

Informatie voor de huisarts over

Fragiele X syndroom



VSOP

fragieleX
vereniging nederland

nhg
nederlands huisartsen
genootschap

Algemene aandachtspunten bij de begeleiding van patiënten met zeldzame ziekten

Afhankelijk van het ziektebeeld kunnen bepaalde aandachtspunten in het overzicht *niet of minder* van toepassing zijn. Verschillende van de hieronder genoemde aandachtspunten zijn vanzelfsprekend, maar voor de volledigheid opgenomen. Het overzicht is voortgekomen uit meningsvormend onderzoek naar de taakopvatting van huisartsen op het gebied van neuromusculaire ziekten* en geschikt gemaakt voor zeldzame ziekten** in het algemeen.

Na het stellen van de diagnose

- De patiënt op korte termijn actief benaderen zodra de specialistische diagnose bekend is.
- Zo nodig navragen hoe de aanpak van de huisarts in de fase voorafgaand aan de diagnosestelling door de patiënt en/of de ouders is ervaren; nagaan of iets in die aanpak of de opstelling van de huisarts de arts-patiëntrelatie negatief beïnvloed heeft.
- Toetsen in hoeverre de patiënt en naasten de diagnose verwerkt en geaccepteerd hebben.
- Navragen welke afspraken met de patiënt en/of de ouders gemaakt zijn over een taakverdeling tussen de behandelaars en over de zorgcoördinatie.
- Bespreken met de patiënt en/of de ouders wat van de huisarts verwacht kan worden aan behandeling en begeleiding.

Gedurende de ziekte

- Afspreken met betrokken behandelaars wie hoofdbehandelaar is en het beloop van de ziekte bewaakt.
- Beleid afspreken en blijven afstemmen met hoofdbehandelaar (en overige specialisten).
- Eerste aanspreekpunt zijn voor de patiënt, tenzij anders afgesproken met hoofdbehandelaar.
- Zelf behandelen/begeleiden/verwijzen bij medische klachten of problemen zonder specifieke ziektegebonden risico's, tenzij anders afgesproken met hoofdbehandelaar.
- Kennis hebben van de effecten van de ziekte op gewone aandoeningen zoals longontsteking, blaasontsteking, griep(vaccinatie).
- Bewust zijn van extra ziektegebonden risico's en de patiënt en de betrokkenen daarop attenderen.
- Doorverwijzen naar de juiste hulpverleners bij complicaties.
- Alert zijn op fysieke of emotionele uitputting van de naaste omgeving bij (zwaarder wordende) mantelzorgtaken.
- Signaleren van en anticiperen op niet-medische vragen en problemen ten gevolge van diagnose en ziekte.
- Ondersteunen bij praktische en psychosociale hulpvragen (aanpassingen, voorzieningen).
- Zorgen dat de dienstdoende huisartsen (o.a. de huisartsenpost) bekend zijn met de patiënt en met de speciale kenmerken en omstandigheden die de ziekte met zich meebrengt.
- Anticiperen op vragen rondom het levenseinde.

Rondom het levenseinde

- Bewust zijn van en de patiënt en de betrokkenen attenderen op extra ziektegebonden risico's in deze fase.
- Wensen rond levenseinde tijdig bespreken en alert zijn op mogelijke (latere) veranderingen hierin.
- Zorgen dat de dienstdoende huisartsen (o.a. de huisartsenpost) bekend zijn met de patiënt en met de speciale kenmerken en omstandigheden die de ziekte in deze fase met zich meebrengt.
- Beleid afspreken voor crisissituaties.
- Zo nodig inschakelen van thuiszorg.
- Anticiperen op een eventuele opname in een ziekenhuis, verpleeghuis of hospice, mochten de omstandigheden in de overlijdensfase dit noodzakelijk maken.
- Verlenen van palliatieve zorg/stervensbegeleiding.
- Verlenen van nazorg aan nabestaanden.

* *Rapport 'Spierziekten als zeldzame ziekten in de huisartsenpraktijk' 2006 E.C. Eijssens.*

** *Generiek zorgthema Huisartsgeneeskundige zorg 2012 S.A. Hendriks.*

Fragiele X syndroom

Het fragiele X syndroom (FXS) is een zeldzame genetische aandoening veroorzaakt door een afwijking op het X-chromosoom en is de meest voorkomende erfelijke oorzaak van een verstandelijke beperking. Zowel mannen als vrouwen kunnen de aandoening hebben, waarbij de mannen in de regel ernstiger zijn aangedaan. Het syndroom wordt gekarakteriseerd door een verstandelijke beperking, autistische kenmerken en gedragsstoornissen. Mensen met FXS kunnen een groot en lang gezicht hebben met grote, afstaande oren. Andere kenmerken zijn: macro-orchidisme (bij mannen), een zachte huid, hyperextensie van de gewrichten en herhaalde middenoorontstekingen (OMA) op jonge leeftijd. Hartafwijkingen komen zelden voor, maar zijn wel geassocieerd met FXS.

Aan het einde van de lange arm van het X-chromosoom ligt het gen voor het FMRP-eiwit (Fragile X mental retardation protein). Door een volledige mutatie van dit FMR1-gen wordt het eiwit niet meer geproduceerd. De diagnose wordt met behulp van genetisch onderzoek gesteld. Alle mannen met een volledige mutatie hebben het fragiele X syndroom. Van de vrouwen met een volledige mutatie ontwikkelt 50-70% een (over het algemeen) mildere vorm. Draagsters van de premutatie (zie *Enkele Feiten, Voorkomen*) hebben een verhoogd risico op het krijgen van kinderen met FXS. Tot voor kort werd aangenomen dat zowel de vrouwelijke als de mannelijke dragers van de premutatie geen klachten hebben, maar recent is aangetoond dat zij een ernstig neurologisch syndroom met ataxie en parkinsonisme kunnen ontwikkelen (fragiele X geassocieerd tremor/ataxiesyndroom: FXTAS). Daarnaast kan ongeveer een kwart van de vrouwelijke dragers van de premutatie een vervroegde overgang ontwikkelen (fragiele X geassocieerde prematuur ovariële insufficiëntie: FXPOI). Het is daarom van groot belang om indien mogelijk de gehele familie volledig in kaart te brengen.

ENKELE FEITEN

Vóórkomen

FXS is de meest voorkomende erfelijke oorzaak van een verstandelijke beperking.

- **Prevalentie van het fragiele X syndroom** is tussen de één op 4000 voor mannen en één op 6000 voor vrouwen. Dat betekent dat een huisarts in een gemiddelde huisartsenpraktijk die 30 jaar werkt gemiddeld ongeveer één patiënt met FXS in zijn praktijk heeft. Door het erfelijke aspect zullen er soms meerdere patiënten uit één familie zijn.
- **Prevalentie van de premutatie** is één op de 250 vrouwen en één op de 400 mannen. Dit betekent dat er in een gemiddelde huisartsenpraktijk meerdere patiënten zullen zijn die een FX geassocieerde aandoening kunnen ontwikkelen (FXTAS of FXPOI).

Erfelijkheid en etiologie

- **Gen** Aan het einde van de lange arm van het X-chromosoom (x-q27.3) ligt het gen voor het FMRP-eiwit (*Fragile X mental retardation protein*). Door een volledige mutatie van dit FMR1-gen wordt dit eiwit niet meer geproduceerd. Binnen dit gen ligt een trinucleotiderepeat (CGG) welke zich een aantal keer herhaalt:

- 6 tot 55 herhalingen: het gen functioneert normaal.
- 55 tot 200 herhalingen: een *premutatie*, waarbij het gen nog wel kan functioneren. Deze lengte kan onstabiel zijn bij maternale transmissie, waardoor het aantal herhalingen toeneemt.
- Meer dan 200 herhalingen: een volledige mutatie. Dit hoge aantal herhalingen zorgt voor een inactivering van het gen, wat betekent dat dit gen niet meer 'gelezen' kan worden. Het hoge aantal herhalingen zorgt er tevens voor dat het chromosoom niet goed kan worden opgewonden, waardoor het lijkt alsof er een breekbare (fragiele) plaats zit op het X-chromosoom.
- **X-gebonden overerving** De aandoening wordt X-gebonden overgeërfd. Mannen met een premutatie geven aan hun dochters altijd een bijna onveranderde premutatie door (en aan hun zonen hun (normale) Y-chromosoom). De grootte van de premutatie bij de moeder bepaalt de kans op het ontstaan van een volledige mutatie bij het kind, waarbij een hoger aantal herhalingen een hogere kans geeft op het ontstaan van die volledige mutatie. Een volledige mutatie betekent bij een jongen dat hij het FXS heeft. Niet alle meisjes met een volledige mutatie hebben FXS, dit is in 50-70% het geval. Daarnaast kunnen vrouwen natuurlijk ook hun normale X doorgeven aan hun zonen en dochters.

- **Mozaïcisme** is het niet aanwezig zijn van de volledige mutatie in alle cellen. Dit betekent dat er in de ene cel een premutatie aanwezig kan zijn en in de andere cel een volledige mutatie. Bij FXS kan er ook nog sprake zijn van een ander mechanisme, namelijk dat in een deel van de cellen sprake is van inactivering (methylering) van het gen en dat in het andere deel van de cellen het gen wel kan worden gelezen. Indien bij een mozaïekvorm van de aandoening meer dan 50% van de cellen een premutatie betreft of wèl gemethyleerd kan worden, betekent dit over het algemeen een minder ernstig beeld.
- **DNA-onderzoek** De diagnose wordt met behulp van DNA-onderzoek gesteld (PCR en Southern blot).
- **Etiologie** De afwezigheid van het FMRP-eiwit lijkt ertoe te leiden dat de dendriten van zenuwcellen in de hersenen bij FXS een afwijkende structuur hebben. Dit veroorzaakt een zwakke verbinding tussen de verschillende zenuwcellen waardoor signalen niet goed worden doorgegeven. Hierdoor raakt onder andere het leerproces van de hersenen verstoord. Bij FXS spelen twee neurotransmitters de voornaamste rol: glutamaat en gamma-amino butylzuur (GABA). Glutamaat is van belang voor neurotransmissie en plasticiteit van de synapsen. Daarnaast zou de GABA-signalering veranderd zijn, wat tot epilepsie, angsten, hyperactiviteit, slapeloosheid, leerproblemen en autisme kan leiden.

Diagnose

Omdat de uiterlijke kenmerken zeer mild kunnen zijn, wordt de diagnose gesteld op basis van DNA-onderzoek. Tegenwoordig wordt bij elk kind met een forse ontwikkelingsachterstand laagdrempelig DNA-onderzoek naar FXS ingezet. Bij meisjes kan de ontwikkelingsachterstand relatief meevallen en zijn de uiterlijke kenmerken nog minder uitgesproken. Mogelijk dat om deze redenen de diagnose bij hen vaak veel later wordt gesteld, wat als gevolg heeft dat het kind en de familie niet de goede ondersteuning en behandeling krijgen.

Beloop

De levensverwachting is niet beperkt en over het algemeen zijn mensen met FXS gezond.

Er zijn weinig studies gedaan naar de veroudering bij patiënten met FXS. Er is gerapporteerd dat het IQ wat afneemt in de loop der jaren en dat er een sterker verlies is van Purkinje cellen in het cerebellum in vergelijking tot leeftijdsgenoten zonder FXS. Het gedrag van kinderen met FXS is vaak heel druk en lijkt op ADHD. Na de puberteit verandert dat en worden ze rustiger.

Bij kinderen wordt wel vaak met medicatie geprobeerd het gedrag te beïnvloeden, bijvoorbeeld met methylfenidaat, overigens met zeer wisselende resultaten. Bij volwassen patiënten staan onder andere stemmingsstoornissen en agressie op de voorgrond. Deze maken vaak een behandeling met atypische antipsychotica noodzakelijk. Bij langdurig gebruik kan dit leiden tot antipsychotica-geassocieerde bewegingsstoornissen als tardieve dyskinesie en parkinsonisme.

Varianten

- **Geassocieerde ziektebeelden bij de dragers van FXS**
Alle dragers van een premutatie hebben een toegenomen hoeveelheid van FMR1-mRNA en paradoxaal genoeg een verlaagde hoeveelheid FMRP-eiwit. Het mechanisme hierachter is niet geheel opgehelderd. Het te veel aan RNA zorgt mogelijk voor toxiciteit, waardoor disfunctie van zenuwcellen optreedt, wat uiteindelijk kan leiden tot celdood.
- **FXTAS** staat voor fragiele X geassocieerd tremor/ataxie-syndroom. Een deel van de dragers van de premutatie ontwikkelt FXTAS, wat gepaard gaat met een progressieve intentietremor, ataxie, perifere neuropathie, parkinsonisme en autonome dysfuncties, zoals orthostatische hypotensie, impotentie en sfincterstoornissen. Dit is een ernstige aandoening die zich meestal openbaart na het 50^e jaar. De klinische symptomen van FXTAS variëren tussen patiënten. Ook de progressie verschilt sterk per patiënt. De levensverwachting ligt tussen de 5 en 25 jaar na presentatie. Een derde van de mannelijke dragers en ongeveer 10% van de vrouwelijke dragers ontwikkelt dit beeld, wat leidt tot een prevalentie van ongeveer 1:3000 mannen boven de 50 jaar in de Nederlandse populatie. De penetrantie neemt toe met de leeftijd en met het aantal herhalingen en is 17% voor mannen tussen de 50 en 60 jaar en neemt toe tot 75% boven de 80 jaar.
- **FXPOI** staat voor fragiele X geassocieerde prematuur ovariële insufficiëntie. Een deel van de draagsters van de FXS-premutatie komt eerder in de overgang dan de gemiddelde leeftijd van 51 jaar. 23% van de premutatie-draagsters stopt zelfs voor het 40^e levensjaar met menstrueren. Dit noemen we prematuur ovariële insufficiëntie (POI, voorheen POF genoemd). De vrouwen met FXPOI worden meestal tussen de 30 en 40 jaar postmenopauzaal, met grote consequenties voor de kinderwens en risico's op osteoporose en (in mindere mate) hart- en vaatziekten.

SYMPTOMEN

- **Uiterlijke kenmerken** Jonge kinderen met FXS hebben geen opvallende uiterlijke kenmerken. Soms hebben ze een relatief grote schedel. De gelaatskenmerken worden steeds opvallender in de loop van de tijd (met name bij jongens): een langgerekt gezicht met een hoog voorhoofd, forse kin en grote afstaande oren. Door versterkte groei van de onderkaak kan malocclusie en 'dental crowding' ontstaan. In de puberteit ontstaan meestal grote testikels.
- **Slap bindweefsel** Op de kinderleeftijd heeft 70% overstreekbare gewrichten, bij volwassenen is dit nog ongeveer 30%. 60-80% van de patiënten heeft platvoeten. Daarnaast hebben de meesten een zachte, fluweelachtige huid.
- **Motorische ontwikkeling** De vroege motorisch ontwikkeling loopt licht achter, waarbij ze de mijlpalen vaak 'net op tijd' halen.
- **Spraaktaalontwikkeling** De spraak komt later op gang en is vaak moeilijk verstaanbaar en heeft opvallende kenmerken als echolalie, van de hak op de tak springen en snel en onsamenhangend praten. Een aantal kinderen met FXS gaat nooit praten.
- **Gedrag** Vanaf de peuterleeftijd onderscheiden zij zich vooral door hun gedrag, ze zijn snel overprikkeld, ze fladderen met hun handen, zijn verlegen en vermijden oogcontact. Vaak zijn er kenmerken van ADHD en/of die van een stoornis in het autistisch spectrum. Karakteristiek is ook de tactiele overgevoeligheid en soms het bijten op de hand.
- **Verstandelijke beperking** Bij jongens en mannen met FXS is er meestal sprake van een matige tot ernstige verstandelijke beperking. Bij meisjes en vrouwen is deze meestal licht tot matig. Bij mannen is het IQ tussen de 20 en de 60 en bij vrouwen tussen de 50 en 85. Mogelijk neemt het IQ wat af met de jaren. De literatuur geeft hierover geen uitsluitel.
- **Overgewicht** Volwassen patiënten met FXS hebben relatief vaker overgewicht of obesitas.
- **MRI cerebrum** Afwijkingen die op een MRI van het brein te zien zijn, zijn een vergrote hippocampus, nucleus caudatus, thalamus en laterale ventrikels. De cerebellaire vermis is juist kleiner en de grootte van de temporale gyrus neemt af met de leeftijd.

De **overige gezondheidsproblemen** kunnen het beste in een tabel worden samengevat:

Tabel overige gezondheidsproblemen			
	0-12 jaar	12-18 jaar	Volwassenen
Groei	- Geboortegewicht is normaal tot licht verhoogd - Soms grote schedelomtrek - Lengte iets groter dan gemiddeld	Lengte iets groter dan gemiddeld	Uiteindelijke lengte is gemiddeld
Ontwikkeling	- Hypotonie - Vertraagde motorische ontwikkeling - Vertraagde spraaktaalontwikkeling - Later dan gemiddeld zindelijk	- Leerproblemen - Problemen met rekenen en visuele vaardigheden	
Voeding	- Voedingsproblemen - Recidiverend braken (door reflux)		Cave: overgewicht!
Neurologisch	- Epileptische aanvallen (20%)	- Epileptische aanvallen	- Ontwikkeling epileptische aanvallen na 40 ^e jaar (8%) - Afname geheugen en cognitieve functies na 40 ^e

Vervolg, volgende pagina >

vervolg Tabel overige gezondheidsproblemen

	0-12 jaar	12-18 jaar	Volwassenen
Oog	<ul style="list-style-type: none"> - Strabismus (40%) - Myopie - Ptosis - Nystagmus 	Idem dito	Idem dito
KNO	<p>Tot leeftijd van 5-6 jaar:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Recidiverende otitiden (60 - 80 %). Cave: blijvend gehoorverlies! - Recidiverende sinusitis - Slaap-apneu syndroom (weinig frequent) 	Slaap-apneu syndroom (weinig frequent)	Slaap-apneu syndroom (weinig frequent)
Cardiovasculair	<ul style="list-style-type: none"> - Geringe dilatatie van de aortawortel - Mitraalklepprolaps 	<ul style="list-style-type: none"> - Geringe dilatatie van de aortawortel - Mitraalklepprolaps 	<ul style="list-style-type: none"> - Geringe dilatatie van de aortawortel - Mitraalklepprolaps (50%) - Hypertensie
Bindweefsel en bewegingsapparaat	<ul style="list-style-type: none"> - Liesbreuk - Congenitale heupluxatie - Recidiverende patella- of schouderluxaties t.g.v. hyperlaxiteit van de gewrichten - Klompvoeten (1-2%) - Duim met 2 gewrichten - Pectus excavatus - Scoliose 	<ul style="list-style-type: none"> - Liesbreuk - Recidiverende patella- of schouderluxaties t.g.v. hyperlaxiteit van de gewrichten - Pectus excavatus - Scoliose 	<ul style="list-style-type: none"> - Liesbreuk - Recidiverende patella- of schouderluxaties t.g.v. hyperlaxiteit van de gewrichten - (Milde) scoliose (<20%)
Urogenitaal	<ul style="list-style-type: none"> - Vesico-ureterale reflux Cave: nierbeschadiging op langere termijn - Enuresis 		Nierproblemen
Endocrien		<p>Premenstrueel syndroom (bij sommige vrouwen)</p> <p>Vanaf de puberteit heeft 80-90% van de mannen vergrote testikels.</p>	
Gedrag	<p>Vanaf het 1^e jaar: verhoogde prikkelbaarheid door problemen met de sensorische integratie en tactiele afweer</p> <p>Vanaf het 2^e jaar: hyperactiviteit, aandachtsproblemen en impulsiviteit</p> <p>Ook fladderen met de handen, bijten in de handen, verlegenheid en mijden van oogcontact</p>		<ul style="list-style-type: none"> - Hyperactiviteit ↓ - Agressieve uitbarstingen ten gevolge van angst en onzekerheid (mannen) - Sociale fobieën - Obsessief-compulsieve stoornis - Persevereren - Psychosen - Stemmingsstoornissen (met name vrouwen) - Schizotypische persoonlijkheid (met name vrouwen)

Psychosociale aspecten en psychiatrische problematiek

- **Kwaliteit van leven** Over het algemeen kan men bij de groep van patiënten met FXS stellen dat het gezonde, gelukkige mensen zijn. 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 gedragsafwijkingen groot. Toekomstverwachtingen, zoals ouders die vaak hebben wanneer hun kind geboren wordt, moeten ernstig worden bijgesteld.
- **Acceptatie** is voor de patiënten zelf meestal geen probleem, zij zijn zoals ze zijn. Voor de ouders en omgeving geldt echter dat zij door een zwaar proces moeten. Het is verstandig om ouders tijdig te verwijzen naar een maatschappelijk werker, bij voorkeur verbonden aan een instelling voor verstandelijk beperkten.
- **Sociale redzaamheid** is sterk bij kinderen en volwassenen met fragiele X. Met name de persoonlijke verzorging en huishoudelijk werk zijn sterke punten. Ze zijn, zeker op volwassen leeftijd, heel zorgzaam in het omgaan met anderen. Over het algemeen zijn mensen met fragiele X heel vriendelijke mensen die, omdat ze tegelijkertijd ook vaak verlegen zijn, een bescheiden indruk maken. Mensen met fragiele X kunnen wel veel moeite hebben met sociale contacten. Ze zijn over het algemeen niet in staat om geheel zelfstandig te wonen.
- **Psychiatrische verschijnselen** komen veelvuldig voor bij patiënten met FXS. In de tabel op pagina 4 staat bij 'Gedrag' beschreven wat allemaal voor kan komen.

BELEID

Algemeen

- **Behandeling** Er bestaat geen genezende behandeling voor FXS. De behandeling is gericht op de symptomatologie en vereist een multidisciplinaire benadering. Eventuele medicatie die wordt voorgeschreven dient altijd gecombineerd te worden met logopedie, sensomotore reïntegratie (door kinderergotherapeut of -fysiotherapeut), onderwijsaanpassing ('rugzakje' of speciaal basisonderwijs) en opvoedkundige adviezen. Denk bij dit laatste aan begeleiding door bijvoorbeeld een orthopedagoog, zij kan ook de 'Kleine stapjes methode' introduceren bij een gezin (zie *Aandachtspunten voor de huisarts*). Via de Nederlandse vereniging voor autisme kunnen ouders veel adviezen krijgen. Hiernaast kan fysiotherapie zinvol zijn i.v.m. de hypotonie.
- **Zorgcoördinatie** Multidisciplinaire behandeling voor kinderen met fragiele X is nog niet overal in Nederland goed ingebed. Meestal presenteert een kind zich met een ontwikkelingsachterstand en/of gedragsproblemen en wordt hij doorgestuurd naar de kinderarts. Deze zet meestal diagnostiek in naar fragiele X. In dat geval wordt het kind vaak verwezen naar de klinisch geneticus die de diagnose bevestigt, familieonderzoek doet en de ouders advies en uitleg geeft. Hierna wordt een kind terug verwezen naar de kinderarts die de mogelijke bijkomende problemen als KNO-infecties of een mitralisklepprolaps in kaart brengt. Verder kan de kinderarts verwijzen naar de KNO-arts, cardioloog, fysiotherapeut, logopedist en soms ook de oogarts. Daarnaast is vaak een kinderpsychiater betrokken die meestal de meer gedragsmatige problematiek in kaart brengt en behandelt. Vaak stopt hierna de begeleiding.
- **Speciaal onderwijs** Wanneer kinderen worden verwezen naar het speciaal onderwijs, is er via de school vaak veel (h)erkenning en (gecoördineerde) begeleiding.
- **Arts verstandelijk gehandicapten (AVG)** Als kinderen niet meer thuis wonen vallen zij onder de verantwoordelijkheid van de arts verstandelijk gehandicapten (AVG) die de multidisciplinaire behandeling inzet en coördineert.
- **Zorgcoördinatie nabije toekomst** Op het moment van schrijven zijn er meerdere initiatieven gaande om de begeleiding van (ouders van) patiënten met een verstandelijke beperking te verbeteren. Zo wordt de richtlijn Mentale retardatie momenteel geheel herzien. Daarnaast wordt een zorgmodule geschreven die de transitie van zorg van kinderen met een verstandelijke beperking gaat beschrijven. Binnen het Erasmus MC te Rotterdam is een Fragiele X poli in oprichting die de patiënt (en diens ouders) op alle terreinen kan gaan begeleiden.
- **Rol huisarts** Wanneer kinderen door de kinderarts of psychiater terug worden verwezen naar de huisarts is het diens taak om eventuele problemen te signaleren, om indien nodig door of terug te verwijzen en om ervoor te zorgen dat familieleden terecht kunnen voor vragen bij een klinisch genetisch centrum (voor adressen zie *Consultatie en verwijzing*). Wanneer het niet goed lukt vragen van ouders te beantwoorden, is het raadzaam hen door te verwijzen naar een arts verstandelijk gehandicapten (gespecialiseerd in kinderen), een kinderrevalidatiearts of naar één van de klinisch genetische centra.
- **Samenwerking huisarts en AVG** De Nederlandse vereniging van artsen voor verstandelijk gehandicapten

(NVAVG) heeft op diens website diverse standaarden gepubliceerd, waaronder zorg rondom het levenseinde bij verstandelijk beperkten en bijvoorbeeld cyclusregulering (<http://www.nvavg.nl/standaarden.html>).

Daarnaast is er een adviesdocument over fragiele X waarin ook een follow-up schema voor medische begeleiding is opgenomen. (<http://www.nvavg.nl/upload/-adviezen/2009-fragiele-x-syndroom.pdf>).

Verder is er een handreiking opgesteld tussen de LHV en de NVAVG, waarin ook financiering van behandelovereenkomsten (bijvoorbeeld bij verblijf van een patiënt in een semi-murale instelling), zorgaspecten en samenwerking besproken worden (<http://www.nvavg.nl/upload/-modellen/2010-handreiking-ha-en-avg.pdf>).

Medicatie

Voor de symptomatische behandeling van de gedragsmatige en psychiatrische aspecten kunnen diverse medicijnen worden uitgetest. Het blijft vaak zoeken naar het best werkzame medicijn. Daarnaast krijgen de kinderen vaak anti-epileptica en antibiotica (i.v.m. de OMA's).

- **Concentratie** Sommige kinderen hebben baat bij medicatie die de concentratie verbetert, zoals methylfenidaat dat ook bij ADHD en ADD wordt gebruikt.
- **Slaapproblemen** Veel kinderen met FXS hebben slaapproblemen, melatonine kan een gunstig effect hebben. Een orthopedagoog kan hierbij ook ondersteuning verlenen.
- **Angst** Sommige kinderen hebben baat bij anxiolytica of SSRIs. Deze medicatie wordt echter vaker voorgeschreven aan volwassenen.
- **Psychiatrische beelden** Bij meer psychiatrisch aandoende klachten kunnen antipsychotica worden voorgeschreven door de (kinder)psychiater. Hierbij dient altijd een zorgvuldige overweging plaats te vinden gezien de nadelige langetermijneffecten van dergelijke medicatie.
- **Medicatie-ontwikkeling** Er zijn momenteel meerdere medicatie-trials gaande (www.clinicaltrials.gov (zoeken op 'Fragile X')) die gericht zijn op een herstel van de gedragsproblematiek. Of deze medicijnen bij langdurig gebruik vanaf jonge leeftijd ook een verbetering van het IQ kunnen geven is onbekend.

De kinderarts zal gezien de gecompliceerde overerving en de aanzienlijke herhalingskans altijd verwijzen naar de klinisch geneticus voor erfelijkheidsvoorlichting.

Diagnostiek bij familieleden

- **Familieonderzoek** De diagnose FXS heeft een flinke impact op de gehele familie. Het is raadzaam om de lijnen van overerving uit te laten zoeken in verband met de risico's die ook de dragers hebben op het ontwikkelen van FXTAS en/of FXPOI. Daarnaast is er een aanzienlijk risico op het FXS bij het krijgen van een volgend kind. Vergeet hierbij de zussen van moeder niet, die ook een verhoogd risico kunnen hebben op een kind met FXS. Verwijzing naar een klinisch geneticus is dan ook het beste (voor adressen zie *Consultatie en verwijzing*).
- **FXTAS** Wanneer de diagnose FXTAS wordt gesteld is dit van belang voor de familie: eventuele dochters zijn namelijk obligaat drager van de premutatie en hebben zodoende een vergrote kans op kinderen met FXS. Ook broers en zussen van een patiënt en hun nakomelingen hebben een grote kans op het dragen van de premutatie. Dit is voor het ontwikkelen van FXTAS van belang, evenals voor het doorgeven van het gen door diens eventuele dochters.
- **FXPOI** Wanneer er al niet-zieke kinderen zijn, kunnen zij drager zijn. Daarnaast is het vruchtbaarheidsvraagstuk van groot belang. Wanneer er al sprake is van enig ovarieel disfunctioneren, dan is preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD) ook minder haalbaar door de slechte stimuleerbaarheid van de ovaria (zie *Preïmplantatie Genetische Diagnostiek*).
- **Zelfbeschikkingsrecht** Elke patiënt heeft zelfbeschikkingsrecht. Het is van belang de wenselijkheid c.q. de consequenties van een genetisch onderzoek en met name van DNA-onderzoek uitgebreid te bespreken en de patiënt de gelegenheid te geven zorgvuldig te overwegen of deze genetisch wil worden getest. Dit voorlichtende gesprek kan uiteraard ook door de klinisch geneticus worden gevoerd. Behalve het recht om te weten hebben patiënten en familieleden ook het recht om niet te weten.
- **Informerende familieleden** De Nederlandse privacywetgeving staat niet toe dat klinisch geneticus/consulenten rechtstreeks familieleden informeren over het bestaan van een erfelijke aandoening in hun familie. De patiënt kan wel met begeleiding van de klinisch geneticus en met behulp van een door de klinisch geneticus opgestelde familiebrief, diens familieleden informeren. De patiënt moet worden gewezen op het belang voor de familieleden en de morele verantwoordelijkheid hen te informeren.

Kinderwens / prenatale diagnostiek

- **Kinderwens** Als een premutatie bij de moeder is gevonden, dan kunnen de (aanstaande) ouders zich laten informeren over het risico op een (volgend) kind met het fragiele X syndroom. Wanneer de moeder zelf ook (licht) is aangedaan, dan is er 50% kans op FXS wanneer zij een zoon zouden krijgen en 28% kans op FXS wanneer het een meisje zou zijn. Wanneer de moeder een gezonde draagster is, dan heeft een jongen 38% kans op FXS en een meisje 16% kans. Dit zijn gemiddelde risico's, de werkelijke kans hangt af van het aantal CGG repeats: hoe groter dit aantal, hoe groter de kans dat dit tijdens de meiose leidt tot een volledige mutatie. Voor een voorlichtings- en adviesgesprek dient verwezen te worden naar één van de klinisch genetische centra.
- **FXPOI** Bij de dragers van de premutatie komen veel vaker tweelinggeboortes en prematuur ovariële insufficiëntie voor. Ongeveer 20-25% van de draagsters heeft FXPOI, wat kan leiden tot onvruchtbaarheid, verminderde functie van het ovarium, vroege menopauze of een onregelmatige cyclus. Dit heeft uiteraard consequenties voor één van hieronder genoemde reproductieve opties. Zo kan PGD mislukken omdat de ovaria niet goed te stimuleren zijn. Denk bij vrouwen die nog geen kindwens hebben aan de mogelijkheid om eicellen in te vriezen.
- **Reproductieve opties** Ouders zullen zelf een voor hen passende keuze moeten maken. Bij de keuze speelt de functie van de ovaria mee. De keuzemogelijkheden zijn:
 - natuurlijke zwangerschap met risico op aangedaan kind;
 - prenatale diagnostiek (vruchtwaterpunctie of vlokkentest) met eventuele zwangerschapsafbreking bij een aangedaan kind;
 - preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD);
 - eiceldonatie;
 - adoptie;
 - kinderloos blijven.
- **Prenatale diagnostiek** Wanneer ouders tijdens de zwangerschap willen weten of hun kind de aandoening zal hebben, dan kunnen zij dit laten onderzoeken met een vruchtwaterpunctie of een vlokkentest. Als de uitslag hiervan afwijkt, staan ouders voor de keuze om de zwangerschap te laten afbreken. Dit moet zorgvuldig worden overwogen en gebeurt al voor het onderzoek (in verband met het risico op een miskraam door vlokkentest/vruchtwaterpunctie). Ouders worden hierbij uitgebreid voorgelicht door de gynaecoloog en klinisch geneticus van een centrum voor prenatale diagnostiek (in de UMC's).
 - Vlokkentest wordt gedaan bij 11-12 weken zwangerschap. De uitslag duurt 2-3 weken.
 - Vruchtwaterpunctie wordt gedaan rond de 15^e-16^e week. De uitslag duurt minstens 3 weken. Afbreking van de zwangerschap na deze periode is vaak nog moeilijker.
- **PGD** staat voor preïmplantatie genetische diagnostiek. Dit is een IVF-procedure waarbij voor de terugplaatsing van het embryo een cel wordt afgenomen en onderzocht op de mutatie. Een niet-aangedaan embryo wordt teruggeplaatst.

Zwangerschap

Voor draagsters van de premutatie is, wanneer zij zwanger zijn geraakt, een normale zwangerschap geen enkel probleem. Vrouwen met het fragiele X syndroom zijn normaal vruchtbaar en kunnen ook gewoon zwanger worden. Ook mannen met FXS zijn gewoon vruchtbaar. Wanneer vrouwen met FXS een kindwens hebben of al zwanger zijn, komen vragen als wilsbekwaamheid en ouderschapscompetenties naar voren. De huisarts dient in dat geval te verwijzen naar de arts verstandelijk gehandicapten die de richtlijn van de beroepsgroep kan gebruiken (<http://www.nvavg.nl/upload/-standaarden/standaard-2005-10-kinderwens-en-anticonceptie.pdf>).

AANDACHTSPUNTEN VOOR DE HUISARTS

- **Genetica** Een pro-actieve houding van de huisarts bij genetische aspecten is van groot belang, denk aan een eventuele grootvader die mogelijk FXTAS heeft of aan een (zus van) moeder die (nog) een kindje wil en FXPOI blijkt te hebben. Verwijs patiënt en/of familieleden laagdrempelig door naar een klinisch genetisch centrum. Controleer bij draagsters met cyclusklachten het FSH en verwijs eventueel door naar de gynaecoloog.
- **Zindelijkheid** De meeste kinderen met FXS worden wel zindelijk, maar dit duurt vaak langer en er is vaak meer geduld of zelfs begeleiding voor nodig.
- **Kleine Stapjes** is een programma voor kinderen met een verstandelijke beperking. Het doel is om de kinderen in kleine stapjes dezelfde vaardigheden te leren die kinderen met een normale ontwikkelingspotentie leren, zodat zij een zo normaal mogelijk leven kunnen leiden. Het liefst wordt dit programma opgestart door een kinderpsycholoog/orthopedagoog met kennis van deze kinderen.
- **Hypotonie** Veel kinderen zijn hypotoon. Verwijs hen naar een kinderfysiotherapeut voor adviezen en training. Eventueel kan speciaal schoeisel worden aangemeten, ook in verband met platvoeten.
- **Overgewicht** is een reëel risico bij deze patiëntengroep. Houdt het gewicht in de gaten en schakel laagdrempelig een diëtist in (eventueel via de AVG).
- **Tandheelkundige zorg** Kinderen met FXS hebben een sterke afkeer tegen alles wat met aanraken in het mondgebied te maken heeft, dus ook voor tandenpoetsen. Voor het vullen van gaatjes en andere behandelingen waarvoor een verdoving nodig is, moeten deze kinderen vaak onder narcose. Wanneer ze wat ouder worden kan door de versterkte groei van de kaak 'dental crowding' en malocclusie ontstaan. Een tandarts met nauwe banden met het ziekenhuis en aandacht voor angstige kinderen is aan te bevelen.
- **Prelogopedie** is het vakgebied dat te maken heeft met de tactiele afweer van het mondgebied en bij voedingsproblemen van de jonge kinderen. Verwijs kinderen met FXS laagdrempelig door naar een prelogopedist.
- **Verhoogde prikkelbaarheid** Kinderen hebben last van 'ruis'. Alle informatie die binnenkomt wordt verwerkt, er is geen filter. Dit leidt tot vermoeidheid en overprikkeling. Een ergotherapeut of fysiotherapeut met kennis van sensomotore integratie kan hierbij helpen.
- **Autisme** Sommige ouders ervaren de autistische kenmerken (en andere gedragsproblemen) als het meest problematisch. De NVA (Nederlandse Vereniging Autisme) kan hen hierbij ondersteunen (zie *Consultatie en verwijzing*).
- **PGB** ondersteuning (via belangenvereniging PGB houders, particuliere zorgconsulenten, MEE (zie *Consultatie en verwijzing*)) moet onder de aandacht van ouders worden gebracht.
- **Mantelzorgondersteuning** is voor veel ouders van groot belang. Denk hierbij aan de geëigende routes als PGB of zorg in natura via bijvoorbeeld de (kinder-)thuiszorgorganisaties. Daarnaast kan een website als www.wehelpen.nl ook uitkomst bieden (zie *Consultatie en verwijzing*).
- **Opvang** Voor kinderen met een verstandelijke beperking zijn er medische kinderdagverblijven, speciale scholen, logeerhuizen en vervangende woonruimte. Voor al deze vormen van opvang geldt dat dit voor ouders een ingrijpende beslissing is. MEE kan helpen bij alle procedures rondom de aanvraag. Voor volwassenen geeft het CIJ de indicatie; voor kinderen Bureau Jeugdzorg.
- **Lotgenotencontact** Bij de Fragiele X Vereniging Nederland kunnen ouders lotgenotencontact vinden, maar ook informatie over benodigde zorg (zie *Consultatie en verwijzing*).
- **Verzekeringen** Voor vragen ten aanzien van werk en verzekeringen kan het kenniscentrum Welder worden ingeschakeld (Zie *Consultatie en verwijzing*).
- **Schoolkeuzes** Kinderen met FXS leren 'anders'. Naast hun verstandelijke beperking is er sprake van een beperkte concentratiespanne en zijn zij snel afgeleid. Zij hebben veel zekerheid en structuur nodig. Daarnaast is het van belang dat de leerstof visueel georiënteerd is en dat de leerkracht niet te directief is.
- **Benadering** Zoals genoemd is een te directieve benaderwijze voor iemand met FXS vaak beangstigend. Zo kan men beter naast of achter een kind gaan staan in plaats van er tegenover.
- **Puberteit** In de puberteit verandert er ook in het lichaam van een kind met FXS heel veel. Dit gaat vaak vergezeld met veranderingen in het brein. Dit proces verloopt echter zo verschillend ten opzichte van leeftijdsgenoten die hiermee een nog grotere voorsprong krijgen. Vaak is begeleiding opnieuw op zijn plaats. Denk hierbij aan psychosociale begeleiding van ouders en het kind zelf, maar daarnaast ook aan praktische aspecten als begeleid wonen en een eventuele opleiding. Er kan hiervoor verwezen worden naar een AVG of naar MEE (zie *Consultatie en verwijzing*).

CONSULTATIE EN VERWIJZING

• Diagnostiek

- De diagnose wordt meestal gesteld door een kinderarts. Het Erasmus MC is een gespecialiseerd centrum voor fragile X. Zie voor contactgegevens de sociale kaart op de website van de Fragiele X vereniging.
- Advies en diagnostiek door een klinisch geneticus kan vanuit één van de acht klinisch genetische centra plaatsvinden. Zie voor contactgegevens de website van de Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN).

• Behandeling en begeleiding

- De begeleiding van volwassenen en kinderen is vaak individueel bepaald.

• Erfelijkheid

- Voorlichting/advisering van familieleden vindt plaats in één van de klinisch genetische centra in de UMC's.

• Patiëntenvereniging

- De Fragiele X Vereniging Nederland verspreidt kennis door gerichte informatie aan patiënten en hulpverleners en brengt patiënten met elkaar in contact.

• MEE

- MEE geeft voorlichting, advies en praktische ondersteuning aan mensen met een verstandelijke, lichamelijke handicap en/of een chronische ziekte. De ondersteuning is voor ouders met kinderen, maar ook voor volwassenen.

• Welder

- Welder geeft als landelijk onafhankelijk kenniscentrum informatie over werk, uitkeringen en verzekeringen in relatie tot gezondheid en handicap.

Relevante websites

- De Fragiele X Vereniging Nederland
www.fragielex.nl
- Vereniging Klinische Genetica Nederland
www.vkgn.org
- Stichting MEE
www.mee.nl
- Stichting Visio
www.visio.org
- IederIn
www.iederin.nl
- Informatie over PGD
www.pgdnederland.nl
- Nederlandse Vereniging Artsen Verstandelijk Gehandicapten
www.nvavg.nl
- Nederlandse Vereniging van Autisme (NVA)
www.autisme.nl
- Objectieve informatie over erfelijkheid en erfelijke ziekten
www.erfelijkheid.nl
www.erfelijkheidinbeeld.nl
www.huisartsengenetica.nl
- Online marktplaats voor het vinden en verbinden, organiseren en delen van hulp
www.wehelpen.nl
- Websites over hulp en hulpmiddelen
www.thuisarts.nl/zorg-en-ondersteuning
www.regeltante.nl

Literatuurlijst

1. Medische begeleiding van kinderen en volwassenen met fragiele X syndroom van het Platform VG (verantwoording NVAAG).
2. Garber KB et al. Fragile X syndrome. *European Journal of Human Genetics* (2008) 16, 666–672.
3. Jacquemont S, et al. Fragile X Premutation Tremor/Ataxia Syndrome: Molecular, Clinical, and Neuroimaging Correlates. *Am J Hum Genet* 2003; 72:869–878.
4. Het fragiele-X-syndroom: basaal defect, diagnostiek en erfelijkheidsadvies. L.B.A. de Vries, J.M. H. Verkerk, M.F. Niermeijer, B.A. Oostra en D.J.J. Halley. *Ned Tijdsch Geneesk* 1992; 136 nr 26.
5. Aging in fragile X syndrome. A Utari, E. Adams, E. Berry-Kravis et al. *J. Neurodevelop Disord* 2010; 2:70-76.
6. Roks G, Siermans EA, de Vries LBA en Nijssen PCG. Progressieve ataxie en cognitieve achteruitgang door een premutatie in het fragiele-X-mentale-retardatiegen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 149:2418-22.
7. Saul RA, Tarleton JC. *FMR1*-Related Disorders. Includes: Fragile X Syndrome, Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome (FXTAS), *FMR1*-Related Primary Ovarian Insufficiency (POI). *Gene Review* [Internet]. Initial Posting: June 16, 1998; Last Revision: April 26, 2012.
8. Schneider A, Ligsay A, Hagerman RJ. Fragile X syndrome: An aging perspective. *Developmental disabilities research reviews*. 2013 Aug;18(1):68-74.
9. Schrandt-Stumpel CTRM, Curfs LMG, Ree van JW. *Klinische genetica* (uit de reeks Praktische huisartsgeneeskunde). Bohn Stafleu van Loghum, eerste druk 2005.
10. Willemsen R, Levenga J, Oostra BA. CGG repeat in the *FMR1* gene: size matters. *Clin Genet* 2011; 80: 214-225.

Websites

www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=908
www.fragilex.org/fragile-x-associated-disorders/fragile-x-syndrome/
www.hersenstichting.nl/alles-over-hersenen/hersenaandoeningen/fragiele-x-syndroom
www.fragielex.nl/fragiele-x-syndroom
www.erfelijkheid.nl/node/170
www.omim.org/entry/300624
www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1384/

Verantwoording

Deze brochure is tot stand gekomen door een samenwerkingsverband tussen de Fragiele X Vereniging Nederland, de Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP) en het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG). Deze brochure maakt deel uit van een reeks informatiebrochures voor de huisarts over zeldzame aandoeningen. Deze zijn te downloaden via www.nhg.org en www.vsop.nl. Mocht u een brochure willen bestellen, dan kunt u hierover contact opnemen met de betreffende patiëntenvereniging.

Fragiele X Vereniging Nederland

De Fragiele X Vereniging Nederland is in 2008 van start gegaan met als doel iedereen die met het fragiele X syndroom of verwante aandoeningen (FXTAS en FXPOI) te maken heeft alle benodigde voorlichting en steun te geven. Daarbij gaat het om getroffen zelf, hun ouders, familieleden en verzorgers. De vereniging richt zich op drie kerntaken:

- het bevorderen van onderlinge contacten tussen de leden;
- meer en betere informatie over het fragiele X syndroom en verwante aandoeningen;
- bevorderen van verder wetenschappelijk onderzoek en kennisdeling.

De vereniging geeft nieuwsbrieven en diverse brochures uit, verzorgt een website, onderhoudt nationaal en internationaal contacten over fragiele X en houdt informatiedagen voor haar leden.

Fragiele X Vereniging Nederland

Postbus 260
4900 AG OOSTERHOUT
Telefoon: 06-14 33 20 33
E-mail: info@fragielex.nl
www.fragielex.nl

Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP)

Binnen de VSOP werken ongeveer 70 patiëntenorganisaties - voor aandoeningen met een zeldzaam, erfelijk of aangeboren karakter - samen aan betere zorg en preventie voor deze aandoeningen door o.a. stimulering van genetisch en biomedisch onderzoek en bezinning op erfelijkheidsvraagstukken.

VSOP

Koninginnelaan 23
3762 DA SOEST
Telefoon: 035 603 40 40
Fax: 035 602 74 40
E-mail: vsop@vsop.nl
www.vsop.nl

Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)

Het Nederlands Huisartsen Genootschap is de wetenschappelijke vereniging van huisartsen. Het NHG heeft als doel het bevorderen van een wetenschappelijk verantwoorde beroepsuitoefening door de huisarts. Door vertaling van wetenschap naar huisartsenpraktijk draagt het NHG bij aan professionalisering van de beroepsgroep. Kernactiviteiten van het NHG zijn het ontwikkelen van NHG-Standaarden en andere richtlijnen, scholing en het ontwikkelen van producten om de huisarts te ondersteunen in zijn praktijk, zoals patiëntenvoorlichting.

Nederlands Huisartsen Genootschap

Postbus 3231
3502 GE UTRECHT
Telefoon: 030 282 35 00
Fax: 030 282 35 01
E-mail: info@nhg.org
www.nhg.org

Redactie

Mevrouw C.W. van Breukelen BSc, coördinator Zeldzame Aandoeningen VSOP
Drs. B. Douwes, voorzitter Fragiele X Vereniging Nederland
Mevrouw drs. M.G. Nijhuis, arts/auteur VSOP
Mevrouw drs. L. te Hennepe, wetenschappelijk medewerker Preventie & Patiëntenvoorlichting NHG
Mevrouw dr. H. Woutersen-Koch, arts/wetenschappelijk medewerker Afdelingen Richtlijnontwikkeling & Wetenschap en Implementatie

Deze uitgave is tot stand gekomen met bijdragen en adviezen van

Dr. W. Opstelten, huisarts en senior wetenschappelijk medewerker van het Nederlands Huisartsen Genootschap
Mevrouw Dr. M.A. Spath, gynaecoloog in opleiding, afdeling verloskunde en gynaecologie, RadboudUMC, Nijmegen
Prof. dr. R. Willemsen, hoogleraar Functionele Neurogenetica, Erasmus MC, Afdeling Klinische Genetica, Rotterdam
Mevrouw drs. S. Zeidler, klinisch geneticus, Erasmus MC, Rotterdam

Deze brochure is tot stand gekomen mede dankzij de financiële bijdrage van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport / Fonds PGO, de stichting Dioraphte en de Cornelia-stichting.

Soest, 2014

