**Fragiele X syndroom**
Beknopte samenvatting n.a.v. referaat op 23-01-2023
Arts VG-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[1] . 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[2] . 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[3] 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 hypermethylatie van FMR1 waardoor de productie van het FMR1-eiwit (FMRP) uitblijft. Bij een premutatie is er sprake van een repeataantal tussen de 55 en 200. Dragers van de premutatie kunnen andere klinische kenmerken vertonen dan mensen met de volledige mutatie[4] .

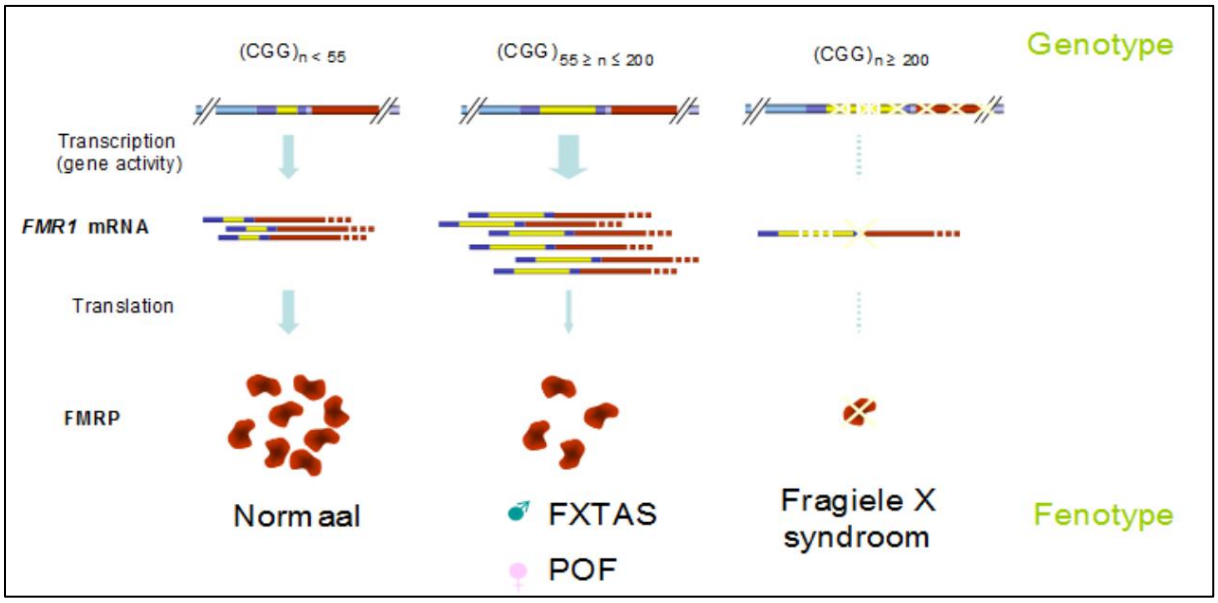



**Fig. 1** FMR1 gen en Fragile X patologie. CGG repeats N< 55 is normaal, CGG repeats 55≥n≥200 of premutatie is geassocieerd met FXPOI (Fragile X primary ovarian insufficiency), FXTAS (Fragile X-associated tremor and ataxia syndrome) en FXAND (Fragile X-associated neuropsychiatric disorder). CGG repeats n>200 resulteert in volle mutatie en Fragiele X syndroom.

**Prevalentie**
Het Fragiele X syndroom is de meest voorkomende erfelijke oorzaak van verstandelijke beperking en van autisme. De meest recente prevalentiecijfers uit 2014 volgens de CDC 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 (eerdere inschatting waren ongeveer 1 op de 2500-4000 mannen en 1 op de 7000-8000 vrouwen). Een premutatie van het FMR1-gen komt vaker voor, namelijk in 1 op de 850 mannen

en 1 op de 300 vrouwen[5] . Fragiele X syndroom is verantwoordelijk voor 20-30% van de X-gebonden vormen van een verstandelijke beperking[6].

**Diagnostiek**
In de praktijk komen alle kinderen en volwassenen 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 repeataantal 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 vlokkentest of een vruchtwaterpunctie[4] .

**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 onder het **Klinisch beeld** hieronder). Echter, de meest belangrijke factor die determineert hoe ernstig iemand is aangedaan, is de mate van methylering en niet het aantal CGG-repeats[7] . 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[4] .

**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 syndroom 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[4].

**Klinisch beeld bij de volledige mutatie**
<u>Mannen met een volledige mutatie</u>
De zwangerschap en neonatale periode verlopen vaak normaal, met hoofdomtrek, groei en gewicht vaak in de normale range[8].Tot een jaar of 4 zijn de dysmorfieën niet opvallend, maar naarmate de leeftijd vordert vallen deze steeds meer op. (Fig 2)
Het gemiddelde IQ van aangedane jongens ligt tussen de 40 en 45, maar kan variëren van <10 tot 70[5]. Het (non-verbale) IQ van kinderen met FXS neemt af tot het 12e levensjaar, waarna het stabiliseert[9]. Er is een algehele ontwikkelingsachterstand, waarbij de taalontwikkeling ernstiger aangedaan is dan de motorische ontwikkeling, met soms zelfs complete afwezigheid van spraak. 100% van de jongens heeft een taalontwikkelingsachterstand, in tegenstelling tot 60-75% van de aangedane meisjes[10].
Mensen met het Fragiele X syndroom hebben vaak leer- en leesproblemen[11]. Bij mannen en sommige vrouwen met volledige mutatie zijn de gedragsproblemen het grootste belemmering in hun sociale leven. Ze hebben vaak aandachtsproblemen en soms diagnose ADHD (attention-deficit/hyperactivity disorder). Daarnaast zijn ze vaak bescheiden en angstig, maar ook snel-overprikkeld[10]. Hun executieve functie (emotieregulatie,



*Fig 2. Foto's van patiënten van verschillende leeftijden met het Fragiele X Syndroom*

taakinitiatie etc.) zijn vaak minder goed ontwikkeld[11, 12]. Daarnaast, hebben ze veel last van angsten[4,10].

Autismespectrumstoornis komt bij 50-70%, hoewel empathie wordt door hun naasten als minder aangedaan beschreven[13].

Kenmerken vanaf de prepuberteit[5,8, 10,14,15]

- Macrocefalie (50-81%)
- Lang, smal gezicht met lange palpebral fissures en een breed filtrum (70-83%)
- Prominent voorhoofd
- Grote oren met zacht kraakbeen (75%)
- Prominente kaak (80%)
- Hypermobiliteit van de gewrichten (vooral de vingers en duimen) (50-70%)
- Zachte en fluweelachtige huid (80%)
- Platvoeten (29-70%)
- Plantar crease (85%)
- Recidiverende otitiden 50-75%
- Autismespectrumstoornis 30-60%
- Hoog palatum en dental crowding
- Gedragsproblemen (aandachtsproblemen, snel overprikkeld, lees- en leerproblemen)

Postpuberteit:

- De eerder beschreven dysmorfieën en problemen worden met de leeftijd duidelijker zichtbaar (Fig. 2)
- Macro-orchidisme treedt op bij 95% na het voltooien van de puberteit[10]. Dit leidt niet tot een groter risico op maligne ontaarding.
- Postpuberaal neemt de angst toe, zoals een irritabiliteit/agressief gedrag, sociale en speciale fobien, faalangst, separatieangst of gegeneraliseerde angst. Ongeveer 50% voldoet aan de criteria van een angststoornis, waarvan 40% hiervoor medicatie krijgt.
- Er lijkt tot een leeftijd van ongeveer 25 jaar nog een verbetering te zijn in de psychomotore functies, waarna er een stabiele plateaufase ontstaat. Bij de leeftijd van 50 jaar kunnen vaardigheden weer wat achteruit gaan[16].

Sommige jongens hebben een Prader-Willi fenotype, met obesitas, hyperfagie en hypogonadisme, maar zonder de karakteristieke hypotonie en voedingsproblemen als zuigeling[8,10].

<u>Ongemethyleerde volledige mutatie bij mannen:</u>
Dit geeft een milder beeld. Als er een verstandelijke beperking is, is dit meestal licht. Wel kunnen er angststoornissen en gedragsproblemen voorkomen, ook zonder verstandelijke beperking[4].

<u>Vrouwen met een volledige mutatie[5,10]</u>
30-50% van de aangedane vrouwen heeft een verstandelijke beperking. Meisjes zijn meestal milder aangedaan, echter is een ernstig aangedaan beeld zeker ook mogelijk. Het IQ ligt meestal tussen de 50 en 85. Bij de overige 50% zonder verstandelijke beperking is er vaak wel sprake van leerproblemen, ADHD, angststoornissen of sociaal-emotioneel disfunctioneren[17].

<u>Overige gezondheidsproblemen</u>

- Epilepsie: Bij ongeveer 12% van de mannen met de volle mutatie[18]. Bij vrouwen bij 6%. Alle aanvalstypes komen voor; koortsaanvallen, focale aanvallen, focaal naar gegeneraliseerd en primair gegeneraliseerd. Epilepsie komt vooral voor bij een lager IQ, en komt 3x zo vaak voor als er ook sprake is van ASS[19]. Bij 90% begint de epilepsie al onder de 10 jaar oud, en deze

verdwijnt vaak tijdens de puberteit. 8% van de mannen en 18% van de vrouwen heeft na het 20e levensjaar nog insulten[18].

- Slaapproblemen: komen voor bij 35%. Dit betreft vooral slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen zoals OSAS, enuresis en bruxisme[20].
- Abnormale sensorische verwerking, waarbij vooral sensorische overgevoeligheid[21].
- Cardiale & cardiovasculaire problemen: mitralisklepprolaps en aortawortelditatatie (met risico op aortadissectie) worden gerapporteerd bij volwassenen en lijken op kinderleeftijd nog niet te bestaan[22]. Gerapporteerde cijfers lopen sterk uiteen en variëren voor een mitralisklepprolaps van 20 tot 75% en voor een aortawortelditatatie van 20 tot 50%[23,24]. De oorzaak hiervoor ligt in het feit dat FMRP normaal gesproken invloed heeft op essentiële componenten van de extracellulaire matrix, waaronder elastine. Afwezigheid van dit eiwit leidt dus tot dysregulatie van deze componenten met hierbij het fenotype van een bindweefselaandoening[10,14]. Ook hebben patiënten met het fragiele X syndroom een grotere kans op het ontwikkelen van hypertensie.
- KNO/immuunsysteem: Recidiverende infecties (otitiden, cellulitis, abcessen van vingers en tenen, virale enteritis, candidiasis, pneumonie) en lagere incidentie van auto-immuun aandoeningen. Gedacht wordt dat dit komt door een dysfunctioneel immuunsysteem en hierdoor hogere vatbaarheid voor infecties[25].
    - Recidiverende otitiden zijn hiervan de beruchtstse en komen voor bij 60-80%[26]. Cave: blijvend gehoorsverlies!
- Oogheelkundige problemen: Strabismus 8-30%, refractieafwijkingen (25-50%), nystagmus, ptosis[10,26]
- Bindweefsel en bewegingsapparaat: Liesbreuk en congenitale heupluxatie komen vaker voor. 50-70% van de patiënten is hyperlax. Ook zijn er vaker recidiverende patella- of schouderluxaties door hyperlaxiteit van de gewrichten[27]. Scoliose komt bij 7% voor[27], klompvoeten bij 1-2%[26] en pes planus bij 29-70%.
- Urogenitaal: Vesico-uretrale reflux komt frequenter voor, met hierbij risico op blijvende nierschade op de lange termijn. Eveneens hebben veel jongens een vertraagde zindelijkheidsontwikkeling[4,26]
- Obesitas 30-60%[10]
- 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.
- Cariës[25]gecorreleerd met tot in 70% ongunstige speeksel parameters, slechtere orale hygiëne, lager socioeconomische status en toegenomen risico van 52% op S. mutans in saliva.

Verder rapporteert 1 studie het vaker voorkomen van parkinsonisme, stemmingsstoornissen en dementie[28]. Het is echter onduidelijk of het parkinsonisme samenhangt met het fragiele X syndroom zelf, of met het frequente gebruik van antipsychotica.

<u>Beeld bij een premutatie</u>

Verschillende klinische beelden zijn geassocieerd met een premutatie van het FMR1-gen. Er zijn geen dysmorfieën en er is over het algemeen geen verstandelijke beperking. Er worden drie verschillende beelden gezien bij dragers van de premutatie:

1. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS). Dit wordt gekenmerkt door late-onset progressieve cerebellaire ataxie, intentietremor en cognitieve achteruitgang (dementie-achtig beeld met verlies van executieve functies). Debuut is meestal tussen de 60 en 65 jaar, maar de debuutleeftijd en ernst van de aandoening hangen samen met onder andere geslacht (mannen 40%, vrouwen 16%) en repeat lengte (hoe meer repeats, hoe groter de kans en hoe jonger het debuut)[5,10].
2. Fragile X-associated primary ovarian insufficiency (FXPOI): Hypergonadotroop hypogonadisme voor de leeftijd van 40 jaar. Dit treedt op bij 20% van de vrouwen met de

premutatie[4]. Dit beeld kan zich in extreme gevallen zelfs op de leeftijd van 11 jaar presenteren met primaire amenorroe.

3. Mogelijk verhoogd voorkomen van neuropsychiatrische en cognitieve problemen (ADHD, angststoornissen, depressie, obsessieve – compulsieve stoornis), echter zijn de studies hierover niet eenduidig en zijn de meeste onderzoeken uitgevoerd bij moeders van jongens met het fragiele X-syndroom, waardoor deze beelden mogelijk uitgelokt kunnen worden. Het is echter goed je bewust te zijn van het feit dat dit dus wel frequenter voorkomt[5,10]. Om de aandacht voor het onderzoek naar deze neuropsychiatrische problemen meer te trekken is een nieuwe naam FX-AND of Fragile X-Associated Neuropsychiatric Disorders bedacht[29]

**Tabel 1. Gezondheidsbewaking[30]**

| 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[4,6,7,9,19,31-38]**

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

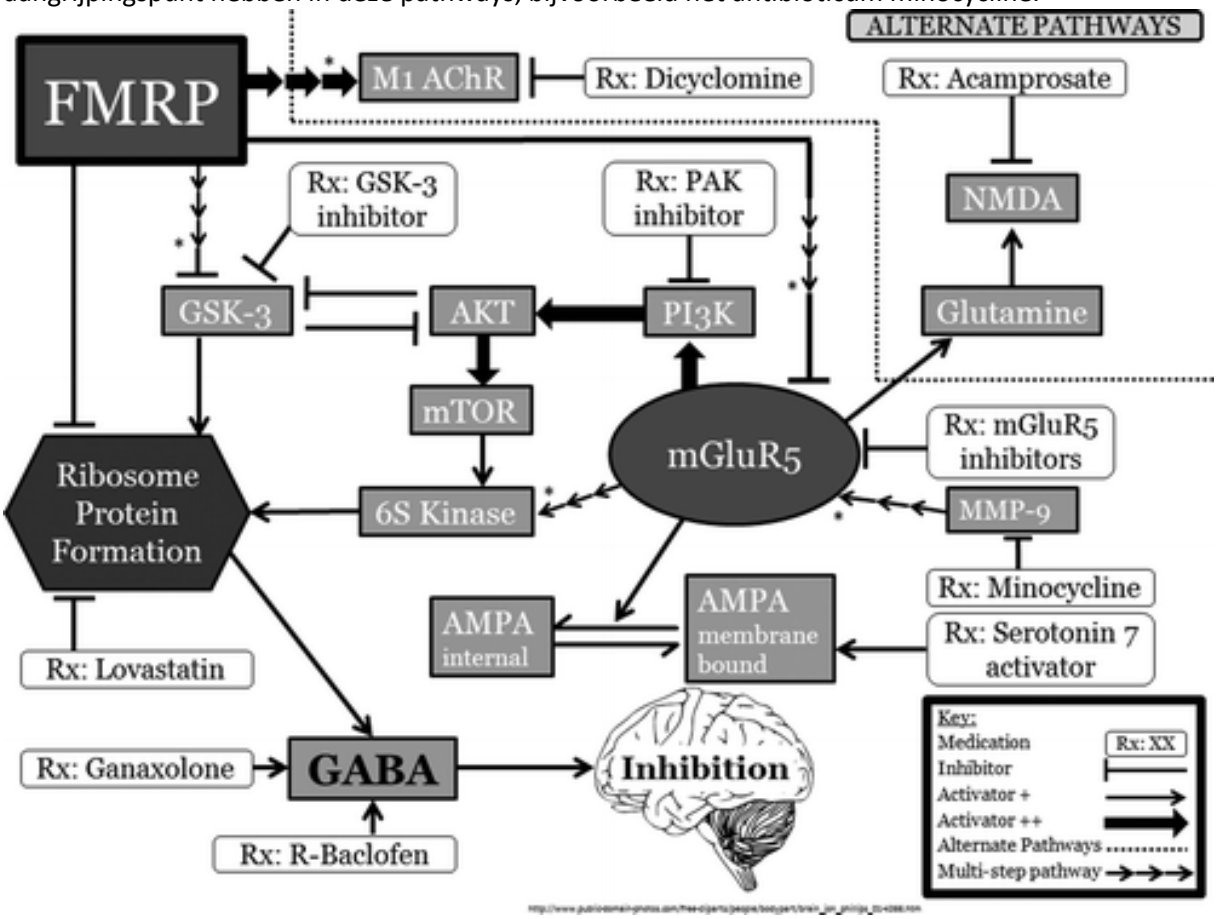
Gedrag:
● ADHD → methylfenidaat (leeftijd jonger dan 5 jaar: clonidine) in combinatie met omgeving- en begeleiding aanpassingen, gedragstherapie
- ● Angst⟶ SSRI's in combinatie met gedragstherapie, zoals het herkennen en vermijden van triggers, het ontwikkelen van zelfregulatie en coping vaardigheden, aanpassingen en cognitieve gedragstherapieOCD, depressie → SSRI , TCA

● Agressie, automutilatie → 1) SSRI (als gevolg van angst); als het gedrag ernstig is 2) atypische neuroleptica, zoals risperidon, bij toegenomen eetlust of metabole bijwerkingen: aripiprazol
● Overgevoeligheid sensorische prikkels → SI-onderzoek, desensibilisatie en/ of omgevingsaanpassingen
● Slaapproblemen→ gedragsmatige aanpak kan effectief zijn, een kleine studie van 4 weken toonde een positief resultaat van melatonine op sleep-onset latentie en slaapduur
● KNO-problemen → advies om bij kinderen met frequente otitiden laagdrempelig te verwijzen naar de KNO-arts

● Urogenitale problemen→ bij urineweginfecties en enuresis laagdrempelig verwijzen naar de (kinder)uroloog
● Epilepsie→ behandelen volgens de reguliere epilepsierichtlijnen

Daarnaast wordt er veel onderzoek gedaan naar een gerichte behandeling van het fragiele X syndroom op moleculair niveau. Er is steeds meer bekend over de moleculaire pathways waarin FMRP een rol speelt. FMRP heeft een belangrijke functie in de regulatie van synaptische plasticiteit en is betrokken bij dendrietvorming en synaptogenese. Dit proces wordt gereguleerd door verschillende neurotransmitters, waarbij FMRP op zijn beurt (direct of indirect) ook verschillende receptoren en enzymen kan inhiberen of activeren (zie figuur 3). Een gebrek aan FMRP (zoals bij fragiele X syndroom) leidt via verschillende pathways tot verstoring van de neuronale plasticiteit. Er zijn inmiddels een aantal medicamenten bekend die hun aangrijpingspunt hebben in deze pathways, bijvoorbeeld het antibioticum minocycline en het bekende bloedglucoseverlagende middel metformine. Metformine en nog een aantal andere medicijnen worden momenteel onderzocht op hun werkzaamheid in patiënten met fragiele X syndroom en voor andere medicijnen zoals minocycline zijn klinische trials al afgerond.
Tot nu toe zijn de resultaten in proefdieronderzoeken en kleine patiëntengroepen hoopgevend, maar vallen de resultaten van grotere placebo-gecontroleerde trials tegen. Mogelijk speelt hierin mee dat de gebruikte uitkomstmaten veelal subjectief zijn en niet ontworpen voor pathway-modificerende therapieën voor ontwikkelingsstoornissen. Nieuwe objectieve en gevalideerde uitkomstmaten, bijvoorbeeld biomarkers zijn nodig. Daarnaast wordt er onderzoek gedaan naar de meerwaarde van combinatietherapieën, die op verschillende routes tegelijk aangrijpen. De resultaten hiervan worden in de komende jaren verwacht.

**Figuur 3[35] Loss of Fragiele X syndrome protein FMR** leidt via verschillende pathways tot verstoring van de neuronale plasticiteit. Er zijn inmiddels een aantal medicamenten bekend die hun aangrijpingspunt hebben in deze pathways, bijvoorbeeld het antibioticum minocycline.




**Expertisenetwerk en initiatieven**

- Expertisecentrum ENCORE, Erasmus MC Rotterdam: kinderpoli fragiele X syndroom; 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
- Syndromenpoli ’s Heeren Loo - Fragiele X poli voor volwassenen in Hoofddorp
- Fragiele X Vereniging Nederland (www.fragielex.nl) – de patiëntenvereniging
- Expertisenetwerk voor het Fragiele X syndroom: samenwerkingspartners Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP), Fragiele X Vereniging Nederland, Fragiele X expertisecentrum ENCORE

**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. Stone WL, Basit H, Los E. *Fragile X Syndrome. 2022* Jun 29. In: StatPearls [Internet].
9. Zeidler et al. Leidraad voor diagnostiek en behandeling van kinderen met het fragiele X sy 2017

10. Salcedo-Arellano MJ, Dufour B, McLennan Y, Martinez-Cerdeno V, Hagerman R. *Fragile X syndrome and associated disorders: Clinical aspects and pathology.* Neurobiol Dis. 2020 Mar;136:104740. doi: 10.1016/j.nbd.2020.104740. Epub 2020 Jan 10.

11. Adlof SM et al. Reading in Children With Fragile X Syndrome: Phonological Awareness and Feasibility of Intervention. Am Intellect Dev Disabil. 2018.

12. L. M. Schmitt et al. Executive Function in Fragile X Syndrome: A Systematic Review, Brain Sci. 2019.

13. J. D Weber et al. Voice of People with Fragile X Syndrome and Their Families: Reports from a Survey on Treatment Priorities. Brain Sci. 2019

14. Ramírez-Cheyne JA, Duque GA, Ayala-Zapata S, Saldarriaga-Gil W, Hagerman P, Hagerman R, Payán-Gómez C. *Fragile X syndrome and connective tissue dysregulation.* Clin Genet. 2019 Feb;95(2):262-267. doi: 10.1111/cge.13469. Epub 2018 Nov 27.
15. Lubala TK, Lumaka A, Kanteng G, Mutesa L, Mukuku O, Wembonyama S, Hagerman R, Luboya ON, Lukusa Tshilobo P. *Fragile X checklists: A meta-analysis and development of a simplified universal clinical checklist.* Mol Genet Genomic Med. 2018 Apr 6;6(4):526–32. doi: 10.1002/mgg3.398.
16 Arvio et al, *Fragile-X syndrome - a 20-year follow-up study of male patients*. Clin Genet (2016): 89: 55-59
17. Bartholomay KL, Lee CH, Bruno JL, Lightbody AA, Reiss AL. *Closing the Gender Gap in Fragile X Syndrome: Review on Females with FXS and Preliminary Research Findings.* Brain Sci. 2019 Jan 12;9(1):11.
18. Berry-Kravis E, Filipink RA, Frye RE, Golla S, Morris SM, Andrews H, Choo TH, Kaufmann WE; *FORWARD Consortium. Seizures in Fragile X Syndrome: Associations and Longitudinal Analysis of a Large Clinic-Based Cohort*. Front Pediatr. 2021 Dec 30;9:736255. doi: 10.3389/fped.2021.736255.
19. Albizua I, Charen K, Shubeck L, Talboy A, Berry-Kravis E, Kaufmann WE, Stallworth JL, Drazba KT, Erickson CA, Sweeney JA, Tartaglia N, Warren SF, Hagerman R, Sherman SL, Warren ST, Jin P, Allen EG. *Descriptive analysis of seizures and comorbidities associated with fragile X syndrome.* Mol Genet Genomic Med. 2022 Aug;10(8):e2001.
20. Agar G, Brown C, Sutherland D, Coulborn S, Oliver C, Richards C. *Sleep disorders in rare genetic syndromes: a meta-analysis of prevalence and profile.* Mol Autism. 2021 Feb 25;12(1):18.
21. Rais M, Binder DK, Razak KA, Ethell IM. *Sensory Processing Phenotypes in Fragile X Syndrome.* ASN Neuro. 2018 Jan-Dec;10:1759091418801092.
22. Crabbe LS, Bensky AS, Hornstein L, Schwartz DC. *Cardiovascular abnormalities in children with fragile X syndrome*. Pediatrics. 1993 Apr;91(4):714-5.
23. Loehr JP, Synhorst DP, Wolfe RR, Hagerman RJ. *Aortic root dilatation and mitral valve prolapse in the fragile X syndrome.* Am J Med Genet. 1986 Jan-Feb;23(1-2):189-94
24. Sreeram N, Wren C, Bhate M, Robertson P, Hunter S. *Cardiac abnormalities in the fragile X syndrome.* Br Heart J. 1989 Mar;61(3):289-91.
25. Yu KH, Palmer N, Fox K, Prock L, Mandl KD, Kohane IS, Prilutsky D. *The phenotypical implications of immune dysregulation in fragile X syndrome*. Eur J Neurol. 2020 Mar;27(3):590-593
26. Huisartsenbrochure fragiele X syndroom van de NHG, beschikbaar via: https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/huisartsenbrochure_fragiele_x_syndroom.pdf
27. Davids JR, Hagerman RJ, Eilert RE. *Orthopaedic aspects of fragile-X syndrome*. J Bone Joint Surg Am. 1990 Jul;72(6):889-96.

28. Utari et al. *Aging in fragile X syndrome*. J Neurodevelop Disord (2010) 2:70-76 29. Protic et al. New Targeted Treatments for Fragile X Syndrome. Curr Pediatr Rev 2019 30. NVAVG: *Medische begeleiding van kinderen en volwassenen met fragiele X syndroom* (2009)
31. Hagerman et al, *Fragile X syndrome and targeted treatments trials*, Results Probl Cell Differ. (2012) 54: 297-335
32. Maurin et al, *Fragile X syndrome: from molecular pathology to therapy,* Neuroscience and Biobehavioral Reviews (2014) 46: 242-255
33. Gross et al, *Therapeutic strategies in fragile X syndrome: from bench to bedside and back*, Neurotherapeutics (2015) 12: 584-608
34. Karnebeek van et al, *Treatment of neurogenetic developmental conditions: from 2016 into the future,* Pediatric Neurology (2016) 65: 1-13
35. 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
36. UpToDate: www.uptodate.com*: Fragile X syndrome: Management in children and adolescents*
37. Weiskop, S., A. Richdale, and J. Matthews, *Behaviouraltreatment to reduce sleep problems in children with autism or fragile X syndrome*. Dev Med Child Neurol, (2005).
38. Wirojanan, J., et al., *The efficacy of melatonin for sleep problems in children with autism, fragile X syndrome, or autism and fragileX syndrome*. J ClinSleep Med, (2009).