

Síndrome de temblor y ataxia asociado al X frágil: presentación clínica, patología y tratamiento

María Jimena Salcedo-Arellano, Randi J. Hagerman, Verónica Martínez-Cerdeño

Resumen. El síndrome de temblor y ataxia asociado al X frágil (FXTAS) es una enfermedad neurodegenerativa relacionada con la premutación del gen *FMR1*. Los alelos con premutación (55-200 repeticiones de CGG), al contrario de los alelos con mutación completa (más de 200 repeticiones CGG), tienen una producción excesiva de ARN mensajero y unos niveles normales o reducidos de proteína. El FXTAS afecta al 40% de los hombres y al 16% de las mujeres portadores de la premutación de *FMR1*. Se presenta con una amplia variedad de signos neurológicos, como temblor de intención, ataxia cerebelosa, parkinsonismo, déficit en la función ejecutiva, neuropatía periférica y deterioro cognitivo que conduce a la demencia, entre otros. En esta revisión se presenta lo que hasta ahora se conoce del mecanismo molecular, los hallazgos radiológicos y la patología, así como también la complejidad del diagnóstico y el tratamiento del FXTAS.

Palabras clave. Alteración motora. Degeneración. *FMR1*. FMRP. Inclusión. X frágil.

Introducción

El síndrome de temblor y ataxia asociado al X frágil (FXTAS) es un síndrome neurodegenerativo relacionado con la premutación (55-200 repeticiones de CGG) del gen *FMR1*. El síndrome X frágil, la condición de mayor prevalencia asociada a mutación génica, se produce por la mutación completa del gen *FMR1*, en el que se presenta la repetición anormal de tripletes CGG (más de 200 repeticiones). La mutación completa produce ausencia de ARN mensajero y de proteína FMRP, y la consecuente pérdida de la función del gen, causando discapacidad intelectual en los pacientes con síndrome X frágil [1]. Los alelos con premutación, al contrario de los alelos con mutación completa, tienen una producción excesiva de ARN mensajero y unos niveles normales o reducidos de proteína. La prevalencia de la premutación es de 1 por 400 hombres y 1 por 200 mujeres [2], pero solo el 40% de hombres y el 16% de mujeres portadoras de la premutación desarrollan FXTAS [3-5]. La edad media de inicio de síntomas del FXTAS oscila entre 55 y 65 años [4,6-8]. Sin embargo, la exposición crónica a factores ambientales neurotóxicos precipita la degeneración neuronal y produce la aparición temprana de la sintomatología [1,9]. Además de la aparición de FXTAS, los portadores también pueden presentar dificultades emocionales en la infancia, fobia social, rasgos obsesivos compulsivos [10], trastornos del espectro autista [10,11], convulsiones (solo en el 8%) [12,13], in-

suficiencia ovárica prematura asociada al X frágil (FXPOI) [14] y trastornos neuropsiquiátricos –que incluyen ansiedad, depresión, déficit de atención/hiperactividad, dolor crónico y trastornos autoinmunes [1]–, los cuales recientemente se han agrupado dentro de la denominación de trastornos psiquiátricos asociados al X frágil (FXAND) [15].

El objetivo de esta revisión es aportar el conocimiento que se tiene hasta el momento del FXTAS. Actualmente, a pesar de existir amplia información en la bibliografía, el síndrome es bastante desconocido en la práctica clínica mundial. Como autores, consideramos importante la difusión de la información científica en castellano, con el fin de alcanzar un número mayor de lectores con interés científico y procurar un pronto diagnóstico y óptimo tratamiento de los pacientes con FXTAS.

Presentación clínica

La presentación clínica del FXTAS es variable y puede incluir temblor de intención, parkinsonismo, debilidad proximal en las extremidades inferiores, deterioro cognitivo y neuropatía periférica [8,16]. Adicionalmente, un 40-50% de pacientes con FXTAS presentan síntomas de depresión y ansiedad antes de mostrar manifestaciones neurológicas [17-19]. A medida que progresa la afectación neuronal aparece ataxia cerebelosa, que conlleva caídas frecuentes en los afectados [1], y aproximadamente el 40%

Universidad de California; Davis School of Medicine (M.J. Salcedo-Arellano, R.J. Hagerman, V. Martínez-Cerdeño). Institute for Pediatric Regenerative Medicine and Shriners Hospitals for Children Northern California (V. Martínez-Cerdeño). Sacramento, California, Estados Unidos.

Correspondencia:

Verónica Martínez-Cerdeño MD. Shriners Hospital. 2425 Stockton Blvd. Sacramento CA 95817, USA.

E-mail:

vmartinezcerdeno@ucdavis.edu

Financiación:

Investigación apoyada por el National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS), grant 1NS107131; el National Institute of Mental Health (NIMH), grant MH094681; el National Institute of Child Health and Human Development (NICHD), grants R01 HD036071 y U54 HD079125; el Medical Investigation of Neurodevelopmental Disorders (MIND) de la Universidad de California-Davis; y el Hospital Infantil Shriners.

Conflictos de interés:

R.J.H. ha recibido fondos de Roche, Novartis, Neuren, Marinus y Alcobra para llevar a cabo estudios de tratamiento en pacientes con síndrome X frágil, y también ha ejercido de consultor para Fulcrum, Ovid y Zynerba sobre estudios de tratamiento en individuos con síndrome X frágil. M.J.S.A. y V.M.C. declaran no tener conflictos de interés.

Acceptado tras revisión externa: 10.12.18.

Cómo citar este artículo:

Salcedo-Arellano MJ, Hagerman RJ, Martínez-Cerdeño V. Síndrome de temblor y ataxia asociado al X frágil: presentación clínica, patología y tratamiento. Rev Neurol 2019; 68: 199-206. doi: 10.33588/rn.6805.2018457.

© 2019 Revista de Neurología

Tabla I. Criterios diagnósticos de síndrome de temblor y ataxia asociado al X frágil (adaptado de [8] y [24]).

| | | |
|---|-----------|---|
| Signos clínicos | Mayores | Temblor de intención |
| | | Ataxia cerebelosa |
| | Menores | Parkinsonismo |
| | | Neuropatía |
| | | Déficit de memoria (moderado a grave) |
| | | Déficit ejecutivo de la función cognitiva |
| Hallazgos radiológicos (resonancia magnética) | Mayores | Lesiones de la sustancia blanca en los pedúnculos cerebelosos medios o en el tallo cerebral (signo 'MCP') |
| | | Lesiones de la sustancia blanca cerebral |
| | Menores | Lesiones de la sustancia blanca en el esplenio del cuerpo calloso |
| | | Atrofia cerebral de moderada a generalizada |
| Molecular | Requerido | Mutación del gen <i>FMRI</i> , incluyendo la zona gris |
| Neuropatológico | Mayor | Inclusiones intranucleares positivas para la ubiquitina |

desarrolla demencia. Aunque aún no se ha elucidado la razón ni los factores de riesgo que predisponen a su presentación, se ha descrito una asociación entre la aparición del déficit cognitivo y el número de repeticiones de tripletes CGG [20,21]. El síndrome fue presentado por primera vez en 2001 por Hagerman et al, quienes describieron cinco casos de adultos mayores portadores de la premutación en *FMRI* que presentaban temblor de aparición progresiva asociado a déficit cognitivo y atrofia cerebral generalizada. Introdujeron la hipótesis que establece que la causa de la degeneración neuronal se debe a la toxicidad inducida por la elevación del ARN mensajero del gen *FMRI* [7]. Posteriormente, Jacquemont et al publicaron una serie de casos de portadores mayores de 50 años, delineando los primeros criterios mayores y menores para el diagnóstico de FXTAS [8]. Los criterios han sido modificados posteriormente para incluir nuevos hallazgos, tanto clínicos como radiológicos [22,23] y patológicos [3]. Para confirmar el diagnóstico se requiere que exista la premutación en *FMRI*, incluyendo la zona gris, un hallazgo radiológico o patológico mayor y un signo clínico mayor [24]. Un diagnóstico probable requiere un hallazgo radiológico mayor y un signo clínico menor, o únicamente dos signos clínicos mayores. Un diagnóstico posible se basa en un hallazgo radiológico menor y un signo clínico mayor (Tabla I) [1,8]. Adicionalmente, según el de-

terio funcional, el FXTAS se clasifica en estadios, donde 0 equivale al funcionamiento normal; 1, a un problema sutil o cuestionable de equilibrio o temblor; 2, a un problema menor, pero claramente detectable, de equilibrio o temblor que no interfiere con las actividades diarias; 3, a un problema moderado de equilibrio o temblor que interfiere significativamente con las actividades diarias y el informe de caídas ocasionales; 4, a un problema grave de equilibrio o temblor que requiere el uso de caminador o bastón; 5, a uso diario de silla de ruedas para la movilización; y 6, a postración [25]. El tiempo de supervivencia oscila entre 5 y 25 años desde la aparición de los signos de afectación motora [1]. Varios informes han resaltado que la exposición a daños neurotóxicos, como el consumo crónico de alcohol y opioides [9,26,27], la exposición a pesticidas [28] y el uso de algunos anestésicos [29], contribuye a la aparición más temprana de los síntomas y a la rápida progresión del síndrome. La coexistencia de otras patologías neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer, la demencia por cuerpos de Lewy y la esclerosis múltiple, contribuye al rápido deterioro funcional de los afectados [20,30,31].

Como consecuencia del parkinsonismo descrito en la sintomatología del FXTAS [4], muchos de los afectados son inicialmente diagnosticados con enfermedad de Parkinson. Adicionalmente, se han descrito casos de portadores de la premutación en *FMRI* que presentan bradicinesia, temblor de reposo, rigidez o inestabilidad postural característicos de la enfermedad de Parkinson y que no cumplen con los criterios clínicos y radiológicos para el diagnóstico del FXTAS [32,33], por lo que en la actualidad se reconoce la posibilidad de que el FXTAS tenga una asociación causal con la enfermedad de Parkinson; sin embargo, esta asociación aún no se ha elucidado.

El número de repeticiones en el rango de la premutación se relaciona con la cantidad e intensidad de los síntomas en los portadores, y específicamente en los que padecen FXTAS, el número de CGG está asociado con la presencia de signos clínicos, la aparición de inclusiones intranucleares, anormalidades en resonancia magnética y la edad de aparición de los síntomas [9,34-36]. Leehey et al describieron la asociación entre el número de repeticiones CGG y la deficiencia motora y la ataxia en los portadores y portadoras, respectivamente [37]. En concordancia con la menor prevalencia del FXTAS en las mujeres portadoras, los síntomas neurológicos se manifiestan generalmente con menor gravedad y con progresión menos acelerada que en los hombres. Esto se debería presuntamente a la protección va-

riable otorgada por la expresión del gen *FMRI* en el cromosoma X no afectado [38,39]. La diferencia encontrada en la clínica puede ser confirmada por la menor afectación del pedúnculo cerebeloso medio y la menor reducción del volumen cerebeloso descrito en las imágenes radiológicas [40].

Existen dos variantes especiales en la mutación del gen, llamadas mosaicos. La primera consiste en que el mismo afectado presenta algunas líneas celulares con mutación completa y otras con premutación, en diferentes proporciones dependiendo del tejido (por ejemplo, sangre, fibroblastos); en el caso de los portadores, el mosaico consiste en la presentación de líneas celulares con premutación y otras con función normal del gen. La segunda se refiere a individuos con mutación completa, pero que presentan sólo un porcentaje de los alelos con metilación, causa del silenciamiento del gen [41,42]. En estos casos, los pacientes pueden presentar tanto el fenotipo atenuado de la mutación completa [43] como las patologías asociadas a la premutación, incluyendo trastornos psiquiátricos y FXTAS.

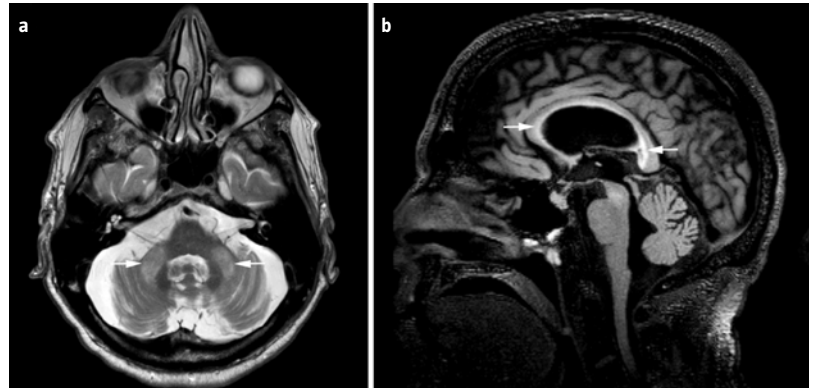
Hallazgos radiológicos

Dentro de los hallazgos radiológicos se encuentran: hiperintensidades de la sustancia blanca en el tallo cerebral, pedúnculos cerebelosos medios ('signo de MCP'; aproximadamente en el 60% de los afectados) o esplenio del cuerpo caloso, atrofia cerebral generalizada y lesiones corticales en la sustancia blanca (Fig. 1) [22,23]. Los cambios radiológicos pueden detectarse mucho antes de la aparición de los síntomas [44,45]. Recientemente se informó de una serie de casos en los que se describe el principal criterio radiológico (Tabla I) sin que se encuentren signos clínicos del FXTAS [46]. La investigación continúa avanzando en búsqueda de marcadores radiográficos específicos; actualmente, Shelton et al proponen la reducción del ancho de los pedúnculos cerebelosos medios como potencial marcador de riesgo de FXTAS [47].

Patología

El único criterio patológico para el diagnóstico del FXTAS es la presencia de inclusiones intranucleares, que están presentes en neuronas y astrocitos, pero no en otros tipos celulares [30,31,48]. Las inclusiones intranucleares aparecen prácticamente en todos los órganos cerebrales y también en el sistema nervioso periférico y autonómico, así como en

Figura 1. a) Vista axial del cerebro de un paciente con premutación y diagnóstico confirmado de síndrome de temblor y ataxia asociado al X frágil en la que se muestran las hiperintensidades del 'signo MCP'; b) Vista sagital donde se evidencia la atrofia cerebral y la afectación del cuerpo, la rodilla y el esplenio del cuerpo caloso.



estructuras no nerviosas, incluyendo tiroides, pituitaria, ovarios y testículos [49]. Las inclusiones intranucleares en hematoxilina/eosina son discretas, hialinas, eosinófilas y tienen una morfología esférica u oval. Miden alrededor de 2-5 μm de diámetro y son únicas, excepto en el caso de las células de Purkinje en el cerebelo, en las que a veces hay dos y se conocen como inclusiones gemelas [48]. Las inclusiones intranucleares son negativas para el ácido peryódico de Schiff (PAS) y tau, pero positivas para ubiquitina (Fig. 2). La patología del FXTAS se presenta con daño generalizado de la sustancia blanca del cerebro y el cerebelo, atrofia de moderada a grave de la corteza cerebral y ventriculomegalia. También se presenta con atrofia del tronco, especialmente del puente. Las áreas de daño de la sustancia blanca muestran espongiosis, degeneración axonal y pérdida de mielina. El pedúnculo cerebeloso medio muestra palidez de la sustancia blanca en hematoxilina/eosina y en azul rápido de Luxol-PAS. La mitad de los casos de FXTAS se presenta con gran número de microglía activada, mientras que en la otra mitad de los casos la microglía es senescente [50]. Los capilares, las células de la microglía y los oligodendrocitos acumulan grandes cantidades de hierro, que se detectan con tinción de Perl [51]. El estroma del plexo coroideo también acumula hierro y presenta una alteración de la expresión de proteínas de regulación y de secuestro de hierro [52]. Algunos casos de FXTAS también se presentan con microhemorragias en la sustancia blanca [46].

Figura 2. Inclusiones intranucleares positivas para la ubiquitina en la corteza cerebral (a), el hipocampo (b) y el cerebelo (c). Las flechas señalan inclusiones en neuronas (a, b) e inclusión en una neurona de Purkinje (c). La punta de flecha indica una inclusión en un astrocito. Barra: 25 μ m.

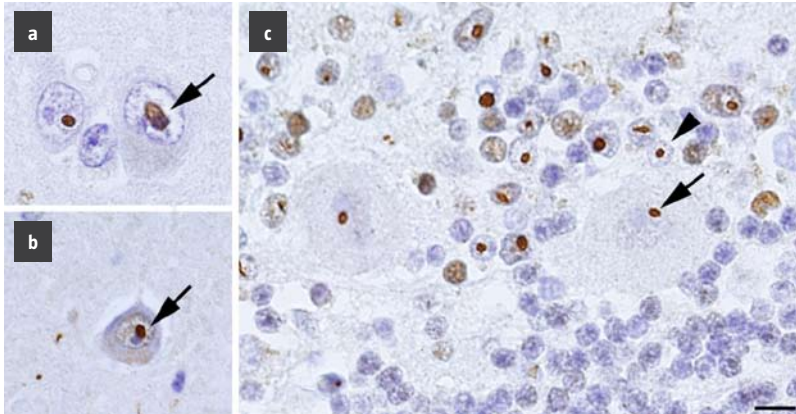
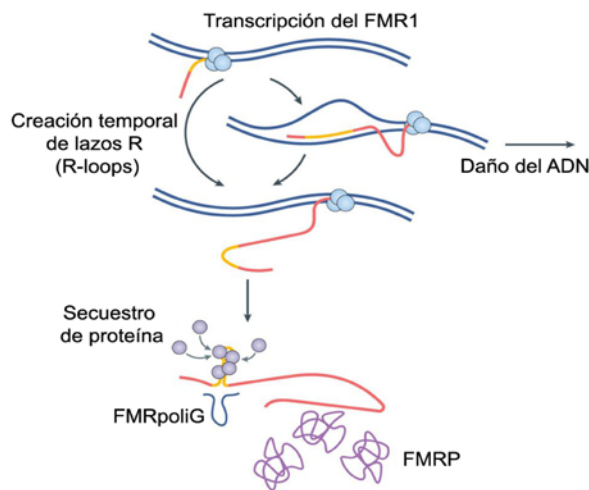


Figura 3. La transcripción de la región 5' rica en tripletes CGG puede inducir la formación de lazos R (*R-loops*), que incrementan la susceptibilidad de daño del ADN. El exceso de ARN mensajero del *FMR1* puede formar estructuras secundarias a través de los tripletes CGG en la región no traducida. Estas estructuras pueden promover el secuestro de proteínas de unión a ARN e impedir la iniciación correcta de la traducción. La iniciación fuera de marco de la traducción crea péptidos ricos en poliglicina (poli-G). Estos tres mecanismos de acción son todavía una hipótesis y pueden ser únicos o complementarios. Adaptado de [1].



Hipótesis molecular del síndrome de temblor y ataxia asociado al X frágil

El producto del gen *FMR1* es FMRP, una proteína citoplasmática de unión a ARN mensajero que facilita el transporte de este ARN a lo largo de las proyecciones neuronales para participar en la regula-

ción de la transducción en los compartimentos sinápticos. FMRP desempeña un papel en muchos procesos celulares, particularmente en el desarrollo y el funcionamiento de dendritas y sinapsis [53].

El mecanismo molecular del FXTAS no se conoce, pero se han propuesto al menos tres modelos de acción. El modelo primero sugiere que los ARN mensajeros con tripletes CGG en exceso se unen a una serie de proteínas bloqueando su función. Entre estas proteínas se encuentra el complejo DGCR8-Drosha, que regula la producción de micro-ARN [54]. En este modelo, el ARN mensajero de *FMR1* se uniría al complejo DGCR8-Drosha, reduciendo los niveles de micro-ARN e incrementando los niveles de sus ARN precursores. El segundo modelo se basa en la 'traducción RAN' del ARN mensajero de *FMR1*. Esto ocurre cuando los tripletes CGG permiten el inicio de la traducción en ausencia del codón AUG, y producen error y el cese prematuro de la traducción [55]. El péptido resultante conocido como FMRpolyG contiene una secuencia de poliglicinas que se cree que son tóxicas para el cerebro [56-58] (Fig. 3). El tercer mecanismo se basa en el incremento de daño del ADN en los tripletes CGG, lo que produce la formación de lazos R (*R-loops*). Estos lazos producen que la cadena de ARN mensajero que se forma tenga un marco de lectura desplazado [1]. No se conoce cómo uno o la combinación de estos posibles mecanismos inducen neurodegeneración.

El número de tripletes CGG del gen *FMR1* tiende a incrementarse de madre a hijo, produciendo una primera o segunda generación de portadores de la premutación que, por tanto, pueden desarrollar FXTAS o FXPOI, y una segunda o tercera generación de portadores de la mutación completa y con síndrome X frágil. El mecanismo detrás de este incremento generacional en el número de tripletes se desconoce, pero se hipotetiza que podría deberse a un proceso anormal de replicación o a una alteración de reparación del ADN.

Zona gris o intermedia

Los alelos con hasta 55 repeticiones de CGG se consideran normales; sin embargo, existe un rango de 41-54 repeticiones que se considera la zona gris o intermedia. No sólo es posible la expansión del alelo en la zona gris a premutación y mutación completa en las siguientes generaciones debido a la inestabilidad conocida de estos alelos [59], sino que también hay evidencia significativa de que estos alelos representan un factor de riesgo de parkinsonismo

tanto en hombres como en mujeres [60,61], con algunos casos confirmados de FXTAS [62].

Tratamiento

Desafortunadamente aún no hay informes de ensayos clínicos controlados que demuestren eficacia completa en el tratamiento o reducción en la progresión de los síntomas del FXTAS. Seritan et al comunicaron que la memantina (antagonista del receptor de NMDA), un fármaco aprobado en Estados Unidos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, no demostró eficacia en el tratamiento del temblor de intención o el déficit de la función ejecutiva en el FXTAS [63]; sin embargo, Yang et al encontraron mejoría en la memoria de trabajo y la atención medida por potenciales de respuesta cerebral a estímulos sensoriales, cognitivos y motores [64,65]. Del mismo modo, la alopregnanolona demostró una leve mejoría de la función ejecutiva, el aprendizaje y la memoria en algunos de los pacientes [66]; aún no se descarta su eficacia.

Se ha encontrado que los fármacos usados en el tratamiento del temblor esencial, como los anticonvulsivos primidona y levetiracetam, así como el betabloqueante propranolol, tienen eficacia moderada en la mejoría del temblor en el FXTAS [67, 68]. Otros, como el topiramato, la gabapentina, el alprazolam o el clonacepam, también se han estudiado, con modestos resultados, en muestras reducidas [69-71]. Otros betabloqueantes, como el sotalol y el atenolol, podrían también tener eficacia en el tratamiento. Sin embargo, son muchas las contraindicaciones y los efectos secundarios que deben contemplarse con el uso de estos medicamentos en adultos mayores de 50 años [24].

El parkinsonismo se describe aproximadamente en el 60% de los pacientes; éstos pueden beneficiarse del tratamiento farmacológico con carbidopa/levodopa y obtener una mejoría similar a la descrita en los pacientes con enfermedad de Parkinson. Sin embargo, se han descrito efectos adversos, como el empeoramiento del control motor, síntomas cognitivos y autonómicos, alucinaciones y letargo en individuos con FXTAS [24].

Las recomendaciones actuales también incluyen la prevención y tratamiento de los problemas médicos más comunes que contribuyen al deterioro y la progresión de la patología neurológica; en eso radica la importancia del diagnóstico de la premutación antes de la aparición de los signos patológicos del FXTAS. Los cambios en estilo de vida, como mayor actividad física y alimentación saludable, incluyen-

Tabla II. Prevalencia de problemas de salud comunes en portadores de la premutación [11-13,15,72,78-80].

| | | |
|--|------------------------------------|--------|
| Déficit de memoria de trabajo | | ND |
| Autismo | | 19% |
| Problemas de atención | Hombres | 45-90% |
| | Mujeres | 20% |
| Discapacidad del desarrollo | | 33% |
| Convulsiones | Hombres | 11% |
| | Mujeres sin FXTAS | 1% |
| | Mujeres con FXTAS | 22% |
| Trastornos de ansiedad | Fobia social | |
| | Trastorno de ansiedad generalizada | 70% |
| | Trastorno obsesivo-compulsivo | |
| Trastorno de depresión mayor | Sin FXTAS | 40% |
| | Con FXTAS | 65% |
| Neuropatía periférica | Hombres con FXTAS | 88% |
| | Mujeres con FXTAS | 53% |
| Problemas autoinmunes | Sin FXTAS | 45-50% |
| | Con FXTAS | 72% |
| Fibromialgia | Mujeres sin FXTAS | 8% |
| | Mujeres con FXTAS | 43% |
| Insuficiencia ovárica prematura asociada al X frágil (mujeres) | | 20% |
| Dolor crónico | Mujeres sin FXTAS | 25% |
| | Mujeres con FXTAS | 76% |
| Apnea del sueño | Sin FXTAS | 9% |
| | Con FXTAS | 31% |
| Cefalea migrañosa | Hombres | 27% |
| | Mujeres | 54% |
| Hipertensión | Sin FXTAS | 16-42% |
| | Con FXTAS | 65% |
| Déficit olfativo | | ND |

FXTAS: síndrome de temblor y ataxia asociado al X frágil; ND: no determinado.

do el consumo de antioxidantes (p. ej., té verde y ácidos grasos omega-3) y suplementos vitamínicos para evitar deficiencias se consideran beneficiosos para la neurogénesis y la reducción del estrés oxidativo [1,72]. La prevención del déficit cognitivo incluye el tratamiento óptimo de los trastornos asociados a la premutación, como hipertensión, migrañas, apnea del sueño y trastornos tiroideos (Tabla II). Por otra parte, debe evitarse la exposición a neurotóxicos, como el consumo crónico de alcohol y drogas recreativas, el contacto prolongado con pesticidas, el uso de anestésicos volátiles, como isoflurano y sevoflurano, y la administración de opioides para el tratamiento del dolor crónico [9,26-29], con el fin de evitar una aparición precoz de la patología y acelerar el desarrollo de la disfunción cognitiva, como se detalló anteriormente.

El tratamiento de la patología psiquiátrica asociada es de suma importancia, ya que su coexistencia también contribuye a la progresión acelerada de la sintomatología del FXTAS. El trastorno de depresión mayor o ansiedad se diagnostica aproximadamente en el 50% de los portadores antes de la aparición del síndrome [73,74]. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina han demostrado eficacia en el tratamiento de la depresión y la ansiedad en estos pacientes [72,74].

Se han descrito algunas técnicas de estimulación cerebral profunda, como la estimulación bilateral del tálamo ventral intermedio [75] y la radiocirugía *gamma knife* [76,77], que han demostrado eficacia parcial en la reducción del temblor sin mejoría en la ataxia. Sin embargo, son inevitables los riesgos asumidos con dichas intervenciones. La investigación continúa tanto en el campo clínico como en el quirúrgico, con el objetivo de mejorar la calidad de vida de los afectados y prolongar la supervivencia.

Conclusión

La naturaleza heterogénea del FXTAS convierte al síndrome en una patología de difícil diagnóstico y tratamiento. Es frecuente encontrar pacientes diagnosticados con otras patologías pero que presentan síntomas neurológicos comunes al FXTAS. Debe procurarse el cribado genético de los miembros de la familia inmediata al encontrar una historia familiar de mutación en *FMR1*; también debe tenerse en cuenta como diagnóstico diferencial en pacientes que presentan ataxia cerebelosa, temblor de intención, parkinsonismo o demencia de causa desconocida, o si hay hallazgos radiológicos compatibles con los criterios diagnósticos de FXTAS. La etiolo-

gía es la base del consejo genético y la valoración del riesgo de padecer FXTAS, FXPOI y FXAND en portadores de la premutación.

Bibliografía

- Hagerman RJ, Hagerman P. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome –features, mechanisms and management. *Nat Rev Neurol* 2016; 12: 403-12.
- 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: 100.
- 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.
- 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: 460-9.
- Rodríguez-Revenga L, Madrigal I, Pagonabarraga J, Xuncla M, Badenas C, Kulisevsky J, et al. Penetrance of FMR1 premutation associated pathologies in fragile X syndrome families. *Eur J Hum Genet* 2009; 17: 1359-62.
- Tassone F, Hagerman RJ, Taylor AK, Gane LW, Godfrey TE, Hagerman PJ. Elevated levels of FMR1 mRNA in carrier males: a new mechanism of involvement in the fragile-X syndrome. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 6-15.
- 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.
- 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.
- Martínez-Cerdeño V, Lechpammer M, Lott A, Schneider A, Hagerman R. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome in a man in his 30s. *JAMA Neurol* 2015; 72: 1070-3.
- Schneider A, Johnston C, Tassone F, Sansone S, Hagerman RJ, Ferrer E, et al. Broad autism spectrum and obsessive-compulsive symptoms in adults with the fragile X premutation. *Clin Neuropsychol* 2016; 30: 929-43.
- Farzin F, Perry H, Hessel D, Loesch D, Cohen J, Bacalman S, et al. Autism spectrum disorders and attention-deficit/hyperactivity disorder in boys with the fragile X premutation. *J Dev Behav Pediatr* 2006; 27 (Suppl 2): S137-44.
- Chonchaiya W, Au J, Schneider A, Hessel D, Harris SW, Laird M, et al. Increased prevalence of seizures in boys who were probands with the FMR1 premutation and co-morbid autism spectrum disorder. *Hum Genet* 2012; 131: 581-9.
- Bailey DB Jr, Raspa M, Olmsted M, Holiday DB. Co-occurring conditions associated with FMR1 gene variations: findings from a national parent survey. *Am J Med Genet A* 2008; 146A: 2060-9.
- Sherman SL. Premature ovarian failure in the fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 2000; 97: 189-94.
- Hagerman R, Protic D, Rajaratnam A, Salcedo-Arellano MJ, Aydin EY, Schneider A. Fragile X-associated neuropsychiatric disorders (FXAND). *Front Psychiatry* 2018; 9: 564.
- Grigsby J, Brega AG, Jacquemont S, Loesch DZ, Leehey MA, Goodrich GK, et al. Impairment in the cognitive functioning of men with fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS). *J Neurol Sci* 2006; 248: 227-33.
- Bourgeois JA, Coffey SM, Rivera SM, Hessel D, Gane LW, Tassone F, et al. A review of fragile X premutation disorders: expanding the psychiatric perspective. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 852-62.
- Roberts JE, Bailey DB Jr, Mankowski J, Ford A, Sideris J, Weisenfeld LA, et al. Mood and anxiety disorders in females

- with the FMR1 premutation. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2009; 150B: 130-9.
19. Seritan AL, Bourgeois JA, Schneider A, Mu Y, Hagerman RJ, Nguyen DV. Ages of onset of mood and anxiety disorders in fragile X premutation carriers. *Curr Psychiatry Rev* 2013; 9: 65-71.
 20. Seritan AL, Nguyen DV, Farias ST, Hinton L, Grigsby J, Bourgeois JA, et al. Dementia in fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS): comparison with Alzheimer's disease. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008; 147B: 1138-44.
 21. Seritan AL, Kim K, Benjamin I, Seritan I, Hagerman RJ. Risk factors for cognitive impairment in fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2016; 29: 328-37.
 22. Apartis E, Blancher A, Meissner WG, Guyant-Marechal L, Maltete D, De Broucker T, et al. FXTAS: new insights and the need for revised diagnostic criteria. *Neurology* 2012; 79: 1898-907.
 23. 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: 578-86.
 24. Tassone F, Hall D. FXTAS, FXPOL, and other premutation disorders. 2 ed. New York: Springer; 2016.
 25. Niu YQ, Yang JC, Hall DA, Leehey MA, Tassone F, Olichney JM, et al. Parkinsonism in fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS): revisited. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20: 456-9.
 26. Muzar Z, Adams PE, Schneider A, Hagerman RJ, Lozano R. Addictive substances may induce a rapid neurological deterioration in fragile X-associated tremor ataxia syndrome: a report of two cases. *Intractable Rare Dis Res* 2014; 3: 162-5.
 27. Muzar Z, Lozano R, Schneider A, Adams PE, Faradz SM, Tassone F, et al. Methadone use in a male with the FMR1 premutation and FXTAS. *Am J Med Genet A* 2015; 167: 1354-9.
 28. Saldarriaga W, Salcedo-Arellano MJ, Rodríguez-Guerrero T, Ríos M, Fandiño-Losada A, Ramirez-Cheyne J, et al. Increased severity of fragile X spectrum disorders in the agricultural community of Ricaurte, Colombia. *Int J Dev Neurosci* 2019; 72: 1-5.
 29. Ligsay A, El-Deeb M, Salcedo-Arellano MJ, Schloerkerkemper N, Grayson JS, Hagerman R. General anesthetic use in fragile X spectrum disorders. *J Neurosurg Anesthesiol* 2018; May 4. [Epub ahead of print].
 30. 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.
 31. Greco CM, Berman RE, Martin RM, Tassone F, Schwartz PH, Chang A, et al. Neuropathology of fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS). *Brain* 2006; 129: 243-55.
 32. Louis E, Moskowitz C, Friez M, Amaya M, Vonsattel JP. Parkinsonism, dysautonomia, and intranuclear inclusions in a fragile X carrier: a clinical-pathological study. *Mov Disord* 2006; 21: 420-5.
 33. Hall DA, Howard K, Hagerman R, Leehey MA. Parkinsonism in FMR1 premutation carriers may be indistinguishable from Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15: 156-9.
 34. 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, quiz 140.
 35. Cohen S, Masyn K, Adams J, Hessl D, Rivera S, Tassone F, et al. Molecular and imaging correlates of the fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *Neurology* 2006; 67: 1426-31.
 36. Tassone F, Adams J, Berry-Kravis EM, Cohen SS, Brusco A, Leehey MA, et al. CGG repeat length correlates with age of onset of motor signs of the fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS). *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007; 144B: 566-9.
 37. 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.
 38. Berry-Kravis E, Potanos K, Weinberg D, Zhou L, Goetz CG. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome in sisters related to X-inactivation. *Ann Neurol* 2005; 57: 144-7.
 39. Jacquemont S, Orrico A, Galli L, Sahota PK, Brunberg JA, Anichini C, et al. Spastic paraparesis, cerebellar ataxia, and intention tremor: a severe variant of FXTAS? *J Med Genet* 2005; 42: e14.
 40. Adams JS, Adams PE, Nguyen D, Brunberg JA, Tassone F, Zhang W, et al. Volumetric brain changes in females with fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS). *Neurology* 2007; 69: 851-9.
 41. Pretto D, Yrigollen CM, Tang HT, Williamson J, Espinal G, Iwahashi CK, et al. Clinical and molecular implications of mosaicism in FMR1 full mutations. *Front Genet* 2014; 5: 318.
 42. Pretto DI, Mendoza-Morales G, Lo J, Cao R, Hadd A, Latham GJ, et al. CGG allele size somatic mosaicism and methylation in FMR1 premutation alleles. *J Med Genet* 2014; 51: 309-18.
 43. Rajaratnam A, Shergill J, Salcedo-Arellano M, Saldarriaga W, Duan X, Hagerman R. Fragile X syndrome and fragile X-associated disorders. *F1000Res* 2017; 6: 2112.
 44. Hashimoto R, Javan AK, Tassone F, Hagerman RJ, Rivera SM. A voxel-based morphometry study of grey matter loss in fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *Brain* 2011; 134: 863-78.
 45. Hashimoto R, Srivastava S, Tassone F, Hagerman RJ, Rivera SM. Diffusion tensor imaging in male premutation carriers of the fragile X mental retardation gene. *Mov Disord* 2011; 26: 1329-36.
 46. Famula JL, McKenzie F, McLennan YA, Grigsby J, Tassone F, Hessl D, et al. Presence of middle cerebellar peduncle sign in FMR1 premutation carriers without tremor and ataxia. *Front Neurol* 2018; 9: 695.
 47. Shelton AL, Wang JY, Fourie E, Tassone F, Chen A, Frizzi L, et al. Middle cerebellar peduncle width – a novel MRI biomarker for FXTAS? *Front Neurosci* 2018; 12: 379.
 48. Ariza J, Rogers H, Monterrubio A, Reyes-Miranda A, Hagerman PJ, Martínez-Cerdeño V. A majority of FXTAS cases present with intranuclear inclusions within Purkinje cells. *Cerebellum* 2016; 15: 546-51.
 49. Hunsaker MR, Greco CM, Spat MA, Smits AP, Navarro CS, Tassone F, et al. Widespread non-central nervous system organ pathology in fragile X premutation carriers with fragile X-associated tremor/ataxia syndrome and CGG knock-in mice. *Acta Neuropathol* 2011; 122: 467-79.
 50. Martínez-Cerdeño V, Hong T, Amina S, Lechpammer M, Ariza J, Tassone F, et al. Microglial cell activation and senescence are characteristic of the pathology FXTAS. *Mov Disord* 2018; 33: 1887-94.
 51. Rogers H, Ariza J, Monterrubio A, Hagerman P, Martínez-Cerdeño V. Cerebellar mild iron accumulation in a subset of FMR1 premutation carriers with FXTAS. *Cerebellum* 2016; 15: 641-4.
 52. Ariza J, Steward C, Rueckert F, Widdison M, Coffman R, Afjei A, et al. Dysregulated iron metabolism in the choroid plexus in fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *Brain Res* 2015; 1598: 88-96.
 53. Dockendorff TC, Labrador M. The fragile X protein and genome function. *Mol Neurobiol* 2019; 56: 711-21.
 54. Sellier C, Freyermuth F, Tabet R, Tran T, He F, Ruffenach F, et al. Sequestration of DROSHA and DGCR8 by expanded CGG RNA repeats alters microRNA processing in fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *Cell Rep* 2013; 3: 869-80.
 55. Green KM, Linsalata AE, Todd PK. RAN translation – what makes it run? *Brain Res* 2016; 1647: 30-42.
 56. Hukema RK, Buijsen RA, Schonewille M, Raske C, Severijnen LA, Nieuwenhuizen-Bakker I, et al. Reversibility of neuropathology and motor deficits in an inducible mouse model for FXTAS. *Hum Mol Genet* 2015; 24: 4948-57.
 57. Todd PK, Oh SY, Krans A, He F, Sellier C, Frazer M, et al. CGG repeat-associated translation mediates neurodegeneration in fragile X tremor ataxia syndrome. *Neuron* 2013; 78: 440-55.
 58. Oh SY, He F, Krans A, Frazer M, Taylor JP, Paulson HL, et al. RAN translation at CGG repeats induces ubiquitin proteasome

- system impairment in models of fragile X-associated tremor ataxia syndrome. *Hum Mol Genet* 2015; 24: 4317-26.
59. Nolin SL, Brown WT, Glicksman A, Houck GE Jr, Gargano AD, Sullivan A, et al. Expansion of the fragile X CGG repeat in females with premutation or intermediate alleles. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 454-64.
 60. Loesch DZ, Tassone F, Lo J, Slater HR, Hills LV, Bui MQ, et al. New evidence for, and challenges in, linking small CGG repeat expansion FMR1 alleles with Parkinson's disease. *Clin Genet* 2013; 84: 382-5.
 61. Loesch DZ, Tassone F, Mellick GD, Horne M, Rubio JB, Bui MQ, et al. Evidence for the role of FMR1 gray zone alleles as a risk factor for parkinsonism in females. *Mov Disord* 2018; 33: 1178-81.
 62. Hall D, Tassone F, Klepitskaya O, Leehey M. Fragile X-associated tremor ataxia syndrome in FMR1 gray zone allele carriers. *Mov Disord* 2012; 27: 296-300.
 63. Seritan AL, Nguyen DV, Mu Y, Tassone F, Bourgeois JA, Schneider A, et al. Memantine for fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2014; 75: 264-71.
 64. Yang JC, Niu YQ, Simon C, Seritan AL, Chen L, Schneider A, et al. Memantine effects on verbal memory in fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS): a double-blind brain potential study. *Neuropsychopharmacology* 2014; 39: 2760-8.
 65. Yang JC, Rodriguez A, Royston A, Niu YQ, Avar M, Brill R, et al. Memantine improves attentional processes in fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: electrophysiological evidence from a randomized controlled trial. *Sci Rep* 2016; 6: 21719.
 66. Wang JY, Trivedi AM, Carrillo NR, Yang J, Schneider A, Giulivi C, et al. Open-label allopregnanolone treatment of men with fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *Neurotherapeutics* 2017; 14: 1073-83.
 67. 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.
 68. Saponara R, Greco S, Proto G, Trubia T, Domina E. Levetiracetam improves intention tremor in fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *Clin Neuropharmacol* 2009; 32: 53-4.
 69. Connor GS. A double-blind placebo-controlled trial of topiramate treatment for essential tremor. *Neurology* 2002; 59: 132-4.
 70. Ondo W, Hunter C, Vuong KD, Schwartz K, Jankovic J. Gabapentin for essential tremor: a multiple-dose, double-blind, placebo-controlled trial. *Mov Disord* 2000; 15: 678-82.
 71. Zesiewicz TA, Elble RJ, Louis ED, Gronseth GS, Ondo WG, Dewey RB Jr, et al. Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor: report of the Quality Standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2011; 77: 1752-5.
 72. Polussa J, Schneider A, Hagerman R. Molecular advances leading to treatment implications for fragile X premutation carriers. *Brain Disord Ther* 2014; 3. pii: 1000119.
 73. Bourgeois JA, Seritan AL, Casillas EM, Hessel D, Schneider A, Yang Y, et al. Lifetime prevalence of mood and anxiety disorders in fragile X premutation carriers. *J Clin Psychiatry* 2011; 72: 175-82.
 74. Besterman AD, Wilke SA, Mulligan TE, Allison SC, Hagerman R, Seritan AL, et al. Towards an understanding of neuropsychiatric manifestations in fragile X premutation carriers. *Future Neurol* 2014; 9: 227-39.
 75. Weiss D, Mielke C, Wachter T, Bender B, Liscic RM, Scholten M, et al. Long-term outcome of deep brain stimulation in fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *Parkinsonism Relat Disord* 2015; 21: 310-3.
 76. Higuchi Y, Matsuda S, Serizawa T. Gamma knife radiosurgery in movement disorders: indications and limitations. *Mov Disord* 2017; 32: 28-35.
 77. Alster P, Kozirowski DM, Za Bek M, Dzierzecki S, Ma Dry J, Duszynska-Wa SK, et al. Making a difference-positive effect of unilateral VIM Gamma Knife thalamotomy in the therapy of tremor in fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS). *Front Neurol* 2018; 9: 512.
 78. Coffey SM, Cook K, Tartaglia N, Tassone F, Nguyen DV, Pan R, et al. Expanded clinical phenotype of women with the FMR1 premutation. *Am J Med Genet A* 2008; 146A: 1009-16.
 79. Hamlin A, Liu Y, Nguyen DV, Tassone F, Zhang L, Hagerman RJ. Sleep apnea in fragile X premutation carriers with and without FXTAS. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2011; 156B: 923-8.
 80. Jalnapurkar I, Rafika N, Tassone F, Hagerman R. Immune mediated disorders in women with a fragile X expansion and FXTAS. *Am J Med Genet A* 2015; 167A: 190-7.

Fragile X associated tremor/ataxia syndrome: its clinical presentation, pathology, and treatment

Summary. The fragile X associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS) is a neurodegenerative disease associated with the repetition of CGG triplets (55-200 CGG repetitions) in the *FMR1* gene. The premutation of the *FMR1* gene, contrasting with the full mutation (more than 200 CGG repetitions), presents an increased production of messenger and a similar or slightly decreased production of FMRP protein. FXTAS affects 40% of men and 16% of women carriers of the premutation. It presents with a wide constellation of neurological signs such as intention tremor, cerebellar ataxia, parkinsonism, executive function deficits, peripheral neuropathy and cognitive decline leading to dementia among others. In this review, we present what is currently known about the molecular mechanism, the radiological findings and the pathology, as well as the complexity of the diagnosis and management of FXTAS.

Key words. Degeneration. *FMR1*. FMRP. Fragile X. Inclusion. Motor alteration.