

Patient Care 2000; 27 (10): 41-48

Met toestemming overgenomen uit Patient Care. Overname door bezoekers van deze site en andere derden is niet toegestaan.

## Klinische genetica (8): het fragilele-X-syndroom

Dr. C.T.R.M. Schrande-Stumpel, Klinisch geneticus/kinderarts Stichting Klinische Genetica Zuid-Oost Nederland, Maastricht

Dr. L.M.G. Curfs, Medisch psycholoog, Maastricht

H. de Nijs Bik, Kinderarts, Den Haag

Redactionele coördinatie: K. Wils

fragielele-X-syndroom (*fragile X syndrome*) – mentale retardatie (*mental retardation*)

In het vorige artikel werd het belang van het X-chromosoom voor de cognitieve ontwikkeling nader belicht. Op 10.000 pasgeboren jongens hebben er 10 een X-gebonden vorm van verstandelijke handicap (XLMR). Na het Downsyndroom is het fragilele-X-syndroom de meest voorkomende genetische oorzaak van ontwikkelingsstoornissen bij kinderen. Het komt voor bij 1:4.000 tot 1:6.000 mannelijke pasgeborenen. Van de mannelijke mentaal geretardeerden met een X-gebonden recessief erfelijke handicap vertoont 20 tot 30% het syndroom. Daarmee is het de belangrijkste oorzaak van XLMR. Voor de huisarts lijkt het fragilele-X-syndroom dus een zeldzame aandoening, maar gezien het belang van vroegdiagnostiek (opvang en genetic counseling van de ouders en verdere familieleden) besteden we er graag aandacht aan.

### EXPRESINFORMATIE

**Klinisch beeld: kinderen met het fragilele-X-syndroom lijken aanvankelijk geen uiterlijke afwijkingen te hebben. Wel onderscheiden patiëntjes zich door hun gedrag. Op volwassen leeftijd komen de uiterlijke kenmerken duidelijker tot uiting. De mentale en gedragsstoornissen zijn bij vrouwen minder uitgesproken dan bij mannen.**

### Klinisch beeld op jonge leeftijd

Bijzonder bij baby's met het fragilele-X-syndroom is dat er geen opvallende lichamelijke kenmerken zijn die aanknopingspunten bieden voor het stellen van de diagnose. De baby ontwikkelt zich aanvankelijk zeer goed. De groeiparameters zijn normaal, hoewel de schedelomtrek relatief fors kan zijn. Vaak is er enige hypotonie. De kinderen vallen pas op door een ontwikkelingsachterstand tussen het eerste en tweede levensjaar. Indicaties zijn de vertraagde en afwijkende spraak- en taalontwikkeling en een achterstand in het bereiken van motorische mijlpalen. De spraak komt wel op gang, maar is moeilijk verstaanbaar en heeft opvallende kenmerken zoals echolalie, van de hak op de tak springen, snel en onsamenhangend praten en steeds woorden of korte zinnen herhalen.

In tegenstelling tot de uiterlijke kenmerken van het syndroom, zoals het langgerekte gelaat en de grote oren, die meestal pas op latere leeftijd goed zichtbaar zijn, is al van jongs af aan typisch gedragspatroon waarneembaar.

Het kind is druk en luistert slecht. Aandachtig en geconcentreerd spelen is er niet bij. Opvallend is het 'fladderen' met de handen, vooral bij opwindning of spanning. Karakteristiek is ook de tactiele overgevoeligheid – afwerend staan tegenover aanraking – en soms het bijten op de hand.

Andere typische gedragskenmerken omvatten impulsiviteit, overmatige prikkelbaarheid, schuwheid en verlegenheid met een opvallende vermijding van rechtstreeks oogcontact. Dit gedragspatroon is min of meer consistent aanwezig, zodat men van een 'behavioural phenotype' kan spreken (zie het artikel over mentale-retardatiesyndromen en gedragsprofielen\*).

Het is deze combinatie van opvallende gedragskenmerken die de consultatiebureau-arts en de huisarts op het spoor kan brengen van een fragiele-X-syndroom.

Alert zijn op de fenotypische expressie van het syndroom, juist op heel jonge leeftijd, is van essentieel belang. Er kan al een volgende baby op komst zijn zonder dat de ouders weet hebben van de aanwezigheid van dit syndroom en zijn erfelijke aspecten.

De kinderen gaan in de regel eerst naar een kinderdagverblijf en aansluitend naar een ZMLK-school (school voor zeer moeilijk lerende kinderen). Zij hebben baat bij een zeer duidelijke structuur. Veel van de gedragskenmerken zijn immers gerelateerd aan overgevoeligheid voor omgevingsstimuli. Er is een actieve oudervereniging die veel informatie beschikbaar heeft voor ouders, verzorgers en begeleiders, onder meer op video. Vaak is de informatie heel praktisch, en dat is ook nodig. Als logopedist of remedial teacher moet je bijvoorbeeld weten dat kinderen met fragiele X grote moeite hebben met direct oogcontact en lichamelijk contact vaak niet op prijs stellen. De laatste jaren worden ook de sterke en zwakke kanten van het verstandelijk functioneren van fragiele-X-patiënten beter begrepen. Het ruimtelijk inzicht en langetermijngeheugen zijn relatief goed, rekenvaardigheden en het auditieve kortetermijngeheugen daarentegen zwak. Begeleiders kunnen met deze kennis hun voordeel doen, bijvoorbeeld door informatie niet alleen verbaal aan te bieden maar ook visueel te ondersteunen. Om jongens met het fragiele-X-syndroom makkelijker te herkennen, werd een screeninglijst uitgetest (zie tabel 1). Bij jongens boven de 6 jaar werd geen geval van fragiele X gemist. Ook meisjes met de volledige mutatie (zie oorzaak) hebben in ongeveer 50% van de gevallen leer- en ontwikkelingsproblemen. Fragiele X is dus geen volledig X-gebonden 'recessieve' aandoening (zie tabel 2).

<b>Tabel 1</b>	
<b>De fragiele-X-screeninglijst voor jongens ouder dan 6 jaar*</b>	
	<b>Score</b>
<b>Familie-anamnese voor verstandelijke handicap</b>	
aangedane broer/zus, aan moederszijde aangedane oom, tante, neef of nicht	2
ieder ander aangedaan familielid in overeenstemming met X-chromosomaalgebonden erfgang	1
<b>Gelaat</b>	
vergroete kin en hoog, breed voorhoofd	2
alleen één van deze kenmerken	1
<b>Oren</b>	
vergroot (> p98) en afstaand	2
alleen vergroot	1
<b>Gewrichten</b>	
overstrekbaar metacarpophalangeaal gewricht dig V (> 90 graden) en dig I	2
alleen overstrekbaar metacarpophalangeaal gewricht dig V	1
<b>Huid</b>	
zacht en 'fluweelachtig' in de handpalm met overtollig huid op de handrug	2
alleen zacht en 'fluweelachtig' in de handpalm	1
<b>Testikels</b>	
beide testikels > 30 ml	2
één testikel > 30 ml	1
<b>Gedrag</b>	
aanvankelijk verlegenheid en ontbreken van oogcontact gevolgd door vriendelijkheid en breedsprakigheid met persevereren	2
enkele van deze kenmerken	1
<b>Totaal</b>	
Mannelijke fragiele-X-patiënten (n=50; leeftijd ≥ 6 jaar) bekend op Klinisch Genetisch Centrum Rotterdam scoorden allen ≥ 5 punten (ongepubliceerde gegevens).	
<i>Bron: Vries B de et al. 1999.</i>	

## Klinisch beeld op volwassen leeftijd

Volwassenen met het fragile-X-syndroom zijn gezonde personen met een opgewekt karakter. Het moeilijk controleerbare gedrag uit de kinderjaren – met name het drukke en chaotische – neemt beduidend af. Toch blijven impulsiviteit, prikkelbaarheid, concentratieproblemen en – bij sommige personen – de neiging tot automutilatie aanwezig.

Patiënten wonen thuis zolang dit haalbaar is, in een GVT (Gezins Vervangend Tehuis) of in een intramurale instelling. Ze gedragen zich vriendelijk en nieuwsgierig maar blijven toch enigszins schuw en vermijden direct oogcontact. Patiënten zijn soms moeilijk verstaanbaar en herhalen veel woorden. Een bekende valkuil voor begeleiders die niet goed bekend zijn met het syndroom is dat zij de patiënt te sterk langs de weg van ‘taal’ benaderen. De persoon ‘praat’ toch! Daarbij wordt echter uit het oog verloren dat de patiënt de overgebrachte boodschap of instructie niet altijd goed begrijpt. Onzekerheid en soms zelfs agressief gedrag is dan een bekend gevolg. Het ontstaan van dergelijke gedragsproblemen kan voorkomen worden door in de interactie niet al te sterk en zeker niet uitsluitend op taal te leunen. Daarnaast is een rustige, vertrouwde en voorspelbare omgeving een vereiste.

De uiterlijke kenmerken van fragile X komen op volwassen leeftijd duidelijk tot uiting; bij onderzoek vallen de grote testikels op.

Bij vrouwen met het fragile-X-syndroom (dus met een volledige mutatie) worden in ongeveer 50% van de gevallen ook een verstandelijke handicap en gedragsproblemen waargenomen, zij het minder uitgesproken dan bij mannelijke patiënten. Bovendien ontbreekt het karakteristieke fenotype of is dit slechts deels aanwezig. Vrouwelijke fragile-X-patiënten hebben een duidelijk verhoogde kans om stemmingsstoornissen te ontwikkelen, terwijl de persoonlijkheid in sommige gevallen schizotypische kenmerken vertoont.

Bij vrouwen met een premutatie worden psychiatrische aandoeningen beschreven in een niet hogere frequentie dan in de normale populatie, hoewel stereotiep en onzeker gedrag wel vaker wordt waargenomen.



### Tabel 2 Kenmerken van X-gebonden recessieve (verborgen) overerving

- alleen mannen aangedaan\*
- zonen van draagsters hebben 50% risico
- dochters van draagsters hebben 50% kans om weer draagster te zijn\*
- overdracht van man op man komt niet voor
- alle dochters van een aangedane man zijn draagster\*
- niet-aangedane mannen geven de aandoening niet meer door (aan hun kleinzonen)\*

\*Het fragile-X-syndroom gedraagt zich ten dele X-gebonden dominant, want:

- niet alleen mannen, maar ook vrouwen kunnen aangedaan zijn, zij het vaak wel minder ernstig;
- dochters die draagster zijn van de fragile-X-mutatie hebben 50% kans op ontwikkelingsstoornissen;
- alle dochters van een premutatiedragende man zijn draagster;
- premutatiedragende (dus normale) mannen geven de aandoening via hun dochters door aan de kleinzonen (en kleindochters).

## Casus: Stan en Sven

Sven was het eerste kind van zijn ouders. Zijn moeder had het HELPP-syndroom, een ernstige variant van pre-eclampsie die wordt gekenmerkt door *hemolysis*, *elevated liver enzymes*, en *low platelets*. Sven kwam per keizersnee te vroeg ter wereld met een gewicht van 1.620 gram. Hij was een zorgkind. Zijn motorische ontwikkeling verliep traag. Dat zou wel met zijn geboorteverhaal te maken hebben, dacht men.

Svens moeder vertrouwde het echter niet. Haar broer Stan was verstandelijk gehandicapt. De oorzaak van Stans afwijking was nooit aan het licht gekomen; misschien waren het de vele oorontstekingen geweest. Stan werd echter geaccepteerd zoals hij was en was opgegroeid tot een lieve vrolijke jongen met een verstandelijke handicap.

De trage ontwikkeling van Sven en het eventuele verband met Stan speelde steeds vaker op, vooral omdat er bij Stan geen oorzaak bekend was. Ook de oma van Sven – de moeder van Stan – vermoedde een verband tussen de 2 jongens; zij herkende het type kind. Sven was precies zoals haar zoon Stan op die leeftijd was. Stan was inmiddels 31 jaar, had de ZMLK-school doorlopen en bezocht nu een dagverblijf voor ouderen. Laatst had zijn moeder de directeur van de school nog eens gesproken en deze had de suggestie van fragiele-X-syndroom gedaan.

In overleg met haar dochter en via de huisarts kwam de vrouw met haar zoon en kleinzoon op het spreekuur klinische genetica. Bij Stan kon het vermoeden snel bevestigd worden op klinisch gronden: een vriendelijke, wat schuwe man die direct oogcontact meed. Zijn ontwikkelingsniveau was matig. Hij had een zachte huid, forse oren en grote testikels. Bij Sven werd een algemene ontwikkelingsvertraging vastgesteld. De jongen bleek ook al faciale trekken te hebben: een wat langgerekt gezicht en grote, simpel gevormde oren. Hij was erg rustig en lief. DNA-diagnostiek bevestigde de diagnose fragiele-X-syndroom, zowel bij Stan als Sven. Beide moeders waren draagster en de zus van Svens moeder werd op haar dragerschapsrisico van 50% geattendeerd. Het stellen van de diagnose en weten wat er aan de hand was, betekende voor deze familie een opluchting. De jongens zijn gelukkig (zie afbeeldingen) en hebben een positieve inbreng in de familie. De moeder van Sven schreef een stuk over haar ervaringen in de nieuwsbrief van het Oudernetwerk Fragiele-X-syndroom (zie kadertje 'Nuttige adressen'). De familieleden met een mogelijk risico van dragerschap werden verder geïnformeerd via een familiebrief die door de moeder en oma werd verspreid; wie wilde, kon zich melden voor een gesprek en, desgewenst, bloedafname. Zo werd een heel grote stamboom opgesteld en werden vele familieleden onderzocht op dragerschap. Iedereen werd verder individueel gecounseld en kreeg na afloop een persoonlijke brief, waarvan altijd kopie naar de huisarts ging.

Stan en Sven: oom en neef met fragiele-X-syndroom.



De auteurs danken de moeders van Stan en Sven voor hun positieve steun en medewerking.

## EXPRESINFORMATIE

**Het fragiele-X-syndroom wordt veroorzaakt door hypermethylatie van een geëxpandeerde trinucleotide repeat in het FMR1-gen. Afhankelijk van het aantal repeats heeft men een premutatie of een mutatie.**

**De diagnose wordt gesteld met DNA-onderzoek.**

## Oorzaak

Het fragiele-X-syndroom wordt veroorzaakt door hypermethylering van een geëxpandeerde *trinucleotide repeat* (CGG) in het FMR1-gen op het einde van de lange arm (X-q27.3) van het X-chromosoom. Dit gen werd in 1991 ontdekt en beschreven. Fragiele-X-patiënten hebben meer dan 200 repeats en vaak een verlenging van duizenden CGG-repeats. In de normale bevolking komen 6 tot 50 trinucleotidetripletten (CGG) voor, meestal 30 of 31. Tussen de 50 en 200 repeats is men drager van een zogenaamde 'premutatie'. Zowel mannen als vrouwen kunnen drager zijn van een premutatie. Een premutatie heeft geen gevolgen voor de ontwikkeling. Mannen met een premutatie geven deze per definitie aan al hun dochters door. Vrouwen met een premutatie hebben bij het krijgen van kinderen, als het kind het fragiele-X-gen overerft, het risico dat het aantal CGG-repeats groter wordt. Deze vergroting kan nog binnen de premutatie-range vallen en dus geen ontwikkelingsprobleem veroorzaken, maar kan ook leiden tot een volledige fragiele-X-mutatie (>200 CGG-repeats) met als gevolg een zoon met het fragiele-X-syndroom (en dus een verstandelijke handicap) of een dochter die draagster is (50% kans op een verstandelijk probleem). Vrouwelijke dragers van een fragiele-X-mutatie met een normale intelligentie hebben een verhoogd risico van stemmingsstoornissen; soms vertoont hun persoonlijkheid schizotypische kenmerken.

## Diagnostiek

Het fragiele-X-syndroom is tegenwoordig te bevestigen met een DNA-onderzoek. In de jaren tachtig werd de diagnose gesteld met chromosoomonderzoek waarbij, met een speciale laboratoriumtechniek, naar de fragiele-X-chromosomen gezocht werd (zie afbeelding). In een bepaald percentage van de onderzochte cellen werd fragiliteit van de X-chromosomen gevonden. Bij draagsters in een familie met jongens of mannen met fragiele X, was de fragiliteit aan één van hun twee X-chromosomen niet altijd zichtbaar (dit was een ervaringsfeit). Niet alle vrouwen konden dus geïnformeerd worden of ze wel of geen draagster waren. In de tweede helft van de jaren tachtig kwam de DNA-koppelingsanalyse; hierbij werden de X-chromosomen van zoveel mogelijke aangedane en niet-aangedane familieleden vergeleken en kon met een redelijke betrouwbaarheid nagegaan worden of een bepaalde vrouw draagster was of niet. In mei 1991 werd bekendgemaakt dat de verlengde CGG-repeat als diagnostische test gebruikt kon worden bij individuele familieleden. Eind 1991 was deze techniek in de meeste DNA-laboratoria van de klinisch-genetische centra in Nederland beschikbaar. Nu was betrouwbare diagnostiek bij individuen in een familie met fragiele X mogelijk geworden! De bekende families werden 'herbewerkt'. Fragiele-X-diagnostiek is familiediagnostiek: als de diagnose gesteld is, zijn er consequenties voor vele familieleden. Het is goed dit, liefst voor de bloedafname voor DNA-onderzoek, te bespreken met de directe betrokkenen.

## EXPRESINFORMATIE

**Het risico van fragiele X wordt bepaald door de vraag of de moeder draagster is van een premutatie of een mutatie. Als de kans op het syndroom bekend is, stelt dat mensen soms voor moeilijke keuzes.**

## Erfelijkheidsadvies

De huisarts kan verschillende situaties verwachten waarin erfelijkheidsadvies vereist is. Verschillende omstandigheden bepalen de kans op een kind met fragiele X.

Recent is bij een jong kind de diagnose fragiele X gesteld. Moeders van patiënten zijn altijd draagster van de aandoening in de vorm van een premutatie of een mutatie. Nieuwe mutaties voor fragiele X zijn niet bekend.

– Als de moeder een **premutatie** draagt, kan deze van haar vader of van haar moeder afkomstig zijn. Zo mogelijk worden deze grootouders onderzocht. Als de premutatie bij de grootvader gevonden wordt, zijn alle dochters (zussen van de moeder) per definitie drager en komen in aanmerking voor prenatale diagnostiek in een eventuele zwangerschap. Verder familieonderzoek aan grootvaders kant moet met de familie overwogen worden.

– Draagt de moeder van het jonge kind een **mutatie**, dan komt deze van haar moeder; alle zussen van de moeder hebben nu 50% kans op dragerschap, gezonde broers hebben het normale X-chromosoom van hun moeder (anders hadden ze het fragiele-X-syndroom). Soms is dragerschap op grond van de stamboom al goed te vervolgen: als een vrouw bijvoorbeeld een kind en een broer met het fragiele-X-syndroom heeft, komt de aanleg van oma. Zwangere familieleden van een nieuw gediagnosticeerde fragiele-X-jongen die in paniek op het spreekuur komen, kunnen met spoed verwezen worden naar de klinisch geneticus voor verdere informatie en dragerschapsonderzoek.

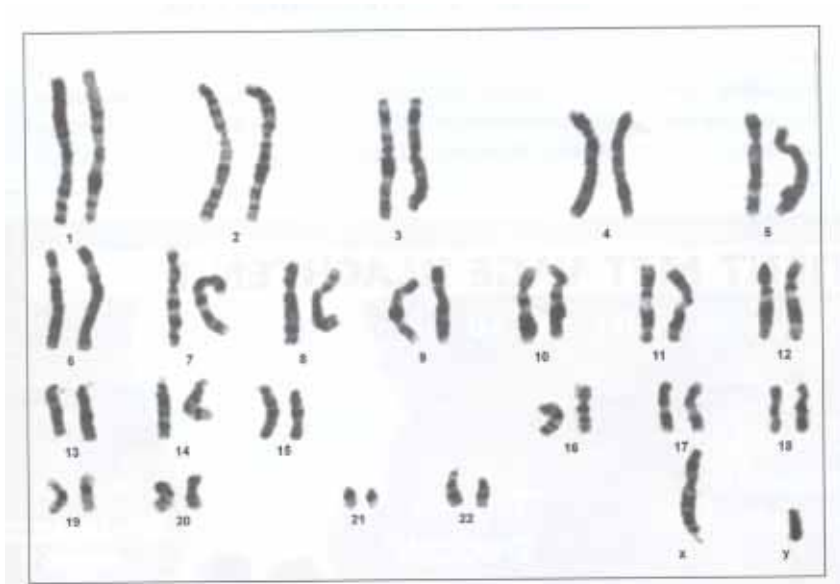
De huisarts kan verstandelijk gehandicapte mannen en vrouwen in de praktijk hebben bij wie geen etiologische diagnose gesteld is. Aanleiding om dit onderzoek alsnog te doen kan een broer/zus of ander familielid zijn met een kinderwens. Ook komt het voor dat de begeleiders in het GVT naar een diagnose vragen, of zelf het fragiele-X-syndroom bij hun bewoner vermoeden. Als bij een volwassene de diagnose wordt gesteld, volgt hetzelfde scenario als hierboven.

Als een vrouw draagster is van de fragiele-X-premutatie, bestaat er dus een verhoogde kans op kinderen met het fragiele-X-syndroom. De hoogte van het risico hangt af van de grootte van haar premutatie: hoe kleiner de premutatie, hoe lager het risico. Als een vrouw draagster is van de volledige mutatie, heeft zij 50% kans op het fragiele-X-syndroom in geval van een zoon, 50% kans op dragerschap in geval van een meisje (en dan 50% kans op ontwikkelingsstoornissen).

Het is mogelijk om prenatale diagnostiek uit te voeren, bij voorkeur met een vlokcentest. In de vlokken wordt het karyogram bepaald (46,XX of 46,XY) en er wordt DNA-onderzoek verricht. Het totale onderzoek duurt 3 tot 4 weken. Tevoren worden alle aspecten zo goed mogelijk met het paar besproken. Vooral de situatie van een meisje is complex: willen de ouders al dan niet DNA-onderzoek gericht op fragiele X? Wil het paar een zwangerschapsonderbreking overwegen in geval van een meisje met de fragiele-X-mutatie? Een mannelijke foetus met de fragiele-X-mutatie heeft per definitie het syndroom; het is onze ervaring dat deze zwangerschappen altijd afgebroken worden. Bij een vrouwelijke foetus met de fragiele-X-mutatie bestaat 50% kans op ontwikkelingsstoornissen bij het meisje en is de situatie niet zo duidelijk. De keuze om de zwangerschap af te breken of niet is nog complexer. De meisjes die na prenatale diagnostiek wel geboren zijn worden in follow-up gehouden, om zo snel mogelijk te kunnen inspringen op mogelijke ontwikkelingsproblemen.

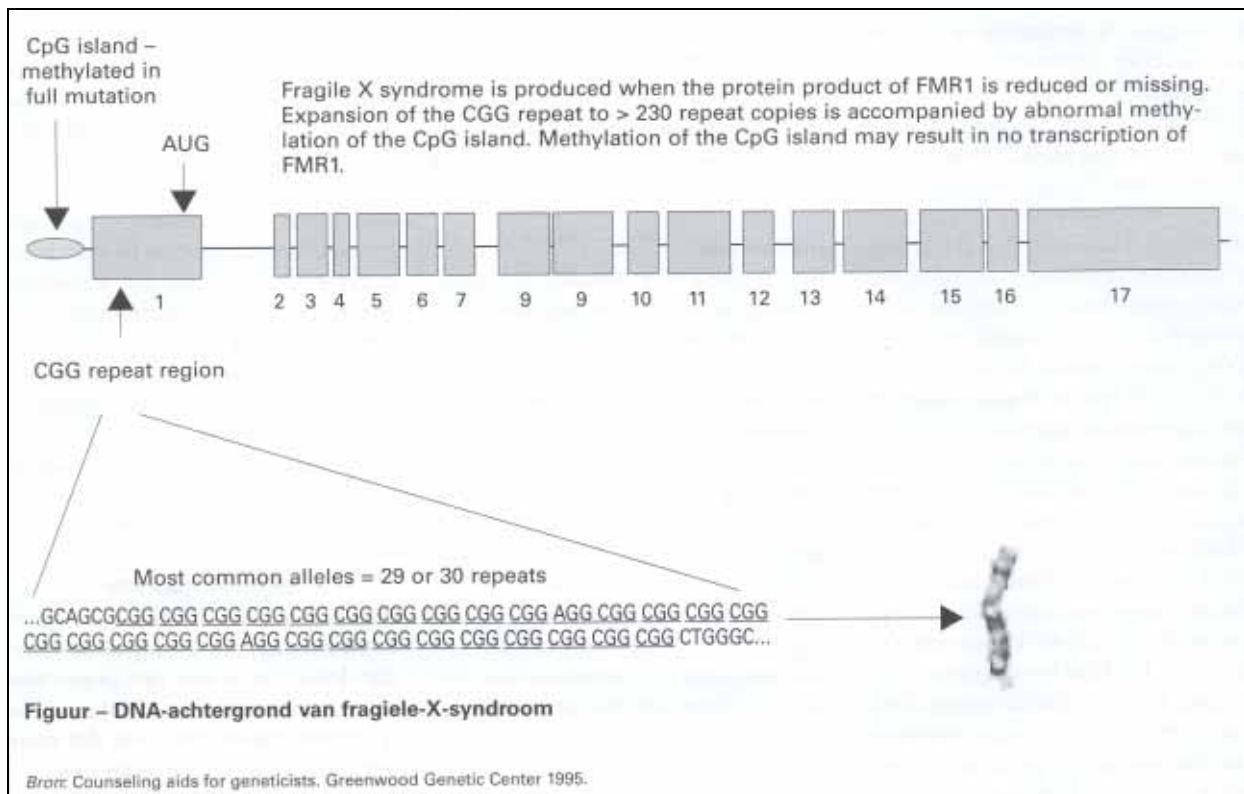
Een bijzondere vorm van prenatale diagnostiek is PGD of pre-implantatie genetische diagnostiek (zie het artikel in het juninummer van Patient Care\*\*). Als een paar geschikt is bevonden voor een reageerbuisbevruchting (IVF) en als de vrouw informatief is (haar 2 X-chromosomen zijn van elkaar te onderscheiden) voor een belangrijke marker op het X-chromosoom, dan komt het paar in aanmerking voor PGD. Met deze techniek kan men dan (als het allemaal lukt!) een kind (zoon of dochter) zonder de fragiele-X-aanleg krijgen.

Een probleem is echter dat een aantal van de 'mutatiedragende' vrouwen relatief vroeg in de overgang komt en dat een reageerbuisprocedure (met afname van voldoende eicellen) op relatief jonge leeftijd (bijvoorbeeld 35 jaar) al niet meer haalbaar is.



**Afbeelding: Karyogram** van een man met het fragiele-X-chromosoom.

Foto: SKGZON Maastricht, Francis van der Lubbe.



## Handelingsopties en overwegingen bij mutaties of premutaties

### Premutatiedragende man

- Het wel of niet accepteren van het feit dat alle toekomstige dochters draagster zullen zijn kan zwaar wegen.
- Prenatale diagnostiek om deze reden is niet gangbaar en, indien gevraagd, discutabel.
- De hoop bestaat dat de handelingsopties voor de dochters later beter zijn dan nu.

### Premutatiedragende vrouw

Als de premutatie klein is, is het risico van kinderen met fragiele-X-syndroom relatief laag. Prenatale diagnostiek zal de toekomstige ouders dan relatief vaak geruststellen. Bij een grotere premutatie is de kans duidelijk verhoogd dat er een mutatie bij het kind ontstaat.

#### Mogelijkheden:

- een zwangerschap na prenatale diagnostiek en de mogelijkheid van afbreking in geval van fragiele-X-syndroom bij het kind (jongen of meisje?);
- het risico accepteren (komt weinig voor);
- van eigen (bijkomende) kinderen afzien;
- PGD, als het technisch mogelijk is en prenatale diagnostiek geen optie (meer) is;
- een donoreicel (zelden toegepast).

### Mutatiedragende vrouw

De kans op een zoon met fragiele-X-syndroom bedraagt 50%, ook de kans op een dochter die draagster is, is 50%.

#### Mogelijkheden:

- zwangerschap na prenatale diagnostiek en de mogelijkheid van afbreking in geval van het Fragiele-X-syndroom bij het kind (jongen of meisje?);
- van eigen (bijkomende) kinderen afzien;
- het risico accepteren (komt vrijwel nooit voor);
- PGD, als prenatale diagnostiek geen optie (meer) is;
- een donoreicel (zelden toegepast)

## Conclusie

Het X-chromosoom is belangrijk: het bevat relatief veel genen die, indien een mutatie optreedt, ernstige aandoeningen veroorzaken. Vele van deze aandoeningen hebben een negatief effect op de intelligentie. We hebben deze kennis vooral vanuit de bestudering van de X-gebonden vormen van verstandelijke handicap. Het fragiele-X-syndroom is de bekendste vorm van X-gebonden verstandelijke handicap en wordt in dit artikel nader toegelicht. In deze groep kinderen is 'delay' in de diagnostiek (zowel vanuit de ouders/verzorgers, maar vooral ook vanuit de professionals) geen uitzondering; extra aandacht voor deze erfelijke aandoening is hier dus op zijn plaats. Bij gezonde jongens met een ontwikkelingsstoornis, vooral met een positieve familieanamnese langs moederskant, moet een X-gebonden vorm van verstandelijke handicap overwogen worden, liefst voordat meerdere kinderen in het gezin geboren zijn.

\* Schrande-Stumpel CTRM, Curfs LMG, Nijs Bik H de. Klinische genetica (6): mentale-retardatiesyndromen en gedragsprofielen. *Patient Care* 2000; 27(8):43-48.

\*\* Schrande-Stumpel CTRM, Nijs Bik H de. Klinische genetica (4): prenatale diagnostiek en pre-implantatie genetische diagnostiek. *Patient Care* 2000; 27(6):49-55.

### **Society for Neuroscience, Brain Briefings**

<http://www.sfn.org/briefings/fragile.x.html>

### **Fraxa Research Foundation – Are there any treatments available?**

[http://www.fraxa.org/html/about\\_treatment.htm](http://www.fraxa.org/html/about_treatment.htm)

### **Fact Sheets for Health Professionals – Fragile X Syndrome (via de rubriek 'Children and families', 'Pregnancy, birth and parenting')**

<http://hnb.dhs.vic.gov.au/commcare/yafsinte.nsf/frameset/Community+Care?OpenDocument>

## Referenties:

Curfs LMG, Fryns JP. Behavioural phenotypes. In Verhoeven WMA, Tuinier S, Curfs LMG (Eds.): *Diagnostiek en behandeling van gedragsproblemen bij verstandelijk gehandicapten*. Cure and Care Development; 1999.

Franken S. Mijn kind heeft het fragiele-X-syndroom. Nou en...?! *Nieuwsbrief Fragiele-X-syndroom* 2000; nr 22(maart).

Hagerman R. Lessons from the fragile X-syndrome. In: O'Brien G en Yule W, eds. *Behavioural phenotypes*. Mac Keith Press; 1995.

Vries B de. *Het fragiele-X-syndroom*. [Thesis]. Rotterdam; 1998.

Vries B de, Ouwenland AM van den, Mohkamsing S. et al. (1997) Screening and diagnosis for the fragile X-syndrome among the mentally retarded: an epidemiological and psychological survey. Collaborative Fragile X- Study Group. *Am J Human Genet* 1997; 61(3): 660-667.

## **Nuttige adressen**

Oudernetwerk Fragiele-X-syndroom. Federatie van Ouderverenigingen, t.a.v. Tamara Strandere,  
Postbus 85276, 3508 AG Utrecht. E-mail: [utrecht@fvo.nl](mailto:utrecht@fvo.nl) Internetadres: [www.fvo.nl](http://www.fvo.nl)