

Ataxia y tremor asociado a X-fragil. Lo que el radiólogo debería saber.

Tipo: Presentación Electrónica Educativa

Autores: Luis Fernández Prudencio, Ana María López Moreno, Germán Lucini Pelayo, Luis Fernández De Alarcón, Clara Rodríguez Godoy, Clara Gil Perea

Objetivos Docentes

- Conocer qué es el Síndrome de ataxia y tremor asociado a X-fragil.
- Identificar los hallazgos característicos de esta entidad en RM.

Revisión del tema

INTRODUCCIÓN;

El síndrome de ataxia y tremor asociado a X-Fragil es una forma de ataxia cerebelosa que afecta a los portadores de la premutación del gen FMR-1, responsable del Síndrome de X Frágil. Fue descrito por primera vez en el año 2001 por Hagerman.

Antiguamente, los individuos portadores de la premutación del gen FMR1 eran considerados clínicamente asintomáticos puesto que no manifestaban retraso mental. Sin embargo, se han descrito dos condiciones clínicas en estos últimos años que les afecta y que muy poco tienen que ver con el espectro clínico del Síndrome de X-Fragil. Estas son: la **Insuficiencia ovárica asociada al Síndrome de X-Fragil**, que causa menopausia antes de los 40 años, y el **Síndrome de ataxia y temblor asociado a X-Fragil** conocido como FXTAS (fragile X-associated tremor/ataxia syndrome).

El FXTAS afecta a individuos portadores de la premutación en edades avanzadas de la vida (casi siempre pacientes de más de 50 años). Se considera premutación presentar entre 55 y 200 extensiones del trinucleótido 5' CGG en el gen FMR1 de cromosoma X.

EPIDEMIOLOGÍA:

1 de cada 800 varones y 1 de cada 250 mujeres son portadoras de la premutación. Sin embargo, la penetrancia del FXTAS depende directamente de la edad y el sexo, afectando al 40-45% de los varones portadores y tan solo al 8-16% de las mujeres.

CLÍNICA:

Clásicamente, el paciente debuta con temblor de intención y ataxia cerebelosa, siendo el temblor de intención habitualmente el síntoma más precoz, presente varios años antes que la ataxia. Otras manifestaciones clínicas incluyen deterioro

cognitivo, demencia, trastornos psiquiátricos, neuropatía periférica y disfunción vegetativa.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Los criterios diagnósticos del Síndrome de ataxia y tremor asociado a X-Fragil han sido recientemente actualizados (DA Hall RC Birch et al). Esta clasificación aúna tanto criterios clínicos como radiológicos. La presencia de estos criterios clasifica a los pacientes en tres categorías.

- **FXTAS Segura:** Dos opciones
 - Un criterio clínico mayor + Un criterio radiológico mayor
 - Un criterio clínico mayor + inclusiones astrocíticas
- **FXTAS Probable:**
 - Un criterio clínico mayor
 - Un criterio clínico menor + un criterio mayor radiológico
- **FXTAS Possible:** Un criterio clínico mayor + criterio radiológico menor

Criterios clínicos

- **Mayores**
 - Temblor de intención
 - Ataxia de la marcha
- **Menores**
 - Parkinsonismo
 - Pérdida de memoria moderada-severa en los últimos tiempo
 - Neuropatía periférica

Criterios radiológicos

- **Mayores (en RM)**
 - Lesiones en sustancia blanca de pedunculos cerebelosos medios
 - Lesiones en el esplenio de cuerpo calloso
- **Menores**
 - Lesiones en sustancia blanca cerebral
 - Atrofia moderada-severa generalizada

HALLAZGOS RADIOLÓGICOS

Los criterios actuales incluyen dos signos radiológicos mayores;

- **Lesiones hiperintensas en T2, T2-FLAIR en pedúnculos cerebelosos medios:** Signo clásico asociado al FXTAS aunque en los últimos estudios se ha demostrado en el 60% de los varones al momento del diagnóstico y tan solo en el 13% de las mujeres. La presencia de estas lesiones se correlaciona con una larga historia de síntomas de FXTAS y con más y severos déficits cognitivos. Sin embargo, estas lesiones también han sido descritas en pacientes asintomáticos portadores de la premutación. (Fig. 1)
- **Hiperintensidad en T2, T2-FLAIR del esplenio del cuerpo calloso:** Parece ser tan frecuente como el anterior signo descrito e incluso ser más frecuente en hombres (Fig. 2)

Otros hallazgos habituales, incluidos en criterios menores diagnósticos, son las **lesiones hiperintensas en T2 en ínsula, pontinas y sustancia blanca periventricular** así como **atrofia cerebral y cerebelosa (Fig.3)**

Imagen por tensor de difusión: En pacientes portadores de la premutación, Se aprecia marcada reducción en pedúnculos cerebelosos superiores y medios, fórnices y stria terminalis de la anisotropía

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La hiperintensidad en T2 de pedúnculos cerebelosos medios aunque habitualmente presente, no es totalmente específica de la enfermedad y puede observarse en casos de Atrofia multisistémica (especialmente en atrofia olivo-ponto-cerebelosa), Ataxia cerebelosa autosómica dominante, estadios avanzados de la enfermedad de Wilson y patología isquémica en territorio vascular

de la AICA.

¿Cuándo sospechar FXTAS?

Hay que considerar el diagnóstico de FXTAS en el estudio de ataxias espinocerebelosas de varones adultos con hiperintensidad de pedúnculos cerebelosos medios y/o rodete del cuerpo caloso. También en mujeres diagnosticadas de esclerosis múltiple con fallo ovárico prematuro y evolución clínica tórpida o atípica. Otros autores recomiendan considerar FXTAS en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Huntington. **Imágenes en esta sección:**

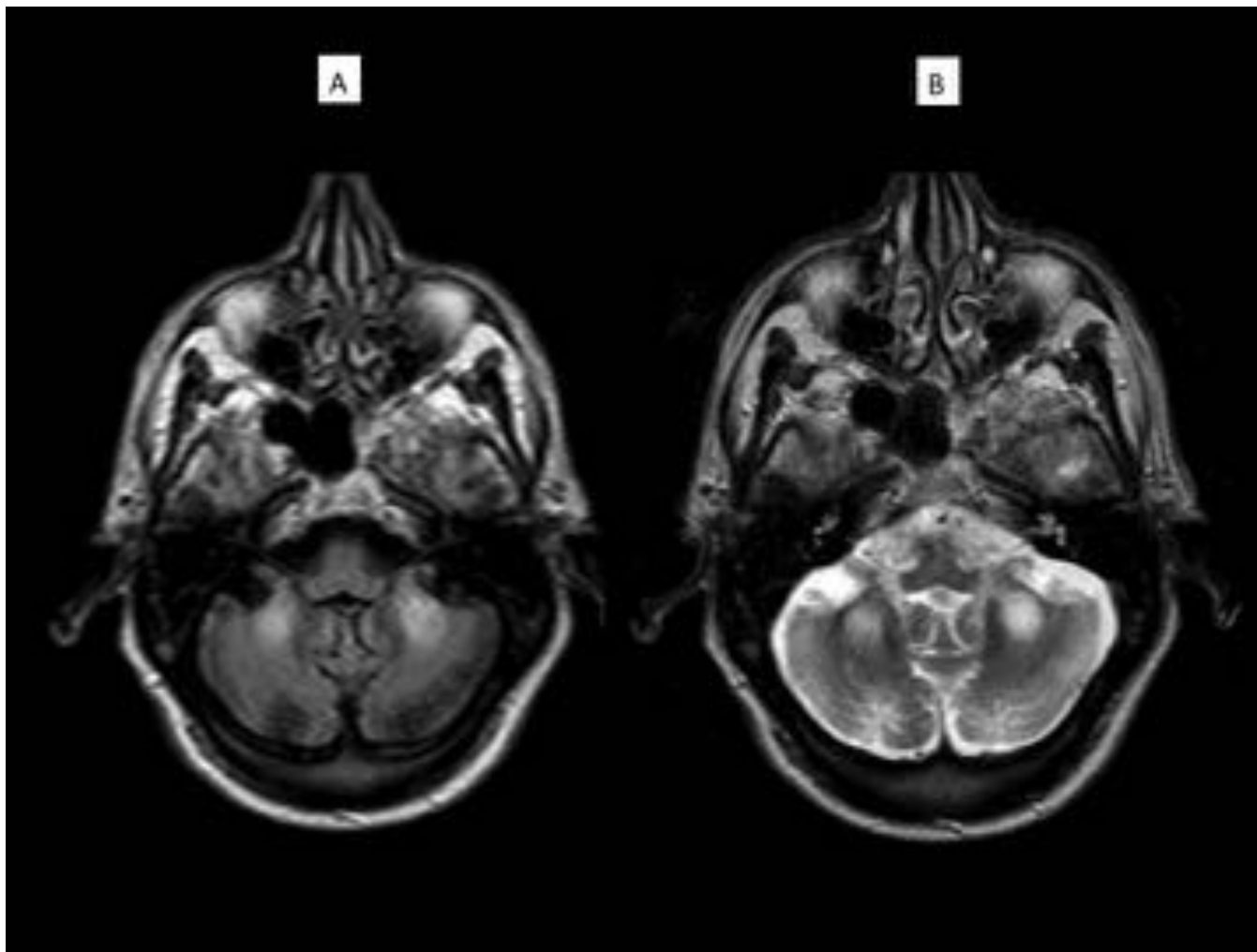


Fig. 1: Hiperintensidad en T2-FLAIR de ambos pedúnculos cerebelosos medios en varón de 72 años con diagnóstico de Síndrome de ataxia y temblor asociado a X-fragil

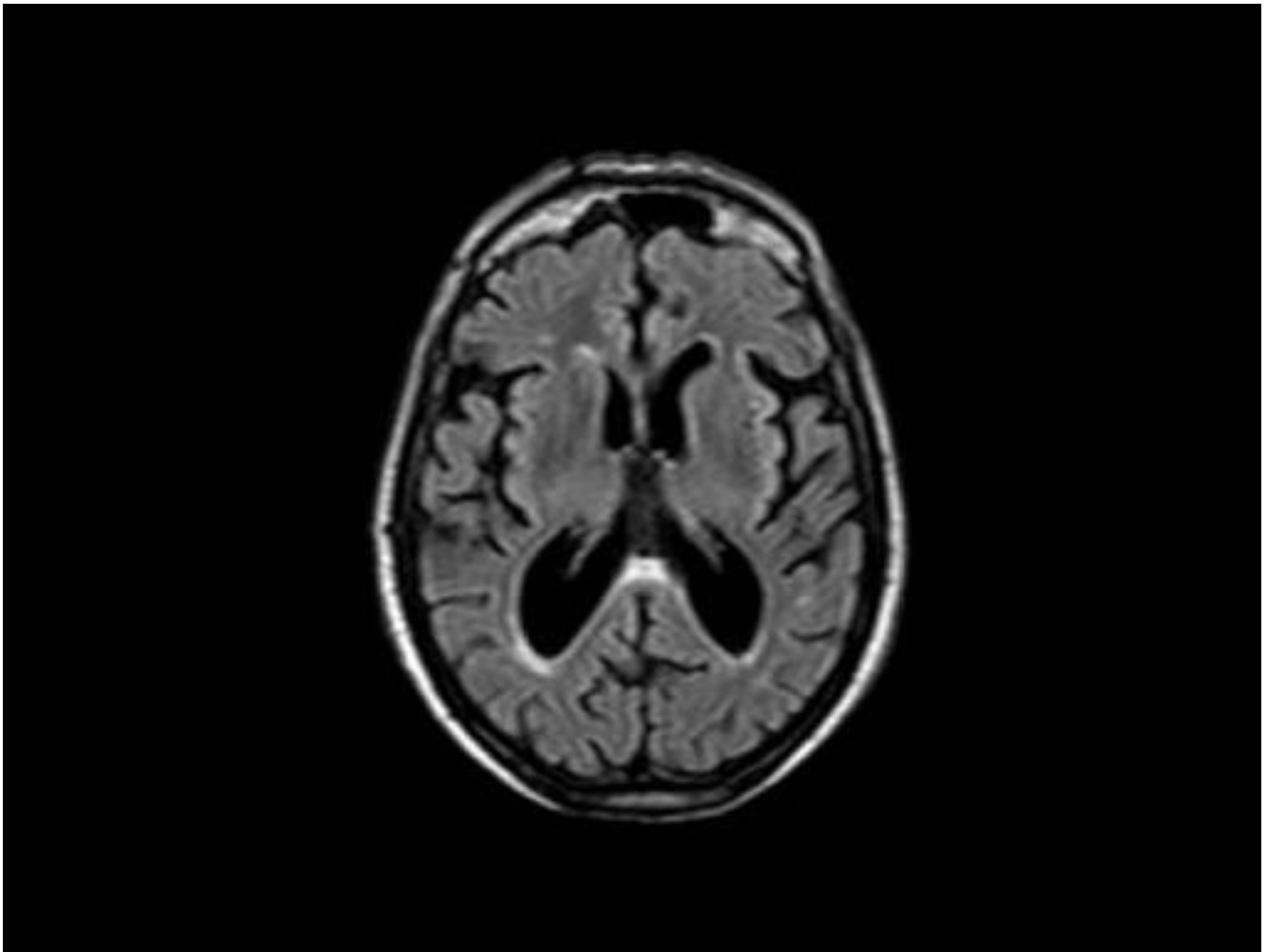


Fig. 2: T2-FLAIR mostrando hiperintensidad de señal a nivel de rodete del cuerpo calloso en varón de 72 años con diagnóstico de FXTAS

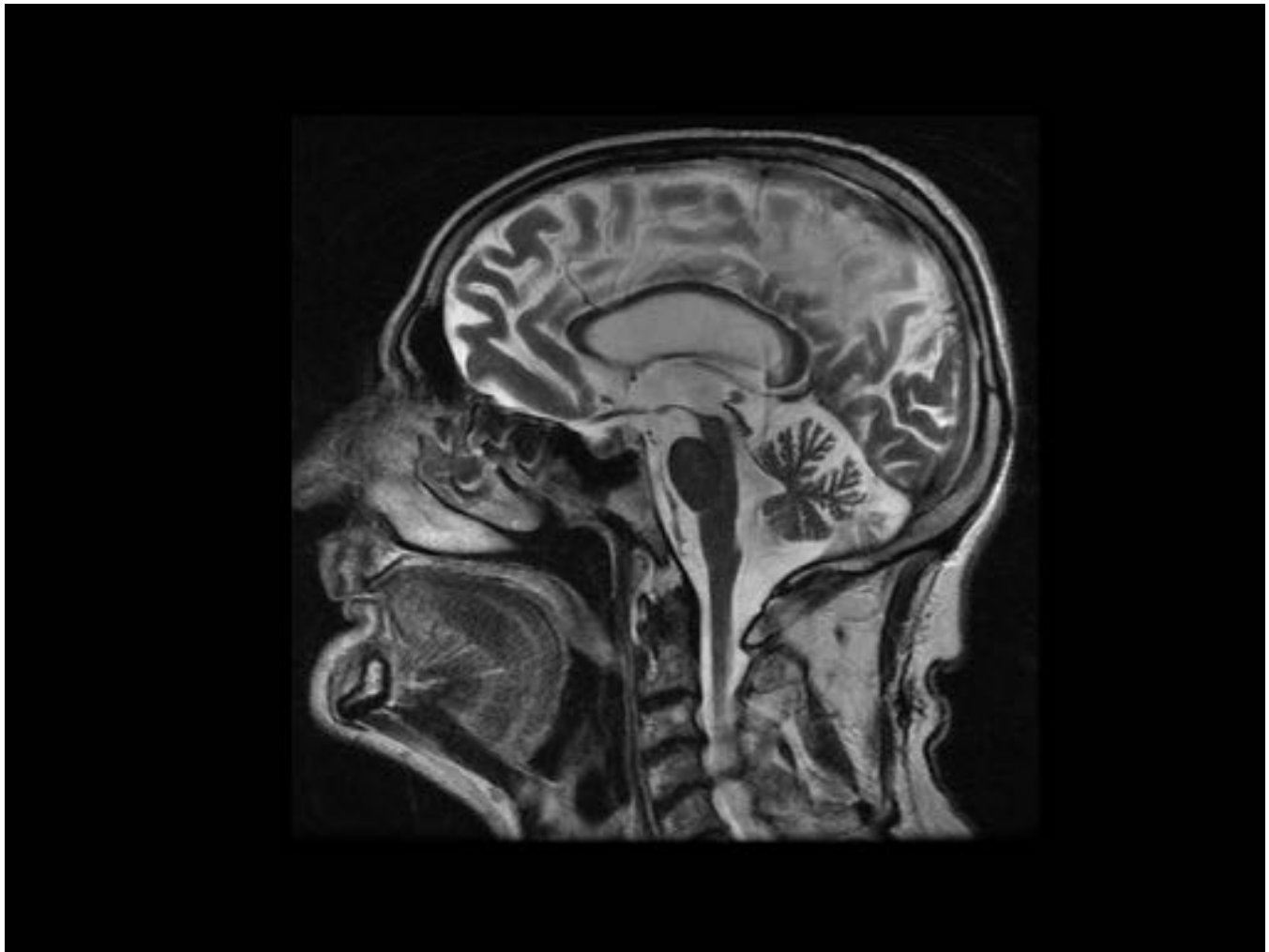


Fig. 3: T2 sagital. Además de la hiperintensidad en esplenio del cuerpo calloso se observan otros criterios menores de FXTAS como atrofia cerebelos y cerebral

Conclusiones

- El Síndrome de ataxia y tremor asociado a X-fragil es una entidad mucho más habitual de lo que creemos y frecuentemente infradiagnosticada.
- El conocimiento de sus signos habituales en RM (hiperintensidad en T2-FLAIR de pedúnculos cerebelosos medios y esplenio de cuerpo calloso) nos deben hacer pensar en ella.
- El diagnóstico de FXTAS tiene importantes implicaciones no sólo para el paciente sino también para las generaciones futuras de este.
- En los pacientes con cuadros clínicos evolutivos de temblor y/o ataxia y/o parkinsonismo atípico se debe interrogar siempre por la historia familiar, buscando no sólo cuadros similares, sino también casos de retraso mental, trastornos del espectro autista y/o menopausia precoz.

Bibliografía / Referencias

1. Tassone F, Berry-Kravis EM. Ch. 1. Clinical neurological phenotype of FXTAS. The fragile X-associated tremor ataxia syndrome (FXTAS). Springer Science; 2010.
2. Hall DA, Birch RC, Anheim M et-al. Emerging topics in FXTAS. *J Neurodev Disord*. 2014;6 (1): 31.
3. Brunberg JA, Jaquemont S, Hagerman RJ, Berry-Kravis EM, Grigsby J, Leehay MA, et al. Fragile X premutation carriers: characteristic MR imaging findings of adult male patients with progressive cerebellar and cognitive dysfunction. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:1757–66.
4. Loesch DZ, Litewka L, Brotchie P, Huggins RM, Tassone F, Cook M. Magnetic resonance imaging study in older fragile X premutation male carriers. *Ann Neurol* 2005;58:326–30.
5. Hashimoto R, Srivastava S, Tassone F et-al. Diffusion tensor imaging in male premutation carriers of the fragile X mental retardation gene. *Mov. Disord*. 2011;26 (7): 1329-36.
6. Niranjana NS, Thomas FP. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *MedLink Neurology* [citado Feb 2009].