

FXTAS

FRAGILE X TREMOR/ATAXIA SYNDROME

LUIS BONILLA CABRERA

RAQUEL RODRIGUEZ PEREZ

ABSXF

Síndrome del Temblor/Ataxia asociado al X Frágil

Introducción:

- ◆ ¿Cómo empezó todo?
- ◆ Primeros estudios de casos clínicos.
- ◆ Hallazgo de la primera investigación:
 - ⇒ 1ª FASE: ctc con las familias de niños afectado.
 - ⇒ 2ª FASE: N= 192 n=40 V premutación n=59 V control n=59 H premutación n=34 H control
Entrevista (6 dominios: temblor/equilibrio/función ejecutiva/ área emocional/problemas médicos/antecedentes familiares) y TDRS (tremor disability rating scale)
 - ⇒ 3ª FASE: Primer Screening. Establecimiento grupos investigación.
N=93 n=24 V Premutación n= 25 V cont. n=26 H Premutación n=18 H cont.
 - ⇒ 4ª FASE: exploración neurológica y aplicación tres escalas.

CRST: clinical rating scale for tremor

UPDRS: Unified parkinsons disease R.S

ICARS: International cooperative ataxia

n=192

% individuos aumenta con edad

| | | |
|---|-------|----|
| ■ | 50-59 | 75 |
| ■ | 60-69 | 56 |
| ■ | 70-79 | 38 |
| ■ | 80-89 | 19 |
| ■ | 80-89 | 0 |



Portadores sxf

- ◆ Se describió por primera vez en el 2001
- ◆ Es una enfermedad neurodegenerativa progresiva variable.
- ◆ Varones con premutación del gen FMR1 (55-200 Repeticiones CGG)
- ◆ Frecuencia de la premutación en población general: Varones 1/813 y en mujeres 1/259
- ◆ Se inicia en >50 años
- ◆ 1/3000 varones en población general desarrolla el FXTAS y 30% de los abuelos maternos con la premutación
- ◆ El temblor es más común que la ataxia, de manera que suelen diagnosticarse como caso de temblor esencial
- ◆ A medida que se desarrolla aparecen déficits de memoria y defectos en la función ejecutiva

¿Qué es un temblor?

- ◆ Movimiento o estremecimiento involuntario de cualquier parte del cuerpo (incluso cabeza o voz; más perceptible en las manos)

- ◆ Tipos:

| | |
|-------------------------|---|
| De Reposo o estático | Cuando la mano o la parte afectada esta en reposo o inactiva |
| De intención o dinámico | Cuando se mueven las manos o la parte afectada del cuerpo y desaparece cuando está en reposo |
| Postural | Cuando se mantiene la mano o la parte afectada del cuerpo en alguna posición en particular por un período de tiempo |

Temblor esencial

- ◆ Trastorno neurológico de causa desconocida cuyo origen parece darse en algún área del cerebro
- ◆ >65 años
- ◆ Ocasiona temblor rítmico y moderadamente rápido de los músculos voluntarios y ninguna otra anomalía.
- ◆ Puede empeorar con movimientos intencionales
- ◆ Casi nunca en pies o piernas
- ◆ Oscilaciones de entre 6 y 10 por segundo
- ◆ Empeora con stress emocional
- ◆ Desaparece durante el sueño
- ◆ Por lo general mejora con el consumo de alcohol
- ◆ Tres tipos: ocasionales, temporales y intermitentes
- ◆ No existe prueba diagnóstica de laboratorio

Entrevista discriminar temblores

El temblor en las manos puede ser:

- ◆ regular o irregular
- ◆ en actividad, en descanso en una posición en particular o durante mucho tiempo
- ◆ movimientos suaves (finos) o bruscos (toscos)
- ◆ misma intensidad o diferente en cada mano
- ◆ otras partes del cuerpo afectadas
- ◆ empeora con estrés emocional o situaciones de evitación
- ◆ disminuye con ingestión de alcohol
- ◆ otros síntomas (dolor de cabeza, dificultad de movilidad de la lengua etc...)

EVALUACIÓN DE SEVERIDAD DEL TEMBLOR

- ◆ CRST (Clinical Rating Scale for Tremor)
PGI (Patient global impression)
- ◆ CRST ADL (Activities of daily living)
- ◆ Temblor FXTAS Baja frecuencia (3 ciclos por segundo y arritmico -irregular con amplitud variable-)

Pruebas Clínicas (TEMBLOR)

- ◆ Prueba de conducción nerviosa
- ◆ Electromiografía



Loading

Dibujo de una espiral

¿Qué es una ATAXIA?

- ◆ Existen múltiples definiciones, la más general la describe como una coordinación desordenada de movimientos, como un deterioro de los movimientos musculares.

- ◆ El significado más completo la describe como una alteración , parcial o total, de la coordinación muscular que puede manifestarse como un temblor involuntario durante la realización de movimientos voluntarios (esp. manos) con la dificultad en la precisión de movimientos y en el mantenimiento de la postura corporal
- ◆ Es un síntoma, no una enfermedad en sí misma
- ◆ Disfunción del cerebelo

Síntomas asociados

* Dísartría: problemas para hablar con claridad a causa de dificultades en la coordinación de movimientos precisos en labios y lengua.

* Dísfagia: dificultades de tragado, especialmente marcadas en el curso final de enfermedades relacionadas con la ataxia.

* Problemas visuales: dificultades en la fijación de objetos en movimientos y nistagmus.

Pruebas Clínicas (ATAXIA)

¿qué debemos buscar
para un diagnóstico
de ataxia? (y/o de
temblor)

- ◆ 1- Marcha atáxica en estrella: PRUEBA DE BABINSKY-WEILL (ojos cerrados)
- ◆ 2- Nistagmus central o periférico: PRUEBAS DE FUNCIÓN VESTÍBULO-OCULAR; GAFAS DE FRENZEL; MANIOBRA DE DIX-HALLPIKE(también utilizado para el vértigo); ENG. ELECTRONISTAGMOGRAFIA; ESTIMULACIÓN CALÓRICA
- ◆ 3- Signos cerebelosos (hipotonía, descordinación): PRUEBAS DE COORDINACIÓN CEREBELOSA Y EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA (pruebas palma-dorso o de marioneta: Disadiadococinesia; prueba dedo-nariz y prueba talón-rodilla: Dísmetría (Dir-Fue)

- ◆ 4- Problemas de equilibrio y desajustes del sistema neurosensorial:
TESTS POSICIONALES O VESTIBULARES: TEST DE INDICES DE BARANY; REFLEJO VESTIBULO OCULAR (leer-giro cabeza); PRUEBA DE ROMBERG (equilibrio de pie ojos cerrados); PRUEBA DE UNTERBERGER (equilibrio, marcar paso); PRUEBA DE BARRÉ (de pie abrir-cerrar ojos)
- ◆ 5- Marcha en tándem
- ◆ 6- Disartría y lenguaje “escandido” característico
- ◆ 7- Signos de piramidalismo (reflejos plantares)



- ◆ 8- Escritura megalográfica: PRUEBA DE ESCRITURA
- ◆ 9- Dibujo de una espiral con grandes dificultades: PRUEBA DE DIBUJO
- ◆ 10- Atrofia muscular: PRUEBA DEL BRAZO DE RANDI, EXAMEN SENSORIAL, PRUEBA HOJA PAPEL DORSO MANO, PRUEBA DE DORSO DE MANO MUSLOS, PRUEBA DE VERTER AGUA O VASO-BOCA. (tb en temblores)

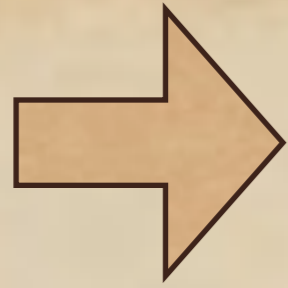


Desquilibrium al caminar

CRITERIO DIAGNÓSTICO FXTAS

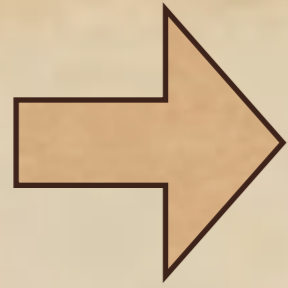
- ◆ 1-Definido
- ◆ 2-Probable
- ◆ 3-Posible





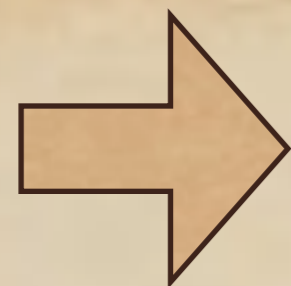
1- Definido

- ◆ a) un criterio clínico mayor y ,
- ◆ b) un criterio radiológico mayor o ,
- ◆ c) presencia de inclusiones



2- Probable

- ◆ a) Dos criterios clínicos mayores o,
- ◆ b) criterio radiológico mayor y,
- ◆ c) criterio clínico menor



3-Posible

- ◆ a) un criterio clínico mayor y
- ◆ b) un criterio clínico menor.

Clasificación criterios

- ◆ CrITERIO CLÍNICO MAYOR: temblor dinámico, ataxia
- ◆ CrITERIO CLÍNICO MENOR: parkinsonismo
- ◆ CrITERIO RADIOLÓGICO MAYOR: lesiones en materia blanca simétrica que envuelve a los pedúnculos cerebrales centrales.
- ◆ CrITERIO RADIOLÓGICO MENOR: otras lesiones en materia blanca; atrofia de moderada a severa, generalizada.
- ◆ Presencia de inclusiones: inclusiones intranucleares neuronales- añadida como criterio adicional del FXTAS.

CUADRO CLÍNICO FXTAS

Sistema Nervioso Central (SNC)

Cerebelar:

- ◆ Temblor intencional: de movimiento (70%), combinado (30%) y de reposo (10%). Es progresivo y puede ser asimétrico.
- ◆ Suele manifestarse primero en la mano dominante, y en el curso de 1-3 años progresa a la otra mano.
- ◆ Temblor intencional de gran amplitud en las extremidades superiores.
4-6 hz oscilaciones
- ◆ Se acrecienta con los años y se suman problemas graduales de marcha

Síntomas iniciales surgen a los 63+/-6 años como promedio

- ◆ Dificultad para escribir
- ◆ Dificultad para utilizar los cubiertos al comer
- ◆ Dificultad para servirse agua
- ◆ Dificultad para caminar
- ◆ Dificultad para vestirse
- ◆ Dificultad para meter la llave en una cerradura
- ◆ Dificultad para ingerir líquidos
- ◆ Dificultad para verter agua en un vaso
- ◆ Un poco más de la mitad presentan parkinsonismo leve o moderado, con rigidez de las extremidades, facies de mascara y temblor de reposo

CUADRO CLÍNICO FXTAS

Sistema Nervioso Central (SNC) continuación

Cognitivo

- ◆ 60% de los casos ocurre disminución cognitiva y reducción de la memoria a corto plazo.
- ◆ El CI de ejecución declina tempranamente, probablemente asociado a la interferencia del temblor con las tareas visomotoras.
- ◆ Problemas de memoria de trabajo (working memory).
- ◆ Problemas con procesamiento de la información.
- ◆ Déficit atencional.
- ◆ Eventualmente muchos pacientes desarrollan demencia.

CUADRO CLÍNICO FXTAS

Sistema Nervioso Central (SNC) continuación

Psiquiátrico

- ◆ Labilidad emocional
- ◆ Ansiedad
- ◆ Conducta irritable
- ◆ Tendencia a la reclusión
- ◆ T.O.C (lavarse manos)

CUADRO CLÍNICO FXTAS

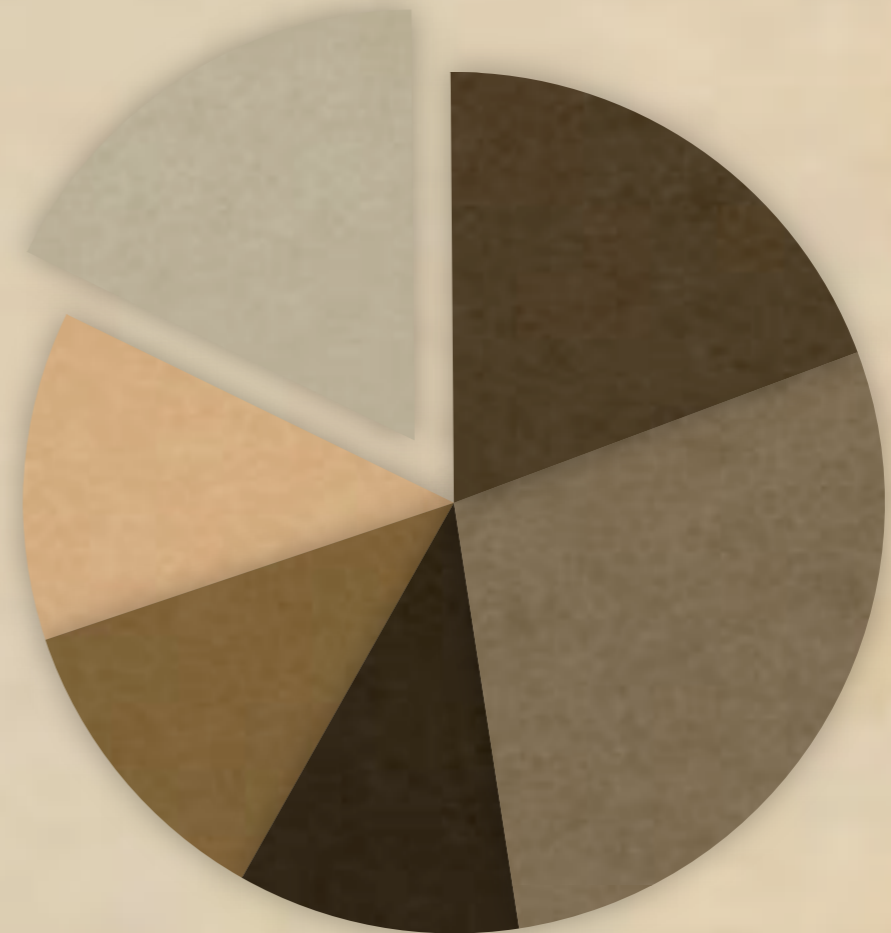
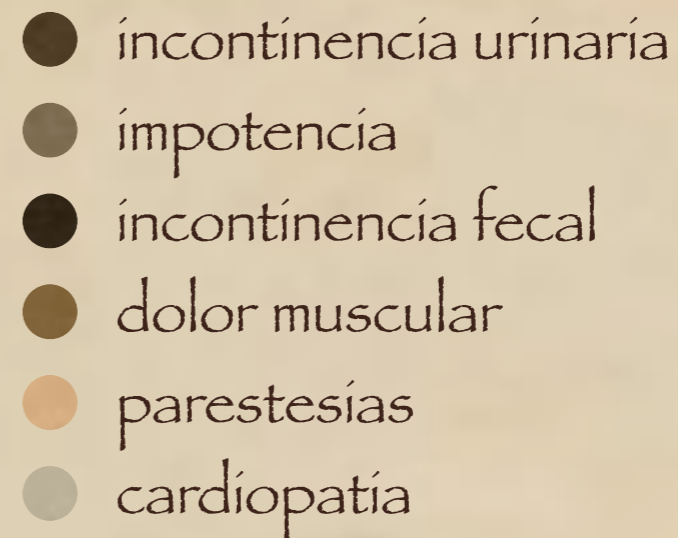
Sistema Nervioso Periférico (SNP)

Polineuropatía en extremidades inferiores

- ◆ 61% de los casos, con reflejos tendinosos profundos disminuidos.
- ◆ Pérdida podal de la sensación de vibración y punzada.
- ◆ Propiocepción afectada.

-Autonómico

- ◆ Impotencia (80%)
- ◆ Incontinencia urinaria (55%)
- ◆ Incontinencia fecal (30%)
- ◆ Dolor muscular (33%)
- ◆ Debilidad de miembros inferiores (35%) con parestesias.
Acaban encamados
- ◆ Hipertensión
- ◆ Cardiopatía (50%). causa de de muerte más común es la insuficiencia cardíaca congestiva.



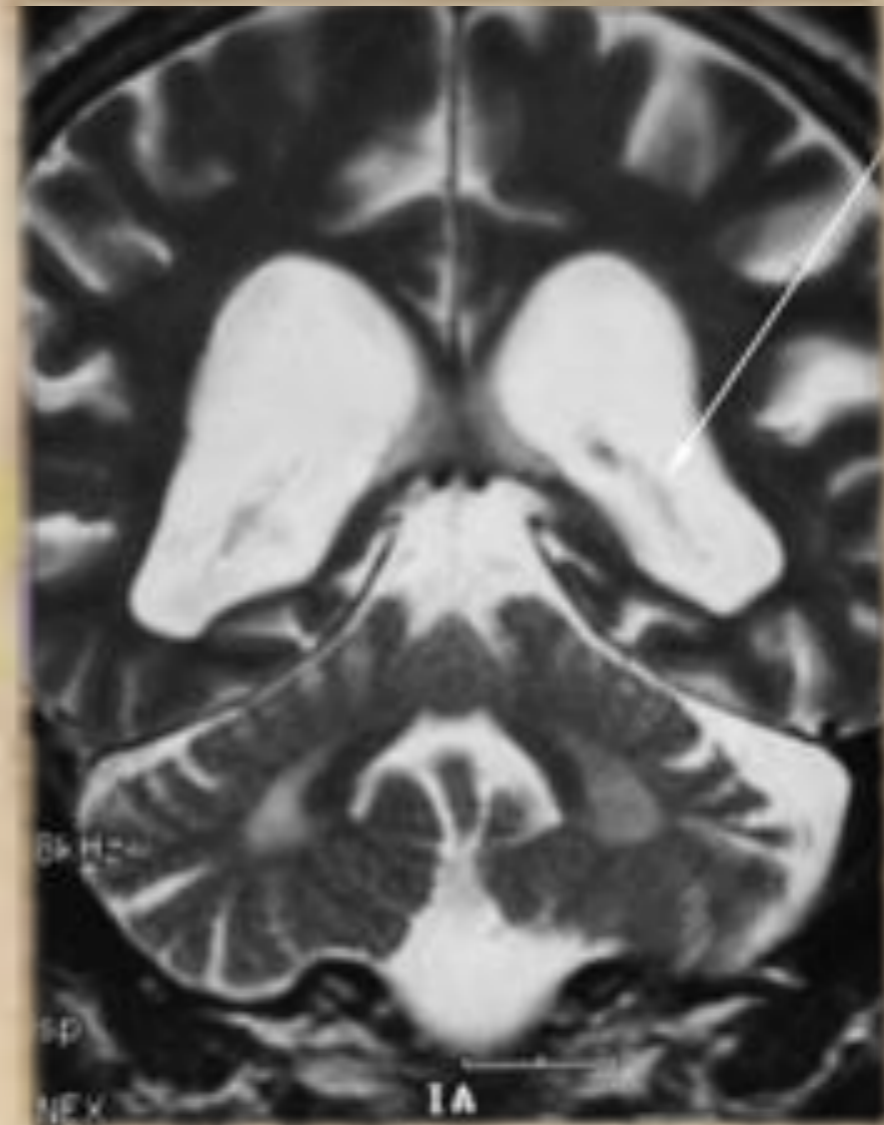
Laboratorio

-Velocidad de conducción nerviosa

- ◆ Aparece reducida levemente en los miembros inferiores

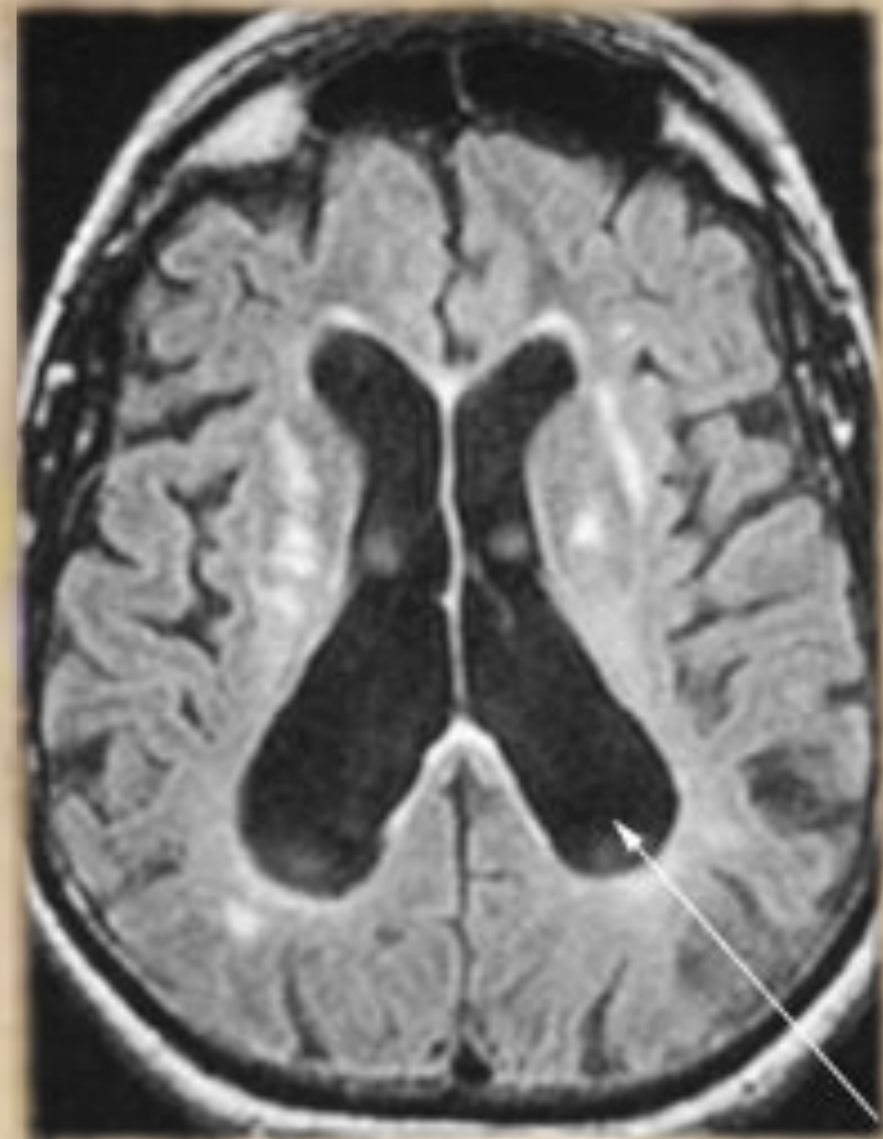
Laboratorio

- ~ Resonancia magnética: atrofia de la corteza cerebral cortical y cerebelar difusa con aumento de la intensidad de la señal T2 en los pedúnculos cerebelosos medios y la materia blanca adyacente. Esta imagen se presenta de forma simétrica y bilateral, con aspecto de “mariposa”



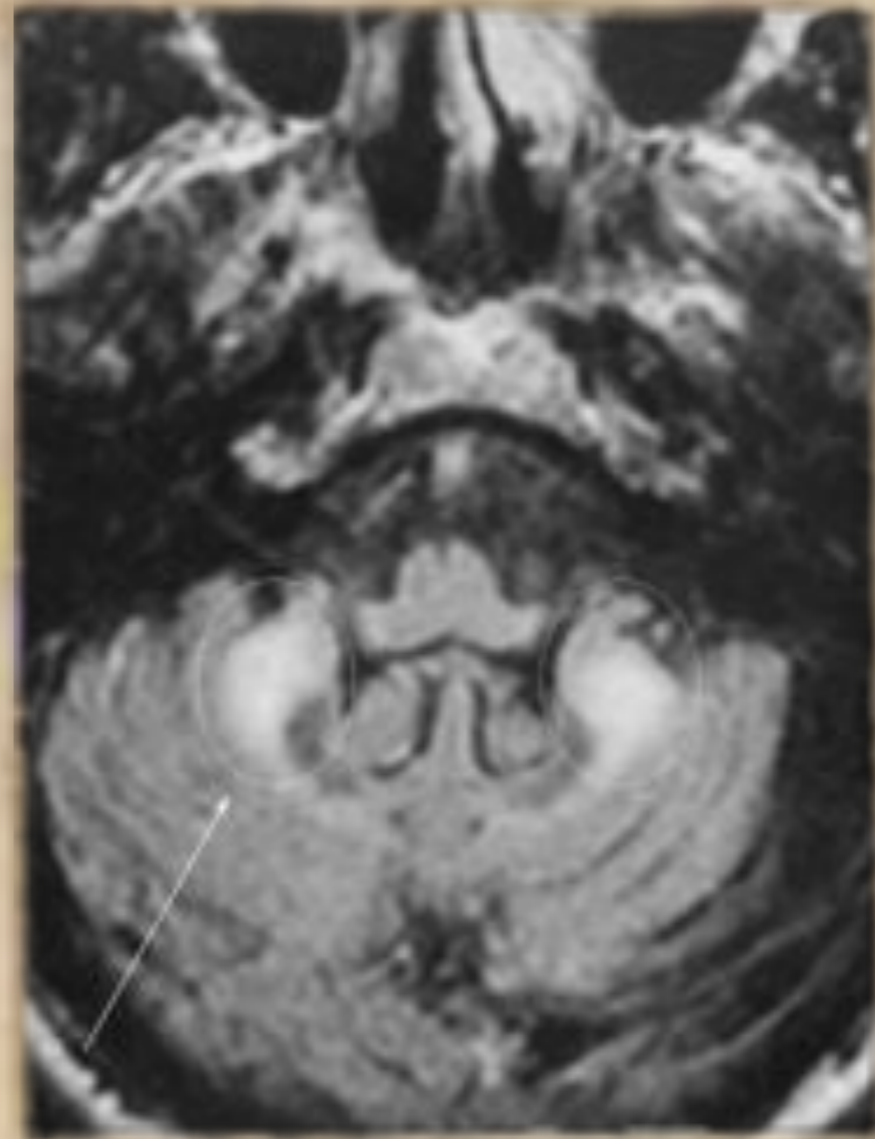
Ventriculos dilatados

- ◆ La atrofia es grave aproximadamente en el 20% de los casos. El tamaño de los pedúnculos cerebelosos medios y del puente se reducen significativamente y aparecen varios indicadores de atrofia cerebral global, incluido el agrandamiento ventricular. El cuerpo calloso además se adelgaza.



- ◆ Siempre se aprecia enfermedad de la materia blanca con la intensidad disminuida de la señal T1 y aumentada de la T2 en la materia blanca profunda de los hemisferios cerebrales y los pedúnculos cerebelosos medios, con conservación del núcleo dentado del cerebelo. Además, tres cuartas partes de los casos muestran cambios en la materia blanca cortical, tales como aumentos de la intensidad de la señal T2 en la materia profunda frontal y parietal y en las áreas bajo el epéndimo.

Pedúnculos Cerebelosos Medios (MPC)



Patología del Sistema Nervioso Central

- ◆ Atrofia generalizada
- ◆ En el cerebelo hay pérdida de las células de Purkinje y edema proximal anormal de sus axones (torpedos).
- ◆ En las neuronas y los astrocitos de la corteza, el cerebelo y el hipocampo, se aprecian inclusiones eosinófilas que contienen ubiquitina y subunidades del proteosoma.

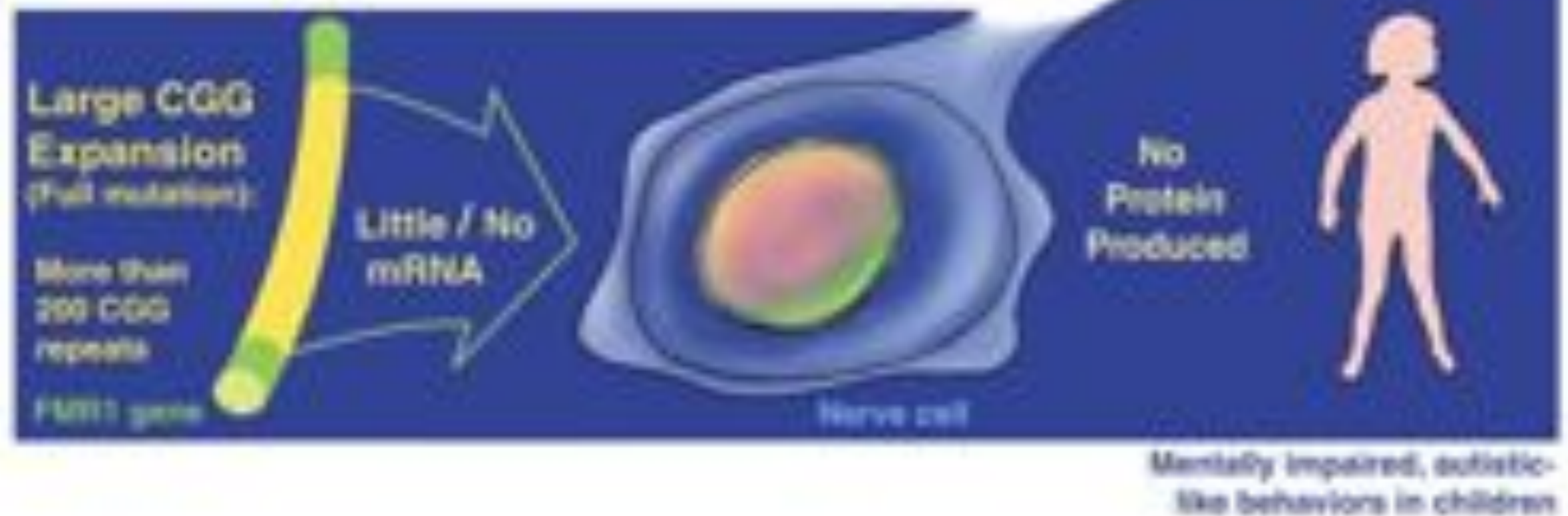
Diagnóstico Diferencial

- ◆ Atrofia Sistémica Múltiple
- ◆ El temblor Esencial
- ◆ Enfermedad de Parkinson Atípica
- ◆ La ataxia esporádica cerebelar
- ◆ El síndrome olivopontocerebelar
- ◆ La Demencia Senil
- ◆ La Enfermedad de Alzheimer
- ◆ El envejecimiento normal

Aspectos Genéticos y Moleculares

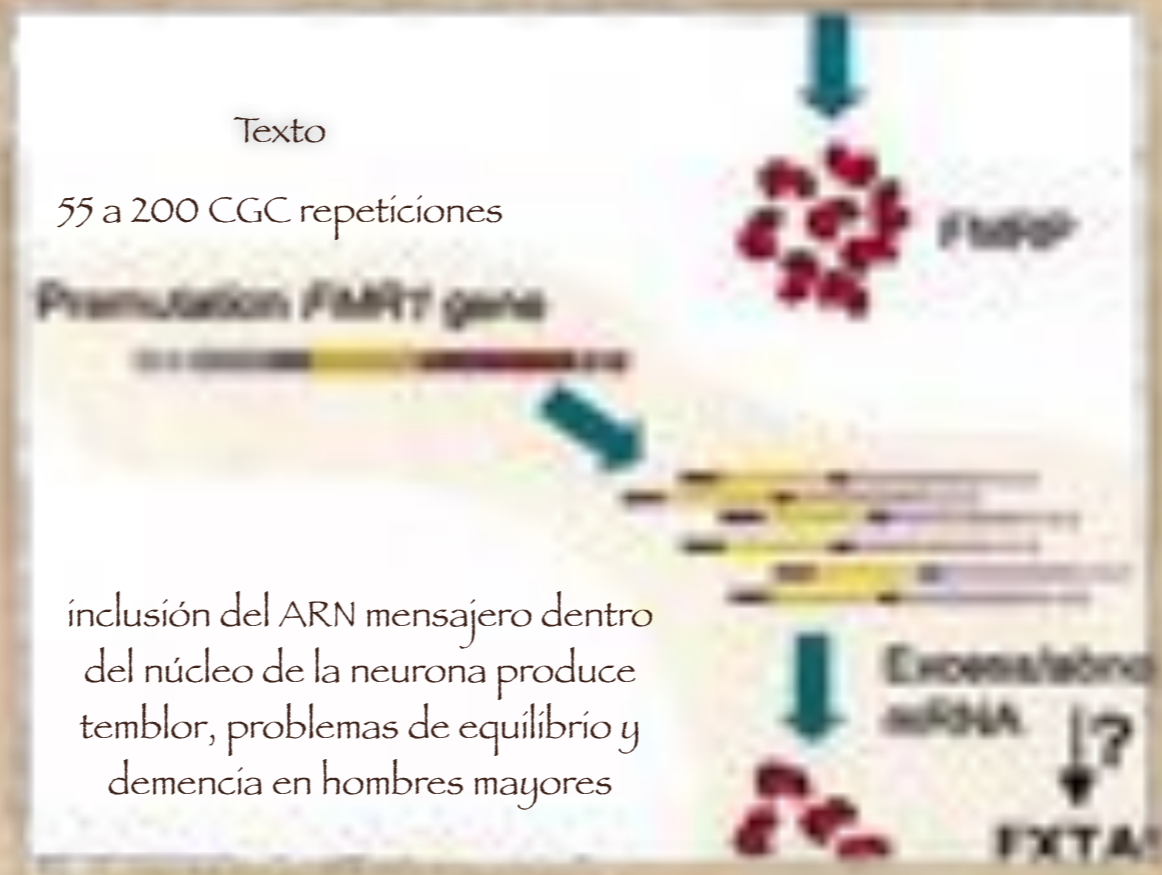
¿Cómo explicar que las personas con mutación del gen FMR1 manifiestan retraso mental, pero no FXTRAS, y que las personas con premutación son de inteligencia normal casi siempre, y algunas de ellas presentan FXTRAS?

FRAGILE X SYNDROME



TYPICAL INDIVIDUAL





- ◆ La clave del enigma parece estar en la presencia de inclusiones eosinofílicas intranucleares en las neuronas de los pacientes con premutación y la ausencia de las mismas en los que tienen la mutación.

- ◆ Los pacientes con SXF tienen el gen FMR1 inactivado, por lo tanto no existe transcripción ni ARNm.
- ◆ En cambio en los portadores de la premutación hay transcripción y, aunque la concentración de ARNm es 5-10 veces mayor de lo normal
- ◆ hombres con 50-100 repeticiones tienen niveles de ARNm del FMR1 son 2 o 4 veces mayor que lo normal y que hombres con 100 a 200 repeticiones son de 4 a 10 veces de lo normal.
- ◆ 135 repeticiones es lo máximo que se ha observado en un portador
- ◆ La concentración de proteína abarca un ámbito desde normal a un 50% de lo normal, por dificultades de traducción.
- ◆ Se especula que el ARNm producido en exceso se convierte en un agente tóxico para las neuronas

¿Qué ocurre con las mujeres?

- ◆ Están protegidas por el alelo normal (cromosoma x normal sin premutación)
- ◆ Posiblemente también estén protegidas por el efecto hormonal
- ◆ Su expresión fenotípica es más benigna que en el varón. No Demencia

CASOS RAROS MUJERES PREMUTADAS (FXTAS)

- ◆ N=5 De todas partes de USA
- ◆ Edad(42-82)
- ◆ Rango (leve-severo)
- ◆ No demencia
- ◆ Temblor/ataxia
- ◆ 1 solo caso de cambio en materia blanca
- ◆ 1 solo caso de pequeño número de inclusiones
ARNm en Neuronas (postmorten)

Tratamiento farmacológico temblor/ataxia

- ◆ Combinación de CARBIDOPA y L-DOPA (SINEMET)
- ◆ La combinación de levodopa y carbidopa se usa para tratar los síntomas de la enfermedad de Parkinson incluyendo temblores (estremecimiento) contracciones y lentitud de movimientos.
- ◆ Puede mejorar la capacidad para caminar, la postura, la habilidad para tragar, el habla, la postura, el vigor, el sentido de alerta, el bienestar, y controlar la salivación excesiva.
- ◆ Entre los 55-60 años suelen tomar Antidepresivos (Sertralina) para la depresión, ansiedad, y trastornos obsesivo compulsivo, o les da por la bebida.

FUNCIÓN EJECUTIVA

F.E: Es un conjunto de habilidades cognoscitivas que permiten

- ◆ La anticipación y el establecimiento de metas
- ◆ El diseño de planes y programas
- ◆ El inicio de actividades y operaciones mentales
- ◆ La autorregulación y la monitorización de las metas
- ◆ La selección precisa de comportamientos y de conductas
- ◆ La flexibilidad en el trabajo cognoscitivo y su organización en el tiempo y en el espacio
- ◆ La F.E. está vinculada a los lóbulos prefrontales (regiones anteriores), áreas prefrontales y otras estructuras corticales como el núcleo amigdalino, diencéfalo y cerebelo

Baterías neuropsicológicas

- ◆ IQ Testing on WAIS III
- ◆ VIQ verbal intelligence quotient
- ◆ PIQ performance intelligence quotient
- ◆ FSIQ full scale intelligence quotient
- ◆ DÉFICITS EN LA FUNCIÓN EJECUTIVA
- ◆ VIQ<85 33%
- ◆ PIQ<85 66%
- ◆ Wisconsin Card Sort Test
- ◆ DEMENCIA: MINIMENTAL CABÁN O MINIMENTAL FOLSTEIN

CONCLUSIONES

- ◆ Diagnóstico Diferencial adecuado
- ◆ Selección del tratamiento más eficaz
- ◆ Consejo Genético (Prevención)

Tlf. / E-mail Contacto

- ◆ Louise Gane: 916-703-0238
louise.gane@ucdmc.ucdavis.edu
- ◆ Jen Cogswell: 916-703-00331
- ◆ Randi Hagerman: 916-703-0247
- ◆ Paul Hagerman: pjhagerman@ucdavis.edu

direcciones vídeos FXTAS

- ◆ www.ucdmc.ucdavis.edu/mindinstitute/html/news/fxtasconference/video.htm
- ◆ www.ucdmc.ucdavis.edu/mindinstitute/html/news/fxtasconference/broll.htm
- ◆ www.fragilex.org/html/fxtas.htm