

# Rodzinne występowanie zespołu FXTAS powodowanego premutacją w genie *FMR1*

## *Familial occurrence of FXTAS caused by premutation in the FMR1 gene*

Dariusz Koziorowski<sup>1</sup>, Marta Rajkiewicz<sup>2</sup>, Anna Sułek-Piątkowska<sup>2</sup>, Jacek Zaremba<sup>2</sup>, Małgorzata Kaca-Oryńska<sup>1</sup>, Tomasz Mandat<sup>3,4</sup>, Andrzej Friedman<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Neurologii WNoZ, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>2</sup>Zakład Genetyki, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa

<sup>3</sup>Klinika Neurochirurgii, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa

<sup>4</sup>Klinika Nowotworów Układu Nerwowego, Centrum Onkologii – Instytut, Warszawa

Neurologia i Neurochirurgia Polska 2011; 45, 4: 391–398

### Streszczenie

Premutacja w genie *FMR1* jest związana z neurodegeneracyjnym zespołem charakteryzującym się występowaniem drżenia zamiarowego, ataksji chodu oraz zaburzeń funkcji poznawczych u osób powyżej 50. roku życia.

W pracy przedstawiono przypadek 74-letniego mężczyzny z bardzo nasilonym drżeniem zamiarowym, niewielkim drżeniem pozycyjnym i ataksją chodu. Analiza genu *FMR1* wykazała u probanda 91 powtórzeń CGG, co spełnia kryterium rozpoznania premutacji. 68-letnia siostra chorego z drżeniem głowy o niewielkim nasileniu jest nosicielką premutacji z liczbą powtórzeń 81 CGG, a młodszy brat, u którego występuje niewielkie drżenie głowy oraz drżenie pozycyjne, ma 98 powtórzeń CGG. Bezobjawowa córka probanda ma liczbę powtórzeń powyżej 120 CGG, ale jeszcze w zakresie premutacji. U jej córki, z upośledzeniem umysłowym w stopniu niewielkim, bez innych objawów neurologicznych, stwierdzono pełną mutację. W tej rodzinie ze zróżnicowanymi objawami klinicznymi zostały zidentyfikowane cztery osoby z premutacją i jedna z pełną mutacją w genie *FMR1*.

**Słowa kluczowe:** FXTAS, premutacja, *FMR1*, głęboka stymulacja mózgu.

### Abstract

The *FMR1* gene premutation has recently been reported to be associated with a neurodegenerative syndrome, characterized by intention tremor, gait ataxia and cognition deficits in persons older than 50 years.

We present a 74-year-old man with very severe intention tremor, slight postural tremor and gait ataxia. The molecular analysis revealed that he was a carrier of 91 CGG repeats in the *FMR1* gene. His sister (68 years old), with head tremor, was found to be a carrier of 81 CGG repeats, while his younger brother, also with slight head and postural tremor, was a carrier of 98 CGG repeats. Molecular analysis of the proband's asymptomatic daughter revealed an expansion over 120 CGG. Her daughter, with mild intellectual disability, was a carrier of a full mutation. Thus, in the presented family with heterogeneous clinical presentation we found 4 premutations and one full mutation in the *FMR1* gene.

**Key words:** FXTAS, premutation, *FMR1*, deep brain stimulation.

Adres do korespondencji: Dariusz Koziorowski, Klinika Neurologii WNoZ, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Kondratowicza 8, 03-242 Warszawa, tel./faks +48 22 326 58 15, e-mail: dkoziowski@esculap.pl

Pracę otrzymano: 12.09.2010; przyjęto do druku: 26.02.2011

## Wstęp

Zespół drżenia i ataksji związany z kruchym chromosomem X (ang. *fragile X-associated tremor/ataxia syndrome*, FXTAS, OMIM#300623) został po raz pierwszy opisany w 2001 r. przez Hagerman i wsp. [1]. Jest zespołem neurodegeneracyjnym, a spektrum objawów klinicznych obejmuje: drżenie, ataksję i zaburzenia poznawcze, często współistnieją zaburzenia odruchów postawnych, parkinsonizm z dominującą sztywnością oraz neuropatia obwodowa. Obserwuje się także spowolnienie ruchowe, maskowatą twarz oraz zaburzenia odruchów postawnych. Opisano także kilku pacjentów z fenotypem choroby Parkinsona z dobrą odpowiedzią na lewodopę [2].

W badaniu za pomocą rezonansu magnetycznego (RM) u pacjentów z FXTAS stwierdzane są: uogólniony zanik mózgu, hiperintensywne ogniska w obrazach T2-zależnych i FLAIR w istocie białej półkul mózgu oraz obszary zwiększonego sygnału w obrazach T2-zależnych i FLAIR w konarach środkowych mózdzku [3]. W badaniu neuropatologicznym obserwuje się wewnątrzjądrowe, eozynofilne, ubikwitynowododatnie wtręty w jądrach neuronów i astrocytów kory mózgu, hipokampa i mózdzku. Ponadto w mózdzku stwierdza się zmniejszenie liczby aksonów i gliozę, a w istocie białej – zmiany gąbczaste [4].

Rozpoznanie kliniczne opiera się na kryteriach opisanych przez Jacquemont i wsp. z 2003 r. Obecność objawów dużych (drżenie zamiarowe, niezborny chód) oraz małych (parkinsonizm, zaburzenia pamięci krótkotrwałej i funkcji wykonawczych) pozwala na wyróżnienie trzech kategorii diagnostycznych: rozpoznanie pewne, prawdopodobne i możliwe [5]. Rozpoznanie kliniczne jest potwierdzane przez badanie molekularne.

Podłoże molekularne zespołu FXTAS stanowi premutacja w genie *FMR1* będąca skutkiem utraty stabilności powtórzeń CGG w pierwszym eksonie genu. W genie tym wyróżnione zostały dwa patogenne zakresy; pierwszy z nich – pełna mutacja obejmująca > 200 powtórzeń CGG wywołuje zespół kruchego chromosomu X (*fragile X syndrome* – FraX, OMIM#300624), najczęstszą monogenową przyczynę niepełnosprawności intelektualnej. Drugi z patogennych zakresów to premutacja, która obejmuje od 55 do 200 powtórzeń CGG i związana jest z występowaniem wspomnianego zespołu FXTAS oraz zespołu przedwczesnego wygaśnięcia funkcji jajników (*primary ovarian insufficiency* – POI, OMIM#311360). Uważa się, że termin premutacja

dotyczy zakresu powtórzeń mikrosatelitarnych powyżej normy, lecz jeszcze nieobejmujących zakresu pełnej mutacji, a nosiciele premutacji nie wykazują zwykle objawów choroby [6]. W przypadku genu *FMR1* u nosicieli premutacji może jednakże wystąpić jeden ze wspomnianych zespołów (FXTAS/POI), których objawy są zdecydowanie różne od obserwowanych w zespole FraX, związanym z pełną mutacją w genie *FMR1*.

Patogeneza zespołu FXTAS nie została dokładnie poznana. Postulowany jest neurotoksyczny wpływ transkryptu genu *FMR1* – nadmiar mRNA gromadzący się w postaci wtrętów w jądrze komórkowym może wykazywać efekt cytotoksyczny prowadzący do uruchomienia procesów, w wyniku których dochodzi do uszkodzenia szlaków mózdkowych i uogólnionego zaniku mózgu [7].

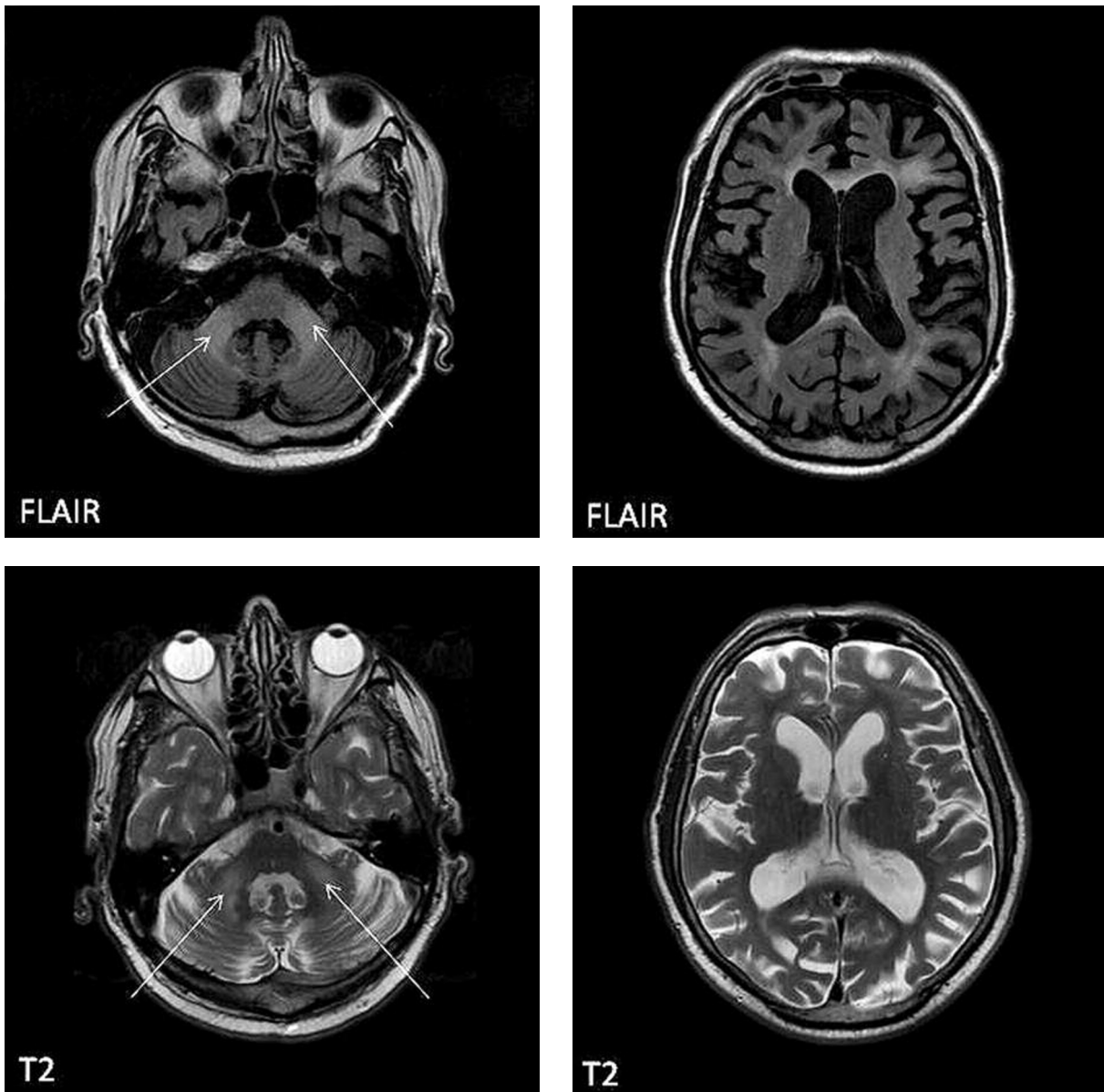
Należy także podkreślić, że premutacja w genie *FMR1* występuje również w populacji osób zdrowych z częstością 1 : 246–468 kobiet oraz na 1 : 813 mężczyzn [8,9], natomiast częstość zespołu FXTAS określa się na ok. 1 na 3000 mężczyzn w populacji ogólnej powyżej 50. roku życia [10]. W polskim badaniu, w grupie mężczyzn w wieku  $\geq 50$  lat z rozpoznaniem ataksji, po wykluczeniu u nich 9 innych typów ataksji rdzeniowo-mózdkowych, stwierdzono jeden przypadek FXTAS, co stanowi 1/178 (0,56%) [11].

W związku z tym, że FXTAS jest chorobą o późnym początku, obserwuje się zwiększanie się częstości występowania choroby u nosicieli premutacji wraz z wiekiem: 17% – 50 lat, 38% – 60 lat, 47% – 70 lat i 75% – 80 lat; u kobiet powyżej 50. roku życia wynosi ok. 10% [10].

## Opis przypadku

Mężczyzna, 74 lata, został przyjęty do Kliniki Neurologii z powodu występującego od 7 lat drżenia kończyn górnych i głowy oraz zaburzeń równowagi. W wywiadzie: przebyty w 1993 r. zawał mięśnia sercowego, niewielkiego stopnia niedomykalność mitralna, od 2002 r. stwierdzany cień okrągły w segmencie szczytowym płata dolnego płuca prawego bez cech progresji.

W badaniu neurologicznym obserwowano u chorego wychylenia nystagmoidalne przy patrzeniu na boki, rytmiczne drżenie głowy (bardziej w kierunku pionowym), znaczne drżenie kinetyczne kończyn górnych (większe w kończynie prawej) przy stosunkowo niewielkim drżeniu pozycyjnym, obustronnie brak odruchów z kończyn górnych, słabe odruchy kolanowe, brak



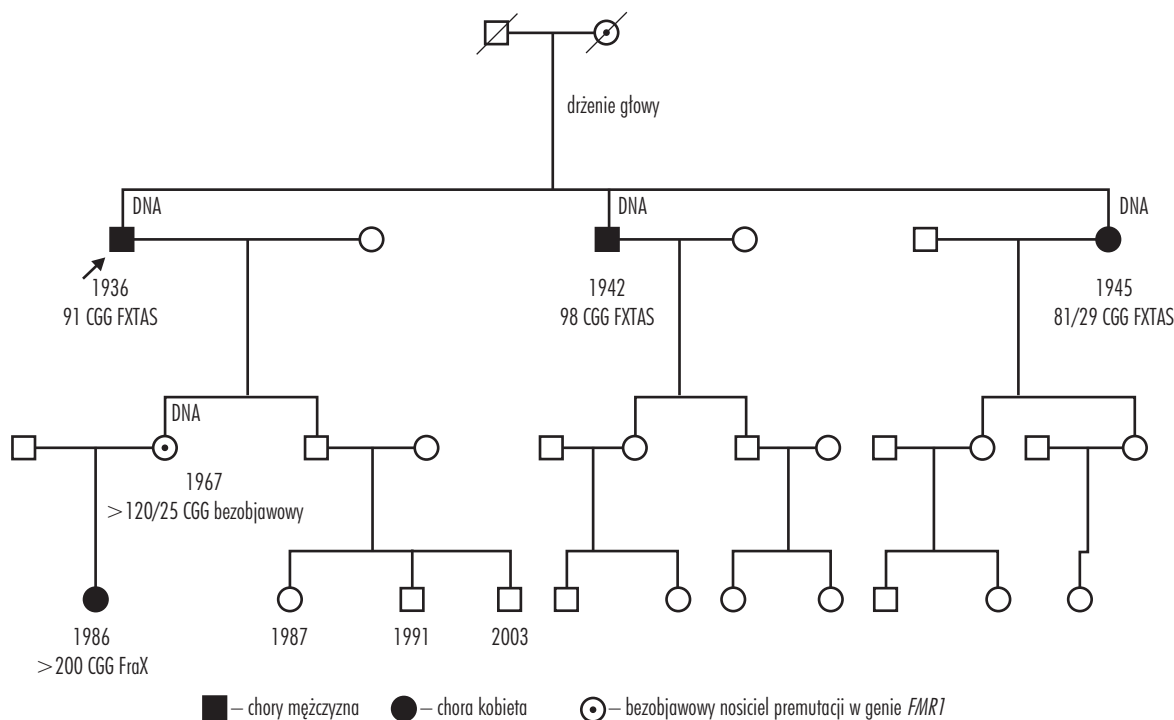
**Ryc. 1.** Obrazy RM FLAIR i T2-zależne wykazują hiperintensywny obraz konarów środkowych mózdzku, ogniska uszkodzenia w obrębie istoty białej oraz uogólniony zanik mózgu

**Fig. 1.** FLAIR and T2-weighted MRI showing increased signal intensity in the middle cerebellar peduncles, white matter lesions in the cerebrum and generalized cerebral atrophy

odruchów skokowych, obustronnie dysmetria w próbach palec–nos i pięta–kolano.

W RM stwierdzono zanik korowo-podkorowy oraz liczne ogniska naczyniopochodne w obu półkulach mózgu. Ponadto zwracają uwagę obszary podwyższonego sygnału w obrazach T2-zależnych i FLAIR ciągnące się od obu konarów środkowych aż do półkul mózdzku (ryc. 1.).

W badaniu neurograficznym opisano cechy neuropatii demielinizacyjnej. Konsultujący psycholog stwierdził zaburzenia dotyczące funkcji wykonawczych, myślenia abstrakcyjnego i wnioskowania; MMSE – 22 pkt. W różnicowaniu diagnostycznym wykluczono ataksję rdzeniowo-mózdkową 1, 2, 3 (SCA 1, 2, 3) oraz zanik jąder zębatego, czerwienno, gałki bladej i jądra niskowzgórzowego (DRPLA).



Ryc. 2. Rodowód polskiej rodziny z premutacją w genie *FMR1*  
 Fig. 2. The pedigree of the Polish family with the premutation in the *FMR1* gene

Analiza molekularna metodą PCR genu *FMR1* wykazała 91 powtórzeń CGG (wydajność metody do 120 powtórzeń CGG, zakres błędu  $\pm 3$  CGG), co oznacza występowanie premutacji oraz spełnia kryterium rozpoznania zespołu FXTAS.

W leczeniu farmakologicznym drżenia u probanda stosowano propranolol do dawki  $3 \times 40$  mg oraz prymidon w maksymalnych tolerowanych przez pacjenta dawkach –  $2 \times 250$  mg. Obserwowano jedynie przemijającą poprawę, której efekt wyczerpywał się już po kilku dniach od zastosowanego leczenia. Zastosowano również leczenie topiramatem, który został odstawiony z powodu złej tolerancji.

Ze względu na nieskuteczność leczenia farmakologicznego u chorego przeprowadzono próbę operacyjnego leczenia drżenia (2009 r.) za pomocą wszczępienia elektrody do głębokiej stymulacji mózgu do jądra brzuszno-środkowego wzgórza (Vim). W trakcie prowadzenia makrostymulacji po stronie prawej uzyskano zmniejszenie drżenia pozycyjnego i zamiarowego lewej kończyny górnej. Od leczenia odstąpiono na skutek pojawienia się śródoperacyjnie krótkotrwałej utraty przytomności z następnym przemijającym osłabieniem pra-

wych kończyn tożstronnie do prowadzonej makrostymulacji. Z powodu braku możliwości śródoperacyjnego wykluczenia krwawienia śródmożgowego zabieg operacyjny został przerwany. W badaniach pooperacyjnych nie stwierdzono świeżych ognisk niedokrwiennych ani krwotocznych w kontrolnych badaniach obrazowych mózgu. Stan chorego nie uległ zmianie po próbie leczenia operacyjnego. Chory nie wyraził zgody na kolejną próbę leczenia zabiegowego.

Wywiad rodzinny (ryc. 2.): matka probanda (nie żyje) miała drżenie kończyn górnych, 6 lat młodszą siostrę chorego, z drżeniem głowy o niewielkim nasileniu, jest nosicielką premutacji z 81 powtórzeniami CGG (pacjentka nie wyraziła zgody na dalszą kontrolę neurologiczną oraz wykonanie innych badań dodatkowych). Według wywiadu miesiączkowała do 50. roku życia, miesiączki były regularne, nie stwierdzano zaburzeń hormonalnych. Jej dzieci i wnuki według wywiadu nie chorują. U brata (młodszego od probanda o 9 lat) stwierdzono niewielkie drżenie kończyn górnych głównie o charakterze pozycyjnym (w kolejnych obserwacjach ambulatoryjnych nasilające się) oraz dyskretne drżenie głowy. W obrazie RM podobnie jak u brata stwierdzo-

no zanik korowo-podkorowy oraz liczne ogniska naczyniopochodne w obu półkulach mózgu. Ponadto zwracają uwagę obszary podwyższonego sygnału w obrazach T2-zależnych i FLAIR ciągnące się od obu konarów środkowy aż do półkul mózdzku. Młodszy brat jest także nosicielem premutacji w genie *FMR1*, która obejmuje 98 powtórzeń CGG.

U 41-letniej córki pacjenta nie zaobserwowano odchyłań w badaniach neurologicznych ani w badaniu RM mózgu. Nie stwierdzono także zaburzeń hormonalnych, pacjentka regularnie miesiączkuje. Badanie DNA metodą PCR i hybrydyzacji (Southern blot) potwierdziło występowanie premutacji z liczbą powtórzeń powyżej 120 CGG. U jej córki (wnuczki probanda) stwierdzono upośledzenie umysłowe w stopniu niewielkim, bez innych objawów neurologicznych. Hybrydyzacja DNA wykazała pełną mutację w genie *FMR1* (> 200 CGG), co potwierdza rozpoznanie zespołu FraX.

Zespół FXTAS może występować jako postać rodzinna. Wśród członków rodziny znaleziono 4 osoby z premutacją i jedną z pełną mutacją w genie *FMR1*.

## Omówienie

Premutację w genie *FMR1* należy brać pod uwagę u pacjentów z objawami drżenia kinetycznego o późnym początku i towarzyszącymi objawami mózdkowymi. Dodatkowe objawy, takie jak: zaburzenia poznawcze, drżenie głowy oraz coraz częściej opisywany w literaturze parkinsonizm i charakterystyczne zmiany w badaniu RM mózgowia, mogą wskazywać na zespół FXTAS. Tacy chorzy powinni być kierowani na badanie molekularne, szczególnie w przypadkach osób z wywiadem upośledzenia umysłowego wśród wnuków pacjentów. U chorych z ataksją mózdkową występowanie premutacji w genie *FMR1* jest ok. 13 razy częstsze niż w populacji ogólnej, podobną częstość premutacji obserwuje się w przypadku pacjentów z zanikiem wieloukładowym typu mózdkowego (MSA-C). Skłania to do poszukiwania premutacji wśród tej grupy chorych [12].

Możliwości leczenia zespołu FXTAS są obecnie dość ograniczone. Najwięcej informacji dotyczy leczenia drżenia. Jest to objaw kluczowy dla rozpoznania klinicznego zespołu FXTAS i sprawiający największe trudności w życiu codziennym. W jego leczeniu stosuje się takie leki, jak: prymidon, propranolol, gabapentynę, benzodwiazepiny oraz toksynę botulinową. Ostatnio donosi się również o dobrym efekcie lewetyracetamu [10].

Pojedyncze doniesienia mówią o skuteczności głębokiej stymulacji Vim [13]. Obustronna stymulacja Vim przynosi poprawę w zakresie drżenia (jednak jest większe ryzyko pogorszenia funkcji poznawczych i nasilenia ataksji). Głęboką stymulację mózgu można rozważać u pacjentów z nasilonym drżeniem, którzy mają niewielką ataksję oraz niewielki deficyt w zakresie funkcji poznawczych. Leczenie za pomocą głębokiej stymulacji mózgu jest dość kontrowersyjnym sposobem postępowania u osób z zespołem FXTAS, chociaż rekomendowanym w przypadku leczenia drżenia samoistnego. Ten sposób postępowania można jednak rekomendować przy zachowaniu pewnych zasad bezpieczeństwa: rzetelnej kwalifikacji i śródoperacyjnej ocenie chorego przez neurologa, unikaniu znieczulenia ogólnego oraz odstąpieniu od zabiegu w trakcie wystąpienia powikłań [10]. Należy jednocześnie wspomnieć, iż stosowanie ogólnego znieczulenia u chorych z zespołem FXTAS pogłębia objawy chorobowe [10].

Leczenie innych objawów zespołu FXTAS jest jeszcze trudniejsze niż leczenie drżenia [10]. W przypadku ataksji istnieją epizodyczne doniesienia o uzyskaniu poprawy przy stosowaniu amantadyny i buspironu. Rekomenduje się intensywną rehabilitację chorych. U pacjentów, u których dominuje parkinsonizm, zaleca się włączenie lewodopy oraz agonistów receptora dopaminy. Zazwyczaj jednak występuje dość szybka progresja objawów i szybko wyczerpujący się efekt kliniczny takiego leczenia farmakologicznego [2]. U chorych z zaburzeniami poznawczymi zaleca się włączenie inhibitorów acetylocholinesterazy, których potencjalny efekt terapeutyczny jest dość dobry. Istnieją również pojedyncze doniesienia dotyczące skuteczności memantyny [10]. Zaleca się suplementację witaminy B<sub>12</sub>. W przypadku współistnienia objawów psychotycznych wskazane jest dołączenie atypowych neuroleptyków (kwetia-pina, kłozapina). Natomiast objawy współistniejącej depresji mogą poddawać się leczeniu lekami z grupy inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny. Leczenie objawów autonomicznych to, w przypadku ślinotoku, preparaty antycholinergiczne lub toksyna botulinowa. W przypadku dysfagii efekt może przynieść zastosowanie lewodopy. Zaparcia wymagają modyfikacji diety lub zastosowania pirydostygminy. W przypadku niedociśnienia ortostatycznego istotne jest włączenie do diety kawy, zwiększenie ilości płynów, dosalanie posiłków, dołączenie niewielkiej dawki sterydów lub pirydostygminy. Podobnie jak w innych chorobach neurodegeneracyjnych w przypadku objawów dyzurycznych można zastosować oksybutyninę [10].

W pracy przedstawiono pierwszy opis polskiej rodziny z potwierdzonym zespołem FXTAS. Rozpowszechnienie tego zespołu jest zapewne dużo większe w populacji, jednakże wymagane są dalsze badania obejmujące chorych z grupy ryzyka. Wyodrębnienie większej populacji chorych pozwoli na stworzenie klucza diagnostycznego oraz umożliwi zebranie nowych doświadczeń terapeutycznych. Stwierdzenie premutacji lub mutacji w genie *FMR1* u pacjentów z podejrzeniem zespołu FXTAS, POI lub FraX jest równoznaczne z identyfikacją rodziny wysokiego ryzyka genetycznego, która winna być objęta poradnictwem genetycznym.

## Oświadczenie

Badania genetyczne zostały wykonane w ramach projektu finansowanego przez Fundusz Norweski „EEA grants PL 0076”. Autorzy zgłaszają brak konfliktu interesów.

## Piśmiennictwo

1. Hagerman R.J., Leehey M., Heinrichs W. i wsp. Intention tremor, parkinsonism, and generalized brain atrophy in male carriers of fragile X. *Neurology* 2001; 57: 127-130.
2. Hall D.A., Howard K., Hagerman R. i wsp. Parkinsonism in FMR1 premutation carriers may be indistinguishable from Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15: 156-159.
3. Berry-Kravis E., Abrams L., Coffey S.M. i wsp. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: clinical features, genetics, and testing guidelines. *Mov Disord* 2007; 22: 2018-2030.
4. Hagerman P.J., Hagerman R.J.. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome – an older face of the fragile X gene. *Nat Clin Pract Neurol* 2007; 3: 107-112.
5. Jacquemont S., Hagerman R.J., Leehey M. i wsp. Fragile X premutation tremor/ataxia syndrome: molecular, clinical, and neuroimaging correlates. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 869-878.
6. Genetics Home Reference, <http://ghr.nlm.nih.gov/glossary=premutation>.
7. Oostra B.A., Willemsen R. FMR1: a gene with three faces. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1790: 467-477.
8. Dawson A., Chodirker B., Chudley A. Frequency of the FMR1 premutations in a consecutive newborn population by PCR screening of Guthrie blood spots. *Biochem Mol Med* 1995; 56: 63-69.
9. Dombrowski C., Levesque S., Morel M. i wsp. Premutation and intermediate-size FMR1 alleles in 10572 males from the general population: loss of an AGG interruption is a late event in the generation of fragile X syndrome alleles. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 371-378.
10. Hagerman R.J., Hall D.A., Coffey S. i wsp. Treatment of fragile X-associated tremor ataxia syndrome (FXTAS) and related neurological problems. *Clin Interv Aging* 2008; 3: 251-262.
11. Rajkiewicz M., Sulek-Piatkowska A., Krysa W. i wsp. Screening for premutation in the FMR1 gene in male patients suspected of spinocerebellar ataxia. *Neurol Neurochir Pol* 2008; 42: 497-504.
12. Jacquemont S., Leehey M.A., Hagerman R.J. i wsp. Size bias of fragile X premutation alleles in late-onset movement disorders. *J Med Genet* 2006; 43: 804-809.
13. Ferrara J.M., Adam O.R., Ondo W.G. Treatment of fragile-X-associated tremor/ataxia syndrome with deep brain stimulation. *Mov Disord* 2009; 15; 24: 149-151.