

Informatie over het fragiele X syndroom

Wat is het fragiele X syndroom?

De naam “fragiele X syndroom” verwijst naar een breekbare (= fragiele) plek op het X chromosoom. Het fragiele X syndroom komt voor bij ongeveer 1 op de 6000 mannen en bij 1 op de 12000 vrouwen. In Nederland worden gemiddeld 16 jongens en 8 meisjes per jaar met dit syndroom geboren.

Er bestaat een groot verschil tussen de verschijnselen bij personen met het fragiele X syndroom (volledige mutatie) en personen met een premutatie op het *FMR1*-gen. Uitgebreide informatie over premutatie dragers/draagsters, is te vinden in de ‘*algemene informatie over FMR1-premutatie*’. Ook bestaat er een verschil in de verschijnselen tussen mannen en vrouwen met het fragiele X syndroom.

Het fragiele X syndroom is één van de meest voorkomende oorzaken van een verstandelijke handicap bij mannen. Alle mannen met het fragiele X syndroom zijn in meer of mindere mate verstandelijk beperkt. De ernst verschilt sterk van persoon tot persoon. Naast de achterstand in verstandelijke ontwikkeling staan gedragskenmerken op de voorgrond. De meest voorkomende kenmerken zijn: hyperactiviteit, het fladderen met de handen, bijten in de handen, afweer van lichamelijk contact, verminderd oogcontact en het steeds herhalen van dezelfde woorden of zinnen. Ook kan agressief gedrag voorkomen. Vaak is er sprake van autisme-verschijnselen, angstklachten of stemmingsproblemen. Er kunnen ook slaapproblemen voorkomen. Lichamelijke kenmerken zijn niet bij alle jongens en mannen zichtbaar. Er kunnen soms uiterlijke kenmerken worden gezien en grote testikels na de puberteit. Ook hebben mensen met het fragiele X syndroom vaak soepele gewrichten, platvoeten en een kromming in de wervelkolom. Er komen vaker infecties aan de oren of epilepsie voor.

Ongeveer 50% van de vrouwen met de aanleg voor het fragiele X syndroom heeft leerproblemen, gedragsproblemen of een (lichte) verstandelijke beperking. Bovengenoemde kenmerken kunnen ook bij meisjes en vrouwen voorkomen, maar zijn in het algemeen veel milder dan bij mannen met het fragiele X syndroom. Desondanks kunnen ook meisjes en vrouwen behoorlijk veel beperking ervaren van deze aandoening.

De levensverwachting van personen met het fragiele X syndroom is normaal.

Welke medische adviezen zijn er?

Er is geen genezing mogelijk. Wel zijn er vele mogelijkheden om begeleiding, ondersteuning en soms medicatie te krijgen voor bijvoorbeeld de gedragsproblemen. Deze kan over het algemeen via de arts voor verstandelijk gehandicapten (AVG) of een gespecialiseerd centrum worden gecoördineerd. De begeleiding en behandeling hangt af van de problemen die worden ervaren. Voor informatie over diagnostiek en behandeling kunt u kijken op:

https://www.erasmusmc.nl/encore/Poliklinieken/fraXsyndroom/verwijzerFragX/Leidraad_FraX_syndroom.pdf.

Wat is de oorzaak?

Het fragiele X syndroom ontstaat door een erfelijke aanleg (mutatie) in het *FMR1*-gen. Door deze mutatie kan het gen niet worden afgelezen, waardoor het eiwit FMRP ontbreekt. FMRP heeft een belangrijke functie onder andere in de hersenen.

Hoe erft het fragiele X syndroom over?

Het fragiele X syndroom erft geslachtsgebonden over. Bij geslachtsgebonden overerving ligt de erfelijke eigenschap die betrokken is bij de aandoening op het X chromosoom. Vrouwen hebben twee X chromosomen, mannen hebben een X en een Y-chromosoom.

Omdat vrouwen twee X chromosomen hebben, kan het zijn dat vrouwen met de erfelijke aanleg geen of minder verschijnselen hebben aangezien het tweede, normale X chromosoom deels compenseert.

Het *FMR1*-gen bestaat, net als ieder ander gen, uit een lettercode. In die lettercode zit een stukje waarin drie letters (CGG) achter elkaar worden herhaald. Het aantal herhalingen, repeats genoemd, varieert per persoon. Voorbeeld: een code van 5 repeats ziet er zo uit: CGGCGGCGGCGGCGG

- Een normaal aantal repeats is 5 tot 55. Verschijnselen zijn afwezig en verlenging vindt niet plaats.
- Bij een aantal repeats van 56 tot 200 spreken we van een premutatie. Dit geeft géén verschijnselen van het fragiele X syndroom, maar kan wel andere verschijnselen geven (zie 'algemene informatie *FMR1*-premutatie'). Ook is er sprake van instabiliteit bij het doorgeven van deze mutatie aan het nageslacht (zie verderop).
- Bij een aantal repeats boven de 200 spreken we van een volledige mutatie. Hierbij kan het *FMR1*-gen niet worden afgelezen. Dit leidt bij mannen tot het fragiele X syndroom bij mannen en in de helft van de gevallen ook bij vrouw.

Iemand die drager is van de premutatie, kan een kind krijgen met een volledige mutatie. Dit proces, waarbij een het aantal repeats toeneemt in de loop van de generaties, wordt anticipatie genoemd.

Kinderen van een vrouw die draagster is van de erfelijke aanleg voor het fragiele X syndroom hebben ieder 50% (1 op 2) kans op de aanleg voor de aandoening.

De vrouw is draagster van een volledige mutatie, als zijn de erfelijke aanleg doorgeeft (50% kans):

- een zoon erft de aanleg en zal het fragiele X syndroom hebben
- een dochter erft de aanleg en heeft een kans van ongeveer 50% op een (meestal mildere) verstandelijke beperking.

De vrouw is draagster zijn van een premutatie. Hoe groter het aantal repeats dat zij heeft, hoe groter de kans dat bij het doorgeven een volledige mutatie ontstaat. Als zij de aanleg doorgeeft (50% kans), zijn er dan verschillende opties:

- een zoon of dochter erft een premutatie en heeft niet het fragiele X syndroom, maar mogelijk wel klachten passend bij een *FMR1*-premutatie (zie informatie *FMR1*-premutatie)
- een zoon erft een volledige mutatie en heeft het fragiele X syndroom
- een dochter erft de volledige mutatie en heeft een kans van 50% op een (meestal mildere) verstandelijke beperking.

Voor de kinderen van een man die drager is van een erfelijke aanleg voor het fragiele X syndroom gelden andere risico's. Mannen die drager zijn van een premutatie geven deze altijd onveranderd aan hun dochters door. Zonen van een man met een X gebonden aandoening hebben geen kans op de aanleg. Zij krijgen van hun vader altijd het Y-chromosoom.

Wat betekent dit voor familieleden?

Het is belangrijk om familieleden te informeren over hun kans op dragerschap van de aandoening.

Eventuele dragerschap kan bijvoorbeeld van belang zijn als mensen kinderwens hebben (ook als hun

kinderen of kleinkinderen kinderwens hebben) of wanneer mensen verschijnselen hebben. Dragerschap geeft niet in alle gevallen klachten. Familieleden die meer informatie willen of die willen testen of zij drager zijn, kunnen zich via hun huisarts laten verwijzen naar een klinisch genetisch spreekuur.

Wat zijn de mogelijkheden bij een kinderwens?

Er zijn verschillende keuzemogelijkheden voor invulling van (eventuele) kinderwens. Een eerste mogelijkheid is het accepteren van het risico en geen onderzoek te laten doen. Andere mogelijkheden zijn onderzoek naar de erfelijke aandoening bij het ongeboren kind tijdens de zwangerschap (prenatale diagnostiek) of voor de zwangerschap middels preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD). Andere overwegingen zijn eicel- of spermadonatie, adoptie, of afzien van (verdere) kinderen. Zie ook: www.erfelijkheid.nl/kinderwens/wat-als-je-een-erfelijke-ziekte-kunt-doorgeven

Waar vind ik meer informatie?

- Fragiele X vereniging Nederland: <http://www.fragielex.nl/>
- Fragiele X Expertisecentrum: Erasmus MC - Sophia Kinderziekenhuis, fragielex@erasmusmc.nl, <http://www.erasmusmc.nl/encore/Poliklinieken/fraXsyndroom/>
- Leidraad voor diagnostiek en behandeling van kinderen met het fragiele X syndroom: https://www.erasmusmc.nl/encore/Poliklinieken/fraXsyndroom/verwijzerFragX/Leidraad_FraX_syndroom.pdf
- Fragiele X verenigingen buitenland:
Verenigde staten <https://fragilex.org/>,
België <http://www.fragiel.be/>,
Duitsland <http://www.frax.de/>
- Erfocentrum www.erfelijkheid.nl/ziektes/fragiele-x-syndroom
- Erfocentrum: www.erfelijkheid.nl/ziektes/fxtas
- Erfocentrum: www.erfelijkheid.nl/ziektes/fxpoi
- VSOP: Koninginnelaan 23, 3762 DA Soestdijk, telefoon 035 603 4011 www.vsop.nl