
Fragilt X-assosiert tremor-ataksi-syndrom

KLINISK OVERSIKT

GRY HOEM

gry.hoem@uit.no

Institutt for medisinsk biologi

Universitetet i Tromsø

Hun har bidratt med idé, utforming, litteratursøk, utarbeiding/revisjon av selve manuset og har godkjent innsendte manusversjon

Gry Hoem (f. 1987) er lege og ph.d.-stipendiat.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

JEANETTE KOHT

Nevrologisk avdeling

Drammen sykehus

og

Institutt for klinisk medisin

Universitetet i Oslo

Hun har bidratt med utforming og utarbeiding/revisjon av selve manuset og har godkjent innsendte manusversjon.

Jeanette Koht (f. 1969) er overlege og førsteamanuensis. Hun har en doktorgrad på arvelige ataksier.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Fragilt X-assosiert tremor-ataksi-syndrom (FXTAS) er en arvelig neurodegenerativ sykdom som skyldes en mutasjon på X-kromosomet. Hovedsymptomene og -funnene er tremor, ataksi og parkinsonisme. Opptil én per 2 000 personer over 50 år vil utvikle syndromet. Det er grunn til å anta at for få individer i Norge utredes for tilstanden.

Hensikten med denne artikkelen er å gi leserne informasjon om hva fragilt X-assosiert tremor-ataksi-syndrom er, i hvilke tilfeller man kan/bør mistenke syndromet og hvordan man kommer frem til en diagnose. Den er basert på et skjønnsmessig utvalg av litteratur fra databasen PubMed og forfatterens egne erfaringer fra klinisk arbeid og forskning.

Patogenese og arvegang

Årsaken til fragilt X-assosiert tremor-ataksi-syndrom er en mutasjon i *FMR1*-genet (Fragile X Mental Retardation 1) på X-kromosomet. Dette genet er mest kjent for sin assosiasjon med utviklingsforstyrrelsen fragilt X-syndrom, som er den hyppigste årsaken til arvelig utviklingshemning (1).

Fragilt X-syndrom rammer over 1/7 000 gutter og 1/11 000 jenter (1). Sammen med *FMR1*-assosiert prematur ovarieinsuffisiens utgjør fragilt X-syndrom og fragilt X-assosiert tremor-ataksi-syndrom de tre *FMR1*-assosierte tilstandene. De forårsakes, med svært få unntak, av en ekspansjon av CGG-tripletter i en ikke-kodende del av *FMR1*-genet på X-kromosomet.

Ikke-affiserte individer har oftest rundt 30 CGG-tripletter. Dersom antallet tripletter er ≥ 45 , kan triplettekspansjonen øke fra én generasjon til neste. Slike triplettekspansjoner er ustabile og blir ofte kalt dynamiske mutasjoner. Øker antallet CGG-tripletter til > 200 , såkalt fullmutasjon, blir genet inaktivert og det viktige FMR1-proteinet produseres ikke. Dette fører til fragilt X-syndrom (1).

Kortere ekspansjoner på 55–200 CGG-tripletter kalles «premutasjoner» og kan gi både fragilt X-assosiert tremor-ataksi-syndrom og *FMR1*-assosiert prematur ovarieinsuffisiens. I disse tilfellene blir ikke genet inaktivert, tvert imot er det mer aktivt, og det produseres store mengder ekspandert mRNA som inneholder CGG-triplettene (2). Her er det ikke mangel på FMR1-proteinet som er problemet, men en toksisk effekt som starter med det ekspanderte mRNA-et (3). Dette forklarer hvorfor fullmutasjoner og premutasjoner kan gi helt ulike fenotyper.

Hos individer med fragilt X-assosiert tremor-ataksi-syndrom dannes det intranukleære inklusjoner i både sentralnervesystemet og i perifere vev (3). Dette affiserer spesielt nevroner og astrocytter i lillehjernen, basalganglier, hippocampus og frontal hjernebark (4). Det er imidlertid under halvparten av premutasjonsbærere som utvikler fragilt X-assosiert tremor-ataksi-syndrom. Årsaken til dette er ikke kjent.

FMR1-assosierte tilstander følger X-bundet arvegang. Når triplettekspansjonene arves fra far, er det imidlertid uavklarte mekanismer under spermatogenesen som gjør at det er liten risiko for at de ekspanderer videre (5). Ytterligere forlengelse av triplettene finner som regel sted i kimplanter hos kvinner, derfor rammer fragilt X-syndrom nesten utelukkende barn av kvinnelige premutasjonsbærere.

På grunn av arvegangen vil det å stille én av disse diagnosene kunne avdekke en hel families risiko for alle de tre tilstandene (6). Familieanamnesen har derfor en sentral rolle i utredningen. Her bør man spørre om det blant førstegrad- eller annengradslektninger finnes kvinner med tidlig overgangsalder, personer over 50 år med ataksi, tremor og/eller parkinsonisme eller barn med utviklingsforstyrrelse.

Epidemiologi

En systematisk oversikt og metaanalyse angir at 1/855 menn og 1/291 kvinner er bærere av en *FMR1*-premutasjon (1). Rundt én av fem kvinner med premutasjonen utvikler prematur ovarieinsuffisiens (overgangsalder før fylte 40 år), sammenlignet med én av 100 kvinner i den generelle populasjonen (7). I tillegg vil rundt 40 % av mennene (8) og 16 % av kvinnene med premutasjoner utvikle fragilt X-assosiert tremor-ataksi-syndrom (9). Dette tilsvarer en estimert prevalens av dette syndromet i den generelle befolkningen på rundt 1/2 000 for både kvinner og menn over 50 år (1, 10).

Sannsynligheten for å utvikle fragilt X-assosiert tremor-ataksi-syndrom er ikke lik for hele spekteret av premutasjoner, men øker med antall tripletter (11). I mange studier har man rekruttert fra familier med kjent fragilt X-syndrom, der de lengre premutasjonene er overrepresentert. Derfor kan prevalensen av fragilt X-assosiert tremor-ataksi-syndrom hos premutasjonsbærere være overestimert (12). Det finnes ingen populasjonsbaserte studier der man har undersøkt prevalensen av syndromet i den generelle befolkningen.

Kliniske kjennetegn

Fragilt X-assosiert tremor-ataksi-syndrom er karakterisert ved både motoriske og kognitive symptomer og funn. Debuten skjer ofte tidlig i 60-årene, men sannsynligheten for å utvikle sykdommen øker med alderen. Rundt 40 % av mannlige premutasjonsbærere vil ha utviklet syndromet før de fyller 70 år, mens tallet er 75 % etter fylte 80 år (8). Syndromet er beskrevet med svært varierende kliniske funn og sykdomsforløp, noe som kompliserer diagnostikken.

Sykdommen bør særlig mistenkes hos menn over 50 år med tremor, ataksi og parkinsonistiske trekk, spesielt når flere av symptomene og funnene er til stede og/eller vedkommende samtidig har eksekutive plager. Kvinner har ofte mildere symptomer, og langt færre kvinner enn menn med syndromet er beskrevet i litteraturen.

Både intensjonstremor, cerebellær ataksi, parkinsonisme og kognitiv svikt kan være første tegn. Tremor er hyppigste symptom og ses hos 80 % av pasientene, cerebellær ataksi hos 50 % og parkinsonisme hos 30 % (13). De fleste pasientene har blandingstremor, med tremor både i hvile og ved aktivitet. Hviletremor alene er uvanlig, og dette kan være et viktig klinisk kjennetegn for å differensiere fragilt X-assosiert tremor-ataksi-syndrom fra Parkinsons sykdom.

Den cerebellære ataksien viser seg i hovedsak gjennom en gangataksi med ustødig, bredbasert gange, vansker med linjegang og økt falltendens. I tillegg gir denne påvirkningen av lillehjernen sløret tale (dysartri) og unøyaktig bevegelse av overekstremitetene (ataksi og dysmetri) hos flertallet av pasientene (13).

Det klassiske kognitive symptombildet ved fragilt X-assosiert tremor-ataksi-syndrom er et progredierende tap av eksekutive funksjoner. Ved langtkommen sykdom ses også demens, og det er rapportert at så mange som 50 % av mannlige pasienter over 55 år oppfyller demenskriteriene (13). Pasienter med syndromet har også høyere frekvens av angst og depresjon. Hos fragilt X-assosiert tremor-ataksi-syndrom-pasientene er livstidsprevalensen for alvorlig depressiv episode 44 % og for angstlidelser 52 % (14).

I tillegg til de kognitive og motoriske symptomene er det økt forekomst av nevropati, søvnforstyrrelser, autonom dysfunksjon, thyreoideasykdommer, fibromyalgi, migrene og hypertensjon. Disse plagene ses også hyppigere hos premutasjonsbærere uten tilstanden enn i befolkningen ellers (3).

Kliniske differensialdiagnoser

Det er overlapping mellom bevegelsesforstyrrelsene som ses ved fragilt X-assosiert tremor-ataksi-syndrom og forstyrrelsene ved flere mer kjente sykdommer. Robertson og medarbeidere publiserte i 2016 en systematisk gjennomgang av fenotypene, der syndromet sammenlignes med essensiell tremor, Parkinsons sykdom, arvelige ataksier av autosomalt dominant type, multisystematrofi og progredierende supranukleær parese (13).

Selv om det hos personer med fragilt X-assosiert tremor-ataksi-syndrom er sammensatte kliniske funn, kan for eksempel parkinsonismen gjøre det vanskelig å skille dem fra personer med Parkinsons sykdom (15). Symptomene tidlig i forløpet kan være milde og vanskelige å kategorisere. Individer som har lett ustøhet og tremor, kan bli diagnostisert med essensiell tremor.

Det er viktig å være klar over at mennesker med essensiell tremor som utvikler ustøhet og/eller eksekutiv dysfunksjon, bør vurderes for andre diagnoser, deriblant fragilt X-assosiert tremor-ataksi-syndrom. Dette gjelder også ved atypisk forløp av andre bevegelsesforstyrrelser. I tabell 1 har vi laget en kort oversikt over kliniske likheter og forskjeller mellom fragilt X-assosiert tremor-ataksi-syndrom og bevegelsesforstyrrelsene som er nevnt over (13).

Tabell 1

Differensialdiagnoser ved fragilt X-assosiert tremor-ataksi-syndrom (13). MSA-P = multisystematrofi av parkinsonistisk subtype, MSA-C = multisystematrofi av cerebellær subtype, SCA = spinocerebellær ataksi av autosomalt dominant type

Bevegelsesforstyrrelse	Tremor	Cerebellær ataksi	Parkinsonisme	Andre plager/funn
Fragilt X-assosiert tremor-ataksi-syndrom	Aksjonstremor alene eller sammen med hviletremor	Halvparten av pasientene	Rundt én tredel av pasientene	Kognitiv svikt med eksekutive vansker, nevropati, søvnforstyrrelser
Essensiell tremor	Aksjonstremor hender >> hode > stemme	Nei, men lette cerebellære funn senere i forløpet er rapportert	Nei	Nei
Parkinsons sykdom	+/-tremor Hviletremor, oftest hender. Sideforskjell	Nei	Rigiditet, bradykinesi og/eller postural instabilitet +/-tremor	Ikke-motoriske symptomer, bl.a. søvn sykdommer, depresjon, redusert luktesans
Spinocerebellære ataksier	Intensjonstremor	Langsamt progredierende ataksi. Gangustøhet er oftest første symptom	Kan ses hos noen SCA-typer	Ofte oppstykket, hakkete følgebevegelser og langsomme sakkader ved testing på øyebevegelser
Multisystematrofi	Ja, ses hyppig	Ja, ved den cerebellære formen (MSA-C)	Ja, ved den parkinsonistiske formen (MSA-P)	Autonom dysfunksjon Dystoni Drømmesøvnforstyrrelse
Progredierende supranukleær parese	Ja, men oftest ingen tremor	Sjeldent	Aksial rigiditet mest uttalt	Vertikal blikkparese og langsomme sakkader Eksekutive vansker

Robertson og medarbeidere anbefaler testing for *FMRI*-premutasjonen hos alle som etter fylte 50 år debuterer med cerebellær ataksi og/eller intensjonstremor med mild parkinsonisme (13).

Diagnostikk og behandling

For å stille diagnosen fragilt X-assosiert tremor-ataksi-syndrom kreves klinisk undersøkelse, MR-undersøkelse av hjernen og genetisk testing (tab 2) (3). På MR-bildene ses typisk generell hjerneatrofi, i tillegg kan T2-vektede bilder vise hyperintensitet i de mediale cerebellære pedunklene (ofte beskrevet som MCP-tegn) og bakre del av corpus callosum (16). Diagnosen bør stilles av spesialist i nevrologi og oppfølgingen inkludere tilbud om genetisk veiledning for pasienten og familien.

Tabell 2

Diagnostiske kriterier for fragilt X-assosiert tremor-ataksi-syndrom, basert på de oppdaterte diagnostiske kriteriene beskrevet av Hagerman & Hagerman i 2016 (3)

Sikker fragilt X-assosiert tremor-ataksi-syndrom		
Ett klinisk og ett radiologisk hovedkriterium, eller ett klinisk hovedkriterium og intranukleære inklusjoner + premutasjon		
Sannsynlig fragilt X-assosiert tremor-ataksi-syndrom		
To kliniske hovedkriterier, eller ett klinisk tilleggskriterium og ett radiologisk hovedkriterium + premutasjon		
Mulig fragilt X-assosiert tremor-ataksi-syndrom		
Ett klinisk hovedkriterium og ett radiologisk tilleggskriterium + premutasjon		
	Hovedkriterier	Tilleggskriterier
Kliniske funn	Intensjonstremor og gangataksi	Parkinsonisme, moderat til alvorlig svekket korttidshukommelse, tap av eksekutive funksjoner eller nevropati
Radiologi (MR hjerne)	Lesjoner i hvit substans i midtre cerebellære pedunkler eller bakre deler av hjernebjelken	Lesjoner i hvit substans i cerebrum. Moderat til alvorlig generalisert atrofi
Nevropatologi	Intranukleære inklusjoner i nevroner og astrocytter i sentralnervesystemet	

Det finnes per i dag ingen medisinsk behandling som bremser eller stopper utviklingen av fragilt X-assosiert tremor-ataksi-syndrom. Det er kun utført én klinisk studie på medikamentell behandling av sykdommen med NMDA-reseptorantagonisten memantin, men ingen bedring av tremor, ataksi eller eksekutiv dysfunksjon ble funnet etter ett års behandling (17). Man legger derfor hovedvekten på symptomatisk behandling.

Enkelpasienter har fått mindre tremor ved bruk av betablokkere og levetiracetam (3). Parkinsonistiske symptomer kan forbedres av levodopa, som bør prøves ut hos pasienter med slike plager (3). Dyp hjernestimulering er også forsøkt, men dette har i flere tilfeller forverret ataksien selv om det har hatt effekt på tremoren (3). Balanse- og styrketrening under veiledning av fysioterapeut med kjennskap til ataksi har best effekt på gangproblemer og ustøhet (3).

Tilleggsplager som nevropatisk smerte, muskel- og skjelettsmerter og depresjon behandles eventuelt med smertestillende medikamenter/antidepressiver der det er indisert. Langvarig bruk av opioider bør unngås, fordi medikamentgruppen kan føre til forverring av de nevrologiske symptomene (3).

Fragilt X-assosiert tremor-ataksi-syndrom i Norge

Det er få her i landet som blir utredet for fragilt X-assosiert tremor-ataksi-syndrom. Universitetssykehusene i Oslo, Bergen og Tromsø mottok i løpet av hele 2015 totalt 11 rekvisisjoner med forespørsel om genetisk testing på denne indikasjonen (uoffisielle tall fra Oslo universitetssykehus, Haukeland universitetssykehus, Universitetssykehuset Nord Norge).

I den norske befolkningen er verken prevalensen av *FMR1*-premutasjonen eller fragilt X-assosiert tremor-ataksi-syndrom kjent. Ut fra internasjonale tall er det estimert at opptil 850 individer over 50 år i Norge har syndromet, og at 8 900 kvinner og 3 000 menn er premutasjonsbærere (alle aldersgrupper). Om vi legger disse tallene til grunn, kan det være verdt å vurdere dagens praksis for utredning og diagnostikk.

Basert på litteraturen er det naturlig også i Norge å støtte seg til Robertson og medarbeideres anbefaling om å teste alle som etter fylte 50 år debuterer med cerebellær ataksi og/eller intensjonstremor med mild parkinsonisme for *FMR1*-premutasjonen. Genetiske tester for *FMR1*-premutasjon utføres ved Oslo universitetssykehus, Universitetssykehuset Nord-Norge og Haukeland universitetssykehus (18). I Norge er denne analysen billig og krever kun en vanlig EDTA-blodprøve. Sanger-sekvensering og eksombaserte genpaneltester (dypsekvensering) er derimot ikke egnet til å påvise triplettekspansjoner, dermed heller ikke CGG-ekspansjoner.

Ved utredning av bevegelsesforstyrrelse hos personer over 50 år bør *FMR1*-premutasjon være en genetisk test man oftere rekvirerer. Dersom fastleger eller andre klinikere får mistanke om fragilt X-assosiert tremor-ataksi-syndrom, kan de kontakte nærmeste nevrologiske avdeling for å diskutere eventuell videre utredning. Ved behov bør regionale nevrologiske avdelinger konsulteres. Først må imidlertid noen tenke på diagnosen – da må flere få kjennskap til hva fragilt X-assosiert tremor-ataksi-syndrom er.

Vi takker Elisabeth Dramstad og Kathrine Bjørge, henholdsvis genetisk veileder og overlege ved Avdeling for medisinsk genetikk ved Oslo universitetssykehus, for kritisk gjennomlesing av manuskriptet. Takk også til Nasjonal kompetansetjeneste for sjeldne diagnoser (NKSD) for støtte til prosjektet «Arvelige bevegelsesforstyrrelser, nettverksbygging og kvalitetsheving» og til oppbygging av et nasjonalt videonettnettverk på arvelige bevegelsesforstyrrelser. Gry Hoems stipendiatstilling ved Universitetet i Tromsø er finansiert gjennom Norsk forskningsråd.

LITTERATUR

1. Hunter J, Rivero-Arias O, Angelov A et al. Epidemiology of fragile X syndrome: a systematic review and meta-analysis. Am J Med Genet A 2014; 164A: 1648 - 58. [PubMed] [CrossRef]
2. Kenneson A, Warren ST. The female and the fragile X reviewed. Semin Reprod Med 2001; 19: 159 - 65. [PubMed][CrossRef]
3. Hagerman RJ, Hagerman P. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome - features, mechanisms and management. Nat Rev Neurol 2016; 12: 403 - 12. [PubMed][CrossRef]

4. Greco CM, Berman RF, Martin RM et al. Neuropathology of fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS). *Brain* 2006; 129: 243 - 55. [PubMed][CrossRef]
5. Reyniers E, Vits L, De Boulle K et al. The full mutation in the FMR-1 gene of male fragile X patients is absent in their sperm. *Nat Genet* 1993; 4: 143 - 6. [PubMed][CrossRef]
6. Berry-Kravis E, Abrams L, Coffey SM et al. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: clinical features, genetics, and testing guidelines. *Mov Disord* 2007; 22: 2018 - 30, quiz 2140. [PubMed][CrossRef]
7. Sullivan SD, Welt C, Sherman S. FMR1 and the continuum of primary ovarian insufficiency. *Semin Reprod Med* 2011; 29: 299 - 307. [PubMed][CrossRef]
8. Jacquemont S, Hagerman RJ, Leehey MA et al. Penetrance of the fragile X-associated tremor/ataxia syndrome in a premutation carrier population. *JAMA* 2004; 291: 460 - 9. [PubMed][CrossRef]
9. Rodriguez-Revena L, Madrigal I, Pagonabarraga J et al. Penetrance of FMR1 premutation associated pathologies in fragile X syndrome families. *Eur J Hum Genet* 2009; 17: 1359 - 62. [PubMed][CrossRef]
10. Grigsby J. The fragile X mental retardation 1 gene (FMR1): historical perspective, phenotypes, mechanism, pathology, and epidemiology. *Clin Neuropsychol* 2016; 30: 815 - 33. [PubMed][CrossRef]
11. Leehey MA, Berry-Kravis E, Goetz CG et al. FMR1 CGG repeat length predicts motor dysfunction in premutation carriers. *Neurology* 2008; 70: 1397 - 402. [PubMed][CrossRef]
12. Jacquemont S, Leehey MA, Hagerman RJ et al. Size bias of fragile X premutation alleles in late-onset movement disorders. *J Med Genet* 2006; 43: 804 - 9. [PubMed][CrossRef]
13. Robertson EE, Hall DA, McAsey AR et al. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: phenotypic comparisons with other movement disorders. *Clin Neuropsychol* 2016; 30: 849 - 900. [PubMed][CrossRef]
14. Bourgeois JA, Seritan AL, Casillas EM et al. Lifetime prevalence of mood and anxiety disorders in fragile X premutation carriers. *J Clin Psychiatry* 2011; 72: 175 - 82. [PubMed][CrossRef]
15. Hall DA, Howard K, Hagerman R et al. Parkinsonism in FMR1 premutation carriers may be indistinguishable from Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15: 156 - 9. [PubMed][CrossRef]
16. Brown SS, Stanfield AC. Fragile X premutation carriers: A systematic review of neuroimaging findings. *J Neurol Sci* 2015; 352: 19 - 28. [PubMed][CrossRef]
17. Seritan AL, Nguyen DV, Mu Y et al. Memantine for fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2014; 75: 264 - 71. [PubMed][CrossRef]
18. Norsk portal for medisinsk-genetiske analyser. <http://genetikportal.no/?act=gen&GenID=124&ArvID=1> (18.9.2017).

Publisert: 30. oktober 2017. Tidsskr Nor Lægeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.17.0317
Mottatt 31.3.2017, første revisjon innsendt 7.7.2017, godkjent 18.9.2017.

