

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/88370>

Please be advised that this information was generated on 2019-11-22 and may be subject to change.

Het fragiele-X-geassocieerd tremor-ataxiesyndroom

P.W. van der Vossen, R.A.R. Gons, B.R. Bloem, C.C. Verschuuren-Bemelmans, B.P.C. van de Warrenburg

In deze bijdrage worden 2 patiënten beschreven. De eerste betreft een 59-jarige man die vanaf zijn vijftigste levensjaar in toenemende mate last kreeg van een kinetische tremor en cerebellaire ataxie. De tweede patiënt betreft een 70-jarige vrouw met, ongeveer sinds haar vijfenvijftigste jaar, een langzaam progressief beeld van cognitieve stoornissen, cerebellaire ataxie en extrapiramidale verschijnselen. Beiden bleken drager van een zogenoemde premutatie in het gen voor fragiele-X-syndroom (*FMR1*). Een dergelijke constellatie staat tegenwoordig bekend als het fragiele-X-geassocieerd tremor-ataxiesyndroom, wat klinisch een nogal heterogeen beeld is. Deze klinische variabiliteit, alsook de radiologische karakteristieken en handreikingen voor het al dan niet verrichten van DNA-diagnostiek, worden besproken.

(Tijdschr Neurol Neurochir 2010;111:119-25)

Inleiding

Fragiele-X-syndroom is het meest voorkomende erfelijke mentale retardatiesyndroom bij jongens. De oorzaak is een verlengde trinucleotiderepeat (CGG) in het *FMR1*-gen op het X-chromosoom. De normale repeatlengte ligt onder de 45 'repeats'. Tussen de 45 en 54 'repeats' spreken we van intermediaire expansies, waarbij er overigens geen goede consensus is over de onder- en bovengrens (spreiding 40-60). Bij expansies tussen de 55 en 200 is er sprake van een premutatie en bij expansies van meer dan 200 van een mutatie (die bij jongetjes altijd aanleiding geeft tot het fragiele-X-syndroom). Recentelijk is gebleken dat expansies in het premutatiegebied ook aanleiding kunnen geven tot een neurologisch symptomencomplex.

Randi Hagerman (destijds verbonden aan de University of Colorado, Denver, Verenigde Staten) is

een kinderarts met specifieke expertise op het gebied van het fragiele-X-syndroom. Het was haar in de spreekkamer opgevallen dat de moeders van haar patiëntjes spontaan vertelden dat hun vaders, dus de grootvaders van de fragiele-X-kinderen, vaak vielen. Een rondvraag op een bijeenkomst in 2000 voor onderzoekers uit het veld en ouders van patiënten leerde dat dit geen zeldzaamheid was. Samen met haar man Paul Hagerman, moleculair bioloog aan dezelfde universiteit, ontdekte ze dat deze grootvaders met neurologische verschijnselen drager waren van zogenoemde premutaties: intermediaire repeatexpansies tussen de 55 en 200 in het *FMR1*-gen. De eerste 5 patiënten met voornamelijk een intentietremor en cerebellaire ataxie op basis van dergelijke premutaties, zijn door hen beschreven in 2001.¹ Sindsdien is een stroom aan publicaties op gang gekomen over deze entiteit, die nu bekendstaat als het fragiele-X-

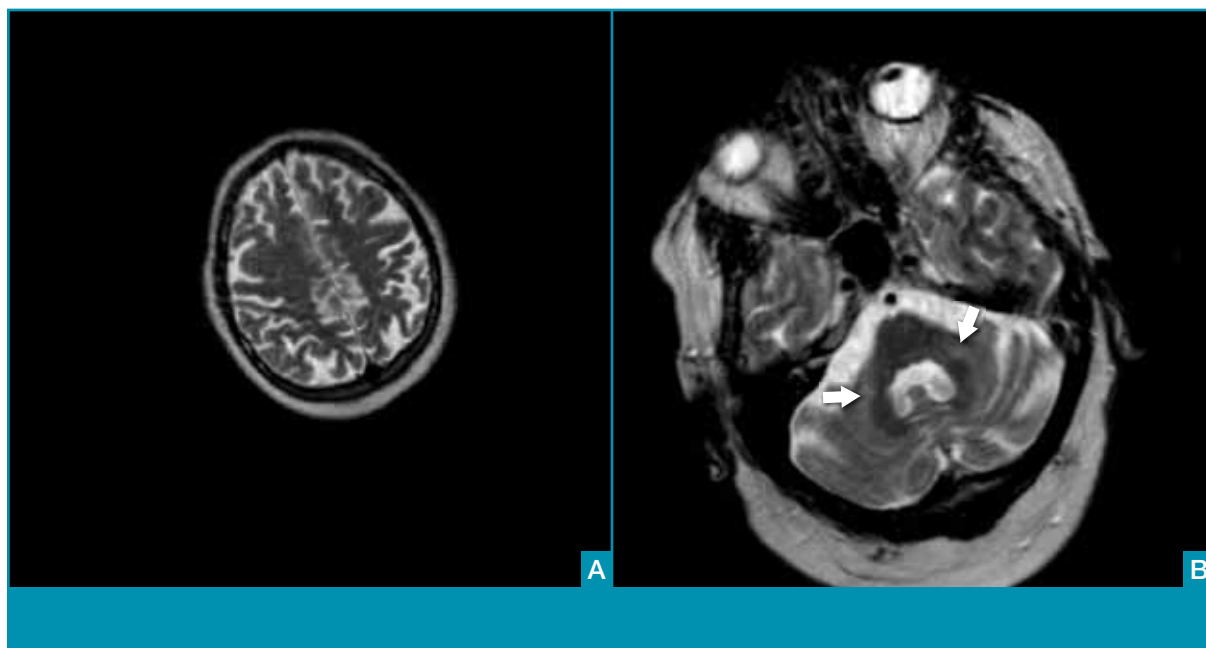
Auteurs: Dhr. drs. P.W. van der Vossen, Stichting Reinaerde, Utrecht, Dhr. drs. R.A.R. Gons, Dhr. prof. dr. B.R. Bloem, Dhr. dr. B.P.C. van de Warrenburg, polikliniek Bewegingsstoornissen/Parkinson Centrum Nijmegen, afdeling Neurologie, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, UMC St Radboud, Nijmegen, Mw. drs. C.C. Verschuuren-Bemelmans, afdeling Klinische Genetica, Universitair Medisch Centrum Groningen.

Correspondentie graag richten aan Dhr. dr. B.P.C. van de Warrenburg, neuroloog, UMC St Radboud, afdeling Neurologie, polikliniek Bewegingsstoornissen, postbus 9101, 6500 HB Nijmegen, tel: 024 361 88 60, e-mailadres: b.vandewarrenburg@neuro.umcn.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: ataxie, *FMR1*, fragiele-X-syndroom, tremor, trinucleotiderepeat.

Ontvangen 5 maart 2009, geaccepteerd 9 juni 2009.



Figuur 1. Transversale T2-gewogen MRI-opnamen van de hersenen van de patiënt. A Met diffuse, licht asymmetrische, corticale atrofie. De bewegingsartefacten worden door de voortdurende hoofdtremor veroorzaakt, B Met evidente cerebellaire atrofie, alsook hyperintense signaalveranderingen (pijlen) in de middelste cerebellaire pedunkel beiderzijds (MCP-teken).

geassocieerd tremor-ataxiesyndroom (FXTAS). Het klinische beeld blijkt zeer variabel (hier wordt in de discussie nader op ingegaan). De prevalentie in Nederland is niet bekend, maar bekendheid met deze aandoening is mogelijk relevant voor alle neurologen die in de spreekkamer te maken hebben met patiënten met een ataxie of een tremor; reden om 2 patiënten met dit syndroom te presenteren en handreikingen te geven wanneer DNA-onderzoek naar deze aandoening overwogen moet worden.

Ziektegeschiedenissen

Casus 1

Een 59-jarige man werd verwezen in verband met een progressieve tremor van handen en hoofd. Sinds ongeveer 8 jaar had hij in toenemend mate last van beven van armen en handen, voornamelijk bij actie. Hierdoor had hij veel moeite met het inschenken van koffie en schrijven. De patiënt gaf aan dat het beven duidelijk toenam door stress en emoties. De tremor verbeterde op een eenmalig bewust grotere hoeveelheid alcohol. Verder vertelde de patiënt veel last te hebben van beven van het hoofd, waarbij het hoofd ook de neiging had naar rechts weg te draaien. Het looppatroon was ook veranderd, waarbij hij

meer zwalkend was gaan lopen. Lopen in het donker was nog lastiger. Bij navraag zou het articuleren mogelijk minder duidelijk zijn geworden. Hij had geen slikproblemen, krachtsverlies of gevoelsstoornissen. Zijn medische voorgeschiedenis vermeldde een onderbeenfractuur, vasectomie en een opname op de psychiatrische afdeling van een algemeen ziekenhuis (PAAZ) vanwege een depressie. Aan medicatie gebruikte hij oxazepam 1 dd 50 mg en temazepam 10 mg zo nodig.

Bij lichamelijk onderzoek werd een gezonde, wat adipeuze man gezien. De oogbewegingen vertoonden hypometrische saccades. Er was sprake van een subtiele cerebellaire dysartrie en van een dystone hoofdtremor met een torticollis naar rechts. Aanwijzingen voor een hypokinetisch-rigide syndroom ontbraken. Aan de armen werden een houdingstremor en een kinetische tremor gezien, zonder dystone elementen. De top-topproef verliep licht dysmetrisch met een intentietremor en ook de knie-hakproef werd slordig uitgevoerd. Het looppatroon was breedbasisch en met een fors gestoorde koorddansersgang. De spierkracht en trofiek waren normaal. Er waren gnostische stoornissen aan de benen met een verminderde vibratiezin distaal vanaf de knieën en een verminderde bewegingszin aan de tenen. De proef

van Romberg was positief. De peesreflexen waren symmetrisch laag. De voetzoolreflex rechts was plantairflexie en links dubieus pathologisch.

De MRI-scan van de hersenen (van wat matige kwaliteit door de hoofdtremor) toonde uitgebreide corticale en centrale atrofie (zie *Figuur 1A*), cerebellaire atrofie (zie *Figuur 1B*) en kleine wittestofafwijkingen periventriculair. Op de axiale T2-gewogen MRI-opname waren hyperintense signalen in de middelste cerebellaire pedunkels zichtbaar (zie *Figuur 1B*). Neuropsychologisch onderzoek toonde geen afwijkingen.

Een dochter van de patiënt heeft een zoon met het fragile-X-syndroom. In 1994 was in het kader van familieonderzoek aangetoond dat de patiënt drager is van een premutatie in het *FMRI*-gen, met een geschatte repeatlengte van 200 CGG-units. Dochters van premutatiedragers zijn automatisch ook draagsters (waarbij de expansie niet verder verlengt bij overerving van vader op dochter).

Casus 2

Een 70-jarige vrouw werd verwezen vanwege 10-15 jaar bestaande cognitieve stoornissen, in combinatie met een bewegingsstoornis. Het cognitieve syndroom debuteerde met een verlies van de spontane spraak. Geleidelijk ontstonden er initiatiefverlies, onhandigheid bij dagelijkse activiteiten (met ook aanwijzingen voor kledingapraxie) en gebrek aan inzicht. Van daadwerkelijk geheugenverlies was geen sprake. Een kleinzoon van de patiënt was bekend met het fragile-X-syndroom. Haar eigen zoon van 40 jaar is mentaal geretardeerd, wat geweten werd aan een geboortetrauma. Een 4 jaar oudere broer van de patiënt zou lijden aan alzheimerdementie.

De medische voorgeschiedenis vermeldde appendectomie, cholecystectomie, correctie van een hernia umbilicalis, cataractextractie en hypertensie.

Bij lichamenlijk onderzoek werd een vrouw gezien met weinig spontane spraak, woordvindingsstoornissen, grammaticale stoornissen en een lichte aandachtstoornis. Er was licht utilisatiegedrag. Wat betreft de oogbewegingen waren er saccadische intrusies bij het volgen met hypermetrische en trage saccades. De glabellareflex doofde niet uit en de oogknipperfrequentie was opvallend laag. Er werden generaliseerde choreatische bewegingen waargenomen. Er was geen (houdings)tremor. De tonus aan de armen was licht verhoogd. Er bestond een lichte ataxie, aan

de benen meer uitgesproken dan aan de armen. Het looppatroon was wat verbreed met een verkorte en trage pas. De koorddansersgang was onmogelijk. De retropulsietest was positief. De vibratiezin was aan de handen en onderbenen licht verminderd. Er was een evidente hyperreflexie aan armen en benen met beiderzijds een pathologische voetzoolreflex.

Het MRI-onderzoek toonde enige asymmetrische corticale atrofie, vooral pariëtaal en frontaal; hierbij was geen sprake van uitgesproken atrofie in de hippocampale regionen.

Bij screenend neuropsychologisch onderzoek was de 'mini-mental state examination' (MMSE)-score 27/30. Meer uitgebreid onderzoek toonde gestoorde constructieve vaardigheden, gestoorde inprenting van verbaal aangeboden niet-samenhangend materiaal, versterkt associëren en persevereren. Genetisch onderzoek liet een premutatie in het *FMRI*-gen van 62 CGG-units zien.

Een dochter van de patiënt, de moeder van de kleinzoon met fragile-X-syndroom, is obliquaat draagster van een (pre)mutatie, maar wenste geen DNA-onderzoek. Zij had geen klachten, had zonder problemen een mbo-opleiding doorlopen en er was sprake van een normale arbeidsparticipatie; er vond geen lichamenlijk onderzoek plaats. Recentelijk is ook bij de eerdergenoemde geretardeerde zoon van de patiënt DNA-onderzoek verricht, waarbij een CGG-repeatexpansie in het *FMRI*-gen van 280 aangegevoerd werd. Lichamenlijk onderzoek door een van de auteurs (C.C. Verschuuren-Bemelmans) toonde de typische uiterlijke kenmerken van fragile-X-syndroom.

Beschouwing

Kliniek

FXTAS is een neurodegeneratieve aandoening die meestal na het vijftigste levensjaar begint en gekenmerkt wordt door een variabele combinatie van tremor, cerebellaire ataxie, parkinsonisme, cognitieve achteruitgang, polyneuropathie en psychiatrische verschijnselen. De tremor is voornamelijk een posturele of kinetische tremor, maar een rustcomponent is mogelijk.^{2,3} Enkele patiënten ontwikkelen ook autonome stoornissen, zoals orthostatische hypotensie, impotentie en sfincterstoornissen.^{2,3} Een eventueel parkinsonisme is meestal mild. FXTAS lijkt dan ook veelal niet op de idiopathische ziekte

Tabel 1. Diagnostische criteria voor fragile-X-geassocieerd tremor-ataxiesyndroom (FXTAS).^{2,3}

Definitief FXTAS	intentietremor of gangataxie, plus MCP-teken of intranucleaire inclusies bij post mortem onderzoek
Waarschijnlijk FXTAS	intentietremor en gangataxie, of MCP-teken plus één 'minor' klinisch verschijnsel: <ul style="list-style-type: none"> • parkinsonisme • executieve functiestoornissen • matige tot ernstige stoornis kortetermijngeheugen
Mogelijk FXTAS	intentietremor of gangataxie, plus wittestoflaesies in het cerebrum of matige tot ernstige gegeneraliseerde cerebrale atrofie

Het startpunt voor deze diagnostische criteria is uiteraard een CGG-repeatexpansie van 55-200 in het *FMR1*-gen. MCP-teken=hyperintense signaalveranderingen in de middelste cerebellaire pedunkels (MCP) op de T2-gewogen of FLAIR-MRI-opnamen.

van Parkinson, maar kan, bij aanwezigheid van een tremor, cerebellaire ataxie, orthostatische hypotensie en mild parkinsonisme wel veel lijken op een multipale systeematrofie (MSA).

Cognitieve stoornissen worden frequent gezien bij FXTAS en hebben vaak een frontaal karakter. Aanvankelijk zijn dit met name stoornissen van de executieve functies en het werkgeheugen. Later kan apathie, initiatiefverlies en inadequaaf of irrelevant gedrag ontstaan.^{2,3}

FXTAS komt, gezien de X-gebonden overerving, met name bij mannen voor. Recentelijk is echter ook een aantal vrouwelijke patiënten met FXTAS beschreven en de tweede casus kan aan dat nog beperkte aantal worden toegevoegd.⁴ Cognitieve stoornissen zijn inmiddels ook gerapporteerd bij vrouwelijke FXTAS-patiënten en waren ook aanwezig bij de hier beschreven patiënt.⁵

Het was al bekend dat vrouwelijke draagsters van premutaties in het gen voor fragile-X-syndroom geringe uiterlijke kenmerken kunnen hebben van het fragile-X-syndroom, zoals grote oren en te flexibele gewrichten van de vingers. Bij 20% is sprake van prematuur ovariumfalen. Sommige draagsters hebben emotionele problemen, angststoornissen, obsessieve gedachten, schizofrenie en/of depressie.⁶ Voor het ontwikkelen van FXTAS is de penetrantie bij vrouwelijke dragers van premutaties lager dan bij mannen.

De repeatexpansie van 62 CGG's bij de tweede casus is een beperkte expansie. Het is echter goed om in herinnering te brengen dat het bij de meeste

aandoeningen met een geëxpandeerde trinucleotiderepeat gaat om het overschrijden van een soort drempelwaarde, waaronder geen en waarboven wel een neurodegeneratief proces zich openbaart. De karakteristieke neuropathologische veranderingen (zie onder) zijn onder andere waargenomen bij een patiënt met 65 CGG-repeats.⁷ Daarnaast is er wel vaak een relatie tussen de lengte van de 'repeat' en bepaalde klinische variabelen; voor FXTAS is dat beschreven voor de ernst van enkele motorische stoornissen (ataxie, tremor en parkinsonisme).⁸

Op een MRI-scan van de hersenen bij FXTAS kan atrofie van het cerebrum, de hersenstam en het cerebellum gezien worden. Op de T2-gewogen of FLAIR-opname kunnen hyperintense signalen worden gezien in de periventriculaire en subcorticale witte stof, cerebellaire witte stof en in de middelste cerebellaire pedunkels (MCP).^{2,3} Dat laatste wordt het zogenoemde MCP-teken genoemd. Het MCP-teken is overigens niet specifiek voor FXTAS, en ook niet heel sensitief omdat slechts bij ongeveer 60% van de patiënten met FXTAS het MCP-teken wordt gevonden (zie *Figuur 1B* op pagina 120).^{3,9} Er zijn inmiddels diagnostische criteria voor FXTAS opgesteld (zie *Tabel 1*). Ondanks bovengenoemde kanttekening is het MCP-teken daarin een belangrijke factor geworden.

Epidemiologie en praktische relevantie

De prevalentie van het fragile-X-syndroom bedraagt ongeveer 1 op 3.600, waarmee het de meest voorkomende hereditaire vorm van mentale retarda-

tie is. Geschat wordt dat 1 op 259 vrouwen en 1 op 813 mannen in de algemene populatie drager is van een *FMRI*-premutatie.¹⁰ Hierdoor zou, getalsmatig, FXTAS een van de meest voorkomende progressieve neurologische ziekten op latere leeftijd zijn bij mannen (en mogelijk vrouwen). Aan de andere kant krijgen, gezien deze hoge dragerschapfrequentie, niet alle premutatiedragers FXTAS.

Na de beschrijving van FXTAS hebben veel groepen getracht de frequentie van *FMRI*-premutaties bij patiënten met overlappende of gelijkende bewegingsstoornissen vast te stellen. Er zijn 2 klinische beelden die in dit kader het vermelden waard zijn. Allereerst is in een meta-analyse gebleken dat de prevalentie van premutaties bij mannen met een onbegrepen cerebellaire ataxie 1,5% was, 13 keer hoger dan verwacht werd op basis van de prevalentie van de premutatie in de algemene bevolking.¹ In individuele studies was het percentage rond de 4%.^{11,12} De screening bij patiënten met het cerebellaire subtype van MSA (MSA-C) liet zien dat 3,95% een premutatie heeft.¹³ Bij essentiële tremor, de ziekte van Parkinson en atypische parkinsonismen leverden dergelijke screenings niets op.^{14,15}

Vanwege de grote klinische variabiliteit zijn er richtlijnen gepubliceerd die de clinicus kunnen ondersteunen bij de vraag of er wel of geen DNA-diagnostiek moet worden verricht (zie *Tabel 2*). De meest voorkomende indicatie zal toch een mannelijke patiënt zijn met een cerebellaire ataxie die is begonnen na het vijftigste levensjaar. In de ervaring van de auteur (B.P.C. van de Warrenburg) is de opbrengst van een routinematige screening bij dergelijke patiënten - in de afwezigheid van andere verschijnselen, familiegegevens of bevindingen die wijzen op FXTAS - beperkt. Aan de andere kant zal duidelijk zijn dat het identificeren van een patiënt(e) met een *FMRI*-premutatie belangrijke gevolgen heeft voor de patiënt en met name ook voor de familie (zie boven).

Pathologie en pathofysiologie

Het neuropathologische hoofdkenmerk van FXTAS is de aanwezigheid van ubiquitine-positieve intranucleaire inclusies in neuronen en astrocyten in een groot gedeelte van het brein.^{7,16} Deze inclusies worden het meest gezien in de hippocampus (tot 40%) en minder in de corticale neuronen (5-10%). Inclusies worden zelden gezien in de purkinjecellen,

Tabel 2. Wanneer denken aan fragiele-X-geassocieerd tremor-ataxiesyndroom (FXTAS) dan wel testen op *FMRI*-premutaties?²

1. Cerebellaire ataxie met onbekende oorzaak bij een beginleeftijd >50 jaar.
2. Actietremor met onbekende oorzaak bij een beginleeftijd >50 jaar, met tevens parkinsonisme of cognitieve achteruitgang.
3. Diagnose waarschijnlijke multipele systeematrofie (cerebellaire subtype).
4. MCP-teken op MRI (T2-gewogen of FLAIR-opnamen) bij patiënt met kliniek passend bij FXTAS.
5. Positieve familieanamnese voor mentale retardatie op basis van *FMRI*-mutaties bij patiënt die drager kan zijn, gebaseerd op de positie in de stamboom en met verschijnselen passend bij FXTAS.
6. Familieanamnese of voorgeschiedenis van infertiliteit of vroegtijdige menopauze bij een patiënt met kliniek passend bij FXTAS.

MCP=middelste cerebellaire pedunkels.

ondanks substantiële uitval van cerebellaire purkinjecellen. Het aantal neuronen en astrocyten met inclusies correleert met het aantal CGG-expansies in het *FMRI*-gen.⁷

In tegenstelling tot bij fragiele-X-syndroom, waar de mutatie leidt tot ernstige deficiëntie of afwezigheid van het gecodeerde 'fragile X mental retardation protein' (FMRP) (door hypermethylering en 'gene silencing'), is er bij FXTAS waarschijnlijk sprake van een 'toxic gain of function'.¹⁷ FXTAS komt als klinisch syndroom niet voor bij fragiele-X-patiënten. Blijkbaar moet *FMRI* transcriptioneel actief zijn om FXTAS te kunnen geven. FMRP is normaal aanwezig bij FXTAS, maar er is sprake van een verhoogde transcriptie van DNA naar RNA, waarbij de *FMRI*-premutatie aanleiding geeft tot een grotere hoeveelheid mRNA.¹⁸ De eerdergenoemde intranucleaire inclusies blijken ook FMR1-mRNA te bevatten. Het idee is dat andere eiwitten in de celkern zich gaan binden aan de verlengde trinucleotiderepeat van het mRNA (de zogenoemde sticky-mRNA-theorie) en dat daardoor deze andere eiwitten hun functie niet meer kunnen vervullen. Zo lijkt FXTAS te behoren tot de groeiende groep van aandoeningen waarbij RNA-toxiciteit het thema is.

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Fragiele-X-geassocieerd tremor-ataxiesyndroom (FXTAS) is een klinisch heterogeen syndroom, waarbij - anders dan de afkorting doet vermoeden - andere verschijnselen dan ataxie en tremor kunnen voorkomen.
2. FXTAS komt niet alleen bij mannen voor.
3. Het stellen van de diagnose heeft veel consequenties, met name voor de volgende generaties (bijvoorbeeld verminderde fertiliteit bij dochters en het fragiele-X-syndroom bij kleinzonen).
4. De prevalentie van dit neurodegeneratieve beeld in Nederland is onbekend, maar is mogelijk lager dan wordt gesuggereerd in de internationale literatuur.
5. DNA-diagnostiek naar deze aandoening moet niet routinematig ingezet worden. Mogelijke redenen om het wel te overwegen, staan vermeld in *Tabel 2*. De klinische setting zal toch veelal een onbegrepen, sporadische cerebellaire ataxie zijn bij een mannelijke patiënt ouder dan 50 jaar.

Behandeling

Er is geen specifieke behandeling voor FXTAS en deze is dan ook puur symptomatisch. Er zijn, voornamelijk anekdotische, effecten beschreven van primidon en β -blokkers (tremor), levodopa (parkinsonisme), cholinesteraseremmers (cognitieve stoornissen), selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's; depressie en angstklachten) en gabapentine (neuropathische pijn).¹⁹ Andere hulpverleners die soms ingeschakeld moeten worden, zijn de psychiater (gedragsveranderingen), klinisch geneticus (counseling van patiënt en familie), revalidatiearts en de verschillende paramedische disciplines.²⁰

Conclusie

Het mag duidelijk zijn dat het identificeren van een patiënt met FXTAS dan wel *FMRI*-premutaties bijzonder relevant is voor de familie, zeker voor de volgende generaties. Anders dan wat de naam van het ziektebeeld doet vermoeden, is het klinisch spectrum veel uitgebreider en variabelere dan alleen 'tremor en ataxie'. Dat bemoeilijkt de klinische identificatie van een mogelijke FXTAS-patiënt. Ondanks de lokalisatie van de mutatie op het X-chromosoom, kan dit syndroom ook bij vrouwen voorkomen. In enkele gevallen is beeldvorming behulpzaam, met name in de vorm van aanwezigheid van hyperintense signalen op de T2-gewogen/FLAIR-MRI-opname in de middelste cerebellaire pedunkels, maar de sensitiviteit en specificiteit hiervan zijn niet optimaal.

De prevalentie en de fenotypische variatie van FXTAS in Nederland is niet bekend. DNA-diagnostiek valt met name te overwegen bij mannelijke patiënten met een onbegrepen, sporadische cerebellaire ataxie na het vijftigste levensjaar of met een klinisch beeld dat lijkt op het cerebellaire subtype van multiple systematrofie. In onze ervaring tot nu is de opbrengst echter beperkt. Cruciaal is het goed uitvragen van de familieanamnese, in het bijzonder naar het voorkomen van mentale retardatie bij kleinkinderen.

Referenties

1. Hagerman RJ, Leehey M, Heinrichs W, Tassone F, Wilson R, Hills J, et al. Intention tremor, parkinsonism, and generalized brain atrophy in male carriers of fragile X. *Neurology* 2001;57:127-30.
2. Berry-Kravis E, Abrams L, Coffey SM, Hall DA, Greco C, Gane LW, et al. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: clinical features, genetics, and testing guidelines. *Mov Disord* 2007;22:2018-30.
3. Jacquemont S, Hagerman RJ, Leehey M, Grigsby J, Zhang L, Brunberg JA, et al. Fragile X premutation tremor/ataxia syndrome: molecular, clinical, and neuroimaging correlates. *Am J Hum Genet* 2003;72:869-78.
4. Hagerman RJ, Leavitt BR, Farzin F, Jacquemont S, Greco CM, Brunberg JA, et al. Fragile-X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS) in females with the FMR1 premutation. *Am J Hum Genet* 2004;74:1051-6.
5. Karmon Y, Gadoth N. Fragile X associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS) with dementia in a female harbouring FMR1 premutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:738-9.
6. Hagerman RJ. Lessons from fragile X regarding neurobiology, autism, and neurodegeneration. *J Dev Behav Pediatr* 2006;27:63-74.

7. Greco CM, Hagerman RJ, Tassone F, Chudley AE, Del Bigio MR, Jacquemont S, et al. Neuronal intranuclear inclusions in a new cerebellar tremor/ataxia syndrome among fragile X carriers. *Brain* 2002;125:1760-71.
8. Leehey MA, Berry-Kravis E, Goetz CG, Zhang L, Hall DA, Li L, et al. FMR1 CGG repeat length predicts motor dysfunction in premutation carriers. *Neurology* 2008;70:1397-402.
9. 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;12:42-3.
10. Dombrowski C, Levesque S, Morel ML, Rouillard P, Morgan K, Rousseau F. 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;11:371-8.
11. Brussino A, Gellera C, Saluto A, Mariotti C, Arduino C, Castellotti B, et al. FMR1 gene premutation is a frequent cause of late-onset sporadic cerebellar ataxia. *Neurology* 2005;64:145-7.
12. Van Esch H, Dom R, Bex D, Salden I, Caeckebeke J, Wibail A, et al. Screening for FMR-1 premutations in 122 older Flemish males presenting with ataxia. *Eur J Hum Genet* 2005;13:121-3.
13. Kamm C, Healy DG, Quinn NP, Wüllner U, Moller JC, Gesser F, et al. The fragile X tremor ataxia syndrome in the differential diagnosis of multiple system atrophy: data from the EMSA Study Group. *Brain* 2005;128:1855-60.
14. Garcia Arocena D, Louis ED, Tassone F, Gilliam TC, Jacquemont S, Hagerman PJ. Screen for expanded FMR1 alleles in patients with essential tremor. *Mov Disord* 2004;19:930-3.
15. Tan EK, Zhao Y, Puong KY, Law HY, Chan LL, Yew K, et al. Fragile X premutation alleles in SCA, ET, and parkinsonism in an Asian cohort. *Neurology* 2004;63:362-3.
16. Greco CM, Berman RF, Martin RM, Tassone F, Schwartz PH, Chang A, et al. Neuropathology of fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS). *Brain* 2006;129:243-55.
17. Hagerman PJ, Hagerman RJ. The fragile-X premutation: a maturing perspective. *Am J Hum Genet* 2004;74:805-16.
18. Oostra BA, Willemsen R. A fragile balance: FMR1 expression levels. *Hum Mol Genet* 2003;12:249-57.
19. Hall DA, Berry-Kravis E, Hagerman RJ, Hagerman PJ, Rice CD, Leehey MA. Symptomatic treatment in the fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *Mov Disord* 2006;21:1741-4.
20. McConkie-Rosell A, Finucane B, Cronister A, Abrams L, Bennett R, Petterson BJ. Genetic counseling for fragile X syndrome: update recommendations of the national society of genetic counselors. *J Genet Counseling* 2005;14:249-70.