartier, A., et al., *Intragenic FMR1 disease-causing variants: a significant mutational mechanism leading to Fragile-X syndrome*. Eur J Hum Genet, 2017.
21. Redin, C., et al., *Efficient strategy for the molecular diagnosis of intellectual disability using targeted high-throughput sequencing*. J Med Genet, 2014. **51**(11): p. 724-36.
22. Willemsen, R., et al., *Noninvasive test for Fragile X syndrome, using hair root analysis*. Am J Hum Genet, 1999. **65**(1): p. 98-103.
23. Willemsen, R., et al., *Predictive testing for cognitive functioning in female carriers of the fragile X syndrome using hair root analysis*. J Med Genet, 2003. **40**(5): p. 377-9.

24. Pretto, D., et al., *Clinical and molecular implications of mosaicism in FMR1 full mutations*. Front Genet, 2014. **5**: p. 318.
25. Cohen, I.L., et al., *Mosaicism for the FMR1 gene influences adaptive skills development in fragile X-affected males*. Am J Med Genet, 1996. **64**(2): p. 365-9.
26. Nolin, S.L., et al., *Fragile X full mutation expansions are inhibited by one or more AGG interruptions in premutation carriers*. Genetics in Medicine, 2015. **17**(5): p. 358-64.
27. de Vries, L.B. and B.A. Oostra, *From gene to disease; fragile X-syndrome: hereditary mental retardation due to a developmental gene*. Ned Tijdschr Geneesk, 2001. **145**(10): p. 474-476.
28. de Vries, B.B., et al., *Screening for the fragile X syndrome among the mentally retarded: a clinical study*. The Collaborative Fragile X Study Group. J Med Genet, 1999. **36**(6): p. 467-70.
29. Garber, K.B., J. Visootsak, and S.T. Warren, *Fragile X syndrome*. Eur J Hum Genet, 2008. **16**: p. 666-672.
30. McConkie-Rosell, A., et al., *Genetic counseling for fragile x syndrome: updated recommendations of the national society of genetic counselors*. J Genet Couns, 2005. **14**(4): p. 249-70.
31. Maes, B., et al., *Phenotypic checklist to screen for fragile X syndrome in people with mental retardation*. Mental Retardation, 2000. **38**(3): p. 207-215.
32. Shevell, M., et al., *Practice parameter: evaluation of the child with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and The Practice Committee of the Child Neurology Society*. Neurology, 2003. **60**(3): p. 367-80.
33. Willemsen, R., et al., *Timing of the absence of FMR1 expression in full mutation chorionic villi*. Human Genetics, 2002. **110**(6): p. 601-605.
34. Tassone, F., *Newborn screening for fragile X syndrome*. JAMA Neurol, 2014. **71**(3): p. 355-9.
35. Kidd, S.A., et al., *Fragile X Syndrome: A Review of Associated Medical Problems*. Pediatrics, 2014. **134**(5): p. 995-1005.
36. Gallagher, A. and B. Hallahan, *Fragile X-associated disorders: a clinical overview*. J Neurol, 2012. **259**(3): p. 401-13.
37. Lachiewicz, A.M., D.V. Dawson, and G.A. Spiridigliozzi, *Physical characteristics of young boys with fragile X syndrome: reasons for difficulties in making a diagnosis in young males*. Am J Med Genet, 2000. **92**(4): p. 229-36.
38. Bailey, D.B., Jr., et al., *Co-occurring conditions associated with FMR1 gene variations: findings from a national parent survey*. Am J Med Genet A, 2008. **146A**(16): p. 2060-9.
39. Musumeci, S.A., et al., *Epilepsy and EEG findings in males with fragile X syndrome*. Epilepsia, 1999. **40**(8): p. 1092-9.
40. Berry-Kravis, E., et al., *Seizures in fragile X syndrome: characteristics and comorbid diagnoses*. Am J Intellect Dev Disabil, 2010. **115**(6): p. 461-72.
41. Hagerman, P.J. and C.E. Stafstrom, *Origins of epilepsy in fragile X syndrome*. Epilepsy Curr, 2009. **9**(4): p. 108-12.
42. Berry-Kravis, E., *Epilepsy in fragile X syndrome*. Dev Med Child Neurol, 2002. **44**(11): p. 724-8.
43. Musumeci, S.A., et al., *Prevalence of a novel epileptogenic EEG pattern in the Martin-Bell syndrome*. Am J Med Genet, 1988. **30**(1-2): p. 207-12.
44. Musumeci, S.A., et al., *Epilepsy and fragile X syndrome: a follow-up study*. Am J Med Genet, 1991. **38**(2-3): p. 511-3.
45. Di Bonaventura, C., et al., *Status epilepticus in a patient with fragile X syndrome: electro-clinical features and peri-ictal neuroimaging*. Epileptic Disord, 2006. **8**(3): p. 195-9.
46. Gauthey, M., et al., *Status epilepticus in fragile X syndrome*. Epilepsia, 2010. **51**(12): p. 2470-3.
47. Hessler, D., S.M. Rivera, and A.L. Reiss, *The neuroanatomy and neuroendocrinology of fragile X syndrome*. Ment Retard Dev Disabil Res Rev, 2004. **10**(1): p. 17-24.
48. Gothelf, D., et al., *Neuroanatomy of fragile X syndrome is associated with aberrant behavior and the fragile X mental retardation protein (FMRP)*. Ann Neurol, 2007. **63**: p. 40-51.

49. Irwin, S.A., et al., *Abnormal dendritic spine characteristics in the temporal and visual cortices of patients with fragile-X syndrome: A quantitative examination*. Am J Med Genet, 2001. **98**(2): p. 161-167.
50. Lozano, R., et al., *Fragile X syndrome: A review of clinical management*. Intractable Rare Dis Res, 2016. **5**(3): p. 145-57.
51. Equit, M., et al., *Elimination disorders in persons with Prader-Willi and Fragile-X syndromes*. Neuroourol Urodyn, 2013. **32**(7): p. 986-92.
52. Martin, J.R. and A. Arici, *Fragile X and reproduction*. Curr Opin Obstet Gynecol, 2008. **20**(3): p. 216-20.
53. Pirozzi, F., E. Tabolacci, and G. Neri, *The FRAXopathies: Definition, Overview, and Update*. American Journal of Medical Genetics Part A, 2011. **155A**(8): p. 1803-1816.
54. Rogers, J., *One step at a time: how to toilet train children with learning disabilities*. Nurs Times, 2010. **106**(47): p. 19-20.
55. Cook, D., E. Nuro, and K.K. Murai, *Increasing our understanding of human cognition through the study of Fragile X Syndrome*. Dev Neurobiol, 2014. **74**(2): p. 147-77.
56. Loesch, D.Z., R.M. Huggins, and R.J. Hagerman, *Phenotypic variation and FMRP levels in fragile X*. Ment Retard Dev Disabil Res Rev, 2004. **10**(1): p. 31-41.
57. Skinner, M., et al., *Mapping nonverbal IQ in young boys with fragile X syndrome*. Am J Med Genet A, 2005. **132A**(1): p. 25-32.
58. Murphy, M.M., *A review of mathematical learning disabilities in children with fragile X syndrome*. Dev Disabil Res Rev, 2009. **15**(1): p. 21-27.
59. Cornish, K., V. Sudhalter, and J. Turk, *Attention and language in fragile X*. Ment Retard Dev Disabil Res Rev, 2004. **10**(1): p. 11-6.
60. Van der Molen, M.J., et al., *Profiling Fragile X Syndrome in males: strengths and weaknesses in cognitive abilities*. Res Dev Disabil, 2010. **31**(2): p. 426-39.
61. Dawson, G., et al., *Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: the Early Start Denver Model*. Pediatrics, 2010. **125**(1): p. e17-23.
62. Bagni, C., et al., *Fragile X syndrome: causes, diagnosis, mechanisms, and therapeutics*. J Clin Invest, 2012. **122**(12): p. 4314-22.
63. Hinton, R., et al., *Parental reports on early language and motor milestones in fragile X syndrome with and without autism spectrum disorders*. Dev Neurorehabil, 2013. **16**(1): p. 58-66.
64. Zingerevich, C., et al., *Motor abilities of children diagnosed with fragile X syndrome with and without autism*. J Intellect Disabil Res, 2009. **53**(1): p. 11-8.
65. Bailey, D.B., et al., *Functional skills of individuals with fragile x syndrome: a lifespan cross-sectional analysis*. Am J Intellect Dev Disabil, 2009. **114**(4): p. 289-303.
66. Bailey, D.B., et al., *Functional Skills of Individuals With Fragile X Syndrome: A Lifespan Cross-Sectional Analysis*. Ajidd-American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities, 2009. **114**(4): p. 289-303.
67. Cordeiro, L., et al., *Clinical assessment of DSM-IV anxiety disorders in fragile X syndrome: prevalence and characterization*. J Neurodev Disord, 2011. **3**(1): p. 57-67.
68. McDuffie, A., et al., *Autism spectrum disorder in children and adolescents with fragile X syndrome: within-syndrome differences and age-related changes*. Am J Intellect Dev Disabil, 2010. **115**(4): p. 307-26.
69. Martin, G.E., et al., *Signaling of noncomprehension in communication breakdowns in fragile X syndrome, Down syndrome, and autism spectrum disorder*. J Commun Disord, 2017. **65**: p. 22-34.
70. Demark, J.L., M.A. Feldman, and J.J. Holden, *Behavioral relationship between autism and fragile x syndrome*. Am J Ment Retard, 2003. **108**(5): p. 314-26.
71. Kaufmann, W.E., et al., *Autism spectrum disorder in fragile X syndrome: communication, social interaction, and specific behaviors*. Am J Med Genet A, 2004. **129A**(3): p. 225-34.

72. Rogers, S.J., D.E. Wehner, and R. Hagerman, *The behavioral phenotype in fragile X: symptoms of autism in very young children with fragile X syndrome, idiopathic autism, and other developmental disorders*. J Dev Behav Pediatr, 2001. **22**(6): p. 409-17.
73. Roberts, J.E., et al., *Brief Report: Autism Symptoms in Infants with Fragile X Syndrome*. J Autism Dev Disord, 2016. **46**(12): p. 3830-3837.
74. Abbeduto, L., A. McDuffie, and A.J. Thurman, *The fragile X syndrome-autism comorbidity: what do we really know?* Front Genet, 2014. **5**: p. 355.
75. Thurman, A.J., et al., *Psychiatric symptoms in boys with fragile X syndrome: a comparison with nonsyndromic autism spectrum disorder*. Res Dev Disabil, 2014. **35**(5): p. 1072-86.
76. Lee, M., et al., *A developmental, longitudinal investigation of autism phenotypic profiles in fragile X syndrome*. J Neurodev Disord, 2016. **8**: p. 47.
77. Backes, M., et al., *Cognitive and behavioral profile of fragile X boys: Correlations to molecular data*. Am J Med Genet, 2000. **95**(2): p. 150-156.
78. Bregman, J.D., J.F. Leckman, and S.I. Ort, *Fragile X syndrome: genetic predisposition to psychopathology*. J Autism Dev Disord, 1988. **18**(3): p. 343-54.
79. Sullivan, K., et al., *ADHD symptoms in children with FXS*. Am J Med Genet A, 2006. **140**(21): p. 2275-88.
80. Freund, L.S., A.L. Reiss, and M.T. Abrams, *Psychiatric disorders associated with fragile X in the young female*. Pediatrics, 1993. **91**(2): p. 321-9.
81. Mazzocco, M.M., et al., *Social functioning among girls with fragile X or Turner syndrome and their sisters*. J Autism Dev Disord, 1998. **28**(6): p. 509-17.
82. Hagerman, R.J., M.A. Murphy, and M.D. Wittenberger, *A controlled trial of stimulant medication in children with the fragile X syndrome*. Am J Med Genet, 1988. **30**(1-2): p. 377-92.
83. Berry-Kravis, E. and K. Potanos, *Psychopharmacology in fragile X syndrome--present and future*. Ment Retard Dev Disabil Res Rev, 2004. **10**(1): p. 42-8.
84. Ageranoti-Belanger, S., et al., *Behaviour disorders in children with an intellectual disability*. Paediatr Child Health, 2012. **17**(2): p. 84-8.
85. Hall, S.S., R.P. Barnett, and K.M. Hustyi, *Problem behaviour in adolescent boys with fragile X syndrome: relative prevalence, frequency and severity*. J Intellect Disabil Res, 2016. **60**(12): p. 1189-1199.
86. Wheeler, A.C., et al., *Aggression in fragile X syndrome*. J Intellect Disabil Res, 2016. **60**(2): p. 113-25.
87. Newman, I., et al., *An analysis of challenging behavior, comorbid psychopathology, and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Fragile X Syndrome*. Res Dev Disabil, 2015. **38**: p. 7-17.
88. McQuire, C., et al., *Pharmacological interventions for challenging behaviour in children with intellectual disabilities: a systematic review and meta-analysis*. BMC Psychiatry, 2015. **15**: p. 303.
89. Gross, C., et al., *Therapeutic Strategies in Fragile X Syndrome: From Bench to Bedside and Back*. Neurotherapeutics, 2015. **12**(3): p. 584-608.
90. Crawford, H., J. Waite, and C. Oliver, *Diverse Profiles of Anxiety Related Disorders in Fragile X, Cornelia de Lange and Rubinstein-Taybi Syndromes*. J Autism Dev Disord, 2017.
91. Greiss Hess, L., et al., *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Low-Dose Sertraline in Young Children With Fragile X Syndrome*. J Dev Behav Pediatr, 2016.
92. Cipriani, A., et al., *Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis*. Lancet, 2016. **388**(10047): p. 881-90.
93. Hatton, D.D., et al., *Problem behavior in boys with fragile X syndrome*. Am J Med Genet, 2002. **108**(2): p. 105-16.

94. Chonchaiya, W., et al., *Autoimmune disease in mothers with the FMR1 premutation is associated with seizures in their children with fragile X syndrome*. Hum Genet, 2010. **128**(5): p. 539-48.
95. Knight, T., et al., *Prevalence of tic disorders: a systematic review and meta-analysis*. Pediatr Neurol, 2012. **47**(2): p. 77-90.
96. Verdellen, C.W., et al., *Habituation of premonitory sensations during exposure and response prevention treatment in Tourette's syndrome*. Behav Modif, 2008. **32**(2): p. 215-27.
97. Bushey, D., G. Tononi, and C. Cirelli, *The Drosophila fragile x mental retardation gene regulates sleep need*. J Neurosci, 2009. **29**(7): p. 1948-61.
98. Zhang, J., et al., *Fragile X-related proteins regulate mammalian circadian behavioral rhythms*. Am J Hum Genet, 2008. **83**(1): p. 43-52.
99. Mindell, J.A., et al., *Developmental aspects of sleep hygiene: findings from the 2004 National Sleep Foundation Sleep in America Poll*. Sleep Med, 2009. **10**(7): p. 771-9.
100. Owens, J.A. and M. Witmans, *Sleep problems*. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care, 2004. **34**(4): p. 154-79.
101. Kronk, R., et al., *Prevalence, nature, and correlates of sleep problems among children with fragile X syndrome based on a large scale parent survey*. Sleep, 2010. **33**(5): p. 679-87.
102. Kronk, R., R. Dahl, and R. Noll, *Caregiver reports of sleep problems on a convenience sample of children with fragile X syndrome*. Am J Intellect Dev Disabil, 2009. **114**(6): p. 383-92.
103. Bourke-Taylor, H., et al., *Relationships between sleep disruptions, health and care responsibilities among mothers of school-aged children with disabilities*. J Paediatr Child Health, 2013. **49**(9): p. 775-82.
104. Wiggs, L. and G. Stores, *Severe sleep disturbance and daytime challenging behaviour in children with severe learning disabilities*. J Intellect Disabil Res, 1996. **40 ( Pt 6)**: p. 518-28.
105. Johnson, C.R., et al., *Behavioral parent training to address sleep disturbances in young children with autism spectrum disorder: a pilot trial*. Sleep Med, 2013. **14**(10): p. 995-1004.
106. Malow, B.A., et al., *A practice pathway for the identification, evaluation, and management of insomnia in children and adolescents with autism spectrum disorders*. Pediatrics, 2012. **130 Suppl 2**: p. S106-24.
107. Weiskop, S., A. Richdale, and J. Matthews, *Behavioural treatment to reduce sleep problems in children with autism or fragile X syndrome*. Dev Med Child Neurol, 2005. **47**(2): p. 94-104.
108. Gould, E.L., et al., *Melatonin profiles and sleep characteristics in boys with fragile X syndrome: a preliminary study*. Am J Med Genet, 2000. **95**(4): p. 307-15.
109. Wirojanan, J., et al., *The efficacy of melatonin for sleep problems in children with autism, fragile X syndrome, or autism and fragile X syndrome*. J Clin Sleep Med, 2009. **5**(2): p. 145-50.
110. Turkstra, L.S., L. Abbeduto, and P. Meulenbroek, *Social cognition in adolescent girls with fragile x syndrome*. Am J Intellect Dev Disabil, 2014. **119**(4): p. 319-39.
111. Chevreur, K., et al., *Social/economic costs and health-related quality of life in patients with fragile X syndrome in Europe*. Eur J Health Econ, 2016. **17 Suppl 1**: p. 43-52.
112. Smith, L.E., M.M. Seltzer, and J.S. Greenberg, *Daily health symptoms of mothers of adolescents and adults with fragile x syndrome and mothers of adolescents and adults with autism spectrum disorder*. J Autism Dev Disord, 2012. **42**(9): p. 1836-46.
113. Wong, J.D., et al., *Daily Work Stress and Awakening Cortisol in Mothers of Individuals with Autism Spectrum Disorders or Fragile X Syndrome*. Fam Relat, 2014. **63**(1): p. 135-147.
114. Weber, C.L., *Understanding fragile X syndrome from a mother's perspective: Challenges and resilience*. Int J Qual Stud Health Well-being, 2016. **11**.
115. Fernandez-Carvajal, I., et al., *Expansion of an FMR1 Grey-Zone Allele to a Full Mutation in Two Generations*. J Mol Diagn, 2009. **11**: p. 306-310.
116. Nolin, S.L., et al., *Expansion of the Fragile X CGG Repeat in Females with Premutation or Intermediate Alleles*. Am J Hum Genet, 2003. **72**(2): p. 454-464.
117. Esch, C.E., S. Zeidler, and R. Willemsen, *Translational endpoints in fragile x syndrome*. Neurosci Biobehav Rev, 2014. **46**: p. 256-269.

118. Zeidler, S., R.K. Hukema, and R. Willemsen, *The quest for targeted therapy in fragile X syndrome*. *Expert Opin Ther Targets*, 2015. **19**(10): p. 1277-81.



## Bijlagen bij Leidraad voor diagnostiek en behandeling van kinderen met fragiele X syndroom

### Bijlage 1 Klinische criteria voor het fragiele X syndroom

**Tabel bijlage 1B.** Uit De Vries et al [27]. Te gebruiken bij jongens en mannen met een verstandelijke beperking. Een score van  $\geq 5$  wijst op een verhoogd risico op fragiele X syndroom.

<i>Gebied</i>	Kenmerk	Aantal punten
<i>verstandelijke beperking in de familie</i>	aangedane broer/zus of oom/tante/neef/nicht aan moederszijde	2
	ander aangedaan familielid (passend bij X-gebonden erfelijkheid)	1
<i>gelaat</i>	brede kaak en hoog/breed voorhoofd	2
	een of enkele van deze kenmerken	1
<i>oren</i>	groot en afstaand	2
	alleen groot	1
<i>gewrichten</i>	overstreekbare pinken en duimen	2
	alleen overstreekbare pinken	1
<i>huid</i>	zacht/glad in handpalm en ruim op handrug	2
	alleen zacht/glad in handpalm	1
<i>testikels</i>	beide testikels > 30 ml	2
	één testikel > 30 ml	1
<i>gedrag</i>	verlegen/verminderd oogcontact gevolgd door vriendelijkheid, breedsprakigheid en echolalie	2
	enkele van deze kenmerken	1
Totaal aantal punten		

**Tabel bijlage 1B.** Vertaald uit Maes et al [31]. Deze checklist is te gebruiken bij jongens en mannen van alle leeftijden met een verstandelijke beperking. Elke item levert 1 punt op, indien aanwezig. Bij een score van  $\geq 17$  wordt verwijzing door de auteurs aanbevolen. Sommige items zijn niet zichtbaar bij jonge kinderen. De familieanamnese is hierbij niet in beschouwing genomen.

Uiterlijke kenmerken	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Smal lang gezicht</li> <li><input type="radio"/> Hoog voorhoofd</li> <li><input type="radio"/> Prominente onderkaak</li> <li><input type="radio"/> Grote afstaande oren</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Macro-orchidisme</li> <li><input type="radio"/> Overstreekbare vingers</li> <li><input type="radio"/> Overstreekbare gewrichten (anders dan vingers)</li> </ul>
Gedrags-kenmerken	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Hyperactiviteit</li> <li><input type="radio"/> Sensorische hypersensitiviteit</li> <li><input type="radio"/> Impulsiviteit</li> <li><input type="radio"/> Chaotisch gedrag</li> <li><input type="radio"/> Verlegenheid</li> <li><input type="radio"/> Over-behulpzaam</li> <li><input type="radio"/> Conflict benadering en vermijding</li> <li><input type="radio"/> Angst</li> <li><input type="radio"/> Vrolijkheid</li> <li><input type="radio"/> Overgevoeligheid voor verandering</li> <li><input type="radio"/> Handbijten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Stereotype handbewegingen</li> <li><input type="radio"/> Handenflappen</li> <li><input type="radio"/> Vermijding oogcontact</li> <li><input type="radio"/> Gezicht afwenden</li> <li><input type="radio"/> Tactiele afweer</li> <li><input type="radio"/> Snelle spraak</li> <li><input type="radio"/> Overmatige spraak</li> <li><input type="radio"/> Perseveratie</li> <li><input type="radio"/> Echolalie</li> <li><input type="radio"/> Imitatie van eigen taal</li> </ul>
Totaal aantal punten:		

## Bijlage 2 Beleid en follow-up

**Tabel bijlage 2.** Beleid bij diagnose en follow-up van kinderen met het fragiele X syndroom. Een kind met fragiele X syndroom dient te worden behandeld voor medische problemen, zoals ieder ander kind. Echter, specifieke kenmerken verdienen extra aandacht in de zorg voor deze kinderen. In dit tabel worden deze kenmerken genoemd en de frequentie van follow-up samengevat.

Gezondheidsproblemen		0-4 jaar en bij diagnose	5-12 jaar	≥ 13 jaar
Ontwikkeling	Motorische ontwikkeling	✓ elk half jaar	✓ jaarlijks	✓ tweejaarlijks
	Cognitieve ontwikkeling	Testen bij 3 jaar	Testen bij 6 en 11 jaar	Testen bij 15 jaar
	Taal en spraak	Monitoren, vanaf 2 <sup>e</sup> jaar	Monitoren	Monitoren
	Passend/speciaal onderwijs	Indien van toepassing	✓	✓
Gedrag en psychiatrie	ADHD, ASS, Angststoornissen, prikkelverwerking, gedragsproblemen	Begeleiding, medicatie diagnostiek bij diagnose, bij 3 jaar en op indicatie	Begeleiding medicatie diagnostiek bij 6 en 11 jaar en op indicatie	Begeleiding medicatie diagnostiek rond 15 jaar en op indicatie
	Psychosociale begeleiding	✓	✓	✓
Groeï en Voeding	Groeï	✓ elk half jaar Op indicatie	✓ jaarlijks -	✓ tweejaarlijks -
	Voedingsproblemen	Op indicatie	-	-
	Reflux			
Neurologie	Epilepsie, cave absences en atypische aanvallen	Op indicatie	Op indicatie	Vrijwel niet
	Hypotonie	Lichamelijk onderzoek	-	-
Ogen	Strabisme, refractieafwijkingen, myopie, nystagmus, ptosis	Op indicatie	Op indicatie	Op indicatie
KNO	Recidiverende otitiden	✓ Frequent	✓ Frequent	Vrijwel niet
	Gehoor	✓ Jaarlijks gehoortest	✓ Jaarlijks gehoortest	
	Slaap apneu	Op indicatie	Op indicatie	Op indicatie

Cardiovasculair	Mitralisklepprolaps	✓ jaarlijks auscultatie	✓ jaarlijks auscultatie	✓ jaarlijks auscultatie en bloeddrukmeting
	Hypertensie			
Gebit	Crowding en malocclusie	Tandheelkundige controle, let op tactiele afweer	Tandheelkundige controle, let op tactiele afweer	Tandheelkundige controle, let op tactiele afweer
Bewegingsapparaat	Hyperlaxiteit en (heup)luxaties Heupdysplasie Klompvoeten Pectus excavatum Scoliose	Jaarlijks lichamelijk onderzoek Op indicatie fysiotherapie of orthopedie		
Endocrien	Menstruatie	-	Op indicatie	Op indicatie
	Anticonceptie/sexualiteit	-	Op indicatie bespreken	Bespreken
Urogenitaal	Vesico-ureterale reflux	Op indicatie	Op indicatie	Op indicatie
	Enurese/toilettraining	-	Op indicatie	Op indicatie
	Seksualiteit	-	Begeleiding en anticonceptie	Begeleiding en anticonceptie
Overig	Liesbreuk	Op indicatie	Op indicatie	-
Genetische counseling	Kinderwens/reproductieve opties en risico's voor familieleden	Bij diagnose	Op indicatie	Op indicatie