



Konsenzus radne grupe za FXTAS i
Konzorcijuma za lečenje i proučavanje Fragilnog X
(Fragile X Clinical and Research Consortium, FXCRC)

Tremor/ataksija sindrom povezan sa Fragilnim X

(engl. *Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome*, FXTAS)

Prvi put objavljeno: juna 2011.
Dopunjeno: marta 2018.
fragilex.org/consensus

Prevedeno: maja 2021.
<https://fragilexbalkans.org/>

Ovaj dokument je, uz dozvolu, preveden od strane Društva za Fragilni X – BALKAN, na osnovu dokumenta na engleskom jeziku napisanog i publikovanog od strane američke Nacionalne fondacije za Fragilni X (National Fragile X Foundation).

This document was translated with permission by Fragile X Society – Balkans, from a document written and produced by the National Fragile X Foundation in English

ZAHVALNICA : Dokument je nastao uz podršku Fonda za nauku Republike Srbije, Program DIASPORA, broj projekta 6431806, PREMEDI-FRAX.

ACKNOWLEDGMENT : This document was produced by support of the Science Fund of the Republic of Serbia, Program DIASPORA, Grant No 6431806, PREMEDI-FRAX.



Фонд за науку
Републике Србије



Science Fund
of the Republic of Serbia



NATIONAL FRAGILE X
FOUNDATION



Urednik:

Prof. dr Dragana Protić, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Srbija

Prevod:

Asistent dr Milica Pešić, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Srbija

Recenzija:

Prof. dr Nataša Dragašević Mišković, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Prof. dr Dejan Budimirović, Kenedi Kriger Institut, Džons Hopkins Medicinski fakultet

Uvod

Tremor/ataksija sindrom povezan sa Fragilnim X (engl. *Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome*, FXTAS) je neurodegenerativno oboljenje opisano 2001. godine nakon što su lekari uočili skup neuroloških simptoma koji se javljao kod starijih osoba (prvenstveno muškaraca) i kod deda i očeva dece koja su imala sindrom Fragilnog X (FXS)⁽¹⁾. FXTAS nastaje kao posledica povećanja broja CGG trinukleotidnih ponovaka u rasponu koji se opisuje kao premutacija gena *FMR1* (55-200 CGG ponovaka). Predstavlja nasledno neurodegenerativno oboljenje koje karakteristično pogađa osobe starije od 50 godina i udruženo je sa spektrom neuroloških i drugih simptoma. FXTAS se mnogo češće javlja kod muškarca nego kod žena, zbog zaštitne uloge nemutiranog gena *FMR1* na drugom X hromozomu žena.

U opštoj populaciji, približno jedna u 150-300 žena i jedan u 400-850 muškaraca nosioci su premutacije gena *FMR1*^(2, 3). Od nosilaca premutacije, oko 40% muškaraca starijih od 50 godina i 8-16% žena starijih od 40 godina razvija FXTAS^(4, 5). Prvo, rizik za ispoljavanje FXTAS-a kod bilo kog nosilaca zavisi od broja CGG ponovaka (veći broj ponovaka povećava rizik), zatim od pola (muškarci su u većem riziku), godina života (simptomi su mnogo češći u odmakloj životnoj dobi).^(5, 6) Kod žena uticaj takođe može imati i udeo ćelija koje ispoljavaju alel sa premutacijom⁽⁷⁾. Uzevši u obzir sve ove faktore i dosadašnje podatke iz literature, možemo proceniti da prevalenca FXTAS-a u opštoj populaciji iznosi približno 1/8000. Ovo ukazuje da je FXTAS značajno manje zastupljen od esencijalnog tremora i Parkinsonove bolesti u populaciji starijih.

Postavljanje dijagnoze/prepoznavanje sindroma

FXTAS tipično počinje u sedmoj deceniji života, a srednja vrednost godina početka tremora u starijih muškaraca iznosi 61 godinu. Simptomi FXTAS variraju između bolesnika. Oni uobičajeno uključuju progresivne znake tremora, cerebelarne ataksije, parkinsonizma, kognitivnog propadanja, zajedno sa specifičnim izmenama u egzekutivnim funkcijama. Dodatno mogu biti prisutne psihijatrijske smetnje, autonomna disfunkcija, kao i znaci periferne neuropatije^(4, 8).

Prvi neurološki znak oboljenja takođe može biti različit. Najčešće, prvi simptom zbog kojeg pacijenti sa FXTAS-om zatraže medicinsku pomoć jeste tremor. Akcioni tremor je najčešći, iako bolesnik sam ne mora biti svestan njegovog uticaja na svakodnevne životne aktivnosti. Blagi, intermitentni tremor može biti prisutan godinama pre postavljanja dijagnoze. Tremor u miru je ređi, ali takođe može biti prisutan, naročito kod osoba koje u kliničkoj slici imaju izraženiji parkinsonizam. Tokom napredovanja bolesti, skoro sve osobe sa FXTAS-om razvije cerebelarnu ataksiju. Tandem hod je narušen i neobjašnjivi padovi beleže se kod približno 35-50% muškaraca nosilaca premutacije koji su stariji od 50 godina^(5, 9). Ostali znaci, kao što su parkinsonizam, senzorna neuropatija i slabost doprinose gubitku ravnoteže koji se viđa kod ovog sindroma. Sa druge strane, cerebelarni dizartrični govor, poremećaj bulbomotora i ataksija ekstremiteta ređe se javljaju kod FXTAS-a u poređenju sa naslednim cerebelarnim oboljenjima. Iako većina obolelih ima „klasičnu“ kliničku sliku FXTAS-a, i drugi neurološki simptomi, kao što su atipični parkinsonizam, primarna demencija, neuromišićne tegobe, mogu se pojaviti kao primarne manifestacije FXTAS-a.

Sa napredovanjem FXTAS-a, mogu se javiti i kognitivna oštećenja, kao što je egzekutivna disfunkcija, problemi u vezi sa pamćenjem i eventualno demencija. Ovi simptomi mogu uticati na inteligenciju, radnu memoriju, prisećanje, brzinu obrade informacija i orijentaciju u vremenu. Narušene egzekutivne funkcije, mogu takođe dovesti i do psihijatrijskih problema, kao i do problema sa ponašanjem, što se može ogledati u izraženijoj anksioznosti i iritabilnosti, neprijateljski nastrojenom ponašanju, opsesivno-kompulzivnom ponašanju, ravnodušnosti i depresiji.

Osobe sa FXTAS-om uglavnom imaju abnormalan nalaz na nuklearnoj magnetnoj rezonanci (NMR). Promene se ispoljavaju u vidu lezija bele mase, generalizovane atrofije mozga i/ili povećanja inteziteta T2 signala u srednjim cerebelarnim pedunkulima (tzv. MCP znak; skraćenica MCP od *Middle Cerebellar Peduncle*), ponsu, preiventrikularnim regionima i/ili u splenijumu korpusa kalozuma (tzv. CCS znak; skraćenica CCS od *Splenium of Corpus Callosum*).

Približno 20% žena sa premutacijom gena *FMR1* može razviti primarnu insuficijenciju jajnika povezanu sa Fragilnim X (engl. *Fragile X-associated primary ovarian insufficiency*, FXPOI). Pokazano je da žene sa FXPOI nemaju povećan rizik za

nastanak FXTAS-a u poređenju sa ženama koje nose premutaciju i imaju normalnu ovarijalnu funkciju. Treba dodati i da su klasična klinička slika FXTAS-a i nalazi NMR-a takođe opisani i kod osoba koje imaju 41-54 CGG ponovaka u genu *FMR1* (tzv. siva zona)^(10, 11) kao i kod onih sa punom mutacijom bez metilacije, ili sa mozaicizmom.⁽¹²⁻¹⁴⁾

Tabela 1 prikazuje kliničke kriterijume na kojima se zasniva postavljanje dijagnoze FXTAS-a. Postoje tri stepena verovatnoće pri postavljanju dijagnoze FXTAS-a. Na verovatnoću dijagnoze upućuju određeni skup simptoma i znakova koji se javljaju u momentu ispitivanja bolesnika.

Tabela 1. Kriterijumi za postavljanje dijagnoze FXTAS kod nosilaca premutacije <i>FMR1</i> gena	
Verovatnoća	
Konačna dijagnoza	Prisustvo 1 glavnog radiološkog znaka PLUS 1 glavnog kliničkog simptoma.
Verovatna dijagnoza	Prisustvo 1 glavnog radiološkog znaka PLUS 1 sporednog kliničkog simptoma ILI 2 glavna klinička simptoma.
Moguća dijagnoza	Prisustvo 1 sporednog radiološkog znaka PLUS 1 glavnog kliničkog simptoma.
Klasifikacija simptoma	
<i>Radiološki</i>	
Glavni	NMR lezije bele mase u MCP-u ili CCS-u i/ili u moždanom stablu
Sporedni	NMR lezije bele mase u cerebralnoj beloju masi
Sporedni	Umerena do izražena generalizovana atrofija
Sporedni	NMR lezije bele mase u splenijumu korupsa kalozuma
<i>Klinički</i>	
Glavni	Intencioni tremor
Glavni	Ataksija
Sporedni	Parkinsonizam
Sporedni	Umeren do izražen poremećaj kratkotrajne memorije
Sporedni	Poremećaj egzekutivnih funkcija
Sporedni	Neuropatija na donjim ekstremitetima
<i>Neuropatološki</i>	
Glavni	FXTAS eozinofilne ubikvitin-pozitivne intranuklearne inkluzije

Adaptirano prema Berry-Kravis i saradnicima, 2007⁽¹⁵⁾

Molekularna dijagnoza FXTAS

Dijagnoza FXTAS potvrđuje se genetskim testiranjem, tj. nalazom povećanog broja CGG ponovaka u genu *FMR1* u rangu premutacije kod bolesnika sa relevantnim simptomima i znakovima. Neuroradiološki nalazi (pre svega nuklearna magnetna rezonanca mozga) mogu pomoći u postavljanju dijagnoze FXTAS-a. U Tabeli 2 prikazani su kriterijumi prema kojima bi trebalo sprovesti genetsko testiranje na premutaciju gena *FMR1* u odnosu na prisustvo određenih neuroloških simptoma.

Tabela 2. Vodič za genetsko testiranje u cilju postavljanja dijagnoze FXTAS	
Cerebelarna ataksija	Ukoliko bolesnik ima 50 i više godina i ukoliko je uzrok nepoznat.
Akcioni tremor	Ukoliko bolesnik ima 50 i više godina i ukoliko je uzrok nepoznat; kao i ako kod bolesnika postoji cerebelarna ataksija, parkinsonizam ili demencija.
Demencija	Ukoliko bolesnik ima 50 i više godina i ukoliko je uzrok nepoznat; kao i ukoliko kod bolesnika postoji cerebelarna ataksija, parkinsonizam ili akcioni tremor.
Multipla sistemska atrofija cerebelarnog podtipa	Naročito ukoliko je sporoprogresivnog toka.
Neki znaci/simptomi FXTAS + pozitivna porodična anamneza o postojanju poremećajima iz spektra Fragilnog X	Bolesnik koji ima simptome FXTAS-a (npr. akcioni tremor, cerebelaru ataksiju) i pritom ima pozitivnu porodičnu anamnezu o postojanju: insuficijencije jajnika (uključujući i infertilnost) Ili nasleđene intelektualne zaostalosti Ili poremećaja iz spektra autizma, sindroma Fragilnog X, FXPOI ili FXTAS; članovi porodice kod kojih je otkrivena mutacija gena <i>FMR1</i> .

Trenutne terapijske mogućnosti

Cilj terapije FXTAS-a je smanjenje simptoma i ukoliko je to moguće, usporenje progresije bolesti. Lečenje FXTAS-a je kompleksno i zahteva adekvatno praćenje pacijenta od strane adulatnog neurologa. Na početku je potrebno isključiti sve ostale moguće uzroke demencije kao što su: hipovitaminoza B12, nedostatak folata i depresija. Kod pacijenata sa izraženom cerebelarnom ataksijom, treba razmotriti moguće druge uzroke ataksije. Ovo podrazumeva ispitivanje funkcije jetre, bubrega i štitaste žlezde, merenje nivoa vitamina E i bakra, razmatranje postojanja

paraneoplastičnih i autoimunih bolesti (određivanje antitela: SSA/SSB, ANA, Gad-65, celijačna)⁽¹⁶⁾. Moraju se uzeti u obzir i reverzibilni uzroci neuropatije, kao što su dijabetes, monoklonska gamopatija, nedostatak vitamina B12. Takođe, od izuzetne je važnosti individualni pristup pacijentu u pogledu pojave mogućih neželjenih efekata terapije, a treba razmotriti i upućivanje na fizikalnu terapiju, urologu ili na genetsko savetovanje.

Terapija FXTAS-a je za sada simptomatska obzirom da ne postoje dokazi efikasnosti nekog tretmana u kontrolisanim kliničkim studijama^(4,9). Terapijske preporuke se baziraju na anegdotalnim izveštajima kao i na rezultatima koje imamo u drugim bolestima koje se ispoljavaju slično kao FXTAS. Na primer, akcioni tremor i parkinsonizam u FXTAS mogu se uspešno suzbiti lekovima koji se koriste u terapiji esencijalnoga tremora i Parkinsonove bolesti. Akcioni tremor mogu ublažiti beta blokatori, primidon i topiramet. Duboka stimulacija mozga može biti razmatrana kod postojanja tremora. Jednostrana hirurgija netipičnih ciljnih mesta može dovesti do blagog pogoršanja ataksije i demencije nakon hirurške intervencije. Lekovi za cerebelarnu disfunkciju, kao što su amantadin, buspiron, vareniklin, riluzol, takođe mogu biti razmatrani, iako ni jedan od njih nema dokaznu efikasnost u terapiji FXTAS, kao ni u drugim naslednim ataksijama. Lečenje prihijatrijskih simptoma selektivnim inhibitorima preuzimnja serotonina može biti efikasno, premda tada bolesnici moraju biti kontrolisani zbog mogućnosti pogoršanja poremećaja ravnoteže.

Važno je istaći da lečenje FXTAS-a treba da se zasniva na individualnom pristupu jer je poznato da simptomi variraju kod obolelih. Pored toga, treba sprovoditi i opšte preporuke kao što su primena lekova, psihološka savetovanja, rehabilitacije i to rehabilitacija govora, radna i fizikalna terapija i trening hoda. Takođe treba razmotriti podršku i savetovanje porodica. Poseban značaj u nezi i lečenju obolelih od FXTAS-a imaju specijalisti neurologije, psihijatrije, urologije, kardiologije, kao i psiholozi i osoblje koje vrši rehabilitaciju.

Genetičko savetovanje osoba sa FXTAS i njihovih porodica preporučuje se zbog X-vezanog načina naseđivanja mutacije gena *FMR1*.

Sve ćerke muškaraca sa dijagnozom FXTAS-a (kod kojih je utvrđen povećan broj CGG ponovaka koji se opisuje kao premutacija) nosioci su premutacije gena *FMR1*. Svako dete žene sa FXTAS (kod koje je takođe utvrđen broj CGG ponovaka u genu *FMR1* koji se opisuje kao premutacija) imaće 50% šanse da nasledi premutaciju gena *FMR1*, sa mogućnošću da premutacija pređe u punu mutaciju u narednoj generaciji (>200 CGG ponovaka). Puna mutacija dovodi do pojave sindroma Fragilnog X, najčešćeg naslednog oblika intelektualne zaostalosti i razvojnih poteškoća i najčešćeg poznatog uzroka poremećaja iz spektra autizma (engl. *Autism Spectrum Disorder*, ASD) nastalog mutacijom jednog gena. Mogućnost za ekspanziju u punu mutaciju zavisi od broja CGG ponovaka i od broja AGG tripleta koji prekidaju CGG niz u alelu sa premutacijom koji je majčinog porekla⁽¹⁷⁾.

Kako pronaći lekara koji je upoznat sa FXTAS-om?

Institucije koje ulaze u sastav Konzorcijuma za lećenje i proučavanje Fragilnog X (engl. *Fragile X Clinical and Research Consortium*, FXCRC) mogu pružiti informacije ili uputiti pacijenta neurologu ili drugom lekaru sa iskustvom u zbrinjavanju bolesnika sa FXTAS-om (<https://fragilex.org/research/>). Američka Nacionalna fondacija za Fragilni X (engl. *The National Fragile X Foundation*, NFXF) takođe može pružiti potrebne informacije (**800-688-8765** ili fragilex.org).

Dopunski izvori

<https://fragilex.org/learn/ftas/>

Napomena o autoru: Ovaj vodič napisali su i recenzirali članovi *Fragile X Clinical & Research Consortium* (FXCRC) i članovi međunarodnog FXTAS konzorcijuma. Odobren je i predstavlja trenutni konsenzus ove grupe kliničara i istraživača.

Konzorcijum za lećenje i proučavanje Fragilnog X (engl. *Fragile X Clinical and Research Consortium*, FXCRC) osnovan je 2006. godine i postoji kako bi poboljšao pružanje kliničkih usluga porodicama pogođenim sindromom Fragilnog X i kako bi razvio istraživačku infrastrukturu sa ciljem unapređenja razvoja i primene savremene terapije. Članovi Međunarodnog konzorcijuma FXTAS (IFA) takođe su dali svoj doprinos ovoj brošuri. Za više informacija, kontaktirajte **National Fragile X Foundation** (**800-688-8765** ili fragilex.org).

DRUŠTVO ZA FRAGILNI X-BALKAN

DRUŠTVO ZA FRAGILNI X-BALKAN je nevladino i neprofitno udruženje, osnovano 2019. godine radi ostvarivanja ciljeva u oblasti medicinske edukacije, naučno-istraživačkog rada i promocije zdravlja u vezi sa Fragilnim X hromozomom. Naši članovi su medicinski profesionalci, ali i osobe sa Fragilnim X hromozomom kao i članovi njihovih porodica iz Srbije i celog regiona.

Ciljevi Društva

- Medicinska edukacija zdravstvenih profesionalaca;
- Medicinska edukacija osoba koje su nosioci Fragilnog X hromozoma;
- Medicinska edukacija članova porodica osoba koje su nosioci Fragilnog X;
- Naučno–istraživački rad u naučnoj oblasti koja je povezana sa Fragilnim X;
- Promocija zdravlja u oblasti poremećaja koji su povezani sa Fragilnim X.

Radi ostvarivanja ciljeva, Udruženje:

- Prikuplja i obrađuje naučnu i stručnu literaturu u oblasti Fragilnog X ;
- Organizuje samo ili u zajednici sa drugim organizacijama, stručne skupove, savetovanja, seminare i druge oblike edukacije u oblasti Fragilnog X ;
- Objavljuje knjige i druge publikacije o pitanjima koja se odnose na naučno–zdravstvenu oblast koja je povezana sa Fragilnim X u skladu sa zakonom;
- Organizuje edukaciju zdravstvenih profesionalaca, osoba koje su nosioci Fragilnog X i članova njihovih porodica iz oblasti koje su povezane sa Fragilnim X;
- Sarađuje sa medicinskim ustanovama (domovi zdravlja, bolnice, klinički centri), univerzitetima, školama, stručnim udruženjima i drugim organizacijama u zemlji i inostranstvu koje se bave Fragilnim X.

Više informacija o Udruženju: www.fragilexbalkans.org
<https://www.facebook.com/groups/181159959613528>
office@fragilexbalkans.org

Literatura:

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(1):127-30.
2. Hunter J, Rivero-Arias O, Angelov A, Kim E, Fotheringham I, Leal J. Epidemiology of fragile X syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med Genet A*. 2014;164A(7):1648-58.
3. Tassone F, Long KP, Tong TH, Lo J, Gane LW, Berry-Kravis E, et al. FMR1 CGG allele size and prevalence ascertained through newborn screening in the United States. *Genome Med*. 2012;4(12):100.
4. Hagerman RJ, Hagerman P. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome - features, mechanisms and management. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(7):403-12.
5. Jacquemont S, Hagerman RJ, Leehey MA, Hall DA, Levine RA, Brunberg JA, et al. Penetrance of the fragile X-associated tremor/ataxia syndrome in a premutation carrier population. *JAMA*. 2004;291(4):460-9.
6. Jacquemont S, Leehey MA, Hagerman RJ, Beckett LA, Hagerman PJ. Size bias of fragile X premutation alleles in late-onset movement disorders. *J Med Genet*. 2006;43(10):804-9.
7. Plenge RM, Stevenson RA, Lubs HA, Schwartz CE, Willard HF. Skewed X-chromosome inactivation is a common feature of X-linked mental retardation disorders. *Am J Hum Genet*. 2002;71(1):168-73.
8. Hall DA, Robertson E, Shelton AL, Losh MC, Mila M, Moreno EG, et al. Update on the Clinical, Radiographic, and Neurobehavioral Manifestations in FXTAS and FMR1 Premutation Carriers. *Cerebellum*. 2016;15(5):578-86.
9. Leehey MA. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: clinical phenotype, diagnosis, and treatment. *J Investig Med*. 2009;57(8):830-6.
10. Hall D, Tassone F, Klepitskaya O, Leehey M. Fragile X-associated tremor ataxia syndrome in FMR1 gray zone allele carriers. *Mov Disord*. 2012;27(2):296-300.
11. Liu Y, Winarni TI, Zhang L, Tassone F, Hagerman RJ. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS) in grey zone carriers. *Clin Genet*. 2013;84(1):74-7.
12. Pretto DI, Hunsaker MR, Cunningham CL, Greco CM, Hagerman RJ, Noctor SC, et al. Intranuclear inclusions in a fragile X mosaic male. *Transl Neurodegener*. 2013;2(1):10.
13. Loesch DZ, Sherwell S, Kinsella G, Tassone F, Taylor A, Amor D, et al. Fragile X-associated tremor/ataxia phenotype in a male carrier of unmethylated full mutation in the FMR1 gene. *Clin Genet*. 2012;82(1):88-92.
14. Santa María L, Pugin A, Alliende MA, Aliaga S, Curotto B, Aravena T, et al. FXTAS in an unmethylated mosaic male with fragile X syndrome from Chile. *Clin Genet*. 2014;86(4):378-82.
15. 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(14):2018-30, quiz 140.
16. Shakkottai VG, Fogel BL. Clinical neurogenetics: autosomal dominant spinocerebellar ataxia. *Neurol Clin*. 2013;31(4):987-1007.
17. Nolin SL, Glicksman A, Ersalesi N, Dobkin C, Brown WT, Cao R, et al. Fragile X full mutation expansions are inhibited by one or more AGG interruptions in premutation carriers. *Genet Med*. 2015;17(5):358-64.

FXTAS Pojmovnik

- ❖ **Tremor** – Drhtaj ili drhtanje/podrhtavanje koje se događa kada to ne pokušavamo da učinimo (nehotično). Akcioni tremor događa se kada aktivno pokušavamo nešto da uradimo. Tremor u miru javlja se kada mišići miruju i ne pokušavamo da se krećemo.
- ❖ **Ataksija** – Gubitak kontrole ili nekoordiniranost pokreta tela
 - ◆ **Cerebelarna ataksija** – gubitak kontrole nad sopstvenim telom nastao zbog promena u malom mozgu, delu mozga koji koordiniše kretanje. Prvi znak da neko ima ataksiju može biti poremećaj ravnoteže i hoda, kao i nekoordinisani pokreti očiju. Cerebelarna ataksija može prouzrokovati i lošu artikulaciju prilikom govora ili nejasan govor, što se naziva dizartija.
- ❖ **Parkinsonizam** – Kombinacija simptoma koja podrazumeva drhtanje, usporene pokrete, rigidnost ili napetost mišića, kao i nestabilnost.
- ❖ **Autonomna disfunkcija** – Promene u autonomnom nervnom sistemu. Autonomni nervni sistem kontroliše srčani rad, telesnu temperaturu, brzinu disanja, kao i sposobnost osećaja. Poremećaj ili promene u autonomnom nervnom sistemu mogu da dovedu do poremećaja rada srca, poremećaja rada znojnih žlezda, slabosti i drugih simptoma.
- ❖ **Periferna neuropatija** – Nastaje oštećenjem perifernih nerava, koji predstavljaju nerve za prenos informacija iz mozga preko kičmene moždine do ostatka tela. Najčešći znaci su osećaj bockanja, pečenja, trnjenja, posebno na rukama i nogama.
 - ◆ **Senzorna neuropatija** – Nastaje oštećenjem senzornih nerava (koji omogućavaju osećaj bola i temperature). Može se ispoljiti kao periferna neuropatija ili smanjenjem osećaja za bol i toplo ili hladno.
- ❖ **Tandem hod** – Često se zahteva od bolesnika u toku neurološkog pregleda. Predstavlja način hodanja tako da prsti onog stopala koje se nađe iza pri svakom koraku dodiruju petu onog stopala koje se nađe ispred.
- ❖ **Cerebelarni dizartrični govor** – Reči su rastavljene na zasebne slogove, najčešće sa pauzama između slogova, a svaki slog izgovara se različitom jačinom.
- ❖ **Okulomotorni** – U vezi je sa pokretima očnih jabučica.
- ❖ **Egzekutivne funkcije** – Izraz koji opisuje veštine koje zahtevaju mentalnu kontrolu i samoregulaciju i podrazumevaju inhibiciju (sposobnost zaustavljanja sopstvenog ponašanja u odgovarajuće vreme), sposobnost nesmetanog prebacivanja iz jedne situacije u drugu, sposobnost kontrolisanja sopstvenih emocionalnih odgovora i drugo. Oštećenje egzekutivnih funkcija prisutno je kada osoba ima poteškoće sa jednom ili više navedenih veština.
- ❖ **Orientacija u vremenu** – Sled događaja koji se odigrava u određeno vreme. Pamćenje sleda događaja važno je za naš svakodnevni život.