

Informatie voor de
huisarts over

Fragiele X-dragerschapgerelateerde aandoeningen: FXTAS en FXPOI



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 waarnemende 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. Op www.thuisarts.nl/levenseinde staat patiënteninformatie die hierbij kan ondersteunen.
- Zorgen dat de waarnemende 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 2014 S.A. Hendriks.

Fragiele X-dragerschapgerelateerde aandoeningen: FXTAS en FXPOI

In deze brochure worden twee zeer verschillende zeldzame aandoeningen beschreven.

FXTAS (fragiele X-gerelateerd tremor- en ataxie syndroom) en FXPOI (fragiele X-gerelateerde primair ovariële insufficiëntie) zijn beide aandoeningen welke worden veroorzaakt door dragerschap van een premutatie in het FMR1-gen (zie *Erfelijkheid en Etiologie*).

Bij maternale transmissie kan deze premutatie 'ontsporen' tot een volle mutatie. Jongens met deze volle mutatie hebben altijd fragiele X syndroom (FXS), een mentaal retardatiesyndroom (zie hiervoor de *huisartsenbrochure Fragiele X syndroom*). Bij meisjes met deze volle mutatie heeft 50-70% FXS.

FXTAS is een neurodegeneratieve aandoening met ataxie, tremor en parkinsonisme. De aandoening ontstaat na het 50^e jaar bij ongeveer een derde van de mannelijke dragers van de premutatie en bij ongeveer 10% van de vrouwelijke draagsters. Er zijn nog veel andere bijkomende symptomen beschreven, zoals perifere neuropathie, autonome dysfunctie (zoals orthostatische hypotensie, impotentie en sfincterstoornissen) en stemmingsstoornissen. Deze aspecifieke symptomen worden vaker beschreven bij dragers van een premutatie dan bij leeftijds-genoten zonder een premutatie. Ze zijn echter geen voorspellers voor het ontstaan van FXTAS. De ernst en de progressie van FXTAS verschillen sterk tussen de patiënten.

FXPOI Een deel van de draagsters van de FXS-premutatie komt eerder in de overgang dan gemiddeld. 23% van de premutatie draagsters stopt voor het 40^e levensjaar met menstrueren. Dit noemen we primair ovariële insufficiëntie (POI, voorheen POF (prematuur ovarieel falen) genoemd) en heeft grote consequenties voor vrouwen vanwege een eventuele kinderwens en risico's op osteoporose en (mogelijk) hart- en vaatziekten.

De brochure is opgebouwd in vier delen:

- Algemeen deel met gemeenschappelijke aspecten van FX-dragerschapgerelateerde aandoeningen FXTAS en FXPOI (*Enkele feiten, Erfelijkheidsvoorlichting en zwangerschap en Aandachtspunten voor de huisarts*);
- Specifiek deel voor FXTAS (*Enkele feiten, Symptomen, Beleid en Aandachtspunten voor de huisarts*);
- Specifiek deel voor FXPOI (*idem*);
- *Consultatie en verwijzing* en de *Literatuurlijst*.

FXTAS en FXPOI: algemeen	pagina 2
FXTAS	pagina 5
FXPOI	pagina 9
Consultatie en verwijzing	pagina 12
Literatuurlijst	pagina 13

Vóórkomen

- **Prevalentie van de premutatie** is ongeveer 1 op de 200-300 vrouwen en 1 op de 400-850 mannen.^{9, 24, 7, 22} Dit betekent dat er in een gemiddelde huisartsenpraktijk een tiental patiënten kan zijn dat een FX-dragerschap-gerelateerde aandoening kan ontwikkelen of heeft (FXTAS of FXPOI).
- **Prevalentie van FXTAS** 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. Voor vrouwen zijn hierover nog geen gegevens bekend. Vermoedelijk wordt de diagnose nog te weinig gesteld. De penetrantie neemt toe met de leeftijd en met het aantal herhalingen. Deze penetrantie is 17% voor mannen tussen de 50 en 60 jaar en neemt bij hen toe tot 75% boven de 80 jaar.^{4, 20}
- **Prevalentie van FXPOI** is ongeveer 1:1200 vrouwen.²⁰ FXPOI komt bij ongeveer 20-25% van de draagsters voor en is daarmee de meest voorkomende erfelijke oorzaak van POI.⁷

Erfelijkheid en etiologie

- **Gen** Aan het einde van de lange arm van het X-chromosoom (x-q27.3) ligt het FMR1-gen coderend voor het FMRP-eiwit (Fragile X Mental Retardation Protein). Bij een volledige mutatie van dit FMR1-gen wordt dit eiwit niet meer geproduceerd. Binnen dit gen ligt een trinucleotiderepeat (CGG) die 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/overerving, waardoor het aantal herhalingen toeneemt. Bij meer dan 100 herhalingen is de kans op neurologische betrokkenheid groter (epilepsie, ADHD, gedragsproblemen, ontwikkelingsachterstand en FXTAS).⁷ Het risico op FXPOI lijkt het grootst bij een CGG repeat tussen de 62 en 99 herhalingen.^{19, 20}
 - Meer dan 200 herhalingen: een volledige mutatie. Dit hoge aantal herhalingen zorgt voor inactivering van het gen, wat betekent dat dit gen niet meer 'gelezen' kan worden. Het hoge aantal herhalingen zorgt er ook voor dat het chromosoom niet goed kan worden opgewonden, waardoor het lijkt alsof er een breekbare (fragiele) plaats zit op het X-chromosoom. Een volledige mutatie betekent bij mannen de aanwezigheid van het fragiele X syndroom (FXS); vrouwen hebben bij een volledige mutatie 50-70% kans op het ontwikkelen van FXS.²⁴ Indien er bij hen geen sprake is van het FXS, zijn er bij hen wel vaak leer- en sociale problemen.

- **X-gebonden overerving** De (pre-)mutatie kent een X-gebonden overerving. 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 volle mutatie betekent bij een jongen dat hij FXS heeft. Bij de meeste aandoeningen met een geëxpandeerde trinucleotiderepeat gaat het om het overschrijden van een soort drempelwaarde, waaronder zich geen en waarboven zich wel een bepaald ziekteproces openbaart (wel of geen FXTAS/FXPOI boven de 55 herhalingen of boven de 200 wel FXS). Tussen de 45 en 55 herhalingen is er sprake van een grijs gebied.⁷
- **DNA-onderzoek** De diagnose wordt met behulp van DNA-onderzoek bevestigd (PCR en Southern blot).
- **Etiologie** 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.²⁴ Bij FXTAS worden in het brein intranucleaire eiwitophopingen (inclusies) met FMR1-mRNA gevonden, een bevinding die deze theorie ondersteunt. Deze inclusies zijn ook buiten het centraal zenuwstelsel aanwezig, zoals bij FXPOI in de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as.⁸ Bij FXPOI spelen waarschijnlijk meerdere genen een rol.²⁰ Naast genetische predispositie zijn er mogelijk ook omgevingsfactoren die de kans op het ontwikkelen van FXTAS of FXPOI beïnvloeden, zoals roken, het ondergaan van algehele narcose en chemotherapie.^{7, 4}

Co-morbiditeit

FXTAS en FXPOI zijn zoals genoemd twee verschillende aandoeningen. Er zijn echter ook symptomen gerapporteerd voor premutatiedragers in het algemeen. Bij hen komen vaker neurologische problemen, zoals ADHD, autisme en epilepsie, ontwikkelingsachterstand, depressie en angst voor dan bij leeftijdsgenoten die geen drager van een premutatie van het FMR1 gen hebben. Dit geldt ook voor immuun-gemedieerde aandoeningen en met name hypothyreoïdie en gewrichtspijn. Deze symptomen zijn geen voorspellers van FXTAS of FXPOI. Op dit moment is het pathofysiologisch mechanisme nog niet verklaard.^{7, 23}

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 (Zie hiervoor de *huisartsenbrochure fragiele X syndroom*).

ERFELIJKHEIDSVORLICHTING EN ZWANGERSCHAP

Diagnostiek bij familieleden

- **Familieonderzoek** Draagsters en dragers van de premutatie ontdekken hun dragerschap meestal door de geboorte van een kind met het fragiele X syndroom binnen de familie. Zo heeft de diagnose FXS een flinke impact op de gehele familie. Andersom kan een diagnose FXTAS bij een 'grootouder' betekenen dat zijn dochter kans heeft op een (volgend) kind met het fragiele X syndroom. Het is daarom van groot belang om bij één van de drie diagnoses (FXTAS, FXPOI of FXS) de klinisch geneticus in te schakelen (Zie *Consultatie en verwijzing*).
- **FXTAS** Wanneer de diagnose FXTAS wordt gesteld, is dit van belang voor de familie: eventuele dochters zijn namelijk obligaat draagster 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.
- **FXPOI** Wanneer patiënte al kinderen heeft, die niet zijn aangedaan met FXS, kunnen zij drager zijn. Daarnaast is het vruchtbaarheidsvraagstuk bij hen van belang (zeker wanneer er een kinderwens bestaat). Wanneer er al sprake is van verminderd ovarieel functioneren, dan is preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD) ook minder haalbaar door de slechte stimuleerbaarheid van de ovaria (zie *Kinderwens/prenatale 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 hij/zij 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.

- **Informereren familieleden** De Nederlandse wetgeving staat niet toe dat klinisch genetici/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 zijn/haar familieleden informeren. De patiënt moet worden gewezen op het belang voor de familieleden en op de morele verantwoordelijkheid hen te informeren.

Kinderwens/prenatale diagnostiek

- **Kinderwens** Als een premutatie bij de vrouw met kinderwens is gevonden, spelen twee zaken een rol. Enerzijds is dat die van de mogelijk verminderde vruchtbaarheid. Anderzijds bestaat er het risico op een (volgend) kind met het fragiele X syndroom. Voor een voorlichtings- en adviesgesprek verwijst de huisarts of de gynaecoloog (afhankelijk van de omstandigheden) naar één van de klinisch genetische centra (zie *Consultatie en verwijzing*).
- **Reproductieve opties** Denk bij vrouwen die nog geen kinderwens hebben aan de mogelijkheid om eicellen in te vriezen. Het is voor een vrouw met FXPOI moeilijk om spontaan zwanger te worden met een kans van slechts 5% op een natuurlijke zwangerschap. Met een IVF-procedure kunnen de eierstokken gestimuleerd worden. Dit gaat echter niet meer bij FXPOI waarbij de FSH waarden reeds hoog zijn. Ook bij premutatiedraagsters zonder FXPOI blijkt stimulatie van de eierstokken moeizaam te gaan. Wanneer zij eerder haar eicellen heeft laten invriezen, kunnen deze gebruikt worden voor een IVF of ICSI procedure. Hierbij bestaat de kans op een kind met het

fragiele X syndroom. Hiermee rekening houdend bestaan de volgende mogelijkheden:

- natuurlijke zwangerschap met risico op aangedaan kind;
 - IVF procedure (evt. met gebruik van eigen ingevroren eicellen) met risico op aangedaan kind;
 - prenatale diagnostiek (vruchtwaterpunctie of vlokkentest) bij twee bovenstaande opties met eventuele zwangerschapsafbreking bij een aangedaan kind (zie ook de huisartsenbrochure fragiele X syndroom);
 - PGD (zie hieronder);
 - eiceldonatie;
 - adoptie;
 - kinderloos blijven.
- **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** Draagsters van de premutatie die zwanger worden, hebben doorgaans een normale zwangerschap. Ook is de kans op een miskraam niet groter. Het zwanger worden zelf is het probleem. Er is wel een wat hogere kans op tweelingzwangerschappen.

AANDACHTSPUNTEN VOOR DE HUISARTS

- **Genetica** Een pro-actieve houding van de huisarts bij genetische aspecten is van groot belang. Denk aan de kinderwens van een eventuele dochter van de man bij wie

FXTAS is gediagnosticeerd, zij is obligaats draagster.

De eventuele broers en/of zussen van die man kunnen hetzelfde beeld ontwikkelen of het gen hebben doorgegeven.

Verwijs patiënt en/of familieleden laagdrempelig door naar een klinisch genetisch centrum.

- **Hypothyreoïdie en bijnierproblemen** Voor draagsters van de premutatie is er naast het risico op FXTAS en FXPOI ook een verhoogde kans op het ontwikkelen van schildklierafwijkingen en bijnierproblemen. Dit betreft meestal een hypothyreoïdie (17% van de draagsters en 50% van de patiëntes met FXTAS).
Om het risico van bijnierafwijkingen te schatten kunnen antistoffen tegen bijnierschors (ACA) worden bepaald. In aanwezigheid van deze antistoffen is een jaarlijkse controle van de bijnierfunctie aan te bevelen. Verder is het aan te raden dat de huisarts bij draagsters van de premutatie ouder dan 50 jaar, jaarlijks de schildklierfunctie controleert middels een TSH-bepaling. Bij patiënten jonger dan 50 jaar kunnen ter bepaling van het toekomstig risico op schildklierafwijkingen antistoffen tegen schildkliermicrosomen bepaald worden (TMA). In aanwezigheid van deze antistoffen is het aan te bevelen om bij hen ook jaarlijks het TSH te controleren.^{7,25}
- **Psychosociale zorg** Voor beide aandoeningen geldt dat zij verstrekkende gevolgen hebben voor de patiënt zelf, maar ook voor de familieleden en directe naasten. Denk hierbij aan de ernstige neurologische achteruitgang of aan de onvervulde kinderwens. Het is verstandig om bij elke verandering in een levensfase (verandering van werk, de kinder(loze) fase en bijvoorbeeld het pensioen) aandacht te besteden aan psychosociale zorg en actief te inventariseren waar hulp nodig is.

Diagnose

Voor het stellen van de diagnose gebruikt de neuroloog de diagnostische criteria conform de richtlijn Ataxie (zie tabel 1).^{7,30,4}

Beloop

De progressie verschilt sterk tussen patiënten met FXTAS met een levensverwachting van tussen de 5 en 25 jaar na presentatie. De ernst van het beeld en het aantal symptomen nemen over het algemeen toe met de tijd.⁷ Daarnaast neemt de ernst toe met het aantal repeats.⁶

Tabel 1: Diagnostische criteria voor FXTAS³⁰

Het uitgangspunt voor deze diagnostische criteria is een CGG-repeatexpansie van 55-200 in het FMR1-gen.

Definitief FXTAS	<p>Intentietremor <i>of</i> gangataxie, <i>plus</i>:</p> <p>MCP-teken* <i>of</i> intranucleaire inclusies bij postmortem onderzoek.</p>
Waarschijnlijk FXTAS	<p>Intentietremor <i>en</i> gangataxie, <i>of</i>:</p> <p>MCP-teken* <i>plus</i> één 'minor' klinisch verschijnsel:</p> <ul style="list-style-type: none"> - parkinsonisme - executieve functiestoornissen** - matige tot ernstige stoornis van het korte-termijngeheugen
Mogelijk FXTAS	<p>Intentietremor <i>of</i> gangataxie, <i>plus</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wittestoflaesies in het cerebrum <i>of</i> - matige tot ernstige gegeneraliseerde cerebrale atrofie

* MCP-teken = hyperintense signaalveranderingen in de middelste cerebellaire pedunkels op de T2- of FLAIR-opnamen van een MRI cerebrum.

** Executieve functies zijn de hogere controlefuncties van de hersenen (zoals planning en besluitvorming).

SYMPTOMEN

Zowel mannen als vrouwen kunnen zijn aangedaan, maar FXTAS komt bij vrouwen minder vaak voor, mogelijk door de bescherming van het 2^e gezonde X-chromosoom.

Het typische beloop is het ontstaan van een tremor op de leeftijd van 60 jaar, gevolgd door ataxie twee jaar later.¹⁷ Het beeld is nogal heterogeen.

Vroege symptomen zijn neuropathie, autonome dysfunctie en cognitieve achteruitgang. Deze symptomen kunnen jaren bestaan voordat FXTAS manifest wordt. Het beeld kan soms ook zeer snel verslechteren. Zo zijn sommige patiënten een paar jaar na het begin van de klachten al rolstoelgebonden. Met het verloop van de ziekte neemt het aantal symptomen toe.⁷

Neuroradiologische kenmerken zijn een afname van het cerebellaire volume, maar ook van het volume van cerebrum en de hersenstam. Op de T2 gewogen opname kunnen hyperintense signalen worden gezien in de periventriculaire en subcorticale witte stof en in de middelste cerebellaire pedunkels. Dit laatste wordt het MCP teken genoemd.²² Deze afwijkingen correleren met de lengte van de CGG repeat.¹⁷ Dit MCP teken komt bij 60% van de mannen voor en bij 13% van de vrouwen met FXTAS.⁷ De sensitiviteit hiervan is echter niet systematisch onderzocht; op basis van case series ligt dat ergens tussen de 33 en 100%.^{13,1}

De diagnose wordt gesteld aan de hand van klinische kenmerken, zoals vermeld in *tabel 1*. De radiologische kenmerken maken hier onderdeel van uit.

Naast tremor en ataxie kunnen de volgende symptomen voorkomen bij FXTAS:^{17,22,6,7}

- cognitief:
 - cognitieve achteruitgang (problemen met executieve functies (plannen en aanpak), geheugenverlies, sociale problemen);
 - dementie;
 - psychiatrische verschijnselen (angst, agitatie, apathie en depressie);
 - sensomotorisch:
 - uitval van reuk;
 - gehoorverlies;
 - parkinsonisme;
 - perifere neuropathie;
- proximale spierzwakte aan de benen;
- hormonale disfunctie, zoals hypothyreoïdie;
- slaapproblemen;
- neuropatische pijn;
- gegeneraliseerde spierpijn (alleen bij vrouwen);
- autonome disfunctie:
 - erectiele disfunctie;
 - obstipatie;
 - slikproblemen;
 - gastroïntestinale reflux;
 - hypertensie;
 - orthostatische hypotensie;
 - urge incontinentie;
 - arrhythmieën;
 - duizeligheid.
- **Ataxie** De progressieve cerebellaire ataxie leidt tot een dronkemansgang en -spraak.
- **Tremor** De tremor is voornamelijk een houdingstremor en/of kinetische intentietremor.

- **Cognitieve stoornissen** uiten zich aanvankelijk in stoornissen van de executieve functies en het werkgeheugen. Later kan apathie, initiatiefverlies en inadequaat gedrag ontstaan.
- **Incontinentie** De normale mictiefrequentie voor mannen is elke 3 uur bij normale vloeistofintake. Door autonome disfunctie kan deze frequentie oplopen tot elke 20 minuten bij mannen met FXTAS. Hiernaast zijn er startklachten, moeite de blaas te legen en nadruppelen.⁶ Incontinentie voor ontlasting is een laat symptoom. Obstipatie komt in een beginstadium al voor en wordt met de tijd ernstiger. Indien onbehandeld, leidt dit tot een megacolon.⁶
- **Slikproblemen** zijn eveneens een laat symptoom van FXTAS.⁶

Psychosociale aspecten

Het is een flinke psychosociale belasting te weten een progressieve aandoening te hebben. Wat specifiek voor ataxie geldt, is dat deze wordt gekenmerkt door een 'dronkemansgang' waardoor de omgeving kan denken dat je te veel alcohol drinkt. De achteruitgang, inherent aan dit ziektebeeld, in combinatie met de noodzaak tot het gebruik van hulpmiddelen (van stok tot rolstoel), maakt dat steeds opnieuw acceptatie van het proces nodig is.

Daarnaast speelt mee dat het dragen van het gen gevolgen kan hebben voor familieleden, wat (onterechte) schuldgevoelens met zich mee kan brengen.

De ziekte heeft ook gevolgen voor de partner. Hij/zij ondersteunt de zieke partner bij alle aspecten van de aandoening (fysiek en mentaal). De relatie met de partner kan hierdoor onder druk komen te staan. Voor overige naasten verandert de relatie ook.

Psychosociale ondersteuning is voor familieleden van belang omdat het erg confronterend kan zijn voor hen om iemand te zien aftakelen met de wetenschap dat ditzelfde jou ook kan overkomen.

BELEID

Algemeen

- **Zorgcoördinatie** De coördinatie van de behandeling ligt bij voorkeur in handen van een neuroloog met expertise in bewegingsstoornissen en/of een revalidatiearts met expertise in neurorevalidatie, zeker wanneer er problemen zijn op meerdere domeinen (zie *hieronder*). Betrokken zorgverleners zijn: neuroloog, revalidatiearts, huisarts en eventueel paramedici. Zij monitoren het beloop van de aandoening en signaleren bijkomende klachten en behandelen deze waar mogelijk. Het is raadzaam om hierbij af te spreken wie de zorg

coördineert. Relevante aandachtsgebieden zijn depressie en/of gedragsstoornissen, waarbij de coördinator kan verwijzen naar een psychiater. Bij verschijnselen van dementie kan gebruik worden gemaakt van de bestaande zorgsystemen die er bestaan voor de ziekte van Alzheimer.

Het is raadzaam om klinisch genetische counseling aan te bieden om de familie in kaart te brengen door een klinisch geneticus bij voorkeur met specialisatie in de neurogenetica. Dochters van mannelijke patiënten zijn altijd draagster van de premutatie, terwijl er bij dochters

van vrouwelijke patiënten een kans is van 50% dat de dochter draagster is van een premutatie of dat zij de volledige mutatie heeft. Zowel de medisch specialist als de huisarts kan verwijzen. Het is verstandig om deze taken af te stemmen (Zie ook *Erfelijkheidsvoorlichting en zwangerschap*).

- **Multidisciplinair team** Het is verstandig om al in een vroeg stadium de revalidatiearts in te schakelen, bij voorkeur een gespecialiseerd in neurorevalidatie. Deze kan het gehele zorgproces coördineren, zeker als er problemen zijn in meerdere domeinen, zoals cognitieve problemen, evenwicht en problemen bij ADL. Hierbij kunnen ergo- en fysiotherapie ondersteuning bieden (looptraining, hulpmiddelen, balans- en coördinatie-training, valpreventie). De logopedist kan ingeschakeld worden bij dysartrie en slikklachten. Het is tevens van groot belang dat (medisch) maatschappelijk werk of een psycholoog wordt ingeschakeld, zowel voor de patiënt als voor de partner en eventuele broers, zussen en/of andere familieleden (Zie ook *Psychosociale aspecten*).
- **Symptomatische behandeling** Er is geen specifieke behandeling mogelijk. Met betrekking tot de symptomatische behandeling zijn anekdotische effecten beschreven van primidon en β -blokkers, gabapentine, levodopa, cholinesteraseremmers en SSRI's. Indicaties worden hieronder uitgebreider beschreven. Voor alle symptomatische medicatie geldt dat er tot op heden onvoldoende bewijs is voor de werking. Het ziektebeeld is immers pas onlangs beschreven (2001). De patiënt zal op basis van diens individuele klachten een afweging moeten maken met de specialist. Een goede voedingstoestand en lichamelijke conditie voorkomen een onnodig versnelde achteruitgang. Mogelijk dat chirurgie onder algehele verdoving/**narcose** minder goed wordt verdragen met een snellere afname van cognitieve en fysieke functies als gevolg.⁶ Hiervoor moet een individuele afweging moeten worden gemaakt. Dit geldt ook voor **chemotherapie**.

Specifieke problematiek

- **Vermoeidheid** Bij vermoeidheidsklachten is het van belang om een evenwicht te vinden in de activiteiten en de rustmomenten. Een ergotherapeut kan daarbij helpen. Hij/zij kan ook de slaapkwaliteit in kaart brengen.
- **Valpreventie** Door de ataxie en de neuropathie, is er een grotere kans op vallen (en dus op fracturen). De betrokken fysiotherapeut en/of ergotherapeut kunnen dit risico verlagen door het aanbieden van een preventieprogramma in combinatie met hulpmiddelen.⁶
- **Tremor** Voor de behandeling van tremor wordt gebruik gemaakt van de medicatie die beschikbaar is voor

essentiële tremoren, zoals primidon, β -blokkers, gabapentine en benzodiazepines. De laatste kunnen ook bijdragen wanneer de tremor wordt versterkt door angst als één van de psychiatrische verschijnselen. Wanneer er ook sprake is van parkinsonisme, kan levodopa overwogen worden.⁶

- **Ataxie** leidt tot loopproblemen, zeker in de combinatie met neuropathie. Medicatie is tot nu toe ineffectief gebleken, maar in geval van bijkomend parkinsonisme kan levodopa een positief effect hebben. Loop-, balans- en spierkrachttraining kunnen zeker een aanvullende waarde hebben.⁶
- **Pijn** komt veel voor bij FXTAS en betreft neuropathische pijn, met name van de onderste extremiteiten. Bij vrouwen is er hiernaast ook sprake van fibromyalgische pijn. Voor de neuropathische pijn zijn diverse antidepressiva en anti-epileptica (gabapentine) alsook opioden effectief, zoals beschreven in de farmacotherapeutische richtlijn Pijnbestrijding van het NHG. Voor de fibromyalgische pijn is een beweegprogramma te adviseren, bijvoorbeeld in samenwerking met de fysiotherapeut; een combinatie met paracetamol en NSAID's kan ook worden overwogen. Indien deze maatregelen niet effectief zijn, is verwijzing naar een pijnbehandelprogramma, bijvoorbeeld in een revalidatiecentrum, te overwegen of een zelfhulpprogramma als 'De pijn de baas'.
- **Cognitieve achteruitgang en dementie** Evaluatie van andere - met name reversibele - oorzaken van dementie (tekort aan vitamine B12 of foliumzuur) is essentieel.⁶ Voorzichtige dosering van donepezil en andere cholinesteraseremmers, voorgeschreven door een specialist met ervaring in het gebruik van deze medicatie, kunnen worden overwogen voor de verbetering van het geheugen. Behandeling van co-morbiditeit als depressie, angst en psychoses kan leiden tot verbetering van de cognitie. Zie hiervoor de betreffende NHG-Standaarden en de bijbehorende voorlichting op *Thuisarts.nl*.
- **Autonome dysfunctie** Een overactieve blaas kan behandeld worden met tricyclische antidepressiva en muscarine receptor antagonist. Een andere optie is toediening van Botulinetoxine in de blaas. Verwijs hiervoor eventueel door naar de uroloog. Voor de langzaam progressieve obstipatie is het van belang om in een vroeg stadium te behandelen met laxantia om een megacolon te voorkomen.⁶
- **Bij slikproblemen** kan de patiënt hulp krijgen van een logopedist.⁶

AANDACHTSPUNTEN VOOR DE HUISARTS

- **Pijn** is een bekend probleem bij FXTAS en kan worden veroorzaakt door de polyneuropathie. Sluit eerst andere oorzaken voor de pijn uit. Overleg voor de behandeling van de patiënt met de neuroloog waar patiënt bekend is of verwijs patiënt alsnog ter bevestiging van de diagnose en stem af wie de regie voert over de pijnbehandeling (zie ook *Beleid* en de NHG Standaard Pijnbestrijding³⁷).
- **Valpreventie** is een belangrijk onderdeel van de behandeling. Door de combinatie van neuropathie, ataxie en soms ook parkinsonisme neemt de valfrequentie toe. Patiënten zijn in toenemende mate afhankelijk van hulpmiddelen. Om de mobiliteit zo lang mogelijk te waarborgen, is het van belang dat patiënten blijven bewegen. Dit kan onder leiding van een fysiotherapeut, bijvoorbeeld in een speciaal programma in een revalidatiecentrum (zie ook *Beleid*).
- **Hypertensie** is gerapporteerd als symptoom van FXTAS. Geadviseerd wordt om een jaarlijkse bloeddrukcontrole te verrichten. Hypertensie kan behandeld worden volgens de NHG-richtlijnen.
- **Blaasontsteking** Door de autonome dysfunctie en bijhorende blaasproblemen is de kans op een blaasontsteking verhoogd. Denk bij patiënten met een plotselinge cognitieve achteruitgang of een delier altijd aan de mogelijkheid van een blaasontsteking.
- **Obstipatie** ten gevolge van autonome dysfunctie komt voor. Behandel laagdrempelig volgens de NHG-Standaard Obstipatie.³⁵
- **Psychiatrie** Geassocieerde psychiatrische problematiek begint vaak al voorafgaand aan de symptomen van FXTAS. Verwijs hiervoor naar een psychiater, bij voorkeur in het ziekenhuis waar patiënt reeds onder controle is. In geval van weerstand bij patiënt en/of familie hiertegen, is het in ieder geval van belang om een eventuele depressie te behandelen, daar deze de cognitieve achteruitgang kan versnellen. Let ook op mogelijke andere oorzaken voor plotselinge cognitieve achteruitgang zoals vitamine B12- of foliumzuurtekort of een blaasontsteking.
- **Mantelzorgondersteuning** FXTAS is een ernstige aandoening die veel vraagt van mantelzorgers. Enerzijds is er de fysieke zorg die geleverd moet worden, en anderzijds het besef dat de partner/naaste leidt aan een chronische progressieve aandoening welke leidt tot de dood. Daarnaast is het zwaar dat men door gedragsveranderingen een partner/naaste in feite al verliest, zonder afscheid te kunnen nemen. Bied mantelzorgers hulp aan, bijvoorbeeld via de thuiszorg, via websites als *www.wehelpen.nl* en wanneer er sprake is van dementie lotgenotencontact via bijvoorbeeld Alzheimercafé's (zie *Consultatie en verwijzing*).
- **Lotgenotencontact** Bij de Fragiele X Vereniging Nederland kunnen patiënten en partners 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*).

Diagnose

Voor het stellen van de diagnose volgt de gynaecoloog de criteria uit de Europese richtlijn 'Management of women with premature ovarian insufficiency'.²⁵

FSH - en oestradiolbepaling: bij een FSH > 25 IE/l en een oestradiol < 100 pmol/l is POI waarschijnlijk. De diagnose FXPOI kan bevestigd worden met DNA-onderzoek.²⁵

Bij oligomenorroe worden naast het FSH en oestradiol ook het serum-LH en progesteron bepaald om meer duidelijkheid te krijgen over de diagnose.

Beloop

De vrouwen met FXPOI worden meestal tussen hun 30^e en 40^e jaar postmenopauzaal. Risicofactoren voor draagsters om FXPOI te ontwikkelen zijn roken, het aantal CGG repeats (met name tussen 62 en 99) en een vroege menopauze bij eerstegraads familieleden.^{20,21}

SYMPTOMEN

Bij premutatiedraagsters blijft het vaak wisselende menstruatiepatroon, zoals gebruikelijk bij een fysiologische overgang, achterwege. Er treedt binnen een aantal maanden amenorroe op. De overgangsklachten komen wel in dezelfde mate voor als bij de normale menopauze rond het 50^e levensjaar. De veranderde hormoonspiegel leidt tot opvliegers en nachtelijke zweetaanvallen, urogenitale klachten, osteoporose, en een verhoogd cardiovasculair risicoprofiel.³²

Bij 1% van alle vrouwen stoppen de menstruaties al vóór het 40^e jaar. Er is sprake van POI wanneer bij een vrouw die jonger is dan 40 jaar de menstruatie tenminste 4 maanden aaneengesloten wegblijft en in die periode een FSH hormoonconcentratie van meer dan 25 IU/l wordt gemeten (normaalwaarde: tot 10 IU/l). Het is echter mogelijk dat de menstruatie toch weer voor een aantal maanden terugkomt en dat perioden zonder en met menstruatie elkaar afwisselen (premature ovariële insufficiëntie). Vrouwen met FXPOI zijn sterk verminderd vruchtbaar; 1-5% van de vrouwen met POI raakt wel spontaan zwanger na de diagnose.^{11,5,10,18} Ook zien we bij premutatiedraagsters vaker tweelinggeboortes, vroege menopauze (<45 jaar) of een onregelmatige cyclus.

Vaak merkt een vrouw pas iets als ze stopt met de pil omdat ze zwanger wil worden en er dan geen menstruatie meer komt. Opvliegers en andere overgangsklachten worden niet zo snel herkend, omdat de vrouw nog niet de normale overgangleeftijd bereikt heeft en zij er dus niet alert op is.³⁶ De volgende klachten komen in meer of mindere mate voor:

- onregelmatige menstruele cyclus (soms);
- vasomotorische symptomen (kunnen sterk variëren in frequentie en ernst):
 - opvliegers;
 - (nachtelijke) transpiratieaanvallen;
- urogenitale-atrofiesymptomen.

Daarnaast kunnen symptomen voorkomen die niet typisch zijn voor de overgang, zoals:

- slaapstoornissen;
- vermoeidheid;
- prikkelbaarheid;
- gejaagdheid;
- stemmingswisselingen;
- gewrichtsklachten;
- droge huid;
- droge ogen;
- libidoverlies.

De ernst van deze klachten is gerelateerd aan die van de vasomotorische klachten.²⁵

Langetermijneffecten

Wanneer een vrouw voor het 40^e levensjaar postmenopauzaal wordt, komt een aantal lange termijn effecten voor die normaal gesproken geassocieerd zijn met een hogere (postmenopauzale) leeftijd.

- **Osteoporose** Vrouwen met een vroege menopauze hebben een groter risico op osteoporose. De met de overgang en veroudering samenhangende toegenomen botstofwisseling leidt tot relatief meer botresorptie, waardoor osteoporose kan ontstaan.

- **Hart- en vaatziekten** Vrouwen met een vroege menopauze hebben een groter risico op hart- en vaatziekten op latere leeftijd.

Psychosociale aspecten

De diagnose FXPOI kan voor de vrouw een forse psychosociale belasting betekenen. De ongewenste onvruchtbaarheid is in verschillende leeftijdsfasen

confronterend; wanneer vriendinnen wel kinderen krijgen en later wanneer zij oma worden. Daarnaast krijgen patiëntes vaak de vraag “Waarom heb jij geen kinderen?”. De overgangsklachten kunnen maken dat zij zich vroeg oud voelen. Wanneer het wel lukt om spontaan zwanger te worden, bestaat er tevens het risico op een kind met het fragiele X syndroom.

BELEID

Algemeen

- **Zorgcoördinatie** De gynaecoloog is de hoofdbehandelaar en ziet patiënte in een frequentie afhankelijk van de hulpvraag en klachten. Indien er sprake is van een kinderwens, is het van belang dat een gynaecoloog van de fertiliteitspoli hierbij wordt betrokken. Hiernaast verwijst hij laagdrempelig door naar de klinisch geneticus. In geval van belang van osteoporose-behandeling met bisfosfonaten wordt de internist betrokken.

Specifieke problematiek

- **Hormoonbehandeling** De gynaecoloog start hormoonbehandeling (meestal suppletie met alleen oestrogeen), hetgeen bewezen effectief is ter verlichting van vasomotorische en urogenitale klachten. Daarnaast wordt hormoonbehandeling ook geadviseerd ter preventie van osteoporose en hart- en vaatziekten.^{2,15,25} Daarnaast kan hormoonbehandeling een gunstige invloed hebben op het seksueel functioneren.²⁵ Uiteraard geeft hormoonbehandeling ook bijwerkingen. Deze bijwerkingen zijn gevoelige borsten, vochtretentie, hoofdpijn en vaginaal bloedverlies. Er is nadrukkelijk geen verhoogd risico op borstkanker door het gebruik van hormonen bij vrouwen met FXPOI.^{12,3} In de eerste jaren van de behandeling neemt het risico op veneuze trombo-embolieën toe, met name bij orale toediening. Hormoonbehandeling (met alleen oestrogeen) is geassocieerd met endometriumafwijkingen, en dient daarom te worden gecombineerd met een progestageen bij vrouwen met een uterus. Dit kan volgens een sequentieel of een continu gecombineerd schema. Een sequentieel schema geeft bij het merendeel van de vrouwen aanleiding tot een cyclische onttrekkingsbloeding. Een hormoonspiraal kan ook zinvol zijn in combinatie met oestrogeenbehandeling. Toediening van androgenen kan zinvol zijn bij vrouwen die ondanks optimale toediening van oestrogenen toch last blijven houden van vermoeidheid en verlies van libido.⁵

- **Osteoporose** De gynaecoloog zal bij elke patiënte eenmalig de botdichtheid laten bepalen. Om de kans op osteoporose te verkleinen wordt een gebalanceerd dieet met voldoende calcium en vitamine-D sterk geadviseerd en kan hormoonbehandeling worden gestart. Het is dan niet noodzakelijk om de botdichtheid regelmatig te controleren. Indien geen hormoonbehandeling wordt gebruikt, is het raadzaam om de botdichtheid elke 2-3 jaar te controleren. Indien deze versneld verlaagd is, kan alsnog worden gekozen voor hormoonbehandeling in combinatie met de inname van voldoende vitamine D en calcium. Hiernaast kan worden gekozen voor bisfosfonaten als alendroninezuur en risedroninezuur. Zij verminderen de botresorptie en verlagen daarmee de kans op osteoporotische fracturen. Belangrijkste bijwerkingen zijn gastro-enterale en oesofageale klachten.²⁵
- **Mortaliteit hart- en vaatziekten** Ondanks gebrek aan longitudinale studies wordt hormoonbehandeling sterk geadviseerd bij FXPOI om het risico op hart- en vaatziekten te beïnvloeden. Het advies is om de behandeling te continueren tot de leeftijd waarop normaal gesproken de menopauze plaats vindt.²⁵ Exacte cijfers over de mortaliteit zijn niet bekend. Daarnaast is het zinvol om het cardiovasculair risicoprofiel te bepalen en om leefstijladviezen te bespreken.²⁵
- **Reproductieve opties en bijhorende hormoonbehandeling** Er is ongeveer 5% kans op een spontane zwangerschap.^{18,10} Indien een zwangerschap niet (meer) gewenst is, dan dienen hiervoor de ‘gewone’ anti-conceptieve maatregelen te worden genomen. Eventuele hormoontherapie voor overgangsklachten werkt niet als anticonceptivum. Indien IVF stimulatie (al dan niet in combinatie met PGD) niet goed lukt, zijn oöcytdonatie en adoptie mogelijke opties, maar deze dienen goed begeleid te worden. De enige reële kans op een zwangerschap is middels eiceldonatie. De behandeling en begeleiding gebeurt vanuit de diverse fertiliteitspoliklinieken. Het is van

belang dat de klinisch geneticus betrokken is, vanwege de kans op een kind met FXS (in het geval dat toch gebruik kan worden gemaakt van 'eigen' eicellen of die van een zus) (zie ook *Kinderwens/prenatale diagnostiek* op pagina 3).

- **Psychosociale ondersteuning** dient te worden aangeboden. De gynaecoloog kan patiënte doorverwijzen naar de psycholoog van de fertiliteitspolikliniek. Op de website van Freya staan eveneens psychologen genoemd die zichzelf hebben aangemeld gezien hun ervaring met deze specifieke problematiek. De gynaecoloog benoemt ook lotgenotencontact, dit kan via Freya en via de Fragiele X Vereniging Nederland (zie *Consultatie en verwijzing*).

AANDACHTSPUNTEN VOOR DE HUISARTS

- **FSH - en oestradiolbepaling** Overweeg bij patiënten in de fertiele levensfase met een (vermoeden op) een premutatie of fragiele X syndroom in de familie met secundaire amenorroe of oligomenorroe de diagnose POI en bepaal FSH en oestradiol.
- **Kinderwens** Verwijs patiënte altijd door bij een kinderwens en niet alleen naar de gynaecoloog (in een fertiliteitskliniek), maar ook naar een klinisch geneticus i.v.m. het risico op een kind met FXS.
- **Vasomotorische klachten** Oestrogeenbehandeling is bewezen effectief ter verlichting van vasomotorische klachten. Kruidenpreparaten met een licht oestrogene werking zijn niet bewezen effectief.
- **Urogenitale klachten** Oestrogeenbehandeling is bewezen effectief ter verlichting van urogenitale klachten. Indien patiënte liever niet met hormonen behandeld wil worden, dan kan voor de verlichting van de klachten het beste gebruik worden gemaakt van neutrale crèmes en gels.
- **Lotgenotencontact** is aan te bevelen. Voor de onvruchtbaarheidsproblematiek kunnen patiënten terecht bij Freya en voor de FX-gerelateerde vragen bij de Fragiele X Vereniging Nederland.

CONSULTATIE EN VERWIJZING

• Diagnostiek

- De diagnostiek van FXTAS vindt bij voorkeur (in samenwerking) plaats in het Erasmus MC, RadboudUMC of in het UMCG.
- De diagnose FXPOI wordt gesteld door een gynaecoloog in samenwerking met een klinische geneticus.
- Advies en diagnostiek door een klinisch geneticus kan vanuit één van de klinisch genetische centra in de UMC's plaatsvinden.

• Behandeling en begeleiding

- De begeleiding van patiënten met FXTAS vindt plaats in samenwerking met in het Erasmus MC, RadboudUMC of het UMCG.
- Coördinatie van zorg van patiënten met FXTAS vindt plaats in één van de revalidatiecentra <http://www.revalidatie.nl/contact/revalidatiecentra> of door een neuroloog uit één van de hierboven genoemde centra.
- De begeleiding van patiënten met FXPOI met een kinderwens vindt in een van de fertiliteitspoliklinieken plaats. Op de website van Freya zijn deze klinieken te vinden.

• Erfelijkheid

- Voorlichting/advisering van familieleden vindt plaats in één van de acht 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.

• Freya is de vereniging voor mensen met vruchtbaarheidsproblemen.

• Welder

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

• Hulp en mantelzorgondersteuning

- Adviseer voor hulp in huis en mantelzorg(-ondersteuning) het gemeenteloket te raadplegen alsmede de website over hulp en hulpmiddelen (zie *Relevante websites*).

Relevante websites

- De Fragiele X Vereniging Nederland
www.fragielex.nl
- Stichting MEE
www.mee.nl
- Ieder(In)
www.iederin.nl
- Informatie over PGD
www.pgdnederland.nl
- Lotgenotencontact vruchtbaarheidsproblemen
www.freya.nl
- Objectieve informatie over erfelijke en/of zeldzame ziekten
www.erfelijkheid.nl
www.erfelijkheidinbeeld.nl
www.huisartsengenetica.nl
- www.zichtopzeldzaam.nl
- Online marktplaats voor het vinden en verbinden, organiseren en delen van hulp
www.wehelpen.nl
- Websites over hulp en hulpmiddelen
www.thuisarts.nl voor informatie over onder meer zorg en ondersteuning, hormoonbehandeling, botontkalking, fibromyalgie, (neuropatische) pijn en dementie.
www.regelhulp.nl
www.hoeverandertmijnzorg.nl
www.hulpmiddelenwijzer.nl
www.regeltante.nl

Literatuurlijst

1. Brussino A, et al. FMR1 gene premutation is a frequent genetic cause of late-onset sporadic cerebellar ataxia. *Neurology*. 2005 Jan 11;64(1):145-7.
2. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2002;290:1729-38.
3. Ewertz M et al. Hormone use for menopausal symptoms and risk of breast cancer. A Danish cohort study. *Br J Cancer*. 2005 Apr 11;92(7):1293-7.
4. Jacquemont S, et al. Fragile X Premutation Tremor/Ataxia Syndrome: Molecular, Clinical, and Neuroimaging Correlates. *Am J Hum Genet* 2003; 72:869–878.
5. Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. *Hum Reprod Update* 2005;11(4):391-410.
6. Hagerman RJ, et al. Treatment of fragile X-associated tremor ataxia syndrome (FXTAS) and related neurological problems. *Clin Interv Aging*. Jun 2008; 3(2): 251–262.
7. Hagerman R, Hagerman P. Advances in clinical and molecular understanding of the FMR1 premutation and fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *Lancet Neurol* 2013;12:786-98.
8. Hunsaker et al. Widespread non-central nervous system organ pathology in fragile X premutation carriers with fragile X-associated tremor/ataxia syndrome and CGG knock-in mice. *Acta Neuropathol*. Oct 2011; 122(4): 467–479.
9. Hunter J, Rivero-Arias O, Angelov A, Kim E, Fotheringham I, Leal J. Epidemiology of fragile X syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med Genet A*. 2014 Jul;164(7):1648-58.
10. van Kasteren YM, Schoemaker J. Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. *Hum Reprod Update*. 1999 Sep-Oct;5(5):483-92.
11. Nelson LM, Covington SN, Rebar RW. An update: spontaneous premature ovarian failure is not an early menopause. *Fertility and sterility* 83,5 (2005): 1327-1332.
12. Nelson L. Primary Ovarian Insufficiency. *N Engl J Med*. 2009; 360(6):606–614.
13. Macpherson J, Waghorn A, Hammans S, Jacobs P. Observation of an excess of fragile-X premutations in a population of males referred with spinocerebellar ataxia. *Hum Genet*. 2003 May;112(5-6):619-20.
14. Polussa et al. Molecular Advances leading to treatment implications of Fragile premutation carriers. *Brain Disord Ther* 2014;3:2.
15. Rocca WA et al. Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women: a population-based cohort study. *Lancet Oncol*. 2006 Oct;7(10):821-8.
16. Roks G, Sistermans 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.
17. 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.
18. Sauer MV. Spontaneous pregnancy in women awaiting oocyte donation. *J Reprod Med*. 1995 Sep;40(9):630-2.
19. Sherman S, Pletcher BA, Driscoll DA. Fragile X syndrome: diagnostic and carrier testing. *Genet Med* 2005; 7(8):584-587.
20. Spath MA. Risk estimate for fragile –associated primary ovarian insufficiency: genetic, environmental and reproductive factors. Proefschrift Radboud University, 2011.
21. Spath, MA, et al. Predictors and risk model development for menopausal age in fragile X premutation carriers. *Genetics in Medicine* 2011; 13(7), 643-650.
22. Van der Vossen P.W. et al. Het fragiele-X-geassocieerd tremor-ataxiesyndroom. *Tijdschr Neur & Neurochir* 2010;111(2): 119-125.
23. Wheeler et al. Associated features in females with an FMR1 premutation. *J Neurodev Dis* 2014;6:30.
24. Willemsen R, Levenga J, Oostra BA. CGG repeat in the FMR1 gene: size matters. *Clin Genet* 2011; 80: 214-225.

Websites

25. <http://www.eshre.eu/> (Management of women with premature ovarian insufficiency - Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology)
26. <http://www.orpha.net> (FXTAS)
27. <http://www.fxtas.org>
28. <http://www.fragilex.org/fragile-x-associated-disorders/>
29. <http://www.fragilex.nl/>
30. <http://www.kwaliteitskoepel.nl/assets/structured-files/2014/Richtlijn%20Niet-acute%20Cerebellaire%20ataxie%20geautoriseerde%20versie.pdf>
31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1384/>
32. <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-de-overgang>
33. <http://www.omim.org/entry/300624>
34. <http://www.fragilex.org/2013/fxtas/what-do-we-know-about-cognitive-functioning-in-fxtas/>
35. www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-obstipatie
36. www.freya.nl
37. http://download.nhg.org/FTP_NHG/standaarden/FTR/Pijnbestrijding_text.html

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 en zelf, 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 de aandoeningen 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
E-mail: vsop@vsop.nl
www.vsop.nl

Het 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
E-mail: info@nhg.org
www.nhg.org

Redactie

Mevrouw drs. M.G. Nijhuis, arts/auteur VSOP
Mevrouw drs. I.B.M. Roelofs, projectmedewerker VSOP
Drs. B. Douwes, voorzitter Fragiele X Vereniging Nederland
Mevrouw drs. L. te Hennepe, wetenschappelijk medewerker Preventie & Patiëntenvoorlichting NHG
Dr. W. Opstelten, huisarts en senior wetenschappelijk medewerker Afdeling Richtlijnontwikkeling & Wetenschap van het NHG
Mevrouw drs. C.J.H. de Vries, huisarts/wetenschappelijk medewerker Afdeling Richtlijnontwikkeling & Wetenschap van het NHG

Deze uitgave is tot stand gekomen met bijdragen en adviezen van

Mevrouw Dr. E. Brusse, neuroloog, Erasmus MC, Rotterdam
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

Deze brochure is tot stand gekomen mede dankzij de financiële bijdrage van Fonds PGO en de stichting Dioraphte.

Soest, 2015

