

ALGEMEEN

Het Fragiele X Syndroom (FXS) is een zeldzame genetische aandoening veroorzaakt door een afwijking op het X-chromosoom en is de meest voorkomende oorzaak van een erfelijke, verstandelijke handicap. FXS wordt ook wel het Martin-Bell syndroom genoemd. ^{1,2,3}

VOORKOMEN

Het Fragiele X syndroom is de meest voorkomende erfelijke oorzaak van verstandelijke beperking en van autisme. De meest recente prevalentiecijfers uit 2014 zijn lager dan tot dusver werd aangenomen, namelijk ongeveer 1 op de 7.000 mannen en 1 op de 11.000 vrouwen met de volledige mutatie. Een premutatie van het FMR1-gen komt vaker voor, namelijk in 1 op de 850 mannen en 1 op de 300 vrouwen. Fragiele X syndroom is verantwoordelijk voor 20-30% van de X-gebonden vormen van een verstandelijke beperking. ^{4,5}

1 MEDISCH

1.1 KARAKTERISTIEKEN

GENOTYPE

FXS wordt veroorzaakt door een mutatie in het FMR-1 gen op het X-chromosoom, waarbij veel meer herhalingen voorkomen van het aantal tripletten op het gen dan in een normale situatie.

In een normale situatie worden de tripletten per gen 6-50 maal herhaald. In de situatie van FXS stijgt het aantal herhalingen tot (ver) boven de 200.

Mensen met een verhoogd aantal herhalingen op het FMR-1 gen zijn drager van een premutatie. Wanneer vrouwen de premutatie doorgeven, kan het aantal herhalingen weer toenemen waardoor de premutatie kan overgaan op een volledige mutatie. ^{1,2,3}

Sinds enkele jaren is bekend dat een ander soort fout op het erfelijk materiaal van het X-chromosoom ook een beeld kan geven wat lijkt op FXS. Dit wordt FRAXE genoemd. Door een fout in het FRAXE gebied ontstaat er een tekort aan het FMR-2 eiwit. Dit eiwit speelt een rol bij de ontwikkeling van de hersenen. Bij één op de 100 kinderen met FXS blijkt dit veroorzaakt te zijn door een fout in het FRAXE gebied. Bij de 99 andere kinderen gaat het om een fout in het FRAXA gebied. De problemen bij kinderen met FXS verlopen door een fout in het FRAXE gebied milder, zij hebben voornamelijk problemen met het leren en gebruiken van taal. De uiterlijke kenmerken vallen bij deze groep minder op. ^{1,3}

Fragiele X geassocieerde tremor/ataxie syndroom (FTAS) is de meest bekende premutatie en komt voor bij ongeveer 45% van de mannen en 8-16% van de vrouwen met premutatie, veelal na het 50e jaar.

Fragiele X geassocieerde prematuur ovariële insufficiëntie (FXPOI, FXPOF) komt voor bij 20% van de vrouwen en wordt ook wel vervroegde overgang genoemd. ⁶

FENOTYPE

Bij de geboorte is het gewicht normaal tot licht verhoogd en is er soms sprake van een grote schedelomtrek. Jongens zijn bij de geboorte zwaarder dan gemiddeld. ⁷ In de kindertijd zijn er verder geen uiterlijke verschillen. In de pubertijd worden de gelaatskenmerken meer opvallend. Bij meisjes zijn de uiterlijke kenmerken minder goed zichtbaar. ^{1,2}

Uiterlijke kenmerken ^{1,2,3,6}

- ▶ Langgerekt gezicht
- ▶ Hoog voorhoofd
- ▶ Forse kin
- ▶ Grote afstaande oren
- ▶ Gezicht kan asymmetrisch zijn
- ▶ Overstreekbare gewrichten (70%)
- ▶ Zachte fluweelachtige huid
- ▶ Kinderen zijn vaak langer dan hun leeftijdsgenoten
- ▶ Trechterborst
- ▶ Platvoeten
- ▶ Jongens hebben in de puberteit vaak grote testikels (80-90%)
- ▶ Scoliose

Motorische kenmerken ^{1,2,3,6}

- ▶ Vertraagde motorische ontwikkeling
- ▶ Hypotonie
- ▶ Hyperlaxiteit (hypermobiliteit gewrichten): in de kindertijd 70%, bij volwassenen 30%

Zintuiglijke kenmerken ^{1,2,3,6}

- ▶ Verziendheid, bijziendheid en scheelzien
- ▶ Oogafwijkingen: strabismus (40%), myopie, ptosis, nystagmus ²
- ▶ Recidiverende middenoorontstekingen op jonge leeftijd, met mogelijk blijvend gehoorverlies
- ▶ In het eerste levensjaar een verhoogde prikkelbaarheid door problemen met sensorische integratie (tast en evenwicht) en tactiele afweer (reactie op lichte, onverwachte aanraking)
- ▶ Vertraagde spraak- en taalontwikkeling
- ▶ Slaap-apneu syndroom (weinig frequent)

Gastro-intestinale kenmerken ^{1,2,3,6}

- ▶ Recidiverend braken door reflux
- ▶ Gestoorde mondmotoriek ⁷

Kenmerkend gedrag

- ▶ Vanaf het eerste jaar verhoogde prikkelbaarheid door problemen met de sensorische integratie en tactiele afweer. ²
- ▶ Vanaf het tweede levensjaar hyperactiviteit, aandachtsproblemen en impulsiviteit. Hierbij kunnen fladderen met de handen, bijten in handen, verlegenheid en het vermijden van oogcontact voorkomen. ²
- ▶ Bij kinderen komen vaak kenmerken van ADHD en/of uit een autismespectrumstoornis voor. Vanaf de pubertijd neemt de hyperactiviteit af. ^{1,2}
- ▶ Op volwassen leeftijd kunnen vooral bij mannen agressieve uitbarstingen voorkomen door angst en onzekerheid. ^{1,2}
- ▶ Bij volwassenen kunnen sociale fobieën, een obsessief-compulsieve stoornis (dwangneurose), psychosen, persevereren, stemmingsstoornissen en/of een schizotype persoonlijkheid (laatste twee voornamelijk bij vrouwen) voorkomen. ^{1,2}

COMMUNICATIE

De spraak komt later op gang en is vaak moeilijk verstaanbaar. De spraak 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. ²

NIVEAU VAN FUNCTIONEREN

Het IQ is variërend. Bij mannen komt een IQ tussen de 20 en 60 het meest voor. Het IQ bij vrouwen ligt vooral tussen de 50 en 85. Mogelijk neemt het IQ af met de jaren. De literatuur geeft hierover geen uitsluitel. ²

CO-MORBIDITEIT ^{1,2,3,6,7}

- ▶ Mitraalklepprolaps, een meestal onschuldige afwijking van een hartklep. Er kunnen hierbij hartkloppingen ontstaan of benauwdheid bij lichamelijke inspanning ^{1,2}
- ▶ Epilepsie op jonge leeftijd (ca. 20% bij leeftijd van 0-12 jaar), afname aanvallen na 40ste ²
- ▶ Luchtweginfecties
- ▶ Otitis media (oorontstekingen) zijn veelvoorkomend (85% van de kinderen) ⁷
- ▶ FXTAS (Fragiele X Tremor en Ataxia Syndroom). Bij dragers van de mutatie voor FXS komt FXTAS vaker voor. Hierbij is er sprake van tremor in armen en benen, problemen met het onthouden van informatie, en angst- en paniekaanvallen
- ▶ FXPOI (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. De vrouwen met FXPOI worden meestal tussen de 30 en 40 jaar postmenopauzaal, met gevolgen voor een kinderwens en risico's op osteoporose. ²
- ▶ Vesico-ureterale reflux (het terugvloeien van urine uit de blaas naar de nieren met op lange termijn risico op nierbeschadiging)
- ▶ Dental crowding (zeer onregelmatig gebit) en malocclusie (afwijkende beet) bij versterkte groei van de onderkaak
- ▶ Hypertensie op latere leeftijd
- ▶ Slaapproblemen (moeite met in slaap vallen en 's nachts vaak wakker). ⁷
- ▶ Slaapapneu (OSA) ⁷
- ▶ Scoliose (een zijwaartse verkromming van de wervelkolom)

OVERIGE

- ▶ Bij MRI-scan: afwijkingen in de hersenen. Vergrote hippocampus, nucleus caudatus, thalamus en laterale ventrikels vergroot, cerebellaire vermis is kleiner en de grootte van de temporale gyrus neemt af met de leeftijd. ^{1,2}
- ▶ Bijzonderheden bij echocardiografie: niet progressieve geringe dilatatie van de aortawortel. ^{1,2}

1.2 ANTROPOMETRIE

LENGTE

Kinderen zijn iets langer dan gemiddeld. ²

GEWICHT

Bij geboorte is het gewicht normaal tot iets verhoogd. ² Jongens hebben een hoger geboortegewicht dan gemiddeld. ⁷ Op latere leeftijd kan ernstig overgewicht voorkomen als gevolg van Prader-Willi gelijkende kenmerken (zie Prader Willi syndroom). ⁸

GROEICURVE

Er zijn geen specifieke groeicurven voor FXS ontwikkeld.

BMI

Geen bijzonderheden.

1.3 ONTWIKKELINGSFASEN

BABY

- ▶ Hypotonie (verlaagde spierspanning)
- ▶ Verhoogde prikkelbaarheid
- ▶ Later zindelijk dan gemiddeld
- ▶ Motorische ontwikkeling komt laat op gang: het los kunnen zitten, pas vanaf ca. 10 maanden en het los lopen na ca. 21 maanden. De meeste kinderen met FXS zijn in staat om voor hun tweede levensjaar zelfstandig te lopen. Vaak blijven ze onhandig in hun bewegingen. Ook de ontwikkeling van de fijne motoriek verloopt trager.

KIND

- ▶ Vertraagde spraak- en taalontwikkeling. De meeste jongens gaan rond hun tweede of derde levensjaar praten. Sommige kinderen leren pas tijdens hun puberteit te praten.
- ▶ Regelmatig wordt woordenkennis overschat, doordat ze snel praten en veel herhalen (wat anderen zeggen)
- ▶ Hyperactiviteit en andere kenmerken van ADHD en/of uit autismespectrumstoornis
- ▶ Vaak erg verlegen
- ▶ Opvallende zorgzaamheid naar anderen toe
- ▶ Bij meisjes kan er sprake zijn van pubertas praecox (vervroegd intreden van puberteit)
- ▶ Slaapproblemen (21-47%) ⁷
- ▶ Later zindelijk: meisjes zijn soms pas zindelijk rond 11-15 jaar en jongens 15-20 jaar. ⁷

ADOLESCENT

- ▶ Bij mannen begint de puberteit op normale leeftijd
- ▶ Hyperactiviteit neemt af
- ▶ De groei lijkt versneld op te treden, waardoor de typische gelaatskenmerken opvallender worden
- ▶ Soms neemt het lichaamsgewicht sterk toe en ontstaan er kenmerken die lijken op die van het Prader Willi syndroom (Prader Willi lookalike of Prader Willi like phenotype)
- ▶ 80 tot 90% van de jongens ontwikkelt in de puberteit grote testikels

VOLWASSENE/OUDERE

- ▶ Gedrags- en psychiatrische problemen kunnen voorkomen.
- ▶ Afname cognitieve functies na 40ste levensjaar ²

De levensverwachting is niet beperkt. Er is weinig studie gedaan naar veroudering maar er is gerapporteerd dat het IQ afneemt in de loop der jaren ²

1.4 MEDICATIE (MEEST TOEGEPAST)

- ▶ Antidepressiva
- ▶ Anti-epileptica
- ▶ Antipsychotica

- ▶ Antihypertensiva
- ▶ β -Receptorblokkerende sympatholytica
- ▶ Protonpompremmers
- ▶ Middelen bij ADHD en narcolepsie, zoals Ritalin
- ▶ Tranquillizers

Medicijnen kunnen onderling interacties vertonen. Systemisch werkende medicatie (medicatie die uiteindelijk in de bloedbaan wordt opgenomen) kan een interactie geven met voeding. Hoe meer kennis over de wisselwerking tussen voeding en medicatie, hoe beter de voedingszorg en het effect van de medicatie zal zijn.

2 VOEDING

De gezondheid, de levensverwachting en de kwaliteit van leven kunnen sterk verbeteren door tijdige (voedings-) interventie en dieetbehandeling. Een dieet (een voeding die om medische redenen aan specifieke eisen moet voldoen ten behoeve van een individu) kan veel impact hebben op het dagelijkse leef- en eetpatroon.

Een Diëtist Verstandelijk Gehandicapten (Diëtist VG) gaat uit van een individuele benadering en levert daarmee maatwerk. Vanwege complexe problematiek is multidisciplinaire behandeling essentieel: arts (arts verstandelijk gehandicapten (AVG), huisarts, specialist, tandarts), diëtist VG, ergotherapeut, logopedist, fysiotherapeut, mondhygiënist, (ortho)pedagoog en ouders/verzorgers. ^{9,10,11,12,13}

VOEDINGSPROBLEMATIEK	(DIEET)BEHANDELING	EB/PB *
*) EB = Evidence Based, PB = Practice Based (voor uitgebreidere uitleg zie Informatorium Voeding & Diëtetiek, Evidence-Based Diëtetiek, dr. N.M. de Roos (juli 2008) of Former-Boon, M. ; Duinen van J.J. Evidence-Based Diëtetiek, Bohn Stafleu & Van Loghum, Houten, ISBN 9789031351282.		
Moeilijk drinken uit de fles (door afwijkend strotklepje, gehemeltespleet en/of onvoldoende ontwikkeling van de spieren in het mondgebied).	Aanpassen drinkhouding (goed rechtop). Stimulatie van de mond tijdens de voeding. Habermanfles (met afgekolfd borstvoeding of flesvoeding).	PB
Nasale regurgitatie (voeding loopt terug uit neus) of reflux.	Voeding verdikken, aanpassen drinkhouding, eventueel medicatie op advies arts. <i>Zie Dieetbehandelingsrichtlijn Gastro-oesofageale reflux.</i>	EB
Voeden duurt lang.	Evt. inschakeling schisisteam.	PB
Sondevoeding als baby: problemen bij afbouw sondevoeding, overgang naar orale voeding.	Multidisciplinaire aanpak: orthopedagoog, diëtist, logopedist. Indien nodig eettherapie.	PB
Verhoogde energiebehoefte t.g.v. beweeglijkheid.	Energieverrijking d.m.v. voedingsmiddelen met een hoge voedingsstoffendichtheid en/of aanvullende drinkvoeding. <i>Zie Dieetbehandelingsrichtlijn ondervoeding.</i>	PB EB
Kauw- en slikproblemen als gevolg van dental crowding en/of malocclusie.	Aangepaste consistentie; gemalen.	PB
Gestoorde mondmotoriek	Aangepaste consistentie, multidisciplinaire aanpak: orthopedagoog, diëtist, logopedist.	PB
Prader-Willi Fenotype: vanaf kindertijd fors toename van eetlust, leidend tot obesitas .	Inschakelen diëtist <i>Zie dieetbehandelingsrichtlijn overgewicht/obesitas.</i>	PB

3 BRONNEN

GERAADPLEEGDE LITERATUUR EN WEBSITES

LITERATUUR

1. Brochure, *Medische begeleiding van kinderen en volwassenen met Fragiele X Syndroom; informatie en advies voor (huis-) arts en tandarts*. Uitgave van NVAVG en Platform VG, 2009.
2. Brochure, *Informatie voor de huisarts over Fragiele X Syndroom*. Uitgave van Fragiele X vereniging Nederland, VSOP, NHG, 2014.
3. Cassidy, S.B., Allanson, J.E., *Management of Genetic Syndromes*; Wiley en Sons, New York, 3de druk 2010; p. 397 t/m 411, ISBN-13 9780471308706.
4. Hunter et al, 'Epidemiology of Fragile X Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis', *Am J Med Genet Part A* (2014) 164A: 1648-1658.
5. Braam et al, *Handboek Medische zorg voor patiënten met een verstandelijke beperking*, ISBN:9789085621249, 2014.
6. *Leidraad voor diagnostiek en behandeling van kinderen met het Fragiele X Syndroom*. Namens: Expertisecentrum erfelijke neuro-cognitieve ontwikkelingsstoornissen Rotterdam Erasmus MC (ENCORE), Juni 2017.
7. 'Fragile X syndrome: A review of clinical management', augustus 2016, *Pubmed*.
8. 'Fragiele X Syndroom 2017', samenvatting referaat 08-05-2017, klinische genetica Erasmus MC.
9. *Dieetbehandelingsrichtlijnen*, uitgever: Elsevier Gezondheidszorg/2010 Uitgevers BV, Maarsen 2008, ISBN-9789035218994, Band 1 + 2.
10. Engel-Hoek van den, L., *Eet- en drinkproblemen bij jonge kinderen*, Van Gorcum, 5de druk, ISBN 9789023255505.
11. Moor de, J., e.a., *De behandeling van eetproblemen bij jonge kinderen met een lichamelijke of meervoudige handicap*, uitgave van de BOSK, ISBN 90 807537 2 6.
12. Rooymans, P.G., 'Voedingszorg bij mensen met een verstandelijke beperking' in: *Informatorium voor voeding en diëtetiek*, uitgever: Bohn Stafleu van Loghum ISBN-90-6500-2018.
13. Seys, D., Rensen, Obbink, *Behandelingsstrategieën bij jonge kinderen met voedings- & eetproblemen*, Bohn, Stafleu Van Loghum, ISBN 90-313-3275-5.

RELEVANTE WEBSITES

- ▶ www.bosk.nl
- ▶ www.erfelijkheid.nl/zena/willi_arts.php
- ▶ www.farmacotherapieutischkompas.nl
- ▶ www.fragielex.nl
- ▶ www.groeistichting.nl
- ▶ www.hersenstichting.nl/alles-over-hersenen/hersenaandoening/fragiele-x-syndroom
- ▶ www.home.planet.nl/~braam/home.html
- ▶ www.nvavg.nl
- ▶ www.platformvg.nl
- ▶ www.kinderneurologie.eu

REALISATIE

De beschrijving van de voedingsproblematiek van het Fragiele X Syndroom is gerealiseerd door Anniek de Cuyper, Monique Dofferhoff en Romy van Hoevelaken, herzien door Bianca Jacobs (november 2013) en Susanne Kamps (mei 2019) leden van de Vereniging Diëtetiek Verstandelijk Gehandicaptenzorg (DVG).

REDACTIE

Ivanka Beerepoot, Trea Harperink, Lotte van Hees, Corine Helfrich en Mieke Klaassen, Werkgroep Handboek Syndromen en Voeding DVG.