



## Het MRX33 syndroom

### **Wat is het MRX33 syndroom?**

Het MRX33 syndroom is een aandoening waarbij jongens meer dan meisjes een ontwikkelingsachterstand hebben in combinatie met problemen met bewegen.

### **Hoe wordt het MRX33 syndroom ook wel genoemd?**

De letters MR in MRX33 syndroom staan voor mentale retardatie de medische woorden voor een ontwikkelingsachterstand. De letter X geeft het foutje in het erfelijk materiaal wat verantwoordelijk is voor het ontstaan van dit syndroom op het zogenaamde X-chromosoom ligt, één van de twee geslachtschromosomen. Het cijfer 33 geeft aan dat er meer van deze syndromen zijn en dat dit syndroom het 33<sup>e</sup> syndroom is wat beschreven is.

#### *X-gebonden dystonia-parkinsonisme*

MRX33 wordt veroorzaakt door een fout in het DNA op de plaats van het TAF1-gen. Een fout in ditzelfde gen kan ook een X-gebonden dystonia-parkinsonisme veroorzaken. Dit is een ziektebeeld waarbij de problemen met bewegen meer op de voorgrond staan, terwijl bij MRX33 de ontwikkelingsachterstand meer op de voorgrond staat. De eerste klachten van X-gebonden dystonia-parkinsonisme ontstaan vaak op volwassen leeftijd, terwijl de eerste klachten bij kinderen met MRX33-syndroom al op de kinderleeftijd ontstaan. Beide aandoeningen zijn onderdeel van hetzelfde spectrum. Wellicht zou het beter zijn om de naam TAF1-syndroom te gebruiken.

### **Hoe vaak komt het MRX33 syndroom voor?**

MRX33 syndroom is een zeldzame ziekte. Het is niet precies bekend hoe vaak MRX33 syndroom voorkomt. Deze aandoening is sinds 2015 bekend als aandoening. Waarschijnlijk is bij een deel van de kinderen die MRX33 syndroom heeft, de juiste diagnose ook niet gesteld, omdat het syndroom niet herkend is. Door nieuwe genetische technieken zoals exome sequencing zal deze diagnose waarschijnlijk vaker gesteld gaan worden bij kinderen en volwassenen met dit syndroom. Dan zal ook pas duidelijk worden hoe vaak dit syndroom nu werkelijk voorkomt.

### **Bij wie komt het MRX33 syndroom voor?**

Het MRX33 syndroom is al vanaf de geboorte aanwezig, maar vaak duurt het wel enige tijd voordat deze diagnose gesteld wordt.

Dit syndroom komt vooral bij jongens voor. Zeer zelden komt dit syndroom ook bij meisjes voor.

### **Wat is de oorzaak van het MRX33 syndroom?**

#### *Foutje in erfelijk materiaal*

Het MRX33 syndroom wordt veroorzaakt door een fout op een stukje materiaal op het X-chromosoom. Om nog preciezer te zijn op het stukje van het X-chromosoom wat Xq13.1 wordt genoemd.

De plaats van deze fout wordt het TAF1-gen genoemd.

#### *Afwijking op het X-chromosoom.*

Ieder mens heeft 22 paar chromosomen en twee zogenaamde geslachtschromosomen. Er bestaan twee typen geslachtschromosomen, een X en een Y chromosoom. Meisjes hebben normaal gesproken twee X-chromosomen, jongens hebben een X en een Y-chromosoom.



Het MRX33 syndroom wordt veroorzaakt door een fout op het X-chromosoom. Jongens hebben maar één X-chromosoom, een fout op het X-chromosoom in het TAF1-gen betekent dat zij de klachten zullen krijgen van het MRX33 syndroom.

Meisjes met het MRX33 syndroom hebben vaak één afwijkend X-chromosoom en een normaal X-chromosoom. Dit maakt dat zij helemaal geen of veel minder en minder ernstige klachten hebben in vergelijking met jongens.

### *Scheve X-inactivatie*

Meisjes hebben 2 X-chromosomen. In elke cel wordt maar een X-chromosoom gebruikt om af te lezen. Het andere X-chromosoom wordt actief gemaakt. Normaal gesproken is in 50% van de cellen het ene X-chromosoom actief en in de andere 50% van de cellen het andere X-chromosoom. Wanneer een van beide X-chromosomen een foutje bevat, dan zal dit X-chromosoom vaker uitgeschakeld worden. In de meeste cellen is het dan normale X-chromosoom actief. Kinderen waarbij in 90% van de cellen het normale X-chromosoom actief is en in 10% van de cellen het afwijkende X-chromosoom zullen nauwelijks klachten hebben als gevolg van het hebben van een foutje in het X-chromosoom in het HCFC1-gen. Dit wordt scheve X-inactivatie genoemd.

Bij een deel van de meisjes wordt wel in 50% van de cellen het X-chromosoom met het foutje afgelezen. Deze meisjes zullen dan wel dus wel klachten hebben als gevolg van het hebben van een foutje in het TAF1-gen. Het is mogelijk te onderzoeken hoe de verhouding is tussen cellen waarbij het normale X-chromosoom wordt afgelezen en cellen waarbij het X-chromosoom met de fout wordt afgelezen.

### *Bij het kind zelf ontstaan*

Bij een deel van de kinderen is de fout in het TAF1-gen bij het kind zelf ontstaan na de bevruchting van de eicel door de zaadcel en niet overgeërfd van een van de ouders. Dit wordt ook wel “de novo” genoemd wordt nieuw betekend.

### *Geërfd van een ouder*

Een ander deel van de kinderen heeft het foutje geërfd van een van de ouders. Meestal van de moeder, omdat vrouwen geen of weinig last hebben van deze fout op het X-chromosoom. Vaak wist de moeder zelf niet dat zij deze fout had op het X-chromosoom.

### *Afwijkend eiwit*

Als gevolg van het foutje in het erfelijk materiaal wordt een bepaald eiwit TATA box-binding protein-associated factor 1 (afgekort als TAF1) niet goed aangemaakt. Dit eiwit speelt een belangrijke rol bij het regelen van het aflezen van het DNA. Dit eiwit bindt aan het DNA en zorgt er voor dat het DNA op de juiste manier wordt afgelezen. Wanneer dit eiwit niet goed werkt, wordt het DNA niet goed afgelezen en ontbreken allerlei belangrijke eiwitten die nodig zijn voor goede aanleg van de hersenen. Hierdoor worden de hersenen anders aangelegd dan gebruikelijk.

## **Wat zijn de symptomen van het MRX33 syndroom?**

### *Variatie in ernst*

Er bestaat variatie in de hoeveelheid en de ernst van de symptomen die kinderen met het MRX33 syndroom hebben. Jongens hebben meestal meer klachten dan meisjes zoals hierboven uitgelegd is. Kinderen waarbij op jonge leeftijd al veel klachten aanwezig zijn hebben vaak een sneller beloop van de ziekte, dan bij kinderen waarop pas op latere leeftijd duidelijk wordt dat er problemen zijn.



Geen kind heeft alle onderstaande symptomen tegelijkertijd. Hieronder staat weer gegeven welke symptomen zouden kunnen voorkomen.

### *Kleine lengte*

Baby's met het MRX33-syndroom zijn vaak klein wat betreft de lengte bij de geboorte.

### *Lage spierspanning*

Jonge kinderen met het MRX33 syndroom hebben vaak een lage spierspanning waardoor ze slapper aanvoelen. Baby's moeten goed vastgehouden en ondersteund worden wanneer ze worden opgetild. Baby's hebben door de lage spierspanning meer moeite om hun hoofd op te tillen. Gewrichten kunnen gemakkelijk overstrekt worden. Veel kinderen met dit syndroom hebben platvoeten.

### *Problemen met drinken*

Baby's met het MRX33-syndroom hebben vaak problemen met drinken. Zij pakken de borst of de speen niet goed vast en laten deze ook gemakkelijk weer los. Kinderen kunnen zich verslikken tijdens het drinken. Het kost vaak veel tijd om deze kinderen voeding te geven. Soms hebben kinderen sondevoeding nodig om voldoende voedingsstoffen binnen te krijgen.

### *Ontwikkelingsachterstand*

Kinderen met het MRX33 syndroom ontwikkelen zich langzamer dan hun leeftijdsgenoten. Ze gaan later rollen, zitten en staan dan hun leeftijdsgenoten. Een deel van de kinderen is in staat om zelfstandig te leren lopen, voor een ander deel van de kinderen is dit te moeilijk om te leren. Ook hebben kinderen met dit syndroom meer moeite met het leren van de fijne motoriek. Knippen, plakken, tekenen en schrijven is lastiger voor kinderen met dit syndroom.

### *Spraaktaalontwikkeling*

Ook het leren praten, verloopt bij kinderen met het MRX33 syndroom vaak langzamer dan bij andere kinderen. De eerste woordjes en zinnen komen later dan bij andere kinderen. Kinderen hebben vaak moeite om goed lopende zinnen te maken. Ook vinden kinderen het moeilijk te vertellen wat ze hebben meegemaakt of hoe ze zich voelen. Het begrijpen van wat anderen zeggen gaat kinderen beter af dan het zelf praten.

### *Problemen met leren*

Kinderen met het MRX33-syndroom hebben vaak problemen met leren. De mate van problemen kan variëren van mild tot ernstig.

### *Aandachts- en concentratieproblemen*

AD(H)D komt vaker voor bij kinderen met dit syndroom. Kinderen met ADHD hebben moeite om ergens lang de aandacht bij te houden. Ze spelen maar kort met een bepaalde speelgoed en dan weer met een ander stukje speelgoed. Kinderen zijn snel afgeleid door een geluid of een beweging in de kamer. Op school hebben kinderen moeite langer tijd hun aandacht bij het schoolwerk te houden.

Kinderen kunnen moeite hebben met stil zitten en bewegen het liefst de hele dag.

### *Autistiforme kenmerken*

Kinderen met het MRX33-syndroom hebben vaker autistiforme kenmerken. Een deel van de kinderen is meer in zich zelf gekeerd en heeft niet zo'n behoefte aan contact met andere mensen. Het maken van oogcontact vinden kinderen vaak moeilijk.



Kinderen met autistiforme kenmerken houden vaak van een vaste voorspelbare structuur in de dag. Zij vinden het lastig wanneer hiervan wordt afgeweken. Ook onverwachte gebeurtenissen zijn moeilijk. Kinderen kunnen door onverwachte gebeurtenissen heel boos of juist heel verdrietig worden, omdat ze niet goed weten hoe ze hier mee om moeten gaan. Ook hebben kinderen vaak voorkeur voor bepaald speelgoed of een bepaalde hobby waar ze zich heel lang mee kunnen vermaken.

### *Omgaan met emoties*

Kinderen met het MRX33-syndroom hebben vaak moeite in het omgaan met emoties. Ze vinden het moeilijk om aan te geven dat ze verdriet hebben en waarom ze verdrietig zijn. Ook vinden veel kinderen het moeilijk om met boosheid om te gaan. Kinderen kunnen ineens heel boos worden en vinden het moeilijk om dan weer kalm te worden.

### *Dystonie*

Bij een deel van de kinderen komt dystonie voor. Dystonie is een onbedoeld afwijkende stand van een lichaamsdeel. Een arm of een been gaat onbedoeld in een afwijkende stand staan. Dit kan kinderen hinderen tijdens het bewegen. Ook kan de nek of de romp in een gedraaide stand gaan staan.

### *Spasticiteit*

Met het ouder worden kan de spierspanning in de benen bij kinderen met het MRX33-syndroom geleidelijk aan omhoog gaan. De benen worden stijf en kunnen minder soepel bewogen worden. Kinderen krijgen de neiging om op de tenen te gaan lopen. Ook gaan kinderen de benen voor elkaar langs kruizen waardoor kinderen gemakkelijker kunnen vallen. Een te hoge spierspanning wordt spasticiteit genoemd.

### *Contracturen*

Door de spasticiteit en de dystonie kunnen kinderen hun gewrichten niet meer goed strekken of buigen. Hierdoor kunnen de gewrichten vast gaan groeien in een bepaalde stand, waardoor ze ook niet meer goed te buigen of te strekken zijn. Dit vastgroeien van de gewrichten wordt een contractuur genoemd. Vaak ontstaat bijvoorbeeld een contractuur in de enkels waardoor kinderen hun voeten in spitsvoetstand hebben staan.

### *Problemen met het evenwicht*

Het is voor kinderen met MRX33-syndroom vaak lastiger om hun evenwicht te bewaren. Ze vallen gemakkelijker dan andere kinderen. Vaak zetten kinderen hun voeten wat verder uit elkaar om zo meer steun te hebben en minder snel om te vallen.

De handen kunnen een trillende beweging maken wanneer kinderen wat willen pakken. Daardoor wordt het bijvoorbeeld moeilijker om te schrijven, een kopje naar de mond te brengen of knopjes dicht te maken.

### *Myoclonieën*

Kleine schokjes in de schouders, romp of in de armen kunnen ook voorkomen bij kinderen met MRX33. Deze schokjes worden myoclonieën genoemd. Door deze schokjes kunnen kinderen onbedoeld iets omstoten. Hevige schokken kunnen maken dat kinderen moeten vallen.

### *Uiterlijke kenmerken*

Bij veel syndromen hebben kinderen vaak wat veranderde uiterlijke kenmerken. Hier hebben kinderen zelf geen last van, maar het kan de dokters helpen om te herkennen dat er sprake is



van een syndroom en mogelijk ook van welk syndroom. Ook maakt dit vaak dat kinderen met hetzelfde syndroom vaak meer op elkaar lijken dan op hun eigen broertjes en zusjes, terwijl de kinderen toch niet familie van elkaar zijn.

Kinderen met het MRX33 syndroom hebben vaak een klein hoofdomtrek. Het gezicht is lang en smal. Onder de wenkbrauwen is vaak een botrichel te voelen waardoor de wenkbrauwen meer naar voren toe staan. De ogen kunnen in de richting van de oren omlaag lopen. De neusvleugels staan vaak naar buiten gedraaid. De afstand tussen neus en mond is vaak groter dan gebruikelijk. Het gehemelte kan hoog zijn. De kind steek wat naar voren toe. De oren staan vaak lager op het hoofd.

### *Kleine lengte*

Kinderen met het MRX33-syndroom zijn vaak kleiner dan hun leeftijdsgenoten.

### *Problemen met zien*

Scheelzien komt vaker voor bij kinderen met deze aandoening. Door het scheelzien bestaat er een verhoogde kans op het krijgen van een lui oog, waarmee kinderen minder goed kunnen zien.

### *Problemen met horen*

Kinderen met het MRX33 krijgen gemakkelijker een oorontsteking. Een oorontsteking kan zorgen voor vocht achter het trommelvlies waardoor problemen met horen ontstaan.

### *Problemen met slikken*

Kinderen met deze aandoening hebben vaak problemen met slikken. Zij verslikken zich in drinken of eten en moeten dan hoesten tijdens het eten of drinken. Dit kan gevaarlijk zijn, omdat er tijdens verslikken eten of drinken in de longen terecht kan komen, waardoor een longontsteking kan ontstaan. Het kan daarom soms nodig zijn om kinderen via een sondevoeding te geven.

### *Kwijlen*

Kinderen met het MRX33-syndroom hebben gemakkelijk last van kwijlen. Dit komt door slaphed van de spieren in het gezicht en rondom de mond, waardoor het speeksel gemakkelijk uit de mond loopt.

### *Reflux*

Kinderen met dit syndroom hebben vaak last van het terugstromen van voeding vanuit de maag naar de slokdarm. Dit wordt reflux genoemd. Omdat de maaginhoud zuur is, komt het zuur zo ook in de slokdarm, soms zelfs ook in de mond. Dit zuur kan zorgen voor pijnklachten, waardoor kinderen moeten huilen en soms ook niet willen eten. Ook kan het maken dat kinderen moeten spugen.

Door het zuur kan de slokdarm geïrriteerd en ontstoken raken. Wanneer dit niet tijdige ontdekt en behandeld wordt, kan dit zorgen voor het spuug met daarin bloedslertjes.

### *Zindelijkheid*

De meeste kinderen met dit syndroom worden op latere leeftijd zindelijk dan gebruikelijk.

### *Verstopping*

Verstopping van de darmen komt vaak voor bij kinderen met het MRX33-syndroom. De ontlasting komt dan niet elke dag en is vaak hard waardoor kinderen moeite hebben met poepen.



## *Problemen met slapen*

Slaapproblemen komen vaak voor bij kinderen met dit syndroom. Sommige kinderen hebben moeite met het inslapen. Een groot deel van de kinderen wordt 's nachts regelmatig wakker en komt dan maar moeilijk weer in slaap. Ook zijn kinderen vaak vroeg in de ochtend wakker. Bij een deel van de kinderen worden deze slaapproblemen veroorzaakt door epilepsie gedurende de nacht.

## *Gevoeligheid voor infecties*

Kinderen met het MRX33-syndroom zijn gevoeliger voor het krijgen van infecties. Vooral oortsteking en luchtweginfecties komen vaker voor.

## *Afwijkingen van de wervelkolom*

Een deel van de kinderen met dit syndroom heeft een gaatje of deukje midden in de rug ter hoogte van het bekken. Dit wordt een sacrale dimple genoemd. Soms zijn er meer afwijkingen er is er sprake van een tethered cord syndroom. Ook kunnen afwijkend aangelegde wervels voorkomen.

## **Hoe wordt de diagnose MRX33 syndroom gesteld?**

### *Verhaal en onderzoek*

Op grond van het verhaal van een kind met een ontwikkelingsachterstand en een kleine lengte kan vermoed worden dat er sprake is van een syndroom. Er zijn echter veel verschillende syndromen die allemaal voor deze symptomen kunnen zorgen. Wanneer dit syndroom voorkomt in de familie, dan zal het gemakkelijk zijn om de diagnose te stellen. Vaak zal aanvullend onderzoek nodig zijn om aan de diagnose MRX33 syndroom te stellen.

### *Bloedonderzoek*

Bloedonderzoek laat bij een deel van de kinderen met dit syndroom geen bijzonderheden zien die een aanwijzing geven voor de aanwezigheid van dit syndroom.

### *Genetisch onderzoek*

Wanneer aan de diagnose gedacht wordt omdat deze aandoening in de familie voorkomt, kan door middel van gericht genetisch onderzoek op bloed naar het voorkomen van een foutje op het X-chromosoom in het TAF1-gen.

Tegenwoordig zal steeds vaker door middel van een nieuwe genetische techniek (exome sequencing genoemd) deze diagnose gesteld gaan worden zonder dat er specifiek aan gedacht was of naar gezocht is.

### *MRI-hoofd*

Bij kinderen met epilepsie en een ontwikkelingsachterstand zal vaak een MRI-scan van de hersenen worden gemaakt om te kijken wat de oorzaak is van de epilepsie en de ontwikkelingsachterstand. Op de MRI-scan bij kinderen met dit syndroom worden geen specifiek kenmerkende afwijkingen gezien. Soms zijn er wel kleine afwijkingen zichtbaar, maar deze kunnen ook bij allerlei andere syndromen worden gezien. Afwijkingen die vaker gezien worden zijn een onderontwikkelde hersenbalk, vergrote hersenholtes zonder dat er sprake is van een waterhoofd en een kleiner volume van de kleine hersenen.

### *MRI rug*

Door middel van een MRI scan van de rug kan gekeken worden of er sprake is van een tethered cord syndroom.



## *Stofwisselingsonderzoek*

Bij kinderen met een ontwikkelingsachterstand zal vaak stofwisselingsonderzoek op bloed en urine plaats vinden om te kijken of er sprake is van een stofwisselingsziekte. Bij kinderen met het MRX33-syndroom worden bij stofwisselingsonderzoek geen bijzonderheden gezien.

## **Hoe wordt het MRX33 syndroom behandeld?**

### *Geen genezing*

Er is geen behandeling die het MRX33 syndroom kan genezen. De behandeling is er op gericht kinderen zo goed mogelijk te stimuleren in hun ontwikkeling en te leren omgaan met de problemen met bewegen die er zijn.

### *Afplakken oog*

Bij kinderen die last hebben van scheelzien, is het vaak nodig om een oog af te plakken om te voorkomen dat een oog een zogenaamd lui oog wordt, waarmee kinderen niet meer goed kunnen zien.

### *KNO-arts*

Bij kinderen met frequente middenoorinfecties kunnen buisjes nodig zijn om nieuwe middenoorontstekingen te voorkomen.

### *Fysiotherapie*

Een fysiotherapeut kan ouders tips en adviezen geven hoe ze hun kindje zo goed mogelijk kunnen stimuleren om er voor te zorgen dat de ontwikkeling zo optimaal als mogelijk verloopt. De fysiotherapeut kan adviezen geven over hulpmiddelen waarmee kinderen beter en stabielere kunnen lopen.

### *Logopedie*

Een logopediste kan tips en adviezen geven indien er problemen zijn met zuigen, drinken, kauwen of slikken. Jonge kinderen kunnen baat hebben bij een speciale speen op een fles om zo zelf veilig te kunnen drinken. Indikken van drinken kan soms ook helpen om verslikken in drinken te voorkomen, soms werkt het ook juist averechts. Ook is de houding waarin kinderen eten en drinken belangrijk om verslikken zo veel mogelijk te voorkomen.

Wanneer praten moeilijk is, kan communicatie ook ondersteund worden door middel van gebaren of pictogrammen. Op die manier kunnen kinderen zich leren uitdrukken zonder woorden te gebruiken. Sommige kinderen hebben baat bij een spraakcomputer.

### *Ergotherapie*

Een ergotherapeut kan tips en adviezen geven hoe de verzorging en de dagelijks activiteiten van een kind zo soepel mogelijk kunnen verlopen. Bij kinderen die last hebben van trillen van de handen kan verdikt en verzwaard bestek of pen helpen om minder last te hebben van trillen. Ook kan de ergotherapeut advies geven over materialen die de ontwikkeling van een kind kunnen stimuleren.

### *Revalidatiearts*

Een revalidatiearts coördineert de verschillende therapieën en adviseert ook over hulpmiddelen zoals bijvoorbeeld een aangepaste buggy, een rolstoel of een speciale matras in bed. Ook is het mogelijk via een revalidatie centrum naar een aangepaste peutergroep te gaan en daar ook therapie te krijgen en later op dezelfde manier onderwijs te gaan volgen.



## *School*

De meeste kinderen met het MRX33-syndroom hebben extra begeleiding bij het leren nodig. Een deel van de kinderen kan regulier onderwijs volgen met behulp van ondersteuning. Een ander deel van de kinderen gaat uiteindelijk toch naar het speciaal onderwijs van cluster 3 of 4 omdat zij daar in kleinere klassen zitten en meer hulp en ook therapie kunnen krijgen.

## *Orthopedagoog*

Een orthopedagoog kan ouders tips en adviezen geven hoe om gaan met problemen met de concentratie en de aandacht, met omgaan met emoties of contact maken met andere kinderen.

## *Aandacht- en concentratie*

Wanneer er problemen zijn met de aandacht en concentratie dan wordt eerst vaak geprobeerd met adviezen om de omgeving van het kind rustig en overzichtelijk te maken, om zo te zorgen dat het kind minder snel afgeleid wordt. Wanneer dit onvoldoende effect heeft kunnen medicijnen helpen om de aandacht en concentratie beter te maken. Medicijnen die gebruikt kunnen worden zijn kort- of langwerkend methylfenidaat of atomoxetine.

## *Kinder- en jeugdpsychiater*

Een kinder- en jeugdpsychiater kan advies geven hoe om te gaan met gedragsproblemen zoals ADHD, snel boos worden of autisme. Soms is het nodig om gedrag regulerende medicatie zoals methylfenidaat voor ADHD of risperidon voor prikkelovergevoeligheid te geven.

## *Diëtiste*

Een diëtiste kan berekenen hoeveel voedingsstoffen en calorieën een kind per dag nodig heeft om voldoende te groeien. Kinderen met bewegingsonrust hebben vaak meer calorieën nodig dan hun leeftijdsgenoten die hier geen last van hebben. Soms geeft de diëtiste aanvullende calorierijke drankjes.

## *Sondevoeding*

Wanneer slikken niet meer veilig verloopt, zal moeten worden besloten of het kind sondevoeding gaat krijgen. Sondevoeding wordt in eerste instantie via een neussonde gegeven. De sonde loopt via de neus en de keel naar de maag toe. Wanneer langere tijd een sonde nodig is, kan er voor gekozen worden om door middel van een kleine operatie een sonde via de buikwand rechtstreeks in de maag aan te brengen. Zo'n sonde wordt een PEG-sonde genoemd. Later kan deze vervangen worden door een zogenaamde mickeybutton. Deze operatie kan alleen uitgevoerd worden als kinderen nog in een redelijke lichamelijke conditie zijn.

## *Reflux*

Door een lage spierspanning of later juist door een hoge spierspanning kan de zure maaginhoud terugstromen naar de slokdarm, keel of mond wat vervelend is voor kinderen. Door de voeding in te dikken met johannesbroodpitmeel kan de voeding minder gemakkelijk terug stromen van de maag naar de slokdarm. Ook zijn er medicijnen die de maaginhoud minder zuur kunnen maken waardoor de slokdarm minder geprikkeld wordt bij terugstromen van de maaginhoud. Medicijnen die hiervoor gebruikt worden zijn ranitidine en omeprazol, soms esomeprazol. Indien dit allemaal niet voldoende is, kan een operatie nodig zijn waarbij de overgang van de slokdarm naar de maag nauwer wordt gemaakt, waardoor de voeding ook minder gemakkelijk terug kan stromen. Het zal van de conditie van het kind afhangen of een dergelijke operatie een zinvolle behandeloptie is.





## *Kwijlen*

Er bestaan medicijnen die het kwijlen minder kunnen maken. Het meest gebruikte medicijn hierdoor is glycopyrrhonium. Soms kan een behandeling van de speekselklieren door middel van botox of door middel van een operatie nodig zijn om er voor zorgen dat kinderen minder kwijlen. Per kind zullen de voor- en nadelen van elke behandeling moeten worden afgewogen.

## *Verstopping van de darmen*

Het medicijn macrogol kan er voor zorgen dat de ontlasting soepel en zacht blijft en stimuleert de darmwand om actief te blijven. Hierdoor kunnen kinderen gemakkelijker hun ontlasting kwijt. Verder blijft het belangrijk om te zorgen dat kinderen voldoende vocht en vezels binnen krijgen. Soms zijn zetpillen nodig om de ontlasting op gang te krijgen.

## *Sensory trick voor behandeling dystonie*

Bij veel kinderen verdwijnt de dystonie door aanraken van het lichaamsdeel waar de dystonie in aanwezig is. Dit wordt ook wel een sensory trick genoemd: een trucje waardoor aanraking zorgt voor het verminderen van de dystone stand. Per kind of volwassene zal gekeken moeten worden welk trucje werkt.

## *Tegenbeweging voor behandeling dystonie*

Ook kan het maken van een tegenbeweging helpen om de aanval van dystonie te doorbreken. Zo kan het bij dystonie waarbij de kaken strak op elkaar staan helpen, om te proberen de mond te openen. Soms kan alleen al de gedachte de mond te openen helpen om de aanval van dystonie te laten verdwijnen.

## *Botulinetoxine injecties*

Met behulp van botulinetoxine injecties in de spieren kunnen de spieren tijdelijk voor de duur van een paar maanden verlamd gemaakt worden. Hierdoor kunnen de spieren tijdelijk geen dystonie meer veroorzaken, maar ook niet normaal functioneren. Voor bepaalde spiergroepen die ernstige symptomen veroorzaken kan dit een tijdelijke oplossing zijn. De voordelen van uitblijven van dystonie moeten worden afgewogen tegen de nadelen van een tijdelijke verlamming van de spieren die behandeld worden.

## *Behandeling dystonie*

Er bestaan verschillende medicijnen die van invloed zijn op de dystonie en de dystonie kunnen verminderen. Het gaat dan om medicijnen als Baclofen (Lioresal®), Trihexyfenidyl (Artane®), clonazepam (Rivotril®) of gabapentine (Neurontin®) of tetrabenazine (Tetmodis®). Er moet gezocht worden naar een juiste dosis van de medicijnen waarin er zoveel mogelijk effect is en er zo weinig mogelijk bijwerkingen zijn.

Vaak zal ook geprobeerd worden of het medicijn L-Dopa effect heeft op de dystonie. Medicijnen die bij het ene kind wel werken, kunnen bij het andere kind geen effect hebben. Het blijft dus een kwestie van uitproberen wat het effect van een medicijn is en dit af te wegen tegen de bijwerkingen die het medicijn heeft. Wanneer de dystonie erg hinderlijk is en medicijnen de dystonie niet kunnen verbeteren, kan gedacht worden aan het plaatsen van een stimulator in de hersenen, een zogenaamde deep brain stimulator.

## *Spasticiteit*

Injecties met botulinetoxine in een spastische spier kan de spasticiteit voor een aantal maanden verminderen. Met behulp van spalken en fysiotherapie kan op deze manier het



looppatroon verbeterd worden. Vaak moeten deze injecties na een aantal maanden weer herhaald worden.

Ook kan met behulp van medicijnen geprobeerd worden om de spasticiteit van de benen te verminderen. Nadeel van al deze medicijnen is vaak dat ze de spierzwakte verergeren en in het hele lichaam effect hebben, niet alleen in de benen.

Veel gebruikte medicijnen zijn baclofen (Lioresal®) en trihexyfenidyl (Artane®). Baclofen kan ook in de vorm van een baclofenpomp worden toegediend.

### *Antibiotica*

Een deel van de kinderen die vaak terugkerende infecties heeft, heeft baat bij een lage dosering antibiotica om nieuwe infecties te voorkomen. Per kind moeten de voordelen van het geven van de antibiotica worden afgewogen tegen de nadelen ervan (antibiotica doden ook nuttige bacteriën in de darmen).

### *Slaap*

Een vast slaapritueel en een vast slaappatroon kunnen kinderen helpen om beter te kunnen slapen. Het medicijn melatonine kan helpen om beter in slaap te kunnen vallen. Er bestaan ook vormen van melatonine met vertraagde afgifte die ook kunnen helpen om weer in slaap te vallen wanneer kinderen in de nacht wakker worden. Slaapmiddelen worden liever niet gegeven aan kinderen omdat kinderen hier aangewend raken en niet meer zonder deze medicatie kunnen.

### *Tethered cord*

Bij kinderen waarbij er sprake is van een tethered cord syndroom kan de neurochirurg door middel een operatie er voor gezorgd worden dat het ruggenmerg weer los komt te liggen.

### *Begeleiding*

Een maatschappelijk werkende of psycholoog kan ouders en andere kinderen in het gezin begeleiding geven hoe om te gaan met het nieuws dat hun kind deze aandoening heeft. Samen met hen kunnen ouders kijken welke manier van begeleiden van hun kind met ziekte het beste bij de ouders past.

### *Contact met andere ouders*

Door het plaatsen van een oproepje op het forum van deze site kunt u in contact proberen te komen met andere kinderen en hun ouders/verzorgers die ook te maken hebben met het MRX33 syndroom.

## **Wat betekent het hebben van het MRX33 syndroom voor de toekomst?**

### *Blijvende beperking*

Kinderen met een ontwikkelingsachterstand blijven vaak beperkingen houden in het dagelijks leven. Een deel van de volwassenen kan zelfstandig wonen, een ander deel van de volwassenen zal begeleid gaan wonen. Vaak hebben volwassenen in meer of mindere mate ondersteuning van een andere volwassene nodig bij verschillende taken in het dagelijks leven.

### *Weinig bekend*

Er is nog maar weinig bekend over volwassenen met het MRX33-syndroom. Onduidelijk is of volwassenen ook meer last zullen gaan krijgen van bewegingsstoornissen zoals bij volwassenen met X-gebonden dystonia-parkinsonisme.

### *Levensverwachting*



Er is weinig bekend over de levensverwachting van kinderen en volwassenen met dit syndroom. Er zijn geen redenen om aan te nemen waarom de levensverwachting anders zal zijn dan kinderen zonder deze aandoening.

## *Kinderen*

Wanneer een volwassen vrouw met het MRX33 syndroom zelf kinderen krijgt, dan hebben haar zoons en dochters 50% kans zelf ook het MRX33 syndroom te krijgen. Het valt van te voren niet goed te voorspellen hoeveel klachten een kind hiervan zal gaan krijgen. Dit kunnen even goed minder als meer klachten zijn dan de ouder zelf heeft. Jongens hebben meestal meer klachten dan meisjes, die zelfs geen klachten kunnen hebben.

Wanneer een volwassen man met het MRX33 syndroom zelf kinderen krijgt, dan zullen de zoons dit syndroom niet krijgen en de dochters allemaal wel. Maar ook hier geldt dat dochters er geen of maar heel weinig last van hoeven te hebben. Een klinische geneticus kan hier meer informatie over geven.

## **Hebben broertjes en zusjes ook een verhoogde kans om ook het MRX33 syndroom te krijgen?**

Het MRX33 syndroom wordt veroorzaakt door een fout in het erfelijke materiaal van het X-chromosoom. Een vader met het MRX33 syndroom kan deze fout doorgeven aan zijn dochters, maar niet aan zijn zoons omdat een zoon van zijn vader het Y-chromosoom krijgt. Een moeder met het MRX33 syndroom kan deze fout doorgeven aan haar zoons of aan haar dochters. Haar zoons en dochters hebben 50% kans om het afwijkend X-chromosoom en daarmee het MRX33 syndroom te krijgen.

Broertjes of zusjes van een kind met het MRX33 syndroom waarbij een van de ouders ook het MRX33 syndroom heeft hebben 50% kans om zelf ook het MRX33 syndroom te krijgen. Dit betekent niet automatisch dat zij hiervan klachten zullen krijgen.

Wanneer het foutje in het erfelijk materiaal bij het kind zelf ontstaan is, dan is de kans klein dat broertjes en zusjes ook het MRX33 syndroom krijgen. Dit zou alleen kunnen wanneer het foutje in het TAF1-gen in de eicel van de moeder of de zaadcel van de vader aanwezig is zonder dat het in de andere lichaamscellen wordt terug gevonden. De kans hierop is klein, ongeveer 1-2%.

Een klinisch geneticus kan hier meer informatie over geven.

## *Prenatale diagnostiek*

Wanneer bekend is welk foutje in een familie heeft gezorgd voor het ontstaan van deze aandoening, dan is het mogelijk om tijdens een zwangerschap prenatale diagnostiek te verrichten in de vorm van een vlokkentest in de 12<sup>e</sup> zwangerschapsweek of een vruchtwaterpunctie in de 16<sup>e</sup> zwangerschapsweek. Beide ingrepen hebben een klein risico op het ontstaan van een miskraam (0,5% bij de vlokkentest en 0,3% bij de vruchtwaterpunctie).

## *Preïmplantatie Genetische Diagnostiek (PGD)*

Stellen die eerder een kindje hebben gehad met het MRX33-syndroom kunnen naast prenatale diagnostiek ook in aanmerking voor Preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD.) Bij PGD wordt een vrouw zwanger door middel van IVF (In Vitro Fertilisatie). De bevruchting vindt dan buiten het lichaam plaats, waardoor het zo ontstane pre-embryo onderzocht kan worden op het hebben van het MRX33-syndroom. Alleen embryo's zonder de aanleg voor het MRX33 syndroom, komen in aanmerking voor terugplaatsing in de baarmoeder. Voor meer informatie zie [www.pgdnederland.nl](http://www.pgdnederland.nl).



## Referenties

1. TAF1 Variants Are Associated with Dysmorphic Features, Intellectual Disability, and Neurological Manifestations. O'Rawe JA, Wu Y, Dörfel MJ, Rope AF, Au PY, Parboosingh JS, Moon S, Kousi M, Kosma K, Smith CS, Tzetis M, Schuette JL, Hufnagel RB, Prada CE, Martinez F, Orellana C, Crain J, Caro-Llopis A, Oltra S, Monfort S, Jiménez-Barrón LT, Swensen J, Ellingwood S, Smith R, Fang H, Ospina S, Stegmann S, Den Hollander N, Mittelman D, Highnam G, Robison R, Yang E, Faivre L, Roubertie A, Rivière JB, Monaghan KG, Wang K, Davis EE, Katsanis N, Kalscheuer VM, Wang EH, Metcalfe K, Kleefstra T, Innes AM, Kitsiou-Tzeli S, Rosello M, Keegan CE, Lyon GJ. *Am J Hum Genet.* 2015;97:922-32
2. X-exome sequencing of 405 unresolved families identifies seven novel intellectual disability genes. Hu H, Haas SA, Chelly J, Van Esch H, Raynaud M, de Brouwer AP, Weinert S, Froyen G, Frints SG, Laumonnier F, Zemojtel T, Love MI, Richard H, Emde AK, Bienek M, Jensen C, Hambrock M, Fischer U, Langnick C, Feldkamp M, Wissink-Lindhout W, Lebrun N, Castelnau L, Rucci J, Montjean R, Dorseuil O, Billuart P, Stuhlmann T, Shaw M, Corbett MA, Gardner A, Willis-Owen S, Tan C, Friend KL, Belet S, van Roozendaal KE, Jimenez-Pocquet M, Moizard MP, Ronce N, Sun R, O'Keeffe S, Chenna R, van Bömmel A, Göke J, Hackett A, Field M, Christie L, Boyle J, Haan E, Nelson J, Turner G, Baynam G, Gillissen-Kaesbach G, Müller U, Steinberger D, Budny B, Badura-Stronka M, Latos-Bieleńska A, Ousager LB, Wieacker P, Rodríguez Criado G, Bondeson ML, Annerén G, Dufke A, Cohen M, Van Maldergem L, Vincent-Delorme C, Echenne B, Simon-Bouy B, Kleefstra T, Willemsen M, Fryns JP, Devriendt K, Ullmann R, Vingron M, Wrogemann K, Wienker TF, Tzschach A, van Bokhoven H, Gecz J, Jentsch TJ, Chen W, Ropers HH, Kalscheuer VM. *Mol Psychiatry.* 2016;21:133-48.

Laatst bijgewerkt 20 februari 2019

Auteur: JH Schieving