



Original breve

Síndrome de temblor y ataxia asociado a síndrome del cromosoma X frágil: un nuevo tipo de ataxia cerebelosa asociada a los portadores del síndrome del cromosoma X frágil

Montserrat Milà^{a,b,c,*}, Irene Madrugal^{a,c}, Jaime Kulisevsky^{d,e}, Javier Pagonabarraga^{d,e}, Beatriz Gómez^f, Aurora Sánchez^{a,b,c} y Laia Rodríguez-Revenga^{a,c}

^a Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic, Barcelona, España

^b IDIBAPS (Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer), Barcelona, España

^c CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), Barcelona, España

^d Servicio de Neurología, Hospital Sant Pau, Barcelona, España

^e Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Instituto Carlos III, Barcelona, España

^f Servicio de Radiología, Hospital Sant Pau, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 24 de julio de 2008

Aceptado el 3 de diciembre de 2008

On-line el 26 de mayo de 2009

Palabras clave:

Síndrome de temblor y ataxia asociado a X frágil
Ataxia cerebelosa
Síndrome temblor y ataxia
Premutación
Síndrome del cromosoma X frágil

RESUMEN

Fundamento y objetivo: Uno de cada 1.233 varones y una de cada 411 mujeres son portadores de la premutación del gen *FMR1*, causante del síndrome X frágil (SXF). Estos portadores, durante su vida, pueden presentar un tipo de ataxia cerebelosa llamada FXTAS (*fragile X tremor ataxia syndrome* 'síndrome de temblor y ataxia asociado a X frágil'). El objetivo de este trabajo es describir el FXTAS y su penetrancia.

Pacientes y método: A partir de 398 núcleos familiares con SXF, se han evaluado 112 portadores mayores de 50 años.

Resultados: La penetrancia del FXTAS dentro de las familias con X frágil es de un 10,7% para las mujeres portadoras y de un 29,7% para los varones portadores de la premutación. En la población general se estima que en una de cada 4.000 mujeres y en uno de cada 5.000 varones desarrollará FXTAS durante su vida.

Conclusiones: Aparte del riesgo sobre el SXF, el consejo genético en los portadores de la premutación debe incluir el riesgo de presentar FXTAS. Este mismo síndrome debe tenerse en cuenta entre los pacientes con ataxia espinocerebelosa de etiología desconocida.

© 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Fragile X tremor ataxia syndrome (FXTAS): a new kind of spinocerebellar ataxia associated to fragile X syndrome premutation carriers

ABSTRACT

Background and objectives: It has been estimated that 1:1233 males and 1:411 females are *FMR1* premutated carriers. This gene is responsible for the fragile X syndrome.

Patients and method: Among 398 fragile X syndrome families, we evaluated 112 premutated carriers older than 50 year.

Results: FXTAS penetrance among fragile X families was 10.7% for female premutated carriers and 29.7% for male premutated carriers. In the general population, it was estimated that 1:4,000 females and 1:5,000 males will develop the FXTAS syndrome.

Conclusions: Besides the risk for fragile X syndrome, the genetic counseling in premutation carriers should mention the risk for FXTAS. This syndrome should also be taken into account among spinocerebellar ataxia patients with an unknown etiology.

© 2008 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

FXTAS
Cerebellar ataxia
Fragile X tremor ataxia syndrome
Premutation
Fragile X syndrome

Introducción

El síndrome X frágil (SXF) es la causa más común de retraso mental familiar, afecta a uno de cada 2.500 varones y a una de cada 8.000 mujeres de la población española, según un estudio realizado en este Servicio¹. Este mismo estudio puso de manifiesto que uno de cada 1.233 varones y una de cada 411 mujeres son

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mmila@clinic.ub.es (M. Milà).

portadores de la premutación en el gen *FMR1* (número de repeticiones CGG entre 50 y 200). En un principio, al estado de la premutación no se le atribuyó responsabilidad clínica. Sin embargo, actualmente se sabe que hay 2 enfermedades completamente distintas del retraso mental que se asocian a este estado: la menopausia precoz y un tipo de ataxia cerebelosa que se ha denominado FXTAS (*fragile X tremor ataxia syndrome* 'síndrome de temblor y ataxia asociado a X frágil').

Respecto a la menopausia precoz, 2 estudios previos indican que entre un 12 y un 20% de las portadoras de la premutación presenta un fallo ovárico prematuro (FOP) frente al 1% de la población general².

Hagerman et al (2001)³ describieron por primera vez el FXTAS entre varones portadores de la premutación. Este síndrome comienza a partir de la quinta década de vida con un temblor de intención y una ataxia de tipo cerebelosa. Posteriormente aparecen dificultades para vestirse, conducir, escribir y comer. El curso del FXTAS es progresivo, con pérdidas de memoria y de la función ejecutiva, ansiedad, neuropatía periférica, temblor esencial y disfunción autonómica. Además, algunos pacientes pueden presentar otros síntomas como parkinsonismo, disautonomía o afectación de nervio periférico⁴. En fases avanzadas de la enfermedad, los pacientes con FXTAS pueden presentar un cuadro clínico similar a los pacientes afectados de atrofia multisistémica variante cerebelosa. La resonancia magnética (RM) cerebral muestra ventrículos dilatados, ligera atrofia cortical, atrofia cerebelosa grave y de tronco cerebral, 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. Mediante estudios volumétricos de RM se ha puesto de manifiesto que, en los varones portadores de la premutación, el cerebelo, el complejo de amígdala e hipocampo, el caudado, la ínsula, el tálamo izquierdo y el giro precentral y poscentral derecho están aumentados de tamaño y que los cambios en el caudado y la ínsula están relacionados con los niveles de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de *FMR1*.

En la tabla 1 se resumen las manifestaciones clínicas y radiológicas del FXTAS que permiten llegar al diagnóstico. Se acepta un diagnóstico "definitivo" cuando el paciente muestra al menos un signo radiológico principal y un síntoma clínico principal; un diagnóstico "probable" cuando se presentan un signo radiológico principal y un signo clínico menor o 2 signos clínicos principales, y un diagnóstico "posible" cuando concurren un signo radiológico menor y un signo clínico principal⁴.

Estudios post mórtem han permitido identificar la presencia de inclusiones eosinofílicas intranucleares en neuronas y en astrocitos en varones portadores de la premutación con FXTAS⁵. Respecto a los hallazgos de laboratorio, los portadores de la premutación muestran un aumento de los valores de ARNm de *FMR1* y un ligero descenso de los valores de proteína FMRP (proteína sintetizada

por el gen *FMR1*). Estas variaciones se correlacionan con el número de repeticiones CGG. En el límite superior de la premutación (de 100 a 200 repeticiones CGG), la cantidad de ARNm de *FMR1* se ve incrementada unas 5 veces, mientras que los valores de proteína parecen estar reducidos⁶. El FXTAS afecta también a mujeres, aunque con una incidencia menor, debido a que se trata de una afectación asociada a un gen ligado al cromosoma X.

Por el momento no hay ningún dato de la penetrancia de esta afectación en la población española, aunque se calcula que podría corresponder a un tercio de los varones portadores y a alrededor de un 10% de las mujeres portadoras de la premutación del gen *FMR1*^{7,8}.

El objetivo de esta publicación es mostrar la penetrancia del FXTAS entre los portadores de la premutación en familias donde hay un miembro afectado de SXF.

Pacientes y método

Pacientes

Se han revisado 398 núcleos familiares con SXF. Sobre la base de la estructura familiar disponible en este servicio y del hecho de que se dispone de la información respecto al estado de portador de cada individuo, se ha contactado telefónicamente con la familia y se le ha preguntado a todos los portadores de más de 50 años si presentaban o no problemas de pérdida de equilibrio, temblores o algún tipo de afectación neurológica.

Se citó a todos los individuos en los que se obtuvo una respuesta positiva para explicarles la existencia del FXTAS, la posibilidad de que lo padecieran y se les ofreció colaborar en el proyecto de investigación. Se obtuvo un consentimiento informado de los que aceptaron colaborar en el estudio y se les realizó una exploración neurológica, psicológica, neurorradiológica (que incluye RM), y se obtuvo una muestra de sangre para extracción de ARN y una muestra de raíz de cabello para estudiar los valores de FMRP (datos no incluidos). El protocolo seguido se resume en la figura 1.

Resultados

De las 398 familias, se lograron respuestas fiables correspondientes a varones y a mujeres de la edad indicada en 151, lo que corresponde a un 38% de las familias. De éstas, en el 20,5% (31/151) había al menos una mujer que presentaba FOP, en el

Tabla 1
Diagnóstico de síndrome de temblor y ataxia asociado a X frágil según Jacquemont et al (2003)⁴

Criterios	Clínico	Radiológico
Mayor	Temblor de intención	Lesiones de la sustancia blanca cerebral o en PCM
Mayor	Ataxia	Lesiones de la sustancia blanca cerebral
Menor	Parkinsonismo	Atrofia moderada a grave generalizada
Menor	Déficit de memoria a corto plazo (moderado a grave)	-
Menor	Déficit de función ejecutiva	-

PCM: pedúnculos cerebelosos medios.

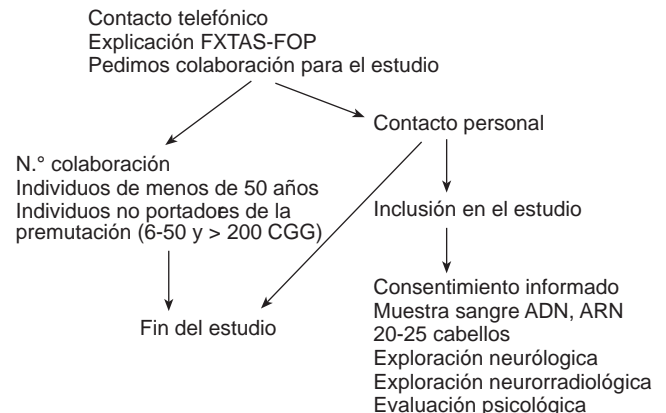


Figura 1. Protocolo seguido para el estudio del síndrome de temblor y ataxia asociado a X frágil (FXTAS) en pacientes portadores de la premutación. FOP: fallo ovárico prematuro.

11,9% de las familias (18/151) había al menos un varón o una mujer que presentaba FXTAS y en el 4,6% (7/151) de las familias coexistían ambas manifestaciones (FOP y FXTAS).

Si se valoran los individuos de más de 50 años portadores de la premutación, se obtiene que de 75 mujeres que cumplían estos criterios, 8 presentaban FXTAS (10,7%) y de 37 varones, 11 presentaban FXTAS (29,7%).

Otro dato que se destaca es la agregación familiar: en una familia de 3 varones portadores de la premutación hubo 2 que presentaban FXTAS. Por otra parte, en 7 familias hubo varones y mujeres de distintas generaciones que presentaban FXTAS o FOP, y finalmente hubo 2 mujeres que presentaban FOP y FXTAS a la vez.

Discusión

Según estos datos, aproximadamente en un 11% de las mujeres portadoras de la premutación y en un 30% de los varones portadores de la premutación se desarrollará FXTAS durante su vida. Estos datos están totalmente de acuerdo con los únicos publicados hasta el momento^{7,8}.

Teniendo en cuenta la incidencia de portadores de la premutación en la población general, esto implica que una de cada 4.000 mujeres y uno de cada 5.000 varones pueden estar afectados de FXTAS.

Por otra parte, estudios previos realizados en la población española ponen de manifiesto que un 2% de las ataxias espinocerebelosas (AEC) y un 1% de los casos referidos para descartar enfermedad de Huntington podrían corresponder a este síndrome^{9,10}. Estos datos implican que el síndrome FXTAS debe tenerse en cuenta en los protocolos de estudio de enfermedades con trastornos de movimiento.

Con todos estos hallazgos, el consejo genético en las familias con SXF debe ser más amplio. De esta manera, a las mujeres portadoras de la premutación, aparte del riesgo de un 50% de tener hijos afectados por SXF, debe informársele de que alrededor de un 20% de ellas va a presentar una menopausia precoz (por lo que se aconseja que tengan su descendencia antes de los 35 años) y de que un 11% de ellas tendrá riesgo de desarrollar FXTAS a partir de la quinta década de vida. Respecto a los varones portadores de la premutación, aunque ya se sabe que en la primera generación no van a tener nunca descendencia afectada de SXF, se debe informar sobre la posibilidad de que en un tercio de éstos pueda desarrollarse FXTAS. El hecho de que en algunas familias haya más de un individuo afectado y en otras no sugiere la existencia de otros factores genéticos o ambientales que, aparte de la premutación, podrían estar implicados en el desarrollo de la enfermedad.

Si se revisa la incidencia de los diferentes tipos de AEC en la población española (a excepción de la AEC2 y la AEC3, que son las

más frecuentes) ninguna de ellas (AEC1, AEC6, AEC8, etc. y atrofia dentatorrubropalidoluisiana) llega a un 2%. Por tanto, se debe considerar el FXTAS como una AEC del orden de las otras descritas.

La investigación actual sobre el FXTAS va dirigida a encontrar un marcador biológico que permita saber en qué portadores se va a desarrollar esta enfermedad y por qué. Llegar a un diagnóstico de FXTAS tiene un doble beneficio para el paciente. Por una parte, éste obtiene un diagnóstico preciso y se lo puede tratar adecuadamente, y por otra, recibe consejo genético para el SXF.

En conclusión, el gen *FMR1* es un ejemplo de la gran complejidad de la alteración molecular de las enfermedades genéticas, puesto que según el tamaño de la expansión de la zona repetitiva CGG puede ser causa de desórdenes tan distintos como el retraso mental, la menopausia precoz o el FXTAS.

Agradecimientos

La Marató de TV3 (TV060810) y el proyecto I+D SAF 04-03083 han financiado este estudio. El CIBER de Enfermedades Raras es una iniciativa del ISCIII. Los autores de este artículo agradecen la amable colaboración de todas las familias con síndrome X frágil, de la Asociación Catalana para el Síndrome X frágil y de la Federación Española para el Síndrome X frágil.

Bibliografía

1. Rife M, Badenas C, Mallolas J, Jiménez L, Cervera, Maya R, et al. Incidence of fragile X in 5,000 consecutive newborn males. *Genet Test*. 2003;7:339-43.
2. Mallolas J, Duran M, Sánchez A, Jiménez D, Castellvi-Bel S, Rife, et al. Implications of the *FMR1* gene in menopause: Study of 147 Spanish women. *Menopause*. 2001;8:106-10.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Jacquemont S, Hagerman RJ, Leehey MA, Hall DA, Levine RA, Brunberg, et al. Penetrance of the fragile X-associated tremor/ataxia syndrome in a premutation carrier population. *JAMA*. 2004;291:460-9.
8. 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.
9. Rodríguez-Revenga L, Gómez-Anson B, Muñoz E, Jiménez D, Santos M, Tintoré M, et al. FXTAS in spanish patients with ataxia: Support for female *FMR1* premutation screening. *Mol Neurobiol*. 2007;35:324-8.
10. Rodríguez-Revenga L, Santos MM, Sánchez A, Pujol M, Gómez-Anson B, Badenas C, et al. Screening for FXTAS in 95 Spanish patients negative for Huntington disease. *Genet Test*. 2008;12:135-8.