



## Reporte de Caso

# Síndrome de Tremor Ataxia y Falla Ovárica Prematura en portadora de la premutación del gen FMR1

Tremor-Ataxia Syndrome and Primary Ovarian Insufficiency in an FMR1 Premutation Carrier

Wilmar Saldarriaga-Gil<sup>1</sup>, Tatiana Rodriguez-Guerrero<sup>2</sup>, Andres Fandiño-Losada<sup>3</sup>, Julian Ramirez-Cheyne<sup>1</sup>

1 Grupo de investigación MACOS, Departamento Morfología, Facultad de Salud Universidad del Valle, Cali, Colombia.

2 Departamento de Medicina y Cirugía, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

3 Escuela de Salud Pública, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

Saldarriaga-Gil W, Rodriguez-Guerrero T, Fandiño-Losada A, Ramirez-Cheyne J. Tremor-Ataxia Syndrome and Primary Ovarian Insufficiency in an FMR1 Premutation Carrier. *Colomb Med (Cali)*. 2017; 48(3): 147-50.

© 2017 Universidad del Valle. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons Attribution License, que permite el uso ilimitado, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que el autor original y la fuente se acreditan.

### Historia:

Recibido: 23 marzo 2017

Revisado: 11 mayo 2017

Aceptado: 30 junio 2017

### Palabras clave:

Síndrome de temblor y ataxia X frágil, complicaciones/ataxia, diagnóstico/ataxia, genética/ataxia, FXPOI, FXTAS, gen FMR1.

### Keywords:

fragile X Tremor Ataxia Syndrome, Ataxia/complications, Ataxia/diagnosis, Ataxia/genetics, FXPOI, FXTAS, FMR1 gen

### Resumen

**Introducción:** el gen FMR1 tiene cuatro variantes alélicas según el número de repeticiones de la triplete CGG. Los portadores de la premutación con un número entre 55 y 200 repeticiones son susceptibles de desarrollar patologías como el síndrome de temblor y ataxia (FXTAS) y síndrome de falla ovárica prematura (FXPOI) asociados al X frágil.

**Descripción del caso:** Mujer de 53 años, agricultora, con temblor severo en miembros superiores en reposo que empeora con el movimiento, temblor en mandíbula y lengua, atrofia cerebral generalizada, portadora de la premutación del gen FMR1 diagnosticada por PCR y Southern Blot, cumpliendo con criterios clínicos y radiológicos de FXTAS; además, historia de síntomas vagales sugestivos de falla ovárica y trastornos del ciclo menstrual que llevaron a histerectomía a los 33 años, haciéndose diagnóstico FXPOI.

**Conclusión:** Se reporta un caso inusual en portadoras de la premutación del gen FMR1, con criterios clínicos y radiológicos de FXTAS y FXPOI.

### Abstract

**Introduction:** The FMR1 gene has four allelic variants according to the number of repeats of the CGG triplet. Premutation carriers with between 55 and 200 repeats are susceptible to developing pathologies such as tremor and ataxia syndrome (FXTAS) and fragile X-associated primary ovarian insufficiency (FXPOI) syndrome.

**Case description:** The patient was a 53-year-old female farmer with severe tremor in the upper limbs at rest that worsens with movement, tremor in the jaw and tongue, and generalized cerebral atrophy. She is a carrier of the FMR1 premutation diagnosed by PCR and Southern Blot, complying with the clinical and radiological criteria of FXTAS, and in addition, has a history of vagal symptoms suggestive of ovarian failure and menstrual cycle disorders that led to hysterectomy at age 33 and was subsequently diagnosed with FXPOI.

**Conclusion:** An unusual case of FXTAS and FXPOI complying with clinical and radiological criteria is reported in a premutation carrier of the FMR1 gene.

### Autor de correspondencia

Wilmar Saldarriaga Gil. Carrera 37 # 1oeste-45, Apto 1203B. Unidad Mirador Avalon. Cali, Colombia. Phone: +57 2 316 446 1596. E-mail: wilmar.saldarriaga@correounivalle.edu.co.

## Introducción

El gen *FMR1* (*Fragile X Mental Retardation 1 Gene*), con locus Xq27.3, tiene 17 exones que abarcan 38 Kb, OMIM \*309550<sup>1</sup>; este gen se caracteriza por presentar en la región no traducida 5' (UTR5'), números variables de repeticiones de la tripleta de nucleótidos Citocina Guanina Guanina CCG; según el número de tripletas se producen cuatro variantes alélicas: mutación completa (MC) (>200), premutación (PM) (55-200), zona gris (ZG) (45-54), normal (<45)<sup>2</sup>.

Los portadores de la premutación tienen un fenotipo variable y de penetrancia incompleta completamente diferente a quienes tienen la MC y son afectados por el síndrome X Frágil (SXF)<sup>3,4</sup>.

A las patologías encontradas en portadores se les ha denominado FRAXOPATIAS y las más conocidas son el síndrome de temblor y ataxia asociado al SXF (FXTAS, abreviado de las palabras en inglés *Fragile X Tremor Ataxia Syndrome*) y el síndrome de falla ovárica primaria asociado al SXF (FXPOI)<sup>5</sup>. El diagnóstico de estas entidades se hace principalmente a través de hallazgos clínicos y signos específicos en resonancia nuclear magnética (RMN) de cerebro<sup>3,5</sup>. Agentes ambientales se han asociado con la aparición temprana y mayor severidad de los síntomas<sup>3,4</sup>.

El objetivo de este artículo es aportar a la literatura un raro caso de FXTAS y FXPOI en una portadora de la premutación del gen *FMR1*, con aparición de los síntomas a edad temprana y sintomatología severa, siendo este el primer reporte de esta asociación en Colombia.

## Descripción del caso

La paciente es originaria y procedente de una población Colombiana al norte del Valle del Cauca, región con elevada prevalencia de premutación y mutación completa del gen *FMR1*.

Mujer de 53 años, agricultora, con una historia de 4 años de

temblor distal en reposo que empeora con el movimiento, con un mayor compromiso de los miembros superiores, el cual se hace cada vez más severo; en el último año, el temblor comprometió la región mandibular y la lengua. Por lo anterior, ella consultó en repetidas ocasiones y se realizaron estudios de electrolitos, función tiroidea y alteraciones estructurales cerebrales mediante una tomografía axial computarizada, todos los resultados dentro de los límites normales. Sin embargo, por empeoramiento del temblor le realizaron RMN contrastada de cerebro, la cual mostró una atrofia cortical y subcortical significativa, con un mayor compromiso frontotemporal, un aumento del tamaño del sistema ventricular, marcado en el tercer ventrículo; sin otros hallazgos (Fig. 1).

Posteriormente, se le realizó un estudio molecular para la cuantificación de las tripletas del gen *FMR1* con PCR, usando un triple cebador, incluyendo un cebador específico para CGG y Southern Blot. Se encontraron 30 y 82 repeticiones en cada alelo.

Con los antecedentes patológicos personales que incluyeron: síndrome convulsivo en la infancia que se resolvió espontáneamente a los 14 de años, túnel de carpo bilateral en manejo médico; una fórmula gestacional G5P3C2V2Mo3; los ciclos menstruales irregulares caracterizados por polimenorreas y metrorragias persistentes, sin mejoría a pesar del manejo médico, que obligaron a la realización de una histerectomía a la edad de 33 años. Los hijos vivos fueron estudiados y ninguno presentó PM o MC del gen *FMR1*. Refirió, en el año previo a la histerectomía y hasta dos años después, síntomas perimenopáusicos como oleadas de calor, sudoración nocturna profusa, cefalea persistente y sequedad vaginal.

Al momento del examen físico se evidenció temblor en reposo que compromete los miembros superiores, la mandíbula y la lengua, que empeora durante la actividad; a pesar de la limitación para la realización de pruebas cerebelosas impuestas por el temblor, no se documentaron alteraciones del patrón de marcha, ni otros signos de ataxia cerebelosa. Buscando una aproximación objetiva a los hallazgos del examen físico se aplicó la Escala de Temblor de Fahn, Tolosa y Marín<sup>6</sup>, obteniendo un 15% de severidad del compromiso (Tabla 1).



**Figura 1.** Resonancia Magnética de Cerebro con gadolinio. La RMN de cerebro con contraste muestra atrofia cortical y subcortical marcada en la región frontal más dilatación del sistema ventricular.

**Tabla 1.** Escala de Temblor de Fahn, Tolosa y Marín aplicada a la paciente.

| Localización del temblor                      | Labio                                                                                | Mandíbula | Miembros superiores |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------|---------------------|
| Clasificación                                 | reposo                                                                               | reposo    | reposo y postural   |
| Valoración del temblor en miembros superiores |                                                                                      |           |                     |
| Intensidad                                    | Marcada                                                                              | Marcada   | Marcada             |
| Escritura                                     | Mínimamente anormal                                                                  |           |                     |
| Al delinear                                   | Moderado o cruza líneas frecuentemente                                               |           |                     |
| Al verter                                     | Más cuidadoso que una persona sin temblor, pero sin derramar agua                    |           |                     |
| Incapacidad funcional que genera el temblor   |                                                                                      |           |                     |
| Al hablar                                     | No                                                                                   |           |                     |
| Al comer                                      | Levemente anormal. Puede llevar los alimentos a la boca y sólo los derrama raramente |           |                     |
| Llevar líquidos a la boca                     | Levemente anormal. Puede usar la cuchara, pero no si está completamente llena        |           |                     |
| Higiene                                       | Levemente anormal. Lo realiza todo, pero cuidadosamente                              |           |                     |
| Vestirse                                      | Levemente anormal. Capaz de hacerlo todo, pero de una forma cuidadosa                |           |                     |
| Escribir                                      | Levemente anormal. Legible, capaz de escribir cartas largas                          |           |                     |
| Trabajo                                       | No interfiere con el trabajo                                                         |           |                     |
| Valoración global del examinador              | Incapacidad moderada (25-49%)                                                        |           |                     |
| Valoración global del paciente                | Incapacidad leve (1-24%)                                                             |           |                     |
| Puntaje total                                 | 15%                                                                                  |           |                     |

Otro elemento relevante encontrado en el examen físico fue la presencia de una neuropatía en las cuatro extremidades, causada por la alteración de la sensibilidad superficial, con la presencia de hipoestesia y parestesias.

Durante la entrevista con modulación del afecto, se observaron manifestaciones de ansiedad. Se aplicó entonces, la Escala GAD-7<sup>7</sup> con un resultado que sugirió un trastorno de ansiedad generalizada moderado.

Además, se realizó una evaluación del estado cognitivo de la paciente a través del test de MINIMENTAL, en el cual se obtuvieron 25 puntos de 30 posibles, siendo este resultado sugestivo de una patología.

Fue valorada por neurología quien inició un tratamiento con propanolol para manejo del temblor y también por psiquiatría quien consideró un manejo psicoterapéutico sin necesidad de medicación en ese momento.

## Discusión

La prevalencia de la premutación del gen *FMRI* es de 11.7 por cada 10,000 hombres (IC 95%: 6.0-18.7) y 34.4 por cada 10,000 mujeres (IC 95%: 6.3-83.3), correspondiendo a 1 por cada 855 hombres y 1 por cada 291 mujeres<sup>8,9</sup>. En Colombia no hay datos de la prevalencia de las variantes alélicas del gen *FMRI*.

Los portadores de la premutación pueden desarrollar patologías denominadas FRAXOPATIAS, como FXTAS y FXPOI<sup>2</sup>. Además, los adultos con y sin FXTAS o FXPOI presentan más riesgo que la población general, de presentar problemas afectivos, depresión, ansiedad, trastorno obsesivo compulsivo, alteraciones del sueño, apnea del sueño, neuropatías, trastornos psiquiátricos, hipertensión, migraña, fibromialgia, y trastornos de la glándula tiroides<sup>3,5,10-12</sup>. Igualmente en la infancia se puede observar ansiedad, déficit de atención e hiperactividad, trastornos del espectro autista y convulsiones<sup>3,13</sup>.

El fenotipo de los afectados por la MC del gen *FMRI* es completamente diferente y no tienen las características clásicas del SXF como discapacidad intelectual (DI) leve a moderada, trastornos del espectro autista, cara alargada, prognatismo, orejas grandes y aladas, articulaciones hiperextensibles, macroorquidismo, déficit del lenguaje, ansiedad y agresión; en mujeres el fenotipo suele ser menos severo<sup>11</sup>.

El FXPOI se encuentra en el 20% de las portadoras de la premutación, tienen desaparición de sangrado menstrual por un año antes de los 40 años, lo que hace un diagnóstico de falla ovárica prematura; esta frecuencia está aumentada 20 veces al compararlo con la población general, en la que la falla ovárica prematura está alrededor del 1%<sup>14</sup>. Además, se ha descrito que la falla ovárica está aumentada en las portadoras en todas las edades en que se han logrado desarrollar estudios, a los 18 años 1.4%, a los 29 años 3.0% (en la población general 1 en 1,000), y tienen menopausia a más temprana edad después de los 40 años<sup>14</sup>. En estas mujeres se encuentran signos y síntomas secundarios como alteración hormonal con niveles de FSH elevados y niveles de estradiol bajos, ciclos menstruales irregulares, síntomas perimenopáusicos y disminución de la reproducción<sup>2,8,15,16</sup>.

En la paciente aquí reportada la asociación de ciclos menstruales irregulares que obligaron a la histerectomía a los 33 años, síntomas vagales (relacionados con menopausia) y el hallazgo de premutación del gen *FMRI*, nos llevaron a concluir que la paciente tuvo falla ovárica prematura y FXPOI.

El FXTAS es un desorden neurodegenerativo progresivo caracterizado por déficits neurológicos que incluyen temblor progresivo de intención, ataxia cerebelar, déficit cognitivo, parkinsonismo, neuropatías, disfunción autonómica y demencia; este síndrome se presenta en el 40% de los hombres portadores de la premutación a los 60 años y en el 75% a los 80 años, y en el 20% de las mujeres<sup>3,4,9</sup>. En la población general la prevalencia estimada es de 1 en 4,000 hombres después de los 55 años y de 1 en 7,800 en mujeres<sup>3</sup>.

En el FXTAS la alteración en el gen *FMRI* no produce el silenciamiento del gen *FMRI* como en los afectados por el SXF en quienes la FMRP (Fragile X Mental Retardation Protein) está disminuida o ausente<sup>3,17</sup>, por el contrario hay una sobre expresión, produciendo entre 2-8 veces la cantidad normal de mRNA del *FMRI*<sup>2,3,4</sup>, este último sería el responsable de la toxicidad neuronal y llevaría a la presentación tardía de desórdenes neurodegenerativos<sup>4</sup>. En el FXPOI no se ha logrado demostrar como la elevación del mRNA afecta el eje hipotálamo-hipófisis-gónada o al ovario directamente<sup>16</sup>.

El diagnóstico de FXTAS en portadores de la premutación del gen *FMRI* combina criterios clínicos, radiológicos de neuroimágenes y patológicos<sup>12</sup>. Los criterios mayores son temblor de intención, ataxia cerebelar, deterioro cognitivo e hiperintensidad del pedúnculo cerebelar medio e inclusiones intranucleares redondeadas típicas de FXTAS en neuronas y astrocitos; los criterios menores incluyen problemas de memoria a corto plazo, de intensidad moderada-severa, neuropatía, déficit en las funciones ejecutivas, parkinsonismo, atrofia cerebral generalizada, enfermedad de la materia blanca en cerebro o en cerebelo. Los síntomas son menos severos en las mujeres<sup>3,4,18</sup>.

Para un diagnóstico definitivo del FXTAS es necesario tener dos criterios mayores: un criterio clínico mayor más uno radiológico mayor o uno patológico; la presencia de dos criterios clínicos mayores o un criterio clínico menor más un criterio radiológico menor hacen un diagnóstico probable. Por último un diagnóstico posible de FXTAS se constituye a partir de la presencia de un criterio clínico menor y un criterio clínico menor<sup>3,4</sup>.

El diagnóstico del FXTAS en la paciente aquí reportada se hizo por tener dos criterios clínicos mayores: temblor de intención severo y deterioro cognitivo sustentado en un puntaje menor al esperado en el test de MINIMENTAL; y el criterio radiológico menor atrofia cortical generalizada y marcada en la región frontal; además, presentó ansiedad generalizada y neuropatía por síndrome del túnel carpiano. La severidad de los síntomas y la edad temprana aparición del FXTAS hacen que el caso sea poco frecuente y de mal pronóstico.

Sin embargo, en esta paciente la edad de aparición de FXPOI alrededor de los 33 años, la edad de inicio de síntomas del FXTAS antes de los 50 años, la severidad de los síntomas como temblor de intención que le impide realizar actividades de la vida diaria, temblor mandibular, déficit cognitivo, ansiedad y atrofia cortical

generalizada nos hace considerar que se trata de un caso muy poco frecuente, no solo por la baja prevalencia del FXTAS en mujeres, sino también por la escasa presentación de FXTAS y FXPOI simultáneamente, con una historia natural de la enfermedad inusual.

El tratamiento en el FXTAS es principalmente sintomático con opciones terapéuticas que buscan aliviar los síntomas neuromotores y psiquiátricos, siendo los beta bloqueadores, como el propranolol, los más usados para el alivio del temblor esencial, seguidos de los anticonvulsivantes. Pacientes con ataxia han mostrado mejoría con el uso de memantina<sup>19</sup>. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS) indicados en muchos de los trastornos mixtos, asociados a ansiedad o depresión, son de utilidad en los pacientes con FXTAS; así como lo son la actividad física, las actividades lúdicas, el suplemento de folatos y vitamina B12, son usados con el objetivo de mantener las capacidades motoras, cognitivas y disminuir la atrofia cerebral<sup>3,19</sup>. La descripción de las FRAXOPATIAS<sup>4</sup> ha sido relativamente reciente y el acceso a pruebas moleculares es limitado en nuestro medio. Sugerimos que en pacientes con falla ovárica prematura, temblor y/o ataxia se debe sospechar que son portadores premutación del gen *FMRI*, la probabilidad del diagnóstico se aumenta cuando existen antecedentes familiares específicos de SXF o discapacidad intelectual de origen desconocido. También, cuando se encuentran en las imágenes cerebrales los criterios específicos. El diagnóstico se debe descartar o confirmar con pruebas moleculares como PCR y Southern Blot específicos para el gen *FMRI*<sup>2</sup>.

## Conclusiones

Se aporta un paciente con criterios clínicos y radiológicos de FXTAS y FXPOI con aparición de los síntomas a edad temprana y sintomatología severa, mostrando una historia natural de la enfermedad poco frecuente en portadoras de la premutación del gen *FMRI*

## Referencias

1. Online Mendelian Inheritance in Man. An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. Entry - # 300624 - Fragile X Mental Retardation Syndrome. Cited: 2014 Aug 31. Available from: <http://www.omim.org/entry/300624>.
2. Saldarriaga W, Tassone F, González-Teshima LY, Forero-Forero JV, Ayala-Zapata S, Hagerman R. Síndrome de X Frágil. Colomb Med (Cali). 2014; 45(4): 190-98.
3. Hagerman RJ, Hagerman P. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome - features, mechanisms and management. Nat Rev Neurol. 2016; 12(7): 403-12.
4. Pirozzi F, Tabolacci E, Neri G. The FRAXopathies: Definition, overview, and update. Am J Med Genet A. 2011; 155A(8): 1803-16.
5. Saldarriaga W, Lein P, González TLY, Isaza C, Rosa L, Polyak A, et al. Phenobarbital use and neurological problems in *FMRI* premutation carriers. Neurotoxicology. 2016; 53: 141-7.
6. Faher S, Tolosa E, Marin C. Clinical rating scale for tremor. En: Jankovic J, Tolosa E. Parkinson's Disease and Movement Disorder. Baltimore: Urban & Schwarzenberg. 1988. p:225-34.
7. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW, Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: The GAD-7. Arch Internal Med. 2006; 166(10): 1092-7.
8. Hunter J, Rivero-Arias O, Angelov A, Kim E, Fotheringham I, Leal J. Epidemiology of fragile X syndrome: A systematic review and meta-analysis. Am J Med Genet A. 2014; 164A(7): 1648-58.
9. Grigsby J, Brega AG, Bennett RE, Bourgeois JA, Seritan AL, Goodrich GK, et al. Clinically significant psychiatric symptoms among male carriers of the fragile X premutation, with and without FXTAS, and the mediating influence of executive functioning. Clin Neuropsychol. 2016; 30(6): 944-59.
10. Cordeiro L, Abucayan F, Hagerman R, Tassone F, Hessel D. Anxiety disorders in fragile X premutation carriers: Preliminary characterization of probands and non-probands. Intractable Rare Dis Res. 2015; 4(3): 123-30.
11. Grigsby J, Brega AG, Bennett RE, Bourgeois JA, Seritan AL, Goodrich GK, et al. Clinically significant psychiatric symptoms among male carriers of the fragile X premutation, with and without FXTAS, and the mediating influence of executive functioning. Clin Neuropsychol. 2016; 30(6): 944-59.
12. Lozano R, Saito N, Reed D, Eldeeb M, Schneider A, Hessel D, et al. Aging in Fragile X Premutation Carriers. Cerebellum. 2016; 15(5): 587-94.
13. 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 *FMRI* premutation and co-morbid autism spectrum disorder. Hum Genet. 2012; 131(4): 581-9.
14. Welt CK, Smith PC, Taylor AE. Evidence of early ovarian aging in fragile X premutation carriers. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89(9): 4569-74.
15. Wheeler AC, Raspa M, Green A, Bishop E, Bann C, Edwards A, et al. Health and reproductive experiences of women with an *FMRI* premutation with and without fragile X premature ovarian insufficiency. Front Genet. 2014; 5: 300.
16. Sherman SL, Allen EG, Spencer JB, Nelson LM. Clinical manifestation and management of FXPOI. In: Tassone F, Hall DA, editors. FXTAS, FXPOI, and Other Premutation Disorders. Second. Switzerland: Springer; 2016. pp 199-224.
17. Sethna F, Moon C, Wang H. From *FMRP* function to potential therapies for fragile X syndrome. Neurochem Res. 2014; 39(6): 1016-31.
18. Usdin K, Hukema RK, Sherman SL. Model systems for understanding FXPOI. In: Tassone F, Hall DA (eds). FXTAS, FXPOI, and Other Premutation Disorders. second. Switzerland: Springer; 2016. p. 225-40.
19. 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(10): 1741-4.