



Τεύχος 9^ο - Άρθρο 7^ο

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΤΡΟΜΟΥ /ΑΤΑΞΙΑΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ

ΜΕ ΤΟ ΕΥΘΡΑΥΣΤΟ X (FXTAS)

Τσίντου Μαγδαληνή*

Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

*Editor in Chief, reviewer, webmaster.



Περίληψη.

Το σύνδρομο τρόμου/αταξίας που σχετίζεται με το εύθραυστο X (FXTAS), είναι μια προϊούσα νευροεκφυλιστική νόσος, με κινητικές διαταραχές, γνωστικά ελλείμματα και άνοια, νευροπάθεια και δυσαυτονομία.

Στο παρόν άρθρο γίνεται μια ανασκόπηση των κυριότερων κλινικών χαρακτηριστικών και ακτινολογικών ευρημάτων όπως και μια μικρή αναφορά στους μοριακούς μηχανισμούς που ευθύνονται για τη νόσο, προκειμένου να διευκολυνθεί ο μη-ειδικός ιατρός ή νοσηλευτής, να αναγνωρίσει έγκαιρα το FXTAS.

1. Εισαγωγή.

Πρόκειται για την πιο συχνή μορφή κληρονομούμενης νοητικής υστέρησης που αναγνωρίστηκε στο τέλος της δεκαετίας του 1990. Προκαλείται από προμετάλλαξη στο FMR1 γονίδιο στο χρωμόσωμα X.



Το γονίδιο FMR1 περιέχει μια 5'αμετάφραστη περιοχή CGG επαναλήψεων [1], με μήκος από 6-55 τριπλέτες. Στην προμετάλλαξη του γονιδίου υπάρχει επέκταση των CGG επαναλήψεων από 55-200 τριπλέτες. Με μήκος πάνω από 200 τριπλέτες (πλήρης μετάλλαξη), το γονίδιο καθίσταται μη-λειτουργικό [2]. Σε άτομα με πλήρη μετάλλαξη του FMR1 γονιδίου, δεν έχει παρατηρηθεί ποτέ FXTAS.

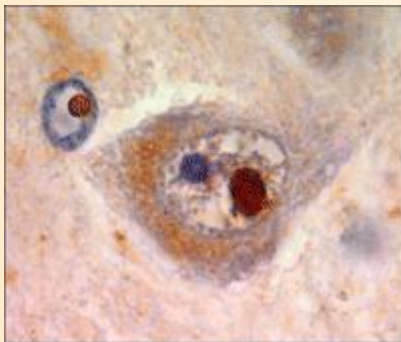
Το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από τρόμο, αταξία, παρκινσονισμό, γνωστική έκπτωση, άνοια και νευροπάθεια. Εμφανίζεται σε ηλικίες μεγαλύτερες των 50 ετών και υπολογίζεται ότι μία στις 259 γυναίκες [3] και ένας στους 813 άνδρες [4], είναι φορείς μιας προμετάλλαξης FMR1. Αυτό μπορεί να σημαίνει ότι το σύνδρομο πιθανώς είναι μία από τις πιο κοινές όψιμης έναρξης νευροεκφυλιστικές παθήσεις.

2. Μοριακή βάση του FXTAS.

Το FMR1 γονίδιο παράγει mRNA FMR1 που μεταγράφεται σε FMRP πρωτεΐνη. Η πρωτεΐνη αυτή είναι μια RNA-δεσμευτική πρωτεΐνη που ρυθμίζει τη μετάφραση στους δενδρίτες και διαμορφώνει τη συναπτική πλαστικότητα και τη δενδριτική μορφολογία [5]. Στην προμετάλλαξη του γονιδίου, η μείωση της παραγωγής FMRP προκαλεί αύξηση κατά 2 έως 10 φορές των επιπέδων του mRNA FMR1. Αυτή η ανισορροπία που πιθανώς αντισταθμίζει ένα μεταγραφικό έλλειμμα της FMRP [6], πιστεύεται ότι προκαλεί νευροτοξική δράση λόγω υπερβολικής αλληλεπίδρασης των δεσμευτικών πρωτεϊνών των τρινουκλεοτιδίων και μεταγραφικών παραγόντων με την περίσσεια του mRNA FMR1 ή/και του επεκτεταμένου του CGG_n που περιλαμβάνεται στο μόριό του. Η διαταραχή αυτή θα μπορούσε να αντιμετωπιστεί μέσω της διάβασης ουβικιτίνης/πρωτεασώματος. Σε περίπτωση αποτυχίας της διάβασης αυτής, δημιουργούνται έγκλειστα που μπορούν να λειτουργούν προστατευτικά, μπορούν όμως να πυροδοτούν τη διάβαση απόπτωσης και το νευρωνικό



θάνατο [7,8]. Η παρουσία των ενδοπυρηνικών εγκλειστών σε νευρώνες και αστροκύτταρα αλλά όχι σε ολιγοδενδροκύτταρα, σε όλο τον εγκέφαλο, αποτελεί την παθολογο-ανατομική σφραγίδα του FXTAS. Τα εγκλειστα είναι θετικά στην ουβικιτίνη αλλά αρνητικά στην TAU πρωτεΐνη και στη συνουκλεΐνη. Υπό την έννοια αυτή φαίνεται ότι το FXTAS δεν ανήκει σε καμία γνωστή ομάδα νευροεκφυλιστικών νόσων που χαρακτηρίζονται από την παρουσία ενδοκυτταρικών εγκλειστών (νόσος Pick, Parkinson, MSA) [9] (εικόνα 1).



Εικόνα 1.

Μικροφωτογραφία φλοιωδών νευρωνικών και αστρογλοιακών κυττάρων που φέρουν ενδοπυρηνικά εγκλειστα (καφέ χρώμα με ανοσοχρώση ουβικιτίνης). Φαίνεται επίσης πυρηνίσκος (μπλέ χρώμα) στο νευρωνικό πυρήνα (μεγέθυνση χ1000).

Πηγή: <http://archneur.ama-assn.org/cgi/content/full/65/1/19>

Τα πυρηνικά εγκλειστα που βρίσκονται πολυάριθμα στον υπόκαμπο, βρέθηκε να περιέχουν mRNA FMR1 και πλήθος πρωτεϊνών που σχετίζονται με πλήθος νευρωνικές λειτουργίες. Αυτό σημαίνει ότι η μείωση των παραγόντων αυτών από την κυτταρική δεξαμενή, θα επιβαρύνει σημαντικά τις κυτταρικές διεργασίες [10].

3. Κλινικά χαρακτηριστικά.

Τρόμος και αταξία είναι οι πρώτες κινητικές διαταραχές και οι ασθενείς αναφέρουν συχνά επεισόδια πτώσεων. Ο τρόμος αρχικά παρατηρείται κατά τη διάρκεια εκούσιων κινήσεων κατά την εκτέλεση καθημερινών πράξεων και στην πορεία της νόσου μπορεί να



εμφανιστεί και τρόμος θέσης. Συνήθως προσβάλλει τα άνω άκρα, ξεκινώντας από το κυρίαρχο χέρι και στη συνέχεια επεκτείνεται και στο άλλο [11].

Η αταξία είναι παρεγκεφαλιδικού τύπου με δυσκολία στη διαδοχική βάδιση και στάση ενώ ακαμψία παρκινσονικού τύπου είναι λιγότερο εμφανής [12, 13].

Η περιφερική νευροπάθεια εμφανίζεται στα κάτω άκρα με μείωση των εν τω βάθει τενόντιων αντανακλαστικών, μείωση της αφής, πόνο, μυϊκή αδυναμία και ανωμαλίες στην ιδιοδεκτική απάντηση [14].

Τα γνωστικά ελλείμματα είναι αρχικά ανεπαίσθητα. Αφορούν μείωση των εκτελεστικών γνωστικών λειτουργιών και της μνήμης εργασίας και συνήθως δεν αξιολογούνται [15,16]. Μικρή εξασθένηση της πρωτογενούς δηλωτικής μνήμης και της επεισοδιακής ανάκλησης φαίνεται να συνυπάρχουν. Χαρακτηριστικά εκτελεστικά γνωστικά ελλείμματα, είναι η εξασθένηση στην έναρξη της αποφασιστικότητας και στοχοκατευθυνόμενης δραστηριότητας.

Τα ψυχιατρικά χαρακτηριστικά του FXTAS εμφανίζονται με τη μορφή άγχους, κατάθλιψης, ευερεθιστότητας, άρσης αναστολών ή ανάρμοστης συμπεριφοράς [17]. Συνήθως ψυχιατρικές διαταραχές όπως και γνωστικά ελλείμματα, εμφανίζονται νωρίς πριν τις κινητικές διαταραχές [18]. Η άνοια παρουσιάζεται σε ορισμένες περιπτώσεις ταυτόχρονα με άγχος ή διαταραχές διάθεσης [17], με χαρακτηριστικά μετωπο-υποφλοιώδους τύπου άνοιας και οδηγεί σε πλήρη απώλεια της αυτονομίας του αρρώστου [19].

4. Ακτινολογικά χαρακτηριστικά.

Στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου, παρατηρείται γενικευμένη ατροφία, μείωση του όγκου του εγκεφάλου (κυρίως μετωπιαία και βρεγματικά), της γέφυρας και της



παρεγκεφαλίδας [20, 21]. Υπάρχουν συρρέουσες περιοχές αυξημένης έντασης σήματος στις T₂ ή στις FLAIR απεικονίσεις, περικοιλιακά και στην εν τω βάθει λευκή ουσία των εγκεφαλικών ημισφαιρίων [22]. Σπογγόμορφο μεσοκυττάριο οίδημα στο μέσο παρεγκεφαλιδικό σκέλος (MCP), απεικονίζεται σαν αυξημένη ένταση T₂ σήματος του MCP, ανευρίσκεται όμως μόνο σε ποσοστό 60% των ασθενών [23].

Τα ακτινολογικά ευρήματα έχουν επιβεβαιωθεί με νευροανατομικές αναλύσεις σε μεταθανάτιους εγκεφάλους ασθενών και δικαιολογούν απόλυτα τα κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου.

5. Συμπέρασμα.

Το FXTAS φαίνεται να είναι μια συχνή προοδευτική νευροεκφυλιστική πάθηση της ώριμης ηλικίας, με πρώιμα συμπτώματα που συνήθως δεν αναγνωρίζονται αλλά αποδίδονται στη γήρανση ή σε άλλες νευρολογικές νόσους. Δεδομένου ότι δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία, είναι σημαντικό το σύνδρομο να αναγνωρίζεται έγκαιρα με DNA έρευνα του εύθραυστου X (FMR1), προκειμένου να καθοριστούν γενετικά οι προμεταλλαγμένοι φορείς του γονιδίου, ώστε να τους παρασχεθούν συστάσεις γενετικής συμβουλευτικής.

Βιβλιογραφία.

1. Verkerk AJ, Pieretti M, Sutcliffe JS, 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;65:905-914.

2. Pieretti M, Zhang FP, Fu YH, et al. Absence of expression of the FMR-1 gene in fragile X syndrome. Cell 1991;66:817-822.

3. Rousseau F, Rouillard P, Morel ML, Khandjian EW, Morgan K. Prevalence of carriers of premutation-size alleles of the FMRI gene—and implications for the population genetics of the fragile X syndrome. Am J Hum Genet 1995;57:1006-1018.

4. Dombrowski C, Levesque ML, Morel ML, Rouillard P, Morgan K, Rousseau F. Premutation and intermediate-size FMR1 alleles in 10 572 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.

5. Bear MF, Huber KM, Warren ST. The mGluR theory of fragile X mental retardation. Trends Neurosci 2004;27:370-377.

6. Hagerman PJ, Hagerman RJ. The fragile-X premutation: a maturing perspective. Am J Hum Genet 2004;74:805-816.

7. Garcia-Arocena D, Iwahashi CK, Won N, et al. Induction of inclusion formation and disruption of lamin A/C structure by premutation CGG-repeat RNA in human cultured neural cells. Hum Mol Genet 2005;14:3661-3671.

8. Oostra BA, Willemsen R. A fragile balance: FMR1 expression levels. Hum Mol Genet 2003;12:249-257.

9. Greco CM, Hagerman RJ, Tassone F, et al. Neuronal intranuclear inclusions in a new cerebellar tremor/ataxia syndrome among fragile X carriers. Brain 2002;125:1760-1771.

10. Iwahashi CK, Yasui DH, An H-J, et al. Protein composition of the intranuclear inclusions of FXTAS. Brain 2006;129:256-271.

11. Jacquemont S, Hagerman RJ, Leehey M, et al. Fragile X premutation tremor/ataxia syndrome: molecular, clinical, and neuroimaging correlates. Am J Hum Genet 2003;72:869-878.

12. Rogers C, Partington MW, Turner GM. Tremor, ataxia and dementia in older men may indicate a carrier of the fragile X syndrome. Clin Genet 2003; 64:54-56.

13. Berry-Kravis E, Lewin F, Wu J, et al. Tremor and ataxia in fragile X premutation carriers: blinded videotape study. Ann Neurol 2003; 53:616-623.



14. Hagerman RJ, Coffey SM, Maselli R, et al. Neuropathy as a presenting feature in fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *Am J Med Genet A* 2007;143:2256-2260.
15. Grigsby J, Brega AG, Leehey MA, et al. Impairment of executive cognitive functioning in males with fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *Mov Disord* 2007;22:645-650.
16. 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;19:165-171.
17. Bourgeois JA, Farzin F, Brunberg JA, et al. Dementia with mood symptoms in a fragile X premutation carrier with the fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: clinical intervention with donepezil and venlafaxine. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006; 18:171-177.
18. Moore CJ, Daly EM, Schmitz N, et al. A neuropsychological investigation of male premutation carriers of fragile X syndrome. *Neuropsychologia* 2004;42:1934-1947.
19. Seritan AL, Nguyen DV, Farias ST, et al. Dementia in fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS): comparison with Alzheimer's disease. *Am J Med Genet B* 2008;147:1138-1144.
20. 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. *Am J Neuroradiol* 2002; 23:1757-1766.
21. Loesch DZ, Litewka L, Brotchie P, Huggins RM, Tassone F, Cook M. Magnetic resonance imaging study in older fragile X premutation male carriers. *Ann Neurol* 2005;58:326-330.
22. Storey E, Billimoria P. Increased T2 signal in the middle cerebellar peduncles on MRI is not specific for fragile X premutation syndrome. *J Clin Neurosci* 2005;12:42-43.
23. Okamoto K, Tokiguchi S, Furusawa T, et al. MR features of diseases involving bilateral middle cerebellar peduncles. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:1946-1954.