



NATIONAL **FRAGILE X** FOUNDATION
FRAGILE X CLINICAL & RESEARCH CONSORTIUM

Consensus of the FXTAS Task Force and the Fragile X Clinical & Research Consortium

Versión en Español

SÍNDROME DE TEMBLOR/ ATAXIA ASOCIADO AL X FRÁGIL (FXTAS)

Primera publicación: junio de 2011
Última actualización: marzo de 2018



Introducción

El síndrome de temblor/ataxia asociado al X frágil (FXTAS) es un trastorno neurodegenerativo que se descubrió en 2001 después de que los médicos observaran un patrón de síntomas neurológicos presentes en abuelos (principalmente hombres) y padres de personas con el síndrome X frágil (FXS)¹.

FXTAS es causado por una expansión repetida del trinucleótido CGG en el rango de la premutación (55-200) en el gen *FMR1*. Es un trastorno neurodegenerativo hereditario que generalmente afecta a adultos mayores de 50 años y se asocia con un espectro de síntomas médicos y neurológicos. FXTAS afecta con más frecuencia a los hombres que a las mujeres debido al efecto protector del segundo cromosoma X en las mujeres.

Aproximadamente 1 de cada 150-300 mujeres y 1 de cada 400-850 hombres en la población general son portadores del gen *FMR1* con un número de repeticiones en el rango de la premutación^{2,3}. Entre los portadores de la premutación, alrededor del 40% de los hombres mayores de 50 años y el 8%-16% de las mujeres mayores de 40 años desarrollan FXTAS^{4,5}. Sin embargo, el riesgo de padecer FXTAS en cualquier individuo está influenciado por el número de repeticiones del triplete CGG (a mayor número de repeticiones, mayor riesgo), el sexo (los hombres tienen un mayor riesgo) y la edad (los síntomas suelen aparecer a edades más avanzadas)^{5,6}. En las mujeres también influye la tasa de activación, o el porcentaje de células que expresan el alelo en el rango de la premutación⁷. Teniendo en cuenta todos estos factores y los estudios realizados hasta la fecha, estimamos que la prevalencia de FXTAS en la población general es de aproximadamente 1 de cada 8000. Esto significa que FXTAS es bastante menos común que el temblor esencial o la enfermedad de Parkinson en edad avanzada.

Diagnóstico/Reconocimiento

El inicio de la enfermedad de FXTAS es típicamente a principios de la séptima década de la vida, con una edad promedio de inicio del temblor y/o ataxia en hombres de aproximadamente a los 61 años. Los síntomas de FXTAS varían entre individuos. Generalmente, incluyen signos de temblor progresivo, ataxia cerebelosa, parkinsonismo y deterioro cognitivo, con compromiso principalmente de las funciones ejecutivas. Además, también puede presentarse con trastornos psiquiátricos, disfunción autonómica y neuropatía periférica^{4,8}.

El primer signo neurológico en aparecer es variable. El temblor suele ser el principal motivo por el que se solicita una valoración médica. El temblor de intención es el más común, aunque muchas personas afectadas no son conscientes de su impacto en sus actividades de la vida diaria. Un temblor leve e intermitente puede estar presente durante años antes del diagnóstico. El temblor de reposo es menos común,

pero también puede estar presente, especialmente en pacientes que tienen una presentación similar al parkinsonismo. Casi todas las personas afectadas desarrollan ataxia de la marcha cerebelosa a medida que avanza la enfermedad. La marcha en tándem es anormal y se producen caídas inexplicables en aproximadamente el 35-50% de los hombres portadores de premutación mayores de 50 años^{5,9}. Otras disfunciones como el parkinsonismo, la neuropatía sensitiva o la debilidad, contribuyen a la pérdida del equilibrio observada en FXTAS. Sin embargo, el habla disártrica cerebelosa, con pausas inapropiadas en cada sílaba, los problemas oculomotores y la ataxia apendicular son menos comunes en FXTAS que en otros trastornos cerebelosos hereditarios. Aunque muchos pacientes afectados presentan las características “clásicas” de FXTAS, otras presentaciones neurológicas, como el parkinsonismo atípico, demencia primaria o trastornos neuromusculares, también pueden ocurrir como principales manifestaciones de la enfermedad.

A medida que avanza la enfermedad, puede aparecer deterioro cognitivo, como por ejemplo disfunción ejecutiva, déficit de memoria y, finalmente, puede evolucionar a demencia. Estos síntomas pueden tener efecto en la inteligencia, la memoria de trabajo, la memoria remota, la velocidad de procesamiento de la información y la capacidad de secuencia temporal. El deterioro de la función ejecutiva puede conducir a trastornos psiquiátricos y de comportamiento, como puede ser el aumento de la ansiedad, irritabilidad, agitación, hostilidad, una conducta obsesiva-compulsiva, apatía y depresión.

Las personas con FXTAS generalmente tienen hallazgos anormales en la resonancia magnética, como lesiones de sustancia blanca, atrofia cerebral generalizada y/o aumento de la señal T2 en los pedúnculos cerebelosos medios (signo MCP), protuberancia, región periventricular y/o esplenio del cuerpo calloso (signo CCS).

Es de destacar que alrededor del 20% de las mujeres con la premutación del gen *FMR1* desarrollan insuficiencia ovárica primaria asociada al cromosoma X frágil (FXPOI). Las mujeres que desarrollan FXPOI no tienen un mayor riesgo de desarrollar FXTAS en comparación con las mujeres portadoras de la premutación que tienen una función ovárica normal. Además, la fenomenología clásica de FXTAS y anomalías en la neuroimagen también han sido reportadas en portadores con un número de repeticiones del triplete CGG en la zona gris (41-54 repeticiones CGG)^{10,11} y en personas con una mutación completa sin metilación o personas mosaico con un número de repeticiones CGG en el rango de la premutación¹²⁻¹⁴. Sin embargo, los casos de FXTAS en personas con un número de repeticiones CGG fuera del rango de la premutación son raros.

La Tabla 1 describe los criterios clínicos en los que se basa el diagnóstico de FXTAS. Existen tres niveles para indicar la confianza de un diagnóstico de FXTAS en función de las manifestaciones o de los síntomas en el momento de la evaluación.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de FXTAS en portadores de la premutación del gen FMRI	
Nivel de confianza / Categorías diagnósticas	
Definitivo	Presencia de un criterio clínico mayor y un criterio radiológico mayor
Probable	Un criterio radiológico mayor más un criterio clínico menor o bien dos criterios clínicos mayores
Posible	Un criterio radiológico menor más un criterio clínico mayor
Hallazgos/síntomas	
Radiológicos	
Criterio mayor	Alteración de la señal en los pedúnculos cerebelosos medios visualizado por RM
Criterio menor	Alteración de la señal en la sustancia blanca cerebral visualizado por RM
Criterio menor	Atrofia cerebral generalizada (moderada-severa)
Criterio menor	Alteración de la señal en el esplenio del cuerpo calloso visualizado por RM
Clínicos	
Criterio mayor	Temblor de intención
Criterio mayor	Ataxia de la marcha
Criterio menor	Rasgos parkinsonianos
Criterio menor	Déficit de memoria a corto plazo (moderado-severo)
Criterio menor	Déficit de las funciones ejecutivas
Criterio menor	Neuropatía en extremidades inferiores
Neuropatológicos	
Criterio mayor	Inclusiones eosinofílicas intranucleares características de FXTAS que son ubiquitina-positivas

Adaptado de Berry-Kravis et al, 2007¹⁵

Pruebas diagnósticas de FXTAS

El diagnóstico de FXTAS se confirma mediante un test genético de ADN que confirme una expansión del triplete CCG en el rango de la premutación en el gen *FMR1* en pacientes con síntomas sugestivos de FXTAS. Los hallazgos de neuroimagen (principalmente de una resonancia magnética cerebral) pueden ayudar a realizar el diagnóstico. La Tabla 2 describe quién debe someterse a una prueba para conocer si es portador de la premutación del gen *FMR1* en función de los síntomas neurológicos que presente.

Tabla 2. Guías sobre a quién se deben hacer las pruebas oportunas para descartar FXTAS	
Ataxia cerebelosa	Si tiene 50 años o más y se desconoce la causa
Temblor de intención	Si tiene 50 años o más y se desconoce la causa; y si además tiene ataxia cerebelosa, parkinsonismo o demencia
Demencia	Si tiene 50 años o más y se desconoce la causa; y si además tiene ataxia cerebelosa, parkinsonismo o temblor de intención
Atrofia multisistémica cerebelosa	Especialmente si presenta un curso prolongado
Algunos signos de FXTAS + antecedentes familiares de trastornos asociados al X frágil o síntomas relacionados	Paciente que tiene síntomas de FXTAS (por ejemplo, temblor de intención o ataxia cerebelosa) y tiene antecedentes familiares de insuficiencia ovárica (incluida la infertilidad) o discapacidad intelectual congénita o trastorno del espectro autista; antecedentes familiares de personas diagnosticadas con síndrome X frágil, FXPOI o FXTAS; miembros de la familia que han sido diagnosticados de una mutación del gen <i>FMR1</i>

Adaptado de Berry-Kravis et al, 2007¹⁵

Guías de tratamiento actuales

El objetivo del tratamiento de FXTAS es reducir los síntomas y retrasar la progresión de la enfermedad. El manejo de FXTAS es complejo e implica un seguimiento adecuado por parte de un neurólogo. También es importante descartar otras causas potenciales de demencia, como la deficiencia de vitamina B12, la deficiencia de folato y la depresión. En caso que existan importantes trastornos de la marcha, se deben descartar causas tratables de ataxia cerebelosa. Esto incluye realizar pruebas de función hepática y renal, vitamina E, cobre, función tiroidea, trastornos autoinmunitarios (SSA/SSB, ANA, Gad-65, celíacos) y paraneoplásicos¹⁶.

También se deben descartar las causas reversibles de neuropatía, como la diabetes, las proteínas monoclonales y la deficiencia de vitamina B12. Además, los posibles efectos adversos de los medicamentos son esenciales y se deben valorar de manera individualizada. Se debe considerar la derivación a fisioterapia y/o medicina rehabilitadora, urología, asesoramiento genético y trabajo social.

Actualmente, el tratamiento se limita a tratar los síntomas ya que no se han encontrado medicamentos efectivos en ensayos clínicos controlados. Las recomendaciones de tratamiento se basan en observaciones casuales y el conocimiento de otros trastornos similares a FXTAS^{4,9}. Por ejemplo, el temblor de intención y el parkinsonismo en FXTAS pueden responder a los medicamentos utilizados para el temblor esencial y la enfermedad de Parkinson, respectivamente. El temblor de intención puede responder a los β -bloqueadores, primidona y topiramato. Para el temblor, también se puede considerar la cirugía de estimulación cerebral profunda. Es menos probable que la cirugía unilateral con objetivos no tradicionales empeore la ataxia o la cognición después de la cirugía.

Se pueden considerar medicamentos para la disfunción cerebelosa, como amantadina, buspirona, vareniclina, riluzol o ampyra, aunque ninguno tiene eficacia comprobada en FXTAS u otras ataxias hereditarias. El tratamiento de los síntomas psiquiátricos con inhibidores selectivos de la serotonina puede ser eficaz, aunque es necesario un seguimiento estricto a los pacientes para detectar si aparece empeoramiento del equilibrio.

Es importante tener en cuenta que los tratamientos para FXTAS deben individualizarse ya que los síntomas varían entre individuos. Además, los tratamientos deben abordarse globalmente mediante medicamentos, asesoramiento psicológico, intervenciones de rehabilitación como terapia del habla, ocupacional y terapia física y rehabilitación de la marcha. También se deben considerar los servicios de apoyo y el asesoramiento para la familia. Los campos de especialidad útiles en el cuidado de personas con FXTAS incluyen la neurología, psiquiatría, psicología, rehabilitación, urología, cardiología y neurología de trastornos del movimiento.

Se recomienda asesoramiento genético para personas con FXTAS y sus familiares, debido a la herencia de la mutación y expansión del gen *FMR1* ligada al cromosoma X. Todas las hijas de hombres diagnosticados con FXTAS (es decir, que se ha confirmado que tienen un número de CGG en el rango de la premutación) son obligatoriamente portadoras de la premutación del gen *FMR1*. Para las mujeres con FXTAS (y de la misma forma, que se ha confirmado que tienen un número de CGG en el rango de la premutación), cada hijo/a tendrá un 50 % de probabilidad de heredar el gen *FMR1* en el rango de la premutación, con el potencial de que su premutación se expanda a una

mutación completa (>200 repeticiones). La mutación completa conduce al síndrome X frágil, primera causa hereditaria de discapacidad intelectual y trastorno del desarrollo y la primera causa monogénica del trastorno del espectro autista (TEA). La expansión a la mutación completa depende del número de repeticiones CGG y del número de interrupciones AGG en el alelo en el rango de la premutación del que es portador la madre¹⁷.

¿Cómo puedo encontrar un médico con conocimientos sobre FXTAS?

Las clínicas de “Fragile X Clinical and Research Consortium” pueden proporcionar información o referencias de un neurólogo u otro médico con experiencia en el cuidado de pacientes con FXTAS. (<https://fragilex.org/research/>). La “National Fragile X Foundation” también puede proporcionar información (800-688-8765 o fragilex.org).

Recursos adicionales

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

Nota del autor: Este documento de guía fue escrito y revisado por miembros “Fragile X Clinical & Research Consortium (FXCRC)” y por miembros del “International FXTAS consortium”. Ha sido aprobado y representa el consenso actual de este grupo de expertos clínicos y de investigación.

*El “**Fragile X Clinical & Research Consortium**” se fundó en 2006 y tiene como objetivo mejorar la prestación de servicios clínicos a las familias afectadas por el síndrome X frágil y desarrollar una infraestructura de investigación para avanzar en el desarrollo y la implementación de tratamientos nuevos y mejorados. Los miembros del “International FXTAS consortium” (IFA) también contribuyeron a este informe. Por favor, contacte con la “**National Fragile X Foundation**” para obtener más información. (800-688-8765 o www.fragilex.org)*

Referencias:

1. Hagerman, R. J. *et al.* Intention tremor, parkinsonism, and generalized brain atrophy in male carriers of fragile X. *Neurology* 57, 127-130 (2001).
2. Hunter, J. *et al.* Epidemiology of fragile X syndrome: a systematic review and meta-analysis. *American journal of medical genetics. Part A* 164A, 1648-1658, doi:10.1002/ajmg.a.36511 (2014).
3. Tassone, F. *et al.* FMR1 CGG allele size and prevalence ascertained through newborn screening in the United States. *Genome medicine* 4, 100, doi:10.1186/gm401 (2012).
4. Hagerman, R. J. & Hagerman, P. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome - features, mechanisms and management. *Nature reviews. Neurology* 12, 403-412, doi:10.1038/hrneurol.2016.82 (2016).

5. Jacquemont, S. *et al.* Penetrance of the fragile X-associated tremor/ataxia syndrome in a premutation carrier population. *Jama* 291, 460-469, doi:10.1001/jama.291.4.460 (2004).
6. Jacquemont, S., Leehey, M. A., Hagerman, R. J., Beckett, L. A. & Hagerman, P. J. Size bias of fragile X premutation alleles in late-onset movement disorders. *Journal of medical genetics* 43, 804-809, doi:10.1136/jmg.2006.042374 (2006).
7. Plenge, R. M., Stevenson, R. A., Lubs, H. A., Schwartz, C. E. & Willard, H. F. Skewed X-chromosome inactivation is a common feature of X-linked mental retardation disorders. *American journal of human genetics* 71, 168-173, doi:10.1086/341123 (2002).
8. Hall, D. A. *et al.* Update on the Clinical, Radiographic, and Neurobehavioral Manifestations in FXTAS and FMR1 Premutation Carriers. *Cerebellum* 15, 578-586, doi:10.1007/s12311-016-0799-4 (2016).
9. Leehey, M. A. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: clinical phenotype, diagnosis, and treatment. *Journal of investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research* 57, 830-836, doi:10.2310/JIM.0b013e3181af59c4 (2009)
10. Hall, D., Tassone, F., Klepitskaya, O. & Leehey, M. Fragile X-associated tremor ataxia syndrome in FMR1 gray zone allele carriers. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 27, 296-300, doi:10.1002/mds.24021 (2012).
11. Liu, Y., Winarni, T. I., Zhang, L., Tassone, F. & Hagerman, R. J. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS) in grey zone carriers. *Clinical genetics* 84, 74-77, doi:10.1111/cge.12026 (2013).
12. Pretto, D. I. *et al.* Intranuclear inclusions in a fragile X mosaic male. *Translational neurodegeneration* 2, 10, doi:10.1186/2047-9158-2-10 (2013).
13. Loesch, D. Z. *et al.* Fragile X-associated tremor/ataxia phenotype in a male carrier of unmethylated full mutation in the FMR1 gene. *Clinical genetics* 82, 88-92, doi:10.1111/j.1399-0004.2011.01675.x (2012).
14. Santa Maria, L. *et al.* FXTAS in an unmethylated mosaic male with fragile X syndrome from Chile. *Clinical genetics* 86, 378-382, doi:10.1111/cge.12278 (2014).
15. Berry-Kravis, E. *et al.* Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: clinical features, genetics, and testing guidelines. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 22, 2018-2030, quiz 2140, doi:10.1002/mds.21493 (2007).
16. Shakkottai, V. C. & Fogel, B. L. Clinical neurogenetics: autosomal dominant spinocerebellar ataxia. *Neurologic clinics* 31, 987-1007, doi:10.1016/j.ncl.2013.04.006 (2013).
17. Nolin, S. L. *et al.* Fragile X full mutation expansions are inhibited by one or more AGC interruptions in premutation carriers. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 17, 358-364, doi:10.1038/gim.2014.106 (2015).

Glosario FXTAS

- **Temblor:** un movimiento de estremecimiento o sacudida que ocurre cuando no está tratando de hacerlo (involuntario). El temblor de acción ocurre cuando intentas activamente hacer algo. El temblor de reposo ocurre cuando los músculos están en reposo y usted no está tratando de moverse.
- **Ataxia:** pérdida de control o falta de coordinación de los movimientos corporales.
 - **Ataxia cerebelosa:** pérdida del control del cuerpo causada por diferencias en el cerebelo, la parte del cerebro que coordina el movimiento. Los primeros signos cuando alguien tiene ataxia cerebelosa pueden ser problemas de equilibrio y al caminar, y movimientos oculares descoordinados. Puede causar mala articulación al hablar o dificultad para hablar, lo que se denomina disartria.
 - **Ataxia apendicular:** un subtipo de ataxia cerebelosa que reduce la coordinación principalmente en los brazos, manos, piernas y pies.
- **Parkinsonismo:** una combinación de síntomas que incluyen temblores, movimientos lentos, rigidez o tensión muscular e inestabilidad.
- **Disfunción autonómica:** cambios en el sistema nervioso autónomo. El sistema nervioso autónomo controla cosas como la frecuencia cardíaca, la temperatura corporal, la frecuencia respiratoria y las sensaciones. La disfunción o los cambios en el sistema nervioso autónomo pueden provocar frecuencias cardíacas muy altas o bajas, sudoración excesiva o insuficiente, debilidad y otros síntomas.
- **Neuropatía periférica:** causada por daño a los nervios periféricos, que son los nervios que envían información desde su cerebro y médula espinal al resto de su cuerpo. Esto a menudo se siente como una punzada, ardor u hormigueo, especialmente en las manos y los pies.
 - **Neuropatía sensorial:** causada por daño a los nervios sensoriales (estos son los nervios que perciben el dolor o la temperatura). Puede sentirse similar a la neuropatía periférica, y las personas también pueden tener una capacidad reducida para sentir el dolor o temperaturas muy altas o bajas.
- **Marcha en tándem:** a menudo se realiza como parte de un examen neurológico o en la consulta con un neurólogo. Caminar de manera que, con cada paso, los dedos del pie trasero toquen los talones del pie delantero.
- **Habla disártrica cerebelosa:** las palabras se dividen en sílabas separadas, a menudo con una pausa entre las sílabas, y con cada sílaba pronunciada en diferentes volúmenes.
- **Oculomotor:** tiene que ver con el movimiento de los ojos.
- **Función ejecutiva:** la función ejecutiva es un término genérico para las habilidades que requieren control mental y autorregulación. Las habilidades del funcionamiento

ejecutivo incluyen la inhibición (la capacidad de detener su comportamiento en el momento adecuado), la capacidad de cambiar fácilmente de una situación a otra, la capacidad de regular sus respuestas emocionales y otras. El deterioro de la función ejecutiva ocurre cuando una persona tiene dificultades con una o más de las habilidades de la función ejecutiva.

- **Secuencia temporal:** una secuencia de eventos que suceden en un período de tiempo. Recordar el orden de los eventos es importante para nuestra vida cotidiana.