

Zespół drżenia i ataksji związany z lamliwym chromosomem X — opis przypadku

Agata Rojek¹, Marta Waliszewska-Prosól¹, Joanna Bładowska², Magdalena Koszewicz¹,
Anna Dołgan¹, Ryszard Podemski¹, Sławomir Budrewicz¹

¹Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

²Zakład Radiologii Ogólnej, Zabiegowej i Neuroradiologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

STRESZCZENIE

Zespół drżenia i ataksji związany z lamliwym chromosomem X (FXTAS, *fragile X-associated tremor/ataxia syndrome*) jest rzadkim schorzeniem neurodegeneracyjnym występującym u osób dorosłych, związanym z mutacją genu *FMR1* zlokalizowanego na chromosomie X. Autorzy przedstawili przypadek chorego, u którego na podstawie obrazu klinicznego oraz badań pomocniczych rozpoznano FXTAS.

Polski Przegląd Neurologiczny 2017; 13 (3): 144–149

Słowa kluczowe: zespół drżenia i ataksji związany z lamliwym chromosomem X, FXTAS, choroba neurodegeneracyjna, drżenie, ataksja

Opis przypadku

Mężczyzna w wieku 65 lat, zawodowy kierowca, został przyjęty po raz pierwszy do Kliniki Neurologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu w 2009 roku z powodu drżenia prawej kończyny górnej, które pojawiło się 4 miesiące wcześniej. Drżenie nasilało się w czasie chodzenia i ustępowało podczas wykonywania ruchu dowolnego. Według relacji rodziny chory cechował się zawsze flegmatycznym temperamentem, był introwertykiem, niechętnie nawiązywał nowe znajomości,

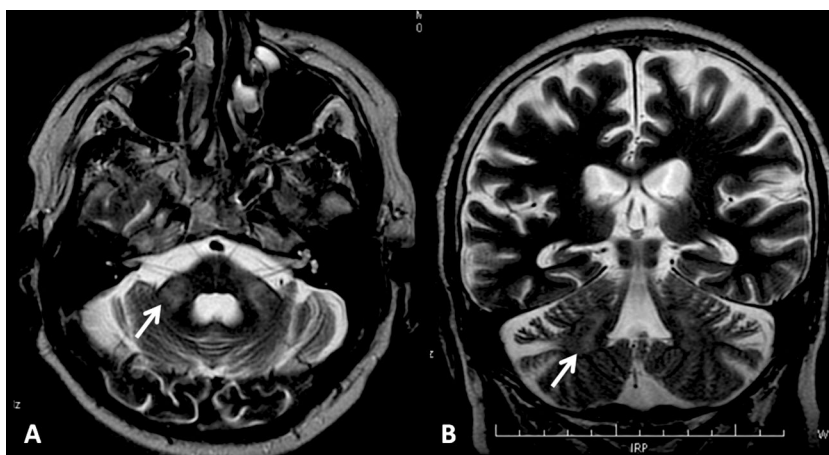
nie wykazywał zainteresowania życiem społecznym. Ponadto w wywiadzie stwierdzono: chorobę niedokrwienną serca, przeżyty zawał mięśnia sercowego (bez uniesienia odcinka ST) ściany dolnej leczony przezskórną angioplastyką prawej tętnicy wieńcowej, ze wszczepieniem dwóch stentów uwalniających leki (2010 r.), przeżyty zabieg pomostowania tętnic wieńcowych (2010 r.), wysiękowe zapalenie osierdzia (2011 r.), nadciśnienie tętnicze, cukrzycę typu 2, niedoczynność tarczycy w fazie eutyreozy.

W badaniu neurologicznym przy przyjęciu stwierdzono: wytrzeszcz gałek ocznych z przewagą po stronie prawej, asymetrię ust na niekorzyść prawej strony, wzmożone plastyczne napięcie w mięśniach osiowych oraz zachowane odruchy postawne w kończynach prawych, z przewagą w kończynie górnej, drżenie spoczynkowe prawej kończyny górnej, nieco żwawsze odruchy głębokie w kończynach prawych.

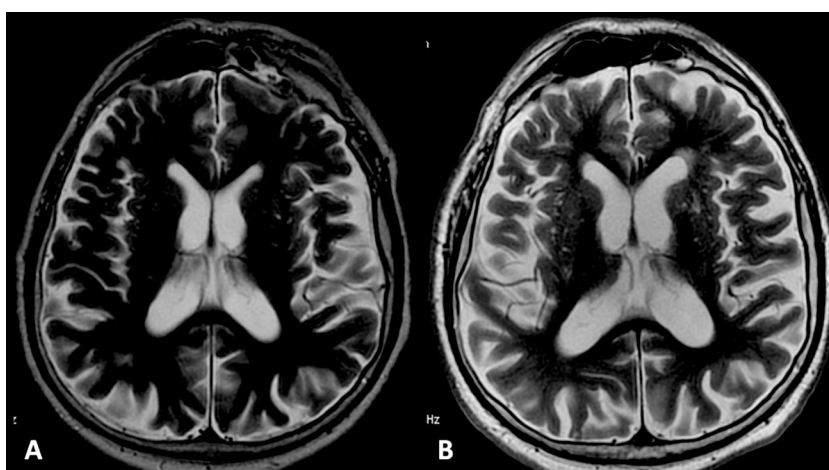
W badaniu rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) głowy, wykonanym w Zakładzie Radiologii Ogólnej, Zabiegowej i Neuroradiologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, stwierdzono obecność zmian hiperintensywnych w konarach środkowych mózdzku i przyległych częściach obu półkul mózdzku, dyskretne wklęsnięcie struktur śródmózgowia, mogące świadczyć o jego zaniku; ponadto opisano cechy zaawansowanego zaniku mózgu i mózdzku (ryc. 1, ryc. 2A, ryc. 3A). W badaniu neurograficznym wykazano cechy uszkodzenia korzeniowego nerwów kończyn dolnych, subkliniczny zespół cieśni nadgarstka lewego nakładającego się na

Adres do korespondencji:

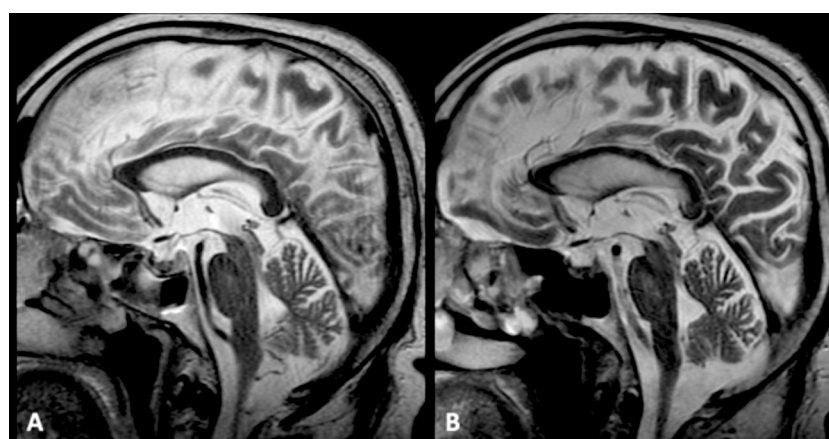
dr n. med. Marta Waliszewska-Prosól
Katedra i Klinika Neurologii
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław
e-mail: marta.waliszewska@gmail.com
Polski Przegląd Neurologiczny 2017; 13 (3): 144–149
Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
Copyright © 2017 Via Medica



Rycina 1A, B. Badanie rezonansu magnetycznego, obrazy T2-zależne w przekroju osiowym (A) oraz czołowym (B). Obustronnie w kornarach środkowych mózdzku (A) oraz w przyległych częściach obu półkul mózdzku, w okolicy jąder zębatych (B) widoczne są obszary hiperintensywne w obrazach T2-zależnych (strzałki). Ponadto zwraca uwagę zanik korowo-podkorowy mózgowia



Rycina 2A, B. Badanie rezonansu magnetycznego, obrazy T2-zależne w przekroju osiowym, badanie wyjściowe wykonane w 2009 roku (A) oraz kontrolne badanie po 7 latach (B). Widoczna jest wyraźna progresja zaniku korowo-podkorowego mózgu



Rycina 3A, B. Badanie rezonansu magnetycznego, obrazy T2-zależne w przekroju strzałkowym, badanie wyjściowe wykonane w 2009 roku (A) oraz kontrolne badanie po 7 latach (B). Widoczne są cechy zaniku ciała modzelowatego oraz śródmózgowia, z progresją zaniku ciała modzelowatego w badaniu kontrolnym

zmiany korzeniowe C8. W zapisie drżenia (za pomocą elektromiografii) zarejestrowano drżenie spoczynkowe o częstotliwości 5 Hz. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono podwyższone wartości gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP) i białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*), hiperglikemię i hiperlipidemię. Pobrano krew na test metylacji w kierunku choroby kruchego chromosomu X, uzyskując nieprawidłowy wynik. Wyszukiwano podejrzenie FXTAS. Do leczenia włączono biperiden w dawce 6 mg/dobę, atorwastatynę 20 mg/dobę i metforminę 1500 g/dobę.

Chorego ponownie hospitalizowano w 2012 roku; pacjent skarżył się na nasilenie drżenia prawej kończyny górnej, uniemożliwiające pisanie i korzystanie ze sztućców, a także na utrzymujące się od kilku miesięcy zaburzenia pamięci znacznego stopnia.

W badaniu neurologicznym stwierdzono nieco zamazaną, nosową mowę, zgięciowe ułożenie kończyny górnej prawej, wyraźne drżenie spoczynkowe po tej stronie oraz hipodiadochokinezę. Ze względu na przebyty niedawno zabieg pomostowania tętnic wieńcowych odstąpiono od wykonania badania MRI głowy. W elektroencefalografii (EEG) obserwowano niewielkie, obustronne spowolnienie czynności podstawowej. Ponownie wykonano zapis drżenia, które miało charakter spoczynkowy, odpowiadający drżeniu parkinsonowskiemu, z nakładającymi się elementami czynnościowymi. Rozpoznano także uogólnione zaburzenia czynności poznawczych, z dominującą symptomatologią o podłożu naczyniowym. W badaniach laboratoryjnych nie stwierdzono odchyleń. Rozszerzono diagnostykę genetyczną o frakcjonowanie genu *FMR1*, stwierdzając premutację z ekspansją (CGG) $n > 55$ w genie *FMR1*, co było podstawą do pewnego potwierdzenia zespołu FXTAS. W związku z nasileniem drżenia odstawiono biperyden, podając amantadynę w dawce 200 mg/dobę. W kolejnych latach chory pozostawał pod stałą opieką poradni neurologicznej. U córki pacjenta stwierdzono premutację i nosicielstwo, natomiast u jego wnuka — mutację w genie *FMR1*.

W 2016 roku chory po raz kolejny został przyjęty do kliniki neurologii z powodu progresji choroby. Obserwowano znaczne nasilenie drżenia, dalsze pogorszenie funkcji poznawczych, osłabienie siły wszystkich kończyn, pogorszenie mowy, okresowe zaburzenia równowagi oraz uogólnione spowolnienie psychomotoryczne. Ponadto pacjent skarżył się na zaburzenia perystaltyki jelit.

Z wywiadu od rodziny uzyskano informacje, że pojawiają się u niego okresowe zaburzenia zachowania: dysforia, agresja, impulsywność, a także urojenia prześladowcze i zdrady, pojawiły się lęki oraz okresowe splątanie. Pacjent poruszał się samodzielnie, wymagał jednak pomocy osoby drugiej. W badaniu neurologicznym utrzymywały się niewielka asymetria ust na niekorzyść strony prawej, wytrzeszcz gałek ocznych i dyzartria. Ponadto stwierdzono: zaburzenia gałkoruchowe — bradykinezę i niedociąganie gałek ocznych przy patrzeniu na boki, sztywność osiową, uogólnione spowolnienie ruchowe. Pojawiły się drżenia pęczkowe języka, dodatkowo objawy deliberacyjne. Obecne było drżenie spoczynkowe, ale również pozycyjne kończyn prawych, z przewagą w kończynie górnej oraz hipodiadochokineza tożstronnie. Nasiliło się plastyczne napięcie mięśni kończyn z przewagą po stronie prawej z objawem koła zębatego w prawym nadgarstku. Nie stwierdzono objawów piramidowych, czucie i zborność były prawidłowe. Pacjent poruszał się samodzielnie, powoli, drobnymi krokami, w przodopochyleniu, ponadto stwierdzono zaburzenie odruchów podstawnych i brak współruchów po stronie prawej.

W kontrolnym badaniu MRI głowy zaobserwowano progresję zaniku korowo-podkorowego, w tym zaniku ciała modzelowatego (ryc. 2B, ryc. 3B). W EEG wykazano uogólnione spowolnienie czynności podstawowej z obecnością uogólnionych napadów fal theta. W elektroneurografii była widoczna znaczna progresja zmian korzeniowo-polineuropatycznych w kończynach dolnych. Specjalista psychiatra rozpoznał organiczne zaburzenia osobowości i zachowania. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono niedokrwistość z niedoboru kwasu foliowego, subkliniczną niedoczynność tarczycy, bezobjawową infekcję dróg moczowych. Zmodyfikowano leczenie, zwiększając dawki leków przeciwparkinsonowskich (preparat lewodopy w formie rozpuszczalnej 3×125 mg) oraz podając inhibitor acetylocholinesterazy (donepezil 1×10 mg). Ponadto stosowano leki hipotensyjne, antyagregacyjne, pochodne biguanidu, tyreostatyki, leki hipolipemizujące oraz suplementację kwasu foliowego. Do leczenia włączono również olanzapinę w dawce 5 mg, uzyskując zmniejszenie objawów wytwórczych i niepokoju.

Obecnie chory jest objęty rehabilitacją ruchową i pomocą psychologiczną, pozostaje pod opieką rodziny. Utrzymują się drżenie kończyn, spowolnienie psychoruchowe, okresowo pojawiają się

zaburzenia równowagi. Pacjent jest samodzielny, porusza się za pomocą kuli łokciowej, nastrój ma wyrównany, ustąpiły objawy wytwórcze i lęk.

Omówienie

Zespół drżenia i ataksji związany z łamliwym chromosomem X (FXTAS, *fragile X-associated tremor/ataxia syndrome*) jest schorzeniem neurozwyrodnieniowym występującym u osób dorosłych, związanym z mutacją genu *FMR1* zlokalizowanego na chromosomie X, występującym z częstością 1 na 4000 mężczyzn po 50. roku życia [1]. Podobnie jak zespół wrodzonego upośledzenia umysłowego i autyzmu u dzieci (FXS, *fragile X syndrome*) oraz z zespół przedwczesnego wygaśnięcia czynności jajników (POI, *primary ovarian insufficiency*), FXTAS należy do chorób zależnych od genu *FMR1*, tworzących kliniczny zespół łamliwego chromosomu X [2].

Genetycznym podłożem zaburzenia jest mutacja dynamiczna polegająca na powieleniu liczby powtórzeń trójnukleotydowych CGG w końcowym, nieulegającym translacji odcinku 5' genu *FMR1* [1, 3]. Prawidłowa liczba powtórzeń CGG wynosi 6–45 (najczęściej 29–30). Objawy kliniczne FXTAS pojawiają się przy liczbie 55–200 powtórzeń CGG. Zakres 45–55 nazywany jest tak zwaną szarą strefą, ponieważ ma związek z potencjalną niestabilnością genetyczną w kolejnych pokoleniach [4]. Premutacja w genie *FMR1* występuje z częstością około 1/800 mężczyzn i 1/250 kobiet. Objawy FXTAS u nosicieli powyżej 50. roku życia stwierdza się u 40–45% kobiet i 8–16% mężczyzn [3, 4]. Liczba powtórzeń CGG koreluje z wiekiem zachorowania, natomiast ryzyko rozwoju pełnoobjawowego FXTAS zwiększa się z wiekiem — w populacji osób do 60. roku życia wynosi 17%, powyżej 80. roku życia zaś — już 75% [5]. Gen *FMR1* koduje białko FMRP, selektywnie wiążące RNA i kontrolujące syntezę białka, oraz reguluje ekspresję wielu innych genów biorących udział w tworzeniu oraz plastyczności synaps [3, 6]. Białko FMRP odgrywa także ważną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu dojrzałych synaps nerwowych. Obniżone stężenie lub brak tego białka prowadzą do dysregulacji różnych szlaków, co zaburza rozwój układu nerwowego, przyczyniając się do dysfunkcji intelektualnych — od upośledzenia funkcji poznawczych do zaburzeń autystycznych [1, 6].

Obraz patomorfologiczny zespołu FXTAS charakteryzuje się obecnością eozynofilowych wtrętów wewnątrzjądrowych w neuronach i as-

Tabela 1. Objawy kliniczne zespołu drżenia i ataksji związanego z łamliwym chromosomem X (na podstawie [9])

Zaburzenia ruchowe
Drżenie
Ataksja
Osłabienie siły mięśniowej
Zespół parkinsonowski
Objawy neuropsychiatryczne
Depresja
Zaburzenia lękowe
Drażliwość
Zaburzenia autonomiczne
Zaparcia/zespół jelita drażliwego
Zaburzenia erekcji
Dysfagia
Refluks żołądkowo-przełykowy
Hipotonia ortostatyczna
Nadciśnienie tętnicze
Nagła parcie na mocz/nietrzymanie moczu
Arytmia
Zawroty głowy
Zaburzenia sensoryczne
Zaburzenia węchu
Niedosłuch/głuchota
Neuropatie
Zaburzenia snu
Bezsenna
Zespół bezdechu śródsewnego
Nadmierna senność w ciągu dnia
Przewlekły zespół bólowy
Fibromialgia
Ból neuropatyczny
Zaburzenia autoimmunologiczne
Niedoczynność tarczycy
Fibromialgia

trocytach, które są wynikiem dysfunkcji RNA i nagromadzenia *FMR1*-mRNA w wyniku premutacji. Wtręty znajdują się zarówno w ośrodkowym (kora hipokampu, kora czołowa, układ limbiczny, pień mózgu, przysadka, podwzgórze), jak i obwodowym układzie nerwowym (zwoje grzbietowe rdzenia kręgowego, okołordzeniowe zwoje współczulne, podwzgórze, zwoje autonomiczne serca) [7–9]. Niektóre badania histopatologiczne sugerują także ich obecność w tarczycy, trzustce, jelicie czy szyszynce [10].

Objawy kliniczne pojawiają się między 50. a 60. rokiem życia. Pierwszy objaw to najczęściej postępujące drżenie zamiarowe dłoni dominującej, a po upływie około roku — dłoni niedominującej,

Tabela 2. Kryteria i kategorie diagnostyczne zespołu drżenia i ataksji związanego z łamliwym chromosomem X (FXTAS, *fragile X-associated tremor/ataxia syndrome*) (na podstawie [5])

Proponowane kryteria diagnostyczne zespołu FXTAS	
Molekularne	50–200 powtórzeń trójki nukleotydowej CGG w genie <i>FMR1</i>
Kliniczne	
Większe	Drżenie zamiarowe Ataksja mózdkowa
Mniejsze	Parkinsonizm Zaburzenia pamięci — umiarkowane do ciężkich Deficyt funkcji motorycznych Neuropatia
Radiologiczne (MRI)	
Większe	Ogniskowe zmiany hiperintensywne w sekwencji T2 w istocie białej w środkowych konarach mózdku i w ciele modzelowatym Ogniskowe zmiany hiperintensywne w sekwencji T2 w istocie białej kory mózgu
Mniejsze	Umiarkowany do ciężkiego uogólniony zanik mózgu
Kategorie diagnostyczne FXTAS	
Pewne	Jedno kryterium kliniczne większe + jedno kryterium radiologiczne większe lub jedno kryterium kliniczne większe + wtręty wewnątrzkomórkowe
Prawdopodobne	Dwa kryteria kliniczne większe lub jedno kryterium kliniczne mniejsze + jedno radiologiczne większe
Możliwe	Jedno kryterium kliniczne mniejsze + jedno kryterium radiologiczne większe

MRI (*magnetic resonance imaging*) — badanie rezonansu magnetycznego

pojawia się także ataksja [1, 7, 10]. Po 2–4 latach dołączają: objawy parkinsonowskie, niestabilność chodu z upadkami, zaburzenia autonomiczne, zaburzenia funkcji poznawczych i wykonawczych, zaburzenia intelektualne i psychiczne, neuropatia w kończynach dolnych [1, 11–15]. Główne objawy FXTAS przedstawiono w tabeli 1. U kobiet przebieg choroby jest łagodniejszy; obserwuje się mniej nasilone niż u mężczyzn objawy neurologiczne, psychiatryczne, autonomiczne oraz wolniej postępujące zaburzenia poznawcze [16].

Niektóre z objawów uszkodzenia układu autonomicznego, takie jak impotencja, opisywano u pacjentów z FXTAS jeszcze przed wystąpieniem drżenia i zaburzeń równowagi, inne pojawiają się wiele lat później, między innymi dysfunkcja pęcherza moczowego czy jelita grubego [11]. Ponadto nadciśnienie tętnicze częściej występuje u kobiet nosicielek i u chorych mężczyzn w porównaniu z grupą kontrolną [12, 17]. Opisuje się także częstsze występowanie zaburzeń autoimmunizacyjnych, takich jak fibromialgia i zapalenia tarczycy [10, 17].

W badaniach MRI stwierdza się charakterystyczne, symetryczne zmiany hiperintensywne

w sekwencji T2 i FLAIR, obejmujące istotę białą i konary środkowe mózdku [12, 18]. Zmiany te, choć nie są specyficzne dla FXTAS, opisuje się u 60% mężczyzn i 13% kobiet [19]. Ponadto występuje również zmniejszenie objętości całkowitej mózgowia, rzadziej poszerzenie układu komorowego czy zanik korowy [19, 20]. W badaniu tomografii emisyjnej pojedynczych fotonów (SPECT, *single-photon emission computed tomography*) wykazano zaburzenia transmisji dopaminergicznej dotyczące struktur pre- i postsynaptycznych [20].

W 2004 roku opracowano, a w 2014 zmodyfikowano kryteria diagnostyczne rozpoznawania FXTAS (tab. 2). Opierają się one na badaniu molekularnym, obrazie klinicznym i radiologicznym [5, 7].

Leczenie FXTAS ma jedynie charakter objawowy. U chorych z nasilonym drżeniem zalecane jest stosowanie beta-adrenolityków, prymidonu i topiramatu, w przypadku innych objawów parkinsonowskich podaje się lewodopę [9, 15]. Głęboka stymulacja mózgu (DBS, *deep brain stimulation*) przyniosła poprawę u jednego z trzech pacjentów, natomiast w większości przypadków obserwowano nasilenie objawów klinicznych [21]. U pacjentów z objawami psychiatrycznymi

zaleca się kwetiapinę i klozapinę ze względu na mniejsze ryzyko powikłań pozapiramidowych w porównaniu z klasycznymi neuroleptykami [15, 22]. W zaburzeniach poznawczych stosuje się memantynę oraz inhibitory acetylocholinesterazy, natomiast w zaburzeniach depresyjnych, motorycznych i zaburzeniach uwagi — wenlafaksynę, duloksetynę i leki z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny [10, 23]. Obecnie prowadzone są eksperymentalne badania nad allopregnanolonem, agonistami receptorów GABA oraz antagonistami receptorów glutaminergicznych (mGluR5), które poprawiają funkcjonowanie sieci neuronalnych w FXTAS u myszy [9, 15, 21]. W leczeniu wspomagającym stosuje się intensywną fizykoterapię w celu poprawy i stabilizacji chodu oraz lepszej koordynacji ruchowej [17].

Stosowanie diety z wysoką zawartością antyoksydantów, unikanie czynników stresogennych — łącznie z elementami psychoterapii, unikanie toksyn, takich jak nikotyna, leczenie zaburzeń lękowych, depresyjnych, nadciśnienia tętniczego, zaburzeń innych narządów wewnętrznych w przebiegu dysautonomii oraz regularne ćwiczenia fizyczne i rehabilitacja opóźniają wystąpienie pełnoobjawowego FXTAS oraz jego progresję [10, 21].

Podsumowanie

W artykule przedstawiono rzadki przypadek FXTAS. Główną manifestacją kliniczną zespołu było postępujące, niesymetryczne drżenie — początkowo spoczynkowe, a następnie również pozycyjne, obserwowano także pogłębiający się zespół pozapiramidowy oraz okresowe zaburzenia równowagi. W różnicowaniu brano pod uwagę chorobę Parkinsona oraz drżenie i zaburzenia poznawcze w przebiegu parkinsonizmu atypowego lub innych schorzeń neurodegeneracyjnych. Mimo farmakoterapii nie uzyskano istotnego zmniejszenia objawów neurologicznych. Ze względu na rzadkość zespołu FXTAS, jego uwarunkowanie genetycznie, postępujący charakter, niespecyficzny i różnorodny obraz kliniczny związany z zaburzeniami czynności wielu układów, niezbędna jest ścisła współpraca lekarzy różnych specjalności: neurologów, genetyków, radiologów, psychiatrów, endokrynologów, a także neuropsychologów, fizjoterapeutów oraz opiekunów pacjenta.

PIŚMIENNICTWO

- Hagerman PJ. Current gaps in understanding the molecular basis of FXTAS. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2012; 2, doi: [10.7916/D80C4TH0](#).
- Rzonoła S, Gos E. FMRP protein: function and role in pathogenesis of fragile X syndrome. *Post Biol Komórki*. 2012; 39: 459–476.
- Kalus S, King J, Lui E, et al. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: an under-recognised cause of tremor and ataxia. *J Clin Neurosci*. 2016; 23: 162–164, doi: [10.1016/j.jocn.2015.08.010](#), indexed in Pubmed: [26439425](#).
- Lisik MZ, Janas-Kozik M, et al. Fragile X syndrome — child's and parent's problem. *Psychiatr Pol*. 2011; 45(3): 357–365.
- Jacquemont S, Hagerman RJ, Leehey M, et al. Fragile X premutation tremor/ataxia syndrome: molecular, clinical, and neuroimaging correlates. *Am J Hum Genet*. 2003; 72(4): 869–878, doi: [10.1086/374321](#), indexed in Pubmed: [12638084](#).
- Schneider A, Hagerman RJ, Hessl D. Fragile X syndrome — from genes to cognition. *Dev Disabil Res Rev*. 2009; 15(4): 333–342, doi: [10.1002/ddrr.80](#), indexed in Pubmed: [20014363](#).
- Greco CM, Berman RF, Martin RM, et al. Neuropathology of fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS). *Brain*. 2006; 129(Pt 1): 243–255, doi: [10.1093/brain/awh683](#), indexed in Pubmed: [16332642](#).
- Gokden M, Al-Hinti JT, Harik SI. Peripheral nervous system pathology in fragile X tremor/ataxia syndrome (FXTAS). *Neuropathology*. 2009; 29(3): 280–284, doi: [10.1111/j.1440-1789.2008.00948.x](#), indexed in Pubmed: [18627480](#).
- 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(8): 786–798, doi: [10.1016/S1474-4422\(13\)70125-x](#).
- Tassone F, Hagerman R. The fragile X-associated tremor ataxia syndrome. *Results Probl Cell Differ*. 2012; 18: 347–357.
- Greco CM, Soontrapornchai K, Wirojanan J, et al. Testicular and pituitary inclusion formation in fragile X associated tremor/ataxia syndrome. *J Urol*. 2007; 177(4): 1434–1437, doi: [10.1016/j.juro.2006.11.097](#), indexed in Pubmed: [17382748](#).
- Hamlin A, Sukharev D, Campos L, et al. Hypertension in FMR1 premutation males with and without fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS). *Am J Med Genet A*. 2012; 158A(6): 1304–1309, doi: [10.1002/ajmg.a.35323](#), indexed in Pubmed: [22528549](#).
- Loesch D, Churchyard A, Brothie P, et al. Evidence for, and a spectrum of, neurological involvement in carriers of the fragile X pre-mutation: FXTAS and beyond. *Clin Genet*. 2005; 67(5): 412–417, doi: [10.1111/j.1399-0004.2005.00425.x](#).
- Grigsby J, Leehey MA, Jacquemont S, et al. Cognitive impairment in a 65-year-old male with the fragile X-associated tremor-ataxia syndrome (FXTAS). *Cogn Behav Neurol*. 2006; 19(3): 165–171, doi: [10.1097/01.wnn.0000213906.57148.01](#), indexed in Pubmed: [16957495](#).
- Berry-Kravis E, Hall DA. *Treatment and management of FXTAS*. Springer, New York 2010: 137–154.
- Hagerman PJ, Hagerman RJ. The fragile-X premutation: a maturing perspective. *Am J Hum Genet*. 2004; 74(5): 805–816, doi: [10.1086/386296](#), indexed in Pubmed: [15052536](#).
- Coffey SM, Cook K, Tartaglia N, et al. Expanded clinical phenotype of women with the FMR1 premutation. *Am J Med Genet A*. 2008; 146A(8): 1009–1016, doi: [10.1002/ajmg.a.32060](#), indexed in Pubmed: [18348275](#).
- Brunberg JA, Jacquemont S, Hagerman RJ, et al. Fragile X premutation carriers: characteristic MR imaging findings of adult male patients with progressive cerebellar and cognitive dysfunction. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002; 23(10): 1757–1766, indexed in Pubmed: [12427636](#).
- Adams PE, Adams JS, Nguyen DV, et al. Volumetric brain changes in females with fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS). *Neurology*. 2007; 69(9): 851–859, doi: [10.1212/01.wnl.0000269781.10417.7b](#), indexed in Pubmed: [17724287](#).
- Cohen S, Masyn K, Adams J, et al. Molecular and imaging correlates of the fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *Neurology*. 2006; 67(8): 1426–1431, doi: [10.1212/01.wnl.0000239837.57475.3a](#), indexed in Pubmed: [17060569](#).
- Hagerman R, Pak J, Ortigas M, et al. Case Series: Deep Brain Stimulation in Patients with FXTAS. *Brain Disord Ther*. 2012; 1: 104, doi: [10.4172/2168-975x.1000104](#).
- Ristori G, Romano S, Visconti A, et al. Riluzole in cerebellar ataxia: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Neurology*. 2010; 74(10): 839–845, doi: [10.1212/WNL.0b013e3181d31e23](#), indexed in Pubmed: [20211908](#).
- Ortigas MC, Bourgeois JA, Schneider A, et al. Improving fragile X-associated tremor/ataxia syndrome symptoms with memantine and venlafaxine. *J Clin Psychopharmacol*. 2010; 30(5): 642–644, doi: [10.1097/JCP.0b013e3181f1d10a](#), indexed in Pubmed: [20841969](#).