

EXTAS

FRAGILE X-ASSOCIATED
TREMOR/ATAXIA SYNDROME



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD
Y POLÍTICA SOCIAL

REAL PATRONATO
SOBRE DISCAPACIDAD



FXTAS, FRAGILE X-ASSOCIATED TREMOR/ATAXIA SYNDROME

LAIA RODRÍGUEZ-REVENGA

CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), Barcelona & Servicio de Bioquímica y Genética Molecular del Hospital Clínic de Barcelona, España.

JAVIER PAGONABARRAGA

Servicio de Neurología. Hospital Sant Pau de Barcelona & CIBER de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Barcelona, España.

BEATRIZ GÓMEZ-ANSON

Servicio de Neuroradiología. Hospital Sant Pau de Barcelona & CIBER de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Barcelona, España.

OLGA LÓPEZ-MOURELO

Fundació de Recerca Hospital Sant Pau, Barcelona & PIC, IFAE, Universitat Autònoma Barcelona, España.

MONTSERRAT MILÀ

Servicio de Bioquímica y Genética Molecular del Hospital Clínic de Barcelona & CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), Barcelona, España.



Edita: Real Patronato sobre Discapacidad
Cuidado de la edición y distribución:
Centro Español de Documentación sobre Discapacidad
Serrano, 140. 28006 Madrid. Tel.: 917 452 449 - 46. Fax: 914 115 502
cedd@cedd.net - www.cedd.net

Producción: Editorial POLIBEA, S.L.
Imprime: ICONO

NIPO: 842-10-020-4
Depósito Legal: M-39998-2010

Prólogo

HACE UNA DÉCADA que los Drs. Randi y Paul Hagerman hablaban por primera vez de FXTAS como una nueva forma de ataxia cerebelosa que afectaba a los portadores de la premutación del gen *FMRI*, responsable del síndrome X frágil. Desde entonces pocos grupos, comparados con los que realizan su investigación en X frágil, han dedicado sus esfuerzos al estudio de FXTAS, siendo el nuestro uno de ellos.

Desde el año 2004 hemos dispuesto de tres proyectos (I+D y FIS del Ministerio de Ciencia y Tecnología y del Fondo de Salud para la Investigación Sanitaria) para profundizar en el conocimiento de esta patología que calculamos puede afectar a uno de cada 3.000 varones de más de 50 años. Gracias a ellos, hemos realizado una labor de revisión de todas las familias X frágil, que nos ha llevado a la identificación y caracterización clínica y molecular de 16 pacientes FXTAS. De esta manera, hemos podido caracterizar las manifestaciones clínicas (neurológicas, psicológicas y neuroradiológicas) y las alteraciones moleculares que se le asocian. Por otro lado, la revisión de grupos de pacientes con trastornos de movimiento como corea de Huntington y otras ataxias cerebelosas, nos ha llevado al conocimiento de la incidencia de la enfermedad dentro de estos trastornos de movimiento (1 y 2% respectivamente). Paralelamente hemos ido dando difusión mediante publicaciones científicas, conferencias, presentaciones en congresos y reuniones.

Ahora, después de 10 años, creemos que conocemos un poco más esta afectación y que es momento de dar difusión a los profesionales y los familiares.

Los profesionales que hemos realizado este escrito formamos un equipo que durante estos años ha trabajado conjuntamente y ha abordado el tema bajo un enfoque pluridisciplinar, lo que nos permite

dar una visión global de FXTAS. El equipo está formado por la Dra. Rodríguez-Revenga, doctora en Biología, investigadora Postdoctoral del CIBERER (CIBER de Enfermedades Raras) del Hospital Clínic de Barcelona, responsable de la parte molecular del proyecto, el Dr. Javier Pagonabarraga, neurólogo del Hospital Sant Pau de Barcelona, que realiza la exploración neurológica, la Dra. Beatriz Gómez-Anson, neuroradióloga del Hospital Sant Pau de Barcelona, responsable de los estudios neuroradiológicos, la Sra. Olga López-Moruelo para los estudios psicológicos, y yo misma (Dra. Montserrat Milà del Hospital Clínic de Barcelona) como coordinadora del estudio, del consejo genético y contacto con las familias y la Asociación Catalana de X frágil y la Federación Española.

Me es grato poder presentar esta edición que consta de un resumen de nuestros conocimientos de FXTAS.

DRA. MONTSERRAT MILÀ

Servicio Bioquímica y Genética Molecular

Hospital Clínic

Villarroel 170

08036, Barcelona

Telf: 93-227-54-00 ext. 2784

Fax: 93-227-56-97

mmila@clinic.ub.es

1. Introducción

1. EL SÍNDROME X FRÁGIL

EL SÍNDROME X FRÁGIL (SXF) es la causa más común de retraso mental (RM) familiar. Según un estudio realizado en nuestra población, el SXF afecta a uno de cada 2.500 varones y a una de cada 8.000 mujeres de la población española (Rifé et al., 2003). El SXF se hereda como un trastorno mendeliano de tipo dominante ligado al cromosoma X con una penetrancia incompleta (80% para varones y 30% para mujeres) y expresividad clínica muy variable. Es de destacar que, a pesar del tipo de herencia, existen varones y mujeres portadores del síndrome y que su incidencia en la población general es muy elevada. Estudios realizados en población española apuntan que 1 de cada 1.233 varones y una de cada 411 mujeres son portadores de la permutación (Rifé et al., 2003). En general, la presentación clínica del SXF incluye RM medio a grave (IQ entre 20 y 60), rasgos faciales dismórficos tales como mandíbula prominente y orejas grandes y macroorquidismo en varones púberes. Un número importante de pacientes también presentan anomalías sutiles del tejido conectivo, hiperactividad y déficit de atención y un comportamiento autista (Warren & Nelson, 1994).

En 1991 se describió el defecto molecular del SXF en el gen *FMRI* (**F**ragile **M**ental **R**etardation type **1**) (Oberlé et al., 1991; Verkerk et al., 1991; Yu et al., 1991). Dicho gen se localiza en el brazo largo del cromosoma X, en la región Xq27.3, y codifica para una proteína conocida como FMRP. La ausencia de esta proteína es responsable del SXF.

En la mayoría de casos SXF, la alteración molecular consiste en un incremento variable de una zona repetitiva (CGG)_n situada en el primer exón del gen *FMRI* (zona no traducida), acompañado de una hipermetilación de la isla CpG adyacente y de la inactivación del mismo (Oberlé et al., 1991; Verkerk et al., 1991; Yu et al.,

1991). En los individuos de la población general, el número de repeticiones CGG es polimórfico y se sitúa entre 6 y 50. Ante esta situación, la isla CpG no está metilada, el gen *FMRI* se encuentra activo y hay síntesis de FMRP. Las repeticiones en este rango son estables cuando se transmiten de generación a generación. En cambio, cuando el número de CGGs supera las 200 (mutación completa), la isla CpG se hipermetila, el gen *FMRI* se silencia dando lugar a la ausencia de FMRP y a las manifestaciones clínicas del SXF: RM y rasgos característicos. Finalmente, los individuos con alelos de entre 55 y 200 repeticiones CGG son los denominados **portadores de la premutación**. En esta situación, la isla CpG no está metilada, el gen se transcribe, hay síntesis de FMRP y por tanto, los individuos permutados son asintomáticos para SXF. A pesar de ello, presentan un riesgo incrementado a tener descendencia afectada ya que el número de repeticiones es inestable y tiende a incrementar en cada división celular.

2. PATOLOGÍAS ASOCIADAS A LA PREMUTACIÓN EN *FMRI*

Históricamente, los individuos portadores de la premutación en *FMRI* se les consideraba clínicamente asintomáticos puesto que no manifiestan RM. Sin embargo, en las últimas décadas, se han descrito dos condiciones clínicas que les afecta y que nada tienen que ver con el espectro clínico del SXF. Estas dos alteraciones son: la insuficiencia ovárica primaria asociada al síndrome X frágil (FXPOI), que causa una menopausia antes de los 40 años, y un síndrome de ataxia y temblor conocido como FXTAS (**fragile X-associated tremor/ataxia syndrome**). Ambas patologías tienen en común que fenotípicamente no comparten nada del espectro clínico del SXF y que, por tanto, son independientes al mismo, por lo que ningún individuo con SXF (con un alelo con mutación completa) desarrollará un FXPOI o un FXTAS.

El síndrome FXTAS fue descrito por primera vez en el año 2001 por Hagerman y colaboradores. En un principio fue únicamente

identificado entre varones adultos portadores de la premutación como un temblor de intención progresivo y de ataxia que iba asociado a ciertos signos radiológicos (Hagerman & Hagerman, 2004). Sin embargo, actualmente FXTAS también se ha descrito entre mujeres portadoras de la premutación en *FMRI* aunque con una menor frecuencia, con una afectación más suave y a edades superiores (Hagerman & Hagerman, 2004). Una posible explicación a este hecho es la presencia de un segundo alelo normal y la inactivación al azar del cromosoma X.

En general, se estima que al menos un tercio de todos los varones portadores de la premutación de más de 50 años desarrollarán el síndrome FXTAS, a pesar de que exista una gran variabilidad en la progresión de la disfunción neurológica (Jacquemont et al., 2004). La penetrancia de FXTAS, por tanto, no es completa por lo que no todos los portadores de la premutación acaban desarrollando la enfermedad. Esto lleva a pensar que aparte de la premutación en el gen *FMRI*, deben existir otros factores genéticos y/o ambientales que estén implicados en el desarrollo de FXTAS. La investigación científica que actualmente se está llevando a cabo va dirigida a la identificación y caracterización de estos posibles “biomarcadores”. Su descripción resultaría de gran importancia puesto que permitiría un diagnóstico presintomático en estos individuos y un preciso consejo genético.

Debido a la elevada prevalencia de portadores de la premutación en *FMRI* entre la población general, la descripción y caracterización del síndrome FXTAS es de gran interés. Es muy probable que existan pacientes portadores de la premutación con FXTAS sin ser diagnosticados. Con el objetivo de determinar la implicación real que el síndrome tiene entre los pacientes adultos con trastornos del movimiento sin diagnosticar se han llevado a cabo varios estudios cuyos resultados han puesto de manifiesto que hasta un 4% de los individuos con trastornos del movimiento con etiología desconocida padecen FXTAS (ej: Macpherson et al., 2003; Rodríguez-Revenga et al., 2007; Rodríguez-Revenga et al., 2008). Estos resultados demuestran que muchos pacientes con FXTAS están

diagnosticados de otras enfermedades neuropsiquiátricas o del movimiento como enfermedad de Parkinson, ataxia o corea de Huntington. El diagnóstico temprano de estos pacientes tiene un doble interés ya que no sólo les beneficia a ellos mismos sino que también repercute al resto de la familia, la cual debe recibir asesoramiento genético sobre el SXF.

2. Descripción FXTAS

EL SÍNDROME FXTAS es una patología neurodegenerativa de aparición tardía que afecta a gran número de individuos adultos portadores de la permutación (55-200 CGGs) en el gen *FMRI* (revisado en Hagerman & Hagerman, 2004). El síndrome FXTAS es una de las patologías neurodegenerativas de aparición tardía causada por un único gen más comunes ya que, dentro de la población general, se estima que aproximadamente uno de cada 3.000 hombres desarrollará un FXTAS a lo largo de su vida (Hagerman & Hagerman, 2004). La figura 1 resume los rasgos característicos del síndrome FXTAS.

Síndrome de Temblor/Ataxia asociado al X Frágil (FXTAS)
Información Básica
Enfermedad neurológica progresiva de inicio tardío Aparece en portadores de la premutación en el gen <i>FMRI</i> (55-200 CGGs) Afecta a 1/3.000 varones adultos de más de 50 años de edad (menor frecuencia en mujeres)
Signos Clínicos
Ataxia de la marcha y/o temblor de acción, frecuentemente asociado a: - Pérdida de memoria - Demencia - Disautonomía - Desinhibición - Irritabilidad - Atrofia cerebral generalizada - Neuropatía
Signos Radiológicos
Señal T2 aumentada en los pedúnculos medios cerebelosos

Figura 1. Rasgos característicos del síndrome FXTAS.

1. DESCRIPCIÓN MOLECULAR

El síndrome FXTAS es una alteración alélica al SXF por lo que debe ser considerado como una patología distinta. De hecho, el mecanismo molecular responsable del FXTAS es distinto al silenciamiento del gen *FMRI* y/o al déficit de proteína FMRP que operan en el SXF. Entre los individuos portadores de la premutación, el gen *FMRI* raramente se encuentra silenciado y los niveles de proteína FMRP que se detectan son normales o ligeramente reducidos. La única diferencia a nivel molecular que se ha descrito entre los individuos portadores de la premutación es la presencia de niveles de ARNm de *FMRI* elevados (~ 2-8 veces) (ej. Tassone et al., 2000). Esta actividad transcripcional aumentada del gen *FMRI* parece que se correlaciona positivamente con el número de repeticiones CGGs, de tal manera que individuos con un número de repeticiones dentro del rango superior de la premutación (100-200 CGGs) presentan incrementos de hasta 5-8 veces más de ARNm de *FMRI* que los que presentan una expansión dentro del rango inferior de la premutación (55-100 CGGs) (ej. Tassone et al., 2000). De forma conjunta, el hecho de que FXTAS únicamente afecte a individuos portadores de la premutación junto con la presencia de estos niveles incrementados de ARNm anómalos ha llevado a proponer un modelo de ARN tóxico con ganancia de función para FXTAS, en el cual el ARNm de *FMRI* por sí mismo sería el responsable de la patología neurológica (revisado en García-Arocena & Hagerman, 2010). Este modelo fue inicialmente propuesto como mecanismo molecular para la distrofia miotónica (DM1 y DM2). En este caso, tanto el tracto expandido de repeticiones CUGs en DM1 como el de CCUG en DM2 son responsables del secuestro de proteínas de unión a C(C)UG, las cuales regulan el correcto procesamiento de los ARNm de otros genes (Mankodi & Thornton, 2002). Aparte de este hallazgo, el síndrome FXTAS y la distrofia miotónica comparten otra similitud importante que apoya el modelo del ARN tóxico con ganancia de función y es que, en ambas patologías, se han encontrado inclusiones nucleares, producidas por el secuestro de los respectivos ARNm anómalos, con un efecto citotóxico y que conllevan a la muerte

celular. En un estudio llevado a cargo por Greco y colaboradores (Greco et al., 2002) se describieron por primera vez inclusiones intranucleares en neuronas y astrocitos de la mayoría de regiones del cerebro en muestras post-mortem de pacientes FXTAS. Además, en un estudio posterior se describió una asociación altamente significativa entre la longitud del tracto de repeticiones CGGs y el número de inclusiones, así como con la edad de fallecimiento de los pacientes FXTAS, lo cual correlaciona con el carácter progresivo de la enfermedad (Greco et al., 2006). El estudio de la composición de estas inclusiones ha permitido identificar más de dos docenas de proteínas distintas y el mismo ARNm de *FMRI*. Inclusiones con una estructura parecida aunque con una composición distinta, han sido también halladas en otras patologías neurodegenerativas, en particular aquellas debidas a poliglutaminas (ej. ataxias espinocerebelosas). Por último, y con el fin de comprobar la hipótesis del ARN tóxico con ganancia de función, se ha generado un modelo de ratón al que se le han sustituido las repeticiones CGGs endógenas por un tracto de 98 repeticiones procedentes de humano (Bontekoe et al., 2001). Estudios con muestras de cerebro de este ratón evidencian elevados niveles de ARNm de *FMRI* e inclusiones intranucleares con una distribución similar a la descrita en humanos. Asimismo, también se ha podido comprobar que el número y el tamaño de estas inclusiones incrementan con la edad (Bontekoe et al., 2001; Oostra & Willemsen, 2003).

Aunque, hoy en día, sigue siendo una incógnita la manera precisa de cómo el ARNm de *FMRI* con un tracto anómalo de CGGs causa la patología del FXTAS, el gran número de evidencias existentes, tanto clínicas como moleculares, argumenta a favor de un mecanismo basado en la toxicidad del mismo ARN.

Actualmente FXTAS está considerado como una enfermedad neurodegenerativa de aparición tardía, aunque los procesos patogénicos que lo desencadenan pueden tener un inicio en el momento, o incluso antes, del nacimiento. La observación de una formación dendrítica anómala en células neuronales de ratones portadores de la premutación con un día de vida (Chen et al., 2010), así como la

detección de niveles elevados de ARNm de *FMR1* en paciente jóvenes portadores de la premutación, está transformando la manera de entender del síndrome FXTAS. De tal manera que FXTAS se empieza a describir como la manifestación clínica en un estadio tardío de un proceso que se inicia tempranamente en la vida del individuo, y que no sólo dicta la degeneración de células neuronales sino también su formación, desarrollo y funcionamiento.

2. DESCRIPCIÓN CLÍNICA NEUROLÓGICA

En diferentes centros especializados en el diagnóstico genético y seguimiento clínico de niños con SXF observaron que los abuelos o tíos mayores de 50 años desarrollaban una clínica más o menos estereotipada consistente en desequilibrio al caminar y temblor de acción en ambas manos (Hagerman et al., 2001). La exploración neurológica de estos pacientes demostró la presencia de temblor bilateral de predominio intencional y ataxia cerebelosa de predominio vermiano. Estos dos síntomas se vio que seguían un curso progresivo, que en ocasiones llegaba a ser discapacitante, y que se acompañaba de deterioro cognitivo y alteraciones neuropsiquiátricas también progresivas (Jacquemont et al., 2003).

Los estudios clínicos publicados en los últimos años han demostrado que los portadores de la premutación, especialmente a partir de los 50 años, tienen una alta tendencia a desarrollar un cuadro de disfunción cerebelosa que cursa de manera predominante en forma de ataxia vermiana, con aumento de la base de sustentación, temblor intencional bilateral, leve dismetría asociada, caídas de repetición, inestabilidad en los giros, y disartria escandida. En el único estudio sobre el curso natural de la enfermedad publicado hasta la actualidad, el síndrome de FXTAS se muestra como una entidad altamente discapacitante, con limitaciones importantes para la mayoría de las actividades de la vida diaria tras 15 años de evolución (Leehey et al., 2007). La edad media de inicio del FXTAS es a los 60 años. Los pacientes suelen iniciar la clínica motora con temblor intencional

leve, bilateral y de pequeña amplitud. Dentro de los primeros 5 años de evolución el temblor se hace más aparente y se añaden alteraciones del equilibrio y del habla, pero sin que aparezcan caídas de repetición, presentándose con un bajo impacto sobre la calidad de vida. Entre los 5 y 15 años de evolución las alteraciones del equilibrio se agravan y el paciente ya tiene problemas para mantener el equilibrio, por lo que necesita ayuda para muchas de las actividades diarias. Asimismo, entre los 5-15 años de evolución aparecen los trastornos cognitivos y conductuales característicos de la enfermedad. Más allá de los 15 años de evolución, la marcha autónoma se vuelve muy dificultosa, y pueden aparecer trastornos deglutorios (Leehey et al., 2007).

La penetrancia de la enfermedad no está bien establecida. Aumenta con la edad, desde el 15% a los 50 años de edad, hasta el 75% a los 80 años (Jacquemont et al., 2004).

Al ser una enfermedad descrita hace pocos años, el espectro clínico del FXTAS ha ido aumentando de manera importante. Si bien inicialmente se definió como una enfermedad motora, actualmente se conoce que una mayoría de pacientes presenta trastornos cognitivos y conductuales clínicamente relevantes. Además, si bien se definió en hombres, cada vez es mayor el número de mujeres portadoras de la premutación que desarrollan el síndrome de FXTAS, presentando las mismas características motoras y cognitivas y conductuales que los varones (Coffey et al., 2008, Rodríguez-Revenge et al., 2010).

Los pacientes con FXTAS, tal y como concretaremos más adelante, suelen desarrollar trastornos de memoria reciente, dificultades para mantener la concentración y alteraciones en tareas de inhibición de respuesta, que siguen un curso progresivo lo suficientemente grave como para que los pacientes cumplan criterios clínicos de demencia, de tal manera que más allá de las deficiencias en el movimiento, estos pacientes ven comprometida su autonomía como consecuencia de las alteraciones disejecutivas y mnésicas provocadas por la diseminación de la enfermedad a las

estructurales neocorticales (Seritan et al., 2008). Aunque aún se han de definir en detalle las bases neurales de los trastornos motores y no motores del FXTAS, cada vez hay más evidencias que si bien las alteraciones del equilibrio y el temblor son la consecuencia de una degeneración progresiva del cerebelo y sus eferencias, el deterioro cognitivo y las alteraciones psiquiátricas son el resultado de la atrofia cortical generalizada y las alteraciones de la sustancia blanca periventricular que se provocan como consecuencia del depósito progresivo de inclusiones eosinofílicas neuronales y astrocitarias en esas mismas áreas. A nivel neuropsiquiátrico, los pacientes con FXTAS se caracterizan por una clínica progresiva de irritabilidad, agresividad, tendencia al egocentrismo, apatía y conductas de desinhibición personal y social. Desde esta perspectiva, la fenomenología conductual de estos pacientes es muy similar a la que desarrollan los pacientes con demencia frontotemporal, lo que correlaciona con la presencia precoz y predominante del córtex prefrontal medial que presentan estos pacientes desde fases iniciales de la enfermedad (Bacalman et al., 2006).

Otras alteraciones neurológicas que se han descrito en estos pacientes son el desarrollo de un parkinsonismo bilateral, de predominio axial y rígido-acinético (35%), temblor de reposo unilateral (10-15%), neuropatía periférica (30%), disautonomía (40-50%), urgencia miccional, disfunción eréctil, hipotensión ortostática, nistagmus (10%), e hiporreflexia (10%) (Jacquemont et al., 2007, Hagerman et al., 2001).

En ocasiones, la clínica de temblor postural e intencional se presenta de manera aislada, e incluso se asocia con temblor céfalico, motivo por el que en fases iniciales estos pacientes pueden confundirse con pacientes con temblor esencial. En otros casos, la clínica puede iniciarse en forma de ataxia vermiana aislada lentamente progresiva, situación en la que estos pacientes suelen seguir estudios de despistaje de otras entidades que pueden debutar con los mismos síntomas, como es el caso de las ataxias espinocerebelosas o la atrofia multisistémica

(Kamm et al., 2005). Actualmente, al observarse que hasta el 4% de pacientes años con un diagnóstico de atrofia multisistémica tipo cerebelosa tienen en realidad un síndrome de FXTAS, y dadas las consecuencias en cuanto al consejo genético que comporta la enfermedad, se considera que el diagnóstico de FXTAS debe descartarse en cualquier paciente >50 años con ataxia aislada progresiva de causa no definida, independiente de los hallazgos radiológicos del paciente (Kamm et al., 2005).

3. DESCRIPCIÓN COGNITIVA Y NEUROPSICOLÓGICA

Las alteraciones cognitivas y neuropsicológicas del síndrome de FXTAS se han descrito como múltiples y frecuentes. Son necesarios más estudios que profundicen en las alteraciones neuropsicológicas más características de la enfermedad, si su desarrollo es homogéneo o heterogéneo entre pacientes, cuáles son las más precoces, y cuáles condicionan un mayor riesgo para el desarrollo de demencia.

De entre las alteraciones neuropsicológicas más descritas se encuentra el desarrollo de múltiples alteraciones ejecutivas y deterioro de la memoria desde las fases iniciales (Grigsby et al., 2007). Las alteraciones disejecutivas que muestran estos pacientes afectan tanto a dominios cognitivos más dependientes del córtex prefrontal dorsolateral, como son la memoria de trabajo, la atención mantenida o las tareas cognitivas que requieren de un cambio de set, como a dominios cognitivos dependientes del córtex prefrontal medial (Moore et al., 2004). De entre estas funciones, las tareas de inhibición de respuesta (tareas go-no go), las series promotoras de Luria, o tareas que miden la dependencia del medio externo, se han mostrado especialmente alteradas, lo que es congruente con el desarrollo de trastornos conductuales de desinhibición que muestran estos pacientes, y que también dependen de una mayor disfunción del córtex prefrontal medial (Moore et al., 2004, Grigsby et al., 2008).

Los trastornos de memoria se presentan desde fases relativamente iniciales de la enfermedad, y siguen un curso progresivo. Los estudios patológicos de pacientes con FXTAS han mostrado una alta densidad de inclusiones eosinofílicas intraneuronales, de manera bilateral, en ambos hipocampos y a nivel del córtex entorrinal, lo que muestra la importancia de la degeneración neocortical en la progresión de los déficits cognitivos hacia la demencia en esta población de pacientes (Grigsby et al., 2008).

Respecto a la enfermedad de Alzheimer, estos pacientes presentan un mayor grado de disfunción ejecutiva y una menor afectación mnésica, y en comparación con la enfermedad de Parkinson, las funciones visuoespaciales parecen estar más conservadas. Respecto a la enfermedad de Parkinson y la demencia con cuerpos de Lewy, además, los pacientes con FXTAS muestran una frecuencia claramente menor de alucinaciones y psicosis.

En resumen, se aprecia en los pacientes con FXTAS una afectación cognitiva de predominio frontotemporal, presente desde las fases iniciales, y que progresa hacia la demencia. Quedan por definir aquellas poblaciones más vulnerables a esta evolución, así como diferentes patrones de afectación cognitiva en función de la edad u otras variables clínico-demográficas.

4. DESCRIPCIÓN NEURORADIOLÓGICA

La resonancia magnética (RMI) en pacientes con FXTAS muestra una atrofia cerebral media-moderada que incluye ventrículos dilatados, ligera atrofia cortical y atrofia cerebelosa severa (Tabla 1). Además y de forma característica los pacientes FXTAS muestran una alteración de la señal de los pedúnculos cerebelosos medios y de la sustancia blanca cerebral en las secuencias T2, así como un aumento del tamaño de los ventrículos cerebrales (Figura 2). Mediante estudios volumétricos de RMI se ha puesto de manifiesto que, en los varones portadores de la premutación, el cerebelo, el complejo amígdala-hipocampo, el caudado, la ínsula, el tálamo izquierdo y el giro pre y post central derecho están aumentados de tamaño y que los cambios en el caudado y la ínsula están relacionados con el nivel de ARNm de *FMRI*.

Tabla 1. Hallazgos neuroradiológicos descritos en pacientes con FXTAS.

Atrofia cerebelosa

Atrofia del tronco del encéfalo

Atrofia cerebral

Hiperintensidades en pedúnculos cerebelosos medios

Focos de hiperintensidad de señal en el tronco del encéfalo

Hiperintensidades en la sustancia blanca cerebral

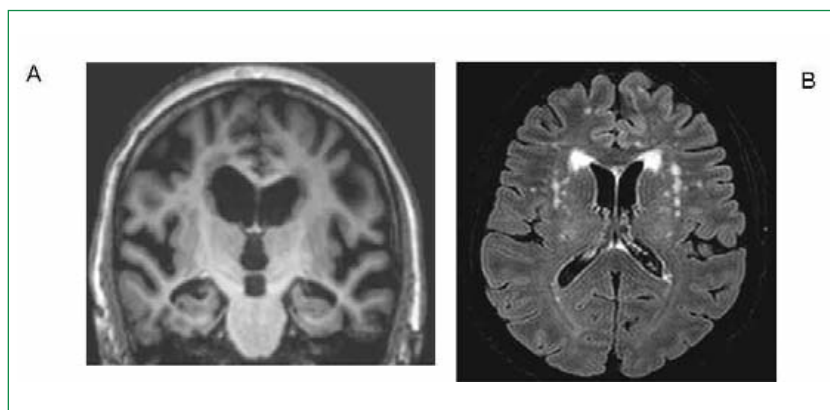


Figura 2. Imágenes de resonancia magnética en dos paciente FXTAS: A) Atrofia cerebral (asimétrica frontal y bilateral y atrofia simétrica temporal) en imagen coronal potenciada en T1, 3D MPRAGE, B) Hiperintensidades en la sustancia blanca cerebral en una imagen axial 3D FLAIR.

3. Diagnóstico FXTAS

EL DIAGNÓSTICO DE FXTAS se compone de tres partes: molecular, clínica y neuroradiológica (Tabla 2). Para un diagnóstico positivo de FXTAS el paciente debe ser, en primer lugar, portador de la premutación en *FMRI* y, en segundo lugar, manifestar alguno de los rasgos clínicos y neuroradiológicos establecidos como característicos del síndrome. De esta manera, y en función de la combinación de síntomas, se diferencia tres categorías diagnósticas de FXTAS: definitiva, probable o posible (Tabla 2).

¿A QUIÉN SE DEBE REALIZAR EL DIAGNÓSTICO MOLECULAR DEL FXTAS?

A individuos de más de 50 años de edad con alguno de los signos siguientes sin causa conocida:

- Ataxia de la marcha.
- Demencia y temblor de intención.
- Temblor de intención, demencia, o parkinsonismo en individuos con signos radiológicos característicos de FXTAS (señal T2 aumentada en los pedúnculos medios cerebelosos) con historia familiar de retraso mental y/o menopausia precoz.

Tabla 2. Criterios diagnósticos para FXTAS		
MOLECULAR	Repeticiones CGGs 55-200	
CLÍNICO		
Criterios mayores	Temblor intención Ataxia en la marcha	
Criterios menores	Rasgos Parkinsonianos Déficit de memoria a corto plazo (moderado-severo) Déficit funciones ejecutivas	
RADIOLÓGICO		
Criterios mayores	Lesiones hiperefringentes en los pedúnculos cerebelosos medios	
Criterios menores	Lesiones en la sustancia cerebral blanca Atrofia cerebral generalizada (moderada-severa)	
Categorías Diagnósticas		
DEFINITIVO Un criterio clínico mayor y Un criterio radiológico mayor (o presencia de inclusiones)	PROBABLE Dos criterios clínicos mayores o Un criterio clínico menor + un criterio radiológico mayor	POSIBLE Un criterio clínico mayor y Un criterio radiológico menor

Nota: Tabla modificada de Bourgeois *et al.*, 2009.

4. Consejo genético

SI UN PACIENTE tiene un diagnóstico positivo para la premutación en *FMRI*, éste debe recibir información sobre el síndrome FXTAS y, junto con su familia, debe ser visitado por un asesor genético.

1. HOMBRES PORTADORES DE LA PREMUTACIÓN EN EL GEN *FMRI*

Los varones portadores de la premutación únicamente transmiten el estado de premutación y nunca la mutación completa, por lo que no tienen riesgo de descendencia afectada de SXF. Sin embargo, sí tienen un riesgo de tener nietos/as afectados a través de sus hijas, las cuales serán todas portadoras de la premutación.

Respecto al síndrome FXTAS, los hombres portadores de la premutación en *FMRI* tienen un riesgo de entre un 30-50% de desarrollar la patología. El cálculo de este riesgo es difícil de determinar puesto que, entre otros factores actualmente desconocidos, parece depender del número de repeticiones y de la edad del individuo. Aunque no se ha podido establecer una correlación clara, los resultados publicados hasta el momento parecen indicar que FXTAS tiene una incidencia mayor entre los hombre portadores de la premutación en el rango superior de repeticiones. Además, las mismas evidencias ponen de manifiesto que el riesgo a desarrollar FXTAS incrementa con la edad del individuo portador, llegando a ser del 50% entre los portadores de 70-79 años.

2. MUJERES PORTADORAS DE LA PREMUTACIÓN EN EL GEN *FMRI*

Las mujeres portadoras de la premutación tienen un riesgo del 50% de pasar el cromosoma mutado a su descendencia, aunque dependiendo del número de repeticiones CGGs el riesgo de expansión a mutación completa es variable (Rifé et al., 2004). De esta manera, toda mujer portadora de una premutación de ≥ 100 CGGs que transmita el alelo mutado lo hará con una expansión a mutación completa. Por el contrario, aquellas que porten un alelo de < 100 CGGs tienen posibilidades de mantener el estado de premutación en sus descendientes.

Aparte del consejo genético sobre la posibilidad de tener un hijo/a afectado de SXF, toda mujer portadora de la premutación debe recibir asesoramiento genético acerca del FXPOI y del FXTAS. En primer lugar, tienen un riesgo incrementado de alrededor de un 20% de desarrollar un fallo ovárico prematuro, por lo que se les aconseja que tengan su descendencia antes de los 35 años. En segundo lugar, y aunque FXTAS tiene una menor incidencia entre mujeres que en hombres, se estima que puede afectar a un 8-16% de mujeres portadoras de más de 50 años.

Finalmente, estudios recientes describen una elevada incidencia de disfunción tiroidea y fibromialgia entre las portadoras de la premutación (Rodríguez-Revenga et al., 2009). Aunque son datos preliminares, se estima que estas patologías afectan, respectivamente, a un 16% y un 24% de las mujeres portadoras, por lo que también deberían ser mencionadas a la hora de ofrecer un consejo genético.

Los datos que actualmente disponemos estiman que FXTAS afecta a portadores de la premutación de un 13% de las familias SXF, aunque se desconocen los factores que predisponen a padecerlo. En este momento, la investigación sobre FXTAS se centra en encontrar marcadores biológicos que permitan saber qué portadores van a desarrollar la enfermedad. Esperamos que en un plazo breve

de tiempo, el consejo genético pueda beneficiarse de estos estudios y pueda ser más preciso a la hora de proporcionar esta información.

Agradecimientos

- Real Patronato sobre Discapacidad. Ministerio de Sanidad y Política Social.
- Federación Española del Síndrome X frágil.
- Grupo de Investigación en Retraso Mental de Origen Genético-GIRMOGEN.
- Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Instituto de Salud Carlos III.
- Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED). Instituto de Salud Carlos III.
- Proyecto FIS 09-00413. Instituto de Salud Carlos III.
- Associació Catalana X Fràgil.

Referencias

1. Rifé M, Badenas C, Mallolas J, Cervera R, Maya A, Rivera F, Milà M. Fragile X screening in 5000 consecutive newborn males. *Genet Test*. 2003; 7: 339-343.
2. Warren ST and Nelson DL. Advances in molecular analysis of fragile X syndrome. *J Am Med Assoc* 1994;271: 536-542.
3. Oberle I, Rousseau F, Heitz D, Kretz C, Devys D, Hanauer A, Boue J, Bertheas MF, Mandel JL. Instability of a 550-base pair DNA segment and abnormal methylation in fragile X syndrome. *Science*. 1991; 252: 1097-1102.
4. Verkerk AJ, Pieretti M, Sutcliffe JS, Fu YH, Kuhl DP, Pizzuti A, Reiner O, Richards S, Victoria MF, Zhang FP, et al. Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell*. 1991; 65: 905-914.
5. Yu S, Pritchard M, Kremer E, Lynch M, Nancarrow J, Baker E, Holman K, Mulley JC, Warren ST, Schlessinger D, et al. Fragile X genotype characterized by an unstable region of DNA. *Science*. 1991; 252: 1179-1181.
6. Hagerman RJ, Leehey M, Heinrichs W, Tassone F, Wilson R, Hills J, Grigsby J, Gage B, Hagerman PJ. Intention tremor, parkinsonism, and generalized brain atrophy in male carriers of fragile X. *Neurology*. 2001; 57: 127-130.
7. Hagerman PJ, Hagerman RJ. The fragile-X premutation: a maturing perspective. *Am J Hum Genet*. 2004; 4: 805-816.
8. Jacquemont S, Hagerman RJ, Leehey MA, Hall DA, Levine RA, Brunberg JA, Zhang L, Jardini T, Gane LW, Harris SW, Herman K, Grigsby J, Greco CM, Berry-Kravis E, Tassone F, Hagerman PJ. Penetrance of the fragile X-associated tremor/ataxia syndrome in a premutation carrier population. *JAMA*. 2004; 91: 460-469.
9. Macpherson J, Waghorn A, Hammans S, Jacobs P. Observation of an excess of fragile-X premutations in a population of males

referred with spinocerebellar ataxia. *Hum Genet.* 2003; 112: 619-620.

10. Rodríguez-Revenga L, Gómez-Anson B, Muñoz E, Jiménez D, Santos M, Tintoré M, Martín G, Brieva L, Milà M. FXTAS in spanish patients with ataxia: support for female FMR1 premutation screening. *Mol Neurobiol.* 2007; 35: 324-328.

11. Rodríguez-Revenga L, Santos MM, Sánchez A, Pujol M, Gómez-Anson B, Badenas C, Jiménez D, Madrigal I, Milà M. Screening for FXTAS in 95 Spanish patients negative for Huntington disease. *Genet Test.* 2008; 12: 135-138.

12. Tassone F, Hagerman RJ, Taylor AK, Gane LW, Godfrey TE, Hagerman PJ. Elevated levels of FMR1 ARNm in carrier males: a new mechanism of involvement in the fragile-X syndrome. *Am J Hum Genet.* 2000; 66: 6-15.

13. García-Arocena D, Hagerman PJ. Advances in understanding the molecular basis of FXTAS. *Hum Mol Genet.* 2010; 19(R1): R83-89.

14. Mankodi A, Thornton CA. Myotonic syndromes. *Curr Opin Neurol.* 2002; 15: 545-552.

15. Greco CM, Hagerman RJ, Tassone F, Chudley AE, Del Bigio MR, Jacquemont S, Leehey M, Hagerman PJ. Neuronal intranuclear inclusions in a new cerebellar tremor/ataxia syndrome among fragile X carriers. *Brain.* 2002 ;125: 1760-1771.

16. Greco CM, Berman RF, Martin RM, Tassone F, Schwartz PH, Chang A, Trapp BD, Iwahashi C, Brunberg J, Grigsby J, Hessler D, Becker EJ, Papazian J, Leehey MA, Hagerman RJ, Hagerman PJ. Neuropathology of fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS). *Brain.* 2006; 129: 243-255.

17. Bontekoe CJ, Bakker CE, Nieuwenhuizen IM, van der Linde H, Lans H, de Lange D, Hirst MC, Oostra BA. Instability of a (CGG)₉₈ repeat in the Fmr1 promoter. *Hum Mol Genet.* 2001; 10: 1693-1639.

18. Oostra BA, Willemsen R. A fragile balance: FMR1 expression levels. *Hum Mol Genet.* 2003; 12: R249-R257.

19. Chen Y, Tassone F, Berman RF, Hagerman PJ, Hagerman RJ, Willemsen R, Pessah IN. Murine hippocampal neurons expressing Fmr1 gene premutations show early developmental deficits and late degeneration. *Hum Mol Genet.* 2010; 19: 196-208.

20. Jacquemont S, Hagerman RJ, Leehey M, et al. Fragile X premutation tremor/ataxia syndrome: molecular, clinical, and neuroimaging correlates. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 869–78.
21. Leehey MA, Berry-Kravis E, Min SJ, et al. Progression of tremor and ataxia in male carriers of the FMR1 premutation. *Mov Disord*. 2007;22:203-206.
22. 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; 146:1009-1016.
23. Rodríguez-Revenga L, Pagonabarraga J, Gómez-Anson B, López-Mourello O, Xunclà M, Milà M. Motor and mental dysfunction in women with FXTAS: two families with mother-daughter transmission. *Neurology* 2010. In press.
24. Seritan AL, Nguyen DV, Farias ST, Hinton L, Grigsby J, Bourgeois JA, Hagerman RJ. Dementia in fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS): comparison with Alzheimer’s disease. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008; 147:1138-44.
25. Bacalman S, Farzin F, Bourgeois JA, et al. Psychiatric phenotype of the fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS) in males: newly described fronto-subcortical dementia. *J Clin Psychiatry* 2006;67:87-94.
26. Jacquemont S, Hagerman R, Hagerman PJ, Leehey MA. Fragile-X syndrome and fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: two faces of FMR. *Lancet Neurol* 2007; 6: 45–55.
27. Kamm C, Healy DG, Quinn NP, Wüllner U, Moller JC, Schols L, 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.
28. Grigsby J, Brega AG, Leehey MA, et al. Impairment of executive cognitive functioning in males with fragile X-associated tremor/ ataxia syndrome. *Mov Disord* 2007;22:645-650.
29. Moore CJ, Daly EM, Schmitz N, et al. A neuropsychological investigation of male premutation carriers of fragile X syndrome. *Neuropsychologia* 2004;42:1934-1947.
30. Grigsby J, Brega AG, Engle K, Leehey MA, Hagerman RJ, Tassone F, et al. Cognitive profile of fragile X premutation carriers

with and without fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *Neuropsychology*. 2008; 22: 48-60.

31. Rife M, Badenas C, Quinto L, Puigoriol E, Tazón B, Rodríguez-Revenga L, Jiménez L, Sánchez A, Milà M. Analysis of CGG variation through 642 meioses in Fragile X families. *Mol Hum Reprod*. 2004; 10: 773-776.

32. Rodríguez-Revenga L, Madrigal I, Pagonabarraga J, Xunclà M, Badenas C, Kulisevsky J, Gómez B, Milà M. Penetrance of FMR1 premutation associated pathologies in fragile X syndrome families. *Eur J Hum Genet*. 2009; 17: 1359-1362.

33. Bourgeois JA, Coffey SM, Rivera SM, Hessler D, Gane LW, Tassone F, Greco C, Finucane B, Nelson L, Berry-Kravis E, Grigsby J, Hagerman PJ, Hagerman RJ. A review of fragile X premutation disorders: expanding the psychiatric perspective. *J Clin Psychiatry*. 2009; 70: 852-862.

Índice

PRÓLOGO - 5

1. INTRODUCCIÓN - 7

1. El síndrome X Frágil - 7
2. Patologías asociadas a la premutación en *FMR1* - 8

2. DESCRIPCIÓN FXTAS - 11

1. Descripción molecular - 12
2. Descripción clínica neurológica - 14
3. Descripción cognitiva y neuropsicológica - 17
4. Descripción Neuroradiológica - 18

3. DIAGNÓSTICO FXTAS - 20

1. ¿A quién se debe realizar el diagnóstico molecular del FXTAS? - 20

4. CONSEJO GENÉTICO - 22

1. Hombres portadores de la premutación en el gen *FMR1* - 22
2. Mujeres portadoras de la premutación en el gen *FMR1* - 23

AGRADECIMIENTOS - 25

REFERENCIAS - 26



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD
Y POLÍTICA SOCIAL

REAL PATRONATO
SOBRE DISCAPACIDAD

