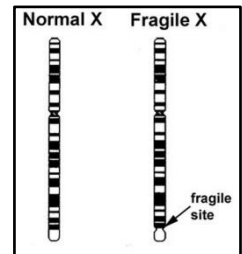


# Fragiele X syndroom

*Beknopte samenvatting n.a.v. referaat op 8-5-2017  
AVG-opleiding en opleiding Klinische Genetica Erasmus MC*

## Introductie

In 1943 beschreven de artsen Martin en Bell voor het eerst een familie met een geslachtsgebonden verstandelijke beperking waarbij zowel mannen en vrouwen waren aangedaan<sup>1</sup>. Ruim 20 jaar later vond de geneticus Lubs een afwijkend stuk op het X-chromosoom dat in meerdere generaties teruggevonden werd. Dit stuk lijkt af te breken, maar is overigens niet kwetsbaar<sup>2</sup>. In 1977 werd bevestigd dat deze 'fragile site' geassocieerd was met een verstandelijke beperking en de klinische entiteit Fragiele X syndroom werd gedefinieerd. In 1991 werd het Fragile X Mental Retardation 1-gen (FMR1) geïsoleerd op Xq27.3<sup>3</sup> waarna het een jaar later mogelijk werd om gerichte genetische diagnostiek te verrichten.



## Etiologie

De volledige mutatie van het FMR1-gen, dat voor het Fragiele X syndroom (FXS) zorgt, ontstaat door een expansie van het aantal CGG-repeats tot boven de 200 keer. Dit zijn drie nucleotiden (cytosine-guanine-guanine) die normaal gesproken zo'n 5-44 keer worden herhaald (repeat). Bij een vermeerdering van dit aantal repeats tot (ver) boven de 200 resulteert dit in een hypermethylering van FMR1 waardoor de productie van het FMR1-eiwit (FMRP) uitblijft. Bij een premutatie is er sprake van een repeetaantal tussen de 55 en 200. Draggers van de premutatie kunnen andere klinische kenmerken vertonen dan mensen met de volledige mutatie<sup>4</sup>.

## Prevalentie

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<sup>5</sup>. Fragiele X syndroom is verantwoordelijk voor 20-30% van de X-gebonden vormen van een verstandelijke beperking<sup>6</sup>.

## Diagnostiek

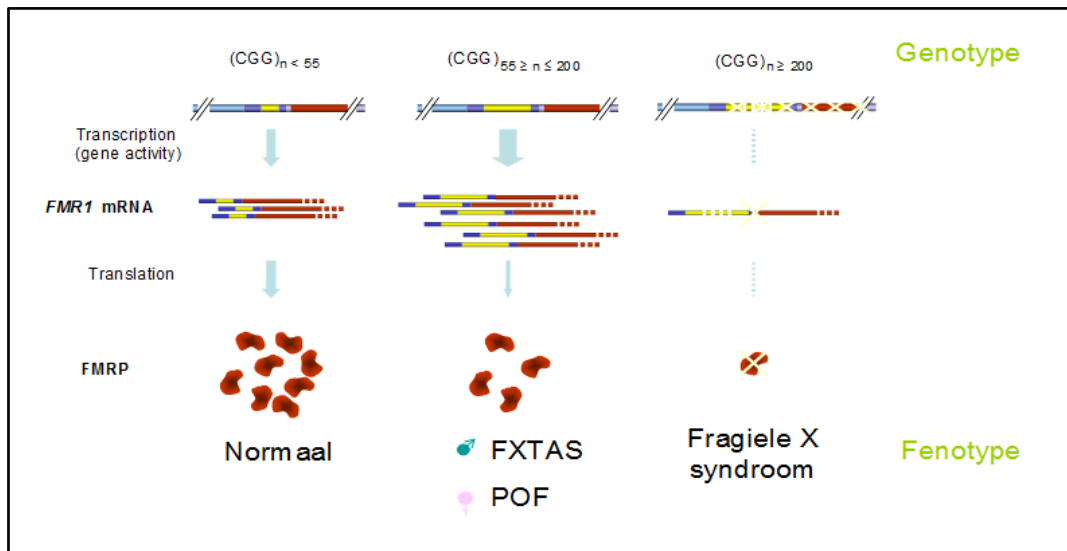
In de praktijk komen alle kinderen die een ontwikkelingsachterstand hebben (in spraak, taal, motorisch en in algehele ontwikkeling), zeker in combinatie met afwijkend gedrag, een positieve familieanamnese en een afwezigheid van andere structurele afwijkingen, in aanmerking om getest te worden op Fragiele X.

Diagnostiek wordt verricht door middel van Southern Blot en PCR-analyse. Hierbij wordt het repeetaantal en de methylering bepaald. In wetenschappelijk onderzoeksverband wordt er tevens haarwortelonderzoek gedaan. De mogelijkheid bestaat om pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD) te verrichten of prenatale diagnostiek te doen op materiaal dat verkregen is via een vlokentest of een vruchtwaterpunctie<sup>4</sup>.

## Correlatie genotype/fenotype

Zoals beschreven is er een verschil in fenotype tussen mensen met de volledige mutatie (Fragiele X) en mensen met de premutatie (zie de figuur hieronder). Echter, de meest belangrijke factor die determineert hoe ernstig iemand is aangedaan, is de mate van methylering en niet het aantal CGG-repeats<sup>7</sup>.

Een milder fenotype kan ook ontstaan door mozaïcisme in de repeatlengte of in de methylering. Hierdoor wordt er in sommige cellen wel FMRP gemaakt en in andere cellen niet. Bij vrouwen met de volledige mutatie wordt het fenotype daarnaast ook bepaald door het patroon van X-chromosoom-inactivatie. Hoewel de overerving X-linked recessief is, wordt deze daarom ook wel beschouwd als een X-linked semi-dominante overerving<sup>4</sup>.



### Differentiële diagnose

Vanwege het voorkomen van een Sotos-like fenotype en het Prader-Willi-like fenotype bij patiënten met een volledige mutatie in het FMR1-gen staan het Sotos syndroom en het Prader-Willi syndroom vanzelfsprekend in de differentiaal diagnose. Daarnaast moet men denken aan andere vormen van X-linked mentale retardatie syndromen zoals FRAXE (repeats in FMR2), Rett syndroom, ARX en Renpenning of verworven aandoeningen als het Foetaal Alcohol Syndroom. Tot slot kunnen diverse metabole ziekten, microdeleties/duplicaties en autisme/ADHD een klinisch beeld geven dat lijkt op dat van het Fragiele X syndroom<sup>4</sup>.

### Klinisch beeld bij de volledige mutatie

De klinische kenmerken kunnen per leeftijdscategorie verschillen.

#### Prepuberaal:

Op jonge leeftijd zijn de dysmorfieën nog subtiel, maar al wel herkenbaar in 70% van de gevallen<sup>8</sup>. Er kan sprake zijn van een lang, smal gelaat, grote afstaande oren, een hoog voorhoofd, een hoog palatum, een prominente kin, dental crowding, hyperlaxiteit, platvoeten en vaak een zachte, fluweelachtige huid. De groei verloopt normaal, maar er kan sprake zijn van milde macrocefalie. Vooral de ontwikkelingsachterstand is op kinderleeftijd al duidelijk, met name van de spraak. Ook de motorische mijlpalen worden later bereikt, wat gedeeltelijk kan worden verklaard door de hypotonie. Daarnaast is er sprake van typisch gedrag. In 70-80% van de kinderen uit zich dat in hyperactiviteit met kenmerken van ADHD en impulsiviteit. Daarnaast worden er al vroeg tekenen gezien van autisme, zoals fladderen, verminderd oogcontact, automutilatie, persevererend gedrag, tactiele overgevoeligheid en verlegenheid. Daarnaast kunnen zich ook psychiatrische problemen ontwikkelen zoals obsessief-compulsieve stoornissen, angst en depressiviteit (zich vaak atypisch uitend in agressie of terugtrekgedrag)<sup>7</sup>.

#### Postpuberaal:

De dysmorfieën zoals hierboven beschreven, worden met de leeftijd duidelijker zichtbaar en er ontwikkelt zich in 80% van de mannen macroorchidisme. Het typische hyperactieve gedrag lijkt na de puberteit wat af te nemen, maar de aandachtsproblemen kunnen juist toenemen<sup>9</sup>. Het overige autistische gedrag blijft bestaan. Mannen met het Fragiele X syndroom komen meestal uit op een matige tot ernstige verstandelijke beperking met een gemiddeld IQ van 40<sup>7</sup>.

Er lijkt tot een leeftijd van ongeveer 25 jaar nog een verbetering te zien te zijn in psychomotore functies, waarna er een lange tijd een stabiele plateaufase bestaat. Bij een leeftijd van 50 jaar kunnen vaardigheden weer wat achteruit



gaan<sup>9</sup>. Er worden dan parkinsonachtige klachten en motorisch problemen gezien. Dit kan te maken hebben met de neurobiologisch veranderingen passend bij het Fragiele X syndroom, maar ook met het frequente gebruik van antipsychotica bij deze groep<sup>10</sup>. Hoewel mensen met het Fragiele X syndroom risico hebben op hersenatrofie door de afwezigheid van het FMRP, zijn er nog geen studies die significant aantonen dat op latere leeftijd cognitieve functies duidelijk verslechteren of dat er een dementieel beeld optreedt<sup>11</sup>.

#### *Vrouwen met Fragiele X syndroom:*

De lichamelijke en gedragsmatige kenmerken die bij mannen met Fragiele X worden gezien, worden ook bij vrouwen beschreven, alleen over het algemeen minder frequent en minder ernstig. Bij 50% is er sprake van een verstandelijke beperking, maar geregeld minder ernstig dan bij mannen. Het IQ ligt tussen de 50 en 85<sup>4</sup>. De overige vrouwen kunnen problemen ervaren met rekenen, aandacht en executieve functies<sup>12</sup>. Vrouwen met de volledige mutatie hebben een hoger risico op het ontwikkelen van emotionele problemen vergeleken met de normale populatie. Zij presenteren zich vaak met verlegenheid, sociale vermijding en angst, stemmingswisselingen en depressie<sup>7</sup>.



#### **Klinisch beeld bij de premutatie**

Dragers van de premutatie presenteren zich met een ander klinisch beeld dan mensen met de volledige mutatie (FXS). Zij vertonen geen dysmorfieën en hebben over het algemeen geen verstandelijke beperking. Wel kunnen zij op latere leeftijd klachten ontwikkelen passend bij FXTAS (Fragile X Tremor and Ataxia Syndrome). Dit komt voor bij 40-45% van de mannen en bij 8-16,5% bij vrouwen met de premutatie. De klachten beginnen rond het 60ste levensjaar met een tremor gevolgd door ataxie, wat tot een verhoogd valgevaar leidt.

Daarnaast hebben vrouwen met de premutatie ongeveer 20% kans op het ontwikkelen van Prematuur Ovariële Insufficiëntie (POI). Hierbij komen vrouwen voor de leeftijd van 40 jaar al in de overgang<sup>4</sup>.

Het verdient aanbeveling om klachten van FXTAS en POI mee te nemen tijdens de familieanamnese.

#### **Gezondheidsproblemen**<sup>4,6,7,8,13,14,15,21,22</sup>

Het fragiele X syndroom wordt beschouwd als een multisysteem aandoening. Over het algemeen zijn de meeste mensen met het fragiele X syndroom gezond en is de levensverwachting voor zover bekend normaal.

De volgende gezondheidsproblemen worden beschreven:

**Ontwikkeling:** ontwikkelingsachterstand qua spraak, taal en motoriek

**Cognitie:** verstandelijke beperking (♂: IQ gem 40, ♀: IQ 70-84), leerproblemen

**Gedrag:** bij autisme passend gedrag (vermijden van oogcontact, fladderbewegingen van de handen, het op de handen bijten bij opwinding), hyperactiviteit (♂: 70-80%, ♀: 30-50%, neemt vanaf de puberteit af), aandachts- en concentratieproblemen, impulsiviteit, chaotisch gedrag, verlegen, schuw, snel bang, moeite met veranderingen, cave sensorische integratie-problematiek

**Neurologisch:** epilepsie (♂: 13-18%, ♀: 5%), type: benigne Rolandische epilepsie, koortsconvulsies, eenvoudig en complex partiële aanvallen, (secundair) gegeneraliseerde aanvallen, start meestal vóór het 4de jaar, verdwijnt vaak tijdens de puberteit

**Oog:** strabismus (40%), refractieafwijkingen (25-50%), nystagmus, ptosis

**KNO:** recidiverende otitiden (60-80%, leeftijd onder de 6 jaar), cave blijvend gehoorverlies, recidiverende sinusitis (23%), OSAS

**Maag-darm en voeding:** gestoorde mondmotoriek leidend tot voedingsproblemen, recidiverend braken ten gevolge van gastro-oesofageale reflux, Prader-Willi-fenotype (5%): vanaf kinderleeftijd forse toename van de eetlust leidend tot obesitas

**Cardiaal:** mitraalklepprolaps, dilatatie aortawortel (risico op dissectie van de aorta, aortakleplekkage), hypertensie

**Bewegingsapparaat en bindweefsel:** hypotonie, hyperlaxiteit (75%), cave luxatie (duim, schouder, patella, heup), scoliose (20%, milde vorm), liesbreuk, klompvoet, pes planus (80%)

**Urogenitaal:** vertraagde zindelijkheidsontwikkeling en enuresis, macro-orchidisme vanaf de puberteit (80-90%), leidt niet tot een groter risico op maligne ontaarding, dilatatie van de ureteren kan leiden tot vesico-ureterale reflux met als gevolg een verhoogde kans op recidiverende urineweginfecties

### Gezondheidsbewaking<sup>23</sup>

Leeftijd	0-2 jaar	2-13 jaar	Vanaf 13 jaar
Frequentie	1x per 3-6 mnd.	1x per 1-2 jr.	1x per 2-4 jr.
Ontwikkeling	X	X	X
Groei (L + G + SO)	X	X	X
Gastro-intestinaal	X	P	P
Gebit	X	X	P
Oogafwijkingen/visus	X	X	X
KNO (incl. slaapapnoe) ; gehoor	X	P	P
Orthopedie/motoriek/scoliose	X	X	X
Urogenitale problemen/liesbreuk	X	P	P
Endocrien/menstruatie		P	P
Cardiovasculair	P	P	X
Gedrag/psychiatrisch	X	X	X

X = gerichte aandacht geïndiceerd  
P = bij klachten en/of problemen

### Behandeling<sup>6,7,14,16,17,18,19,20,22</sup>

Algemeen:

- de behandeling is vooralsnog symptomatisch
- een multidisciplinaire aanpak heeft de voorkeur

Gedrag:

- ADHD → methylfenidaat (leeftijd jonger dan 5 jaar: clonidine)
- angst, OCD, depressie → SSRI, TCA
- stemmingswisselingen → valproaat of carbamazepine
- agressie, automutilatie → atypische neuroleptica, bij toegenomen eetlust: aripiprazol
- overgevoeligheid sensorische prikkels → alfa-2-adrenerge agonist bijvoorbeeld clonidine
- slaapproblematiek → clonidine, melatonine

Epilepsie: goed behandelbaar (met bijvoorbeeld valproaat, carbamazepine, lamotrigine). Vermijden: foliumzuur (bij slecht gecontroleerde epilepsie), fenytoïne (in verband met tandvleeszwelling), fenobarbital, gabapentine (in verband met mogelijke verergering van de gedragsproblematiek).

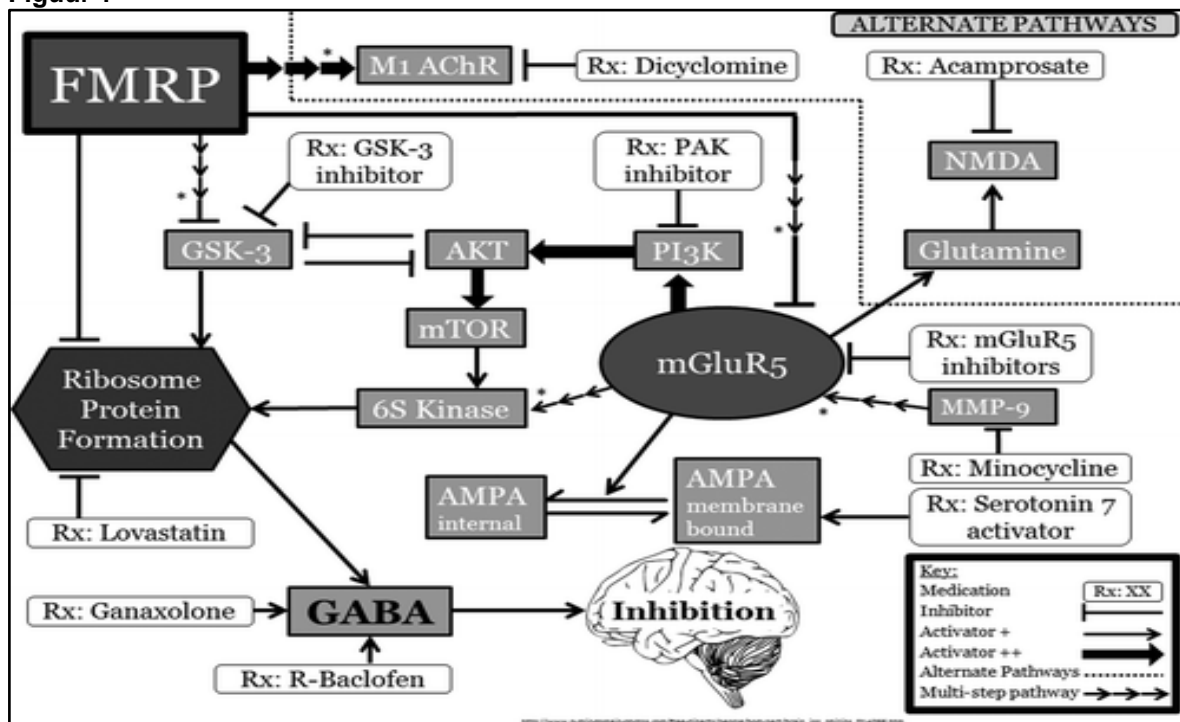
Het onderzoek naar de behandeling van Fragiele X syndroom op moleculair niveau heeft veel kennis over de pathofysiologie en meer inzicht in de therapeutische uitdagingen opgeleverd. FMRP is noodzakelijk voor de neuronale plasticiteit en is betrokken bij dendrietvorming en synaptogenese. Figuur 1 laat de invloed (inhiberend, activerend) en betrokkenheid van FMRP bij verschillende neurotransmitters zien, met daarbij de medicatiemogelijkheden die op het desbetreffende neurotransmitterniveau aangrijpen. De medicatiemogelijkheden zijn in 3 categorieën te onderscheiden: 1. mGluR-systeem modulators, 2. GABA-systeem modulators, 3. op andere dan mGluR- en GABA-systeem ingrijpende modulators.

Fragiele X syndroom, 8 mei 2017

Presentatie: M.A. Andriesen, P. van den Berg, S. Zeidler

Samenvatting: M.A. Andriesen, P. van den Berg

Figuur 1<sup>20</sup>



FMRP = fragile X mental retardation protein, mGluR5 = metabotropic glutamate receptor 5, GABA = gamma-aminobutyric acid, M1 AChR = muscarinic acetylcholine receptor 1, GSK-3 = glycogen synthase kinase 3, AKT = protein kinase B, mTOR = mammalian target of rapamycin, 6S kinase = ribosomal S6 kinase, PI3K = phosphoinositide 3-kinase, PAK = p21-activated kinase, AMPA =  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, NMDA = N-methyl-D-aspartate receptor, MMP-9 = matrix metalloproteinase-9, \* = indirecte effecten

Figuur 2 geeft een overzicht van de medicatie die in trialverband wordt ingezet, het neurotransmitterniveau waar het op aangrijpt en de fase waarin de trial zich bevond (in 2016).

Figuur 2<sup>19</sup>

NDC	Treatment	Target From Animal/Cellular Models	Development Phase
Fragile X syndrome	Lithium	Inhibits excessive GSK3B signaling and PI turnover	1
	AFQ056	mGluR5 NAM, reduces mGluR5-regulated activation of dendritic translation	2b
	RO4917523	mGluR5 NAM, reduces mGluR5-regulated activation of dendritic translation	2b
	Arbaclofen	GABA-B agonist, reduces presynaptic glutamate release	3
	Minocycline	Reduces excessive activity of MMP-9 due to dysregulation in absence of FMRP	2
	Ganaxolone	GABA-A agonist, increases deficient GABA signaling	2
	Acamprosate	GABA-A/B agonist	2
	NNZ-2566	Inhibits excessive ERK/Akt signaling	2
	Metadoxine	Inhibits excessive ERK/Akt signaling	2
	Lovastatin	Inhibits ERK pathway	1

NDC = neurogenetic developmental condition

Fragiele X syndroom, 8 mei 2017

Presentatie: M.A. Andriesen, P. van den Berg, S. Zeidler

Samenvatting: M.A. Andriesen, P. van den Berg

Uit de onderzoeken is gebleken dat:

- positieve effecten van medicatie in proefdieronderzoek (FMR1-knockout muizen) geen garantie bieden voor positieve effecten bij mensen
- de positieve effecten van medicatie aangetoond in kleine, niet-placebogecontroleerde studies niet bevestigd werden in grotere, placebogecontroleerde studies, wat ertoe leidde dat de studies gestaakt werden
- de methoden en uitkomstmaten voor onderzoek bij mensen met een verstandelijke beperking verder doorontwikkeld moeten worden
- nog niet duidelijk is wat de juiste leeftijd voor starten met behandeling is.

Er is dus nog geen klinisch relevante behandel doorbraak maar wel een aanzet voor het doen van verder en gericht onderzoek.

### Expertisenetwerk en initiatieven

- Fragiele X expertisecentrum (ENCORE), Erasmus MC Rotterdam: poli t/m 18 jaar en 18+ poli, verwijsredenen: twijfel over de diagnose (bijvoorbeeld niet genetisch bevestigd), second opinion, gedrags- of leerproblemen waarvoor kinderpsychiatrisch of neuropsychologisch onderzoek zinvol is, wens van ouders om deel te nemen aan wetenschappelijk onderzoek (vooralsnog verzamelen van data over het natuurlijk beloop)
- Expertisenetwerk voor het Fragiele X syndroom: samenwerkingspartners: Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP), Fragiele X Vereniging Nederland, Fragiele X expertisecentrum - ENCORE - Erasmus MC
- Fragiele X Vereniging Nederland ([www.fragielex.nl](http://www.fragielex.nl))
- Onderzoek naar pijnbeleving bij o.a. Fragiele X syndroom

### Referenties

1. Martin J.P. & Bell J. *A pedigree of mental defect showing sex-linkage*. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. J. Neurol. Psychiat 1943, 154-157
2. Lubs H. *A marker X chromosome*. Am Hum Genet 1969; 21:231
3. Verkerk et al, *Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome*. Cell. 1991;65(5):905-14.
4. GeneReviews FMR1-Related Disorders: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1384/> Last Revision: April 26, 2012.
5. Hunter et al, *Epidemiology of Fragile X Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis*, Am J Med Genet Part A (2014) 164A: 1648-1658
6. Braam et al, *Handboek Medische zorg voor patiënten met een verstandelijke beperking*, 2014
7. Hersh et al, *Health Supervision for Children With Fragile X Syndrome*, Pediatrics (2011);127:994
8. Ciaccio et al, *Fragile X syndrome: a review of clinical and molecular diagnoses*, Italian Journal of Pediatrics (2017) 43:39
9. Arvio et al, *Fragile-X syndrome - a 20-year follow-up study of male patients*. Clin Genet (2016): 89: 55-59
10. Utari et al. *Aging in fragile X syndrome*. J Neurodevelop Disord (2010) 2:70-76
11. Schneider et al, *Fragile X syndrome: An aging perspective*, Dev Disabil Res Rev. (2013) 18(1): 68-74.
12. Keysor et al, *A Developmental Approach to Understanding Fragile X Syndrome in Females*, Microsc. Res. Tech. (2002) 57:179-186
13. Kidd et al, *Fragile X Syndrome: A Review of Associated Medical Problems*, Pediatrics (2014);134:995.
14. Berry-Kravis et al, *Epilepsy in fragile X syndrome*, Developmental Medicine & Child Neurology (2002) 44: 724-728
15. Lozano et al, *Fragile X syndrome: A review of clinical management*, Intractable & Rare Diseases Research (2016) 5(3):145-157
16. Hagerman et al, *Fragile X syndrome and targeted treatments trials*, Results Probl Cell Differ. (2012) 54: 297-335

Fragiele X syndroom, 8 mei 2017

Presentatie: M.A. Andriesen, P. van den Berg, S. Zeidler

Samenvatting: M.A. Andriesen, P. van den Berg

17. Maurin et al, *Fragile X syndrome: from molecular pathology to therapy*, Neuroscience and Biobehavioral Reviews (2014) 46: 242-255
18. Gross et al, *Therapeutic strategies in fragile X syndrome: from bench to bedside and back*, Neurotherapeutics (2015) 12: 584-608
19. Karnebeek van et al, *Treatment of neurogenetic developmental conditions: from 2016 into the future*, Pediatric Neurology (2016) 65: 1-13
20. Munshi et al, *Review of salient investigational drugs for the treatment of fragile X syndrome*, Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology (2017) XX/XX: 1-14
21. Nederlandse Vereniging voor Neurologie: [epilepsie.neurologie.nl](http://epilepsie.neurologie.nl)
22. UpToDate: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com): Fragile X syndrome: Management in children and adolescents
23. NVAVG: Medische begeleiding van kinderen en volwassenen met fragiele X syndroom (2009)