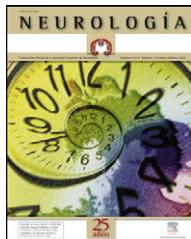




ELSEVIER
DOYMA

NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



ORIGINAL

Manifestaciones neurológicas en el adulto con premutación X frágil

J. Cabanyes-Truffino *

Departamento de Neurología y Neurocirugía, Clínica Universidad de Navarra, Madrid, Sección Departamental de Personalidad, Facultad de Educación, Universidad Complutense, Madrid, España

Recibido el 22 de junio de 2009; aceptado el 11 de enero de 2010

Accesible en línea el 31 Mayo 2010

PALABRAS CLAVE

Premutación X frágil;
Síndrome
temblor/ataxia;
Parkinsonismo;
Deterioro cognitivo

Resumen

Introducción: El síndrome X frágil es una forma de retraso mental heredado. Es consecuencia de una expansión anormal del número de repeticiones del trinucleótido CGG. Algunos abuelos de estos niños llegan a ser olvidadizos, tienen frecuentes caídas y sufren otros problemas neurológicos. Los investigadores han encontrado una conexión entre el síndrome X frágil y los síntomas neurológicos de los ancianos. Esto ha llevado a reconocer un síndrome inicialmente denominado “temblor intencional, parkinsonismo y atrofia cerebral generalizada en portadores de premutación X frágil”. Al mismo tiempo, en las mujeres, la premutación se ha asociado a fallo ovárico prematuro.

Metodología: Este artículo revisa la bibliografía acerca de las manifestaciones neurológicas de la premutación X frágil.

Conclusiones: La premutación X frágil supone un riesgo de sufrir trastornos del movimiento y disfunciones cognitivas y debe considerarse en pacientes con una historia familiar de retraso mental o autismo y, particularmente, en mujeres con fallo ovárico prematuro.

© 2009 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Fragile X
permutation;
Tremor/ataxia
syndrome;
Parkinsonism;
Cognitive deficit

Neurological signs in the adult with fragile-X premutation

Abstract

Introduction: Fragile X syndrome is an inherited form of mental retardation. It results from an abnormally expanded number of trinucleotide CGG repeats. Some grandfathers of these children become forgetful, have frequent falls and other neurological problems. Researchers have found a connection between fragile X syndrome and the neurological symptoms in elderly men. This resulted in the recognition of a syndrome originally referred to as “intention tremor, parkinsonism and generalised brain atrophy in carriers of a fragile X premutation”. This premutation is also associated with premature ovarian failure.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jcabanyes@unav.es.

Methodology: This paper reviews the literature on the neurological signs of fragile X premutation.

Conclusions: Fragile X premutation is a risk for movement disorders and cognitive dysfunction and it should be considered in patients with a family history of mental retardation or autism, and particularly in those females with premature ovarian failure.

© 2009 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El síndrome del cromosoma X frágil (SXF) es la causa más frecuente de retraso mental heredado y se asocia a un fenotipo físico y conductual bastante característico¹. Por su vinculación al cromosoma X, la prevalencia en los varones (1:3.600) es mayor que en las mujeres (1:8.000)².

Al ser un síndrome de la infancia, se le ha prestado poca atención en la neurología del adulto. Sin embargo, en las últimas décadas se han descrito manifestaciones neurológicas de inicio tardío en familiares de niños con SXF, es decir, en portadores de la enfermedad hasta ese momento asintomáticos.

El SXF se produce por una expansión inestable de repeticiones del triplete citosina-guanina-guanina (CGG) en el gen *FMR1* (*Fragile X Mental Retardation 1 gene*) del cromosoma X (Xq27.3)¹. En la llamada mutación completa (MCX), causante del SXF, se identifican más de 200 repeticiones de CGG que están anormalmente metiladas bloqueando la producción de la proteína del gen *FMR1* (FMRP)¹. En la población sana se pueden encontrar entre 5 y 44 repeticiones polimórficas de CGG. Expansiones entre 55 y 200 repeticiones de CGG poseen versiones del gen *FMR1* no metiladas que permiten tener valores de FMRP normales o cercanos a la normalidad³. Este intervalo de repeticiones de CGG se denomina premutación X frágil (PXF) y está en mujeres y varones sin manifestaciones del SXF, pero que pueden transmitir el trastorno. Existe una "zona gris", entre 45 y 54 repeticiones de CGG, que se comporta de forma inestable en la transmisión, pero que podría expandirse a una MCX en dos generaciones⁴. La transición desde la PXF a la MCX ocurre exclusivamente por transmisión materna, posiblemente durante la oogénesis. El riesgo de transición parece depender enteramente del tamaño de la expansión^{5,6}, y en la actualidad se cuestiona el papel de las interrupciones AGG en la secuencia CGG⁷. También se han descrito delecciones genómicas como causa menos frecuente de SXF⁸.

La prevalencia de PXF entre los varones es más baja (1:813)⁹ que entre las mujeres (1:100)¹⁰.

Patogenia y neuropatología

La FMRP está implicada en la unión, la estabilidad, el transporte y la transcripción del ARN con repercusiones faciales, esqueléticas, cardiovasculares, endocrinas y, especialmente, del sistema nervioso¹¹, donde interviene en la regulación y transmisión de la información en la sinapsis por medio de mecanismos de inhibición¹². El déficit o la disminución de FMRP ocasiona una sobreexpresión de proteínas del citoesqueleto, de especial relevancia en la estructura y plasticidad de las sinapsis y del receptor 5 del glutamato que

interviene en la regulación de la excitabilidad de las redes neuronales¹³.

Los estudios histológicos en la MCX identifican espinas dendríticas de morfología inmadura¹⁴ y la formación de agregados de polirribosomas neuronales¹⁵ en relación con una disminución del tamaño del vermis posterior cerebeloso¹⁶, el núcleo caudado¹⁴ y el hipocampo¹⁷.

En un primer momento se pensaba que la PXF tenía nulo o escaso efecto en la expresión de *FMR1* y, por lo tanto, no se asociaba a manifestaciones fenotípicas. Posteriormente, en sujetos con PXF, se ha demostrado una disminución en la producción de FMRP¹⁸ y una elevación de las concentraciones de *FMR1* en ARNm, que señalan una escasa eficiencia del gen *FMR1*¹⁹ y tienen un efecto citotóxico²⁰ al inducir la acumulación intranuclear de material anómalo en neuronas y células gliales²¹. Los cuerpos de inclusión se encuentran distribuidos por la corteza y el tronco del encéfalo, con mayor densidad en el hipocampo y en la corteza frontal²², pero también se identifican en las células ganglionares suprarrenales y mesentéricas y en los ganglios de las raíces posteriores y simpáticos paraespinales²³. Las inclusiones son positivas para ubiquitina, con negatividad para poliglutamina, tau y sinucleína, y están relacionadas con la degradación de proteínas aún no bien conocidas³. En la PXF, se ha observado una correlación entre el número de inclusiones y el de repeticiones de CGG que podría llegar a ser un potente predictor de afectación neuropatológica²⁴⁻²⁶. Por el contrario, los pacientes con MCX no tienen cuerpos de inclusión intranucleares²⁷. Más recientemente, se han identificado agregados perinucleares de cadena B de alfa-cristalina que podrían estar relacionados con una predisposición a enfermedades neuroinmunitológicas²⁸.

También se ha constatado una pérdida de células de Purkinje, gliosis y afectación de la sustancia blanca, cerebral y cerebelosa, con un patrón diferente del vascular, y espongiosis, particularmente, en los pedúnculos cerebelosos medios²⁹ (tabla 1).

En definitiva, el mismo gen tiene dos expresiones opuestas: inactividad en la MCX, que causa un déficit de FMRP y produce un trastorno del neurodesarrollo, o hiperactividad en la PXF, que induce un exceso de ARNm con consecuencias citotóxicas, y condiciona un trastorno neurodegenerativo^{30,31}.

Manifestaciones clínicas

Las primeras descripciones de síntomas neurológicos en portadores de PXF se efectuaron en abuelos de niños diagnosticados de SXF y señalaban deterioro cognitivo, temblor y alteraciones en la marcha²⁹. Progresivamente, se han ido recogiendo más manifestaciones neurológicas

Tabla 1 Hallazgos neuropatológicos en la premutación X frágil

Afección significativa de la sustancia blanca encefálica, con un patrón diferente del vascular, y espongiosis predominantemente en los pedúnculos cerebelosos medios
Afección de los astrocitos con abultamiento por las inclusiones
Inclusiones intranucleares en el encéfalo y la médula

tardías asociadas a la PXF que ha llevado a definir una entidad clínica propia, actualmente denominada síndrome de temblor/ataxia asociado al X frágil (*fragile X-associated tremor/ataxia syndrome [FXTAS]*)²⁹, que guarda una cierta correlación con los valores de FMRP y los años transcurridos³².

Con todo, las manifestaciones clínicas de la PXF no parecen limitarse al FXTAS; también se ha señalado una mayor incidencia de agresividad, abuso de alcohol y drogas, ansiedad, cuadros obsesivo-compulsivos³³ y problemas de aprendizaje³⁴ y se han empezado a describir algunas de las características físicas menores propias del SXF: rasgos faciales, orejas prominentes, hiperflexibilidad de las articulaciones, etc.³⁵. En esta misma línea, hay evidencias de un fenotipo conductual y neuropsicológico asociado a la PXF en adultos, sin manifestaciones clínicas de FXTAS, que aún no está bien definido³⁶.

Inicialmente, en niños con PXF no se observaron déficit en el neurodesarrollo³⁷. Posteriormente, se ha identificado una cierta relación entre valores de FMPR y retraso mental y/o autismo, lo que indica un espectro de gravedad clínica relacionado con el déficit de la proteína^{35,38}, con riesgo de afección cognitiva y conductual³⁹. De hecho, comparados con controles sanos, los niños con PXF tienen una incidencia más alta de retraso en el neurodesarrollo, déficit de atención, problemas de conducta, ansiedad y trastornos del espectro autista^{40,41}.

Durante tiempo, se consideró que las mujeres con PXF no tenían manifestaciones clínicas. Posteriormente, se señaló que cerca del 20% sufría fallo ovárico prematuro⁴², un fenotipo distintivo con ligeros rasgos físicos propios del SXF³⁵ y una mayor incidencia de síntomas de ansiedad y depresión⁴³. El fallo ovárico prematuro no ocurre en mujeres con MCX, lo que indica que está relacionado con la toxicidad de las concentraciones elevadas de *FMR1* en el ARNm presentes, casi exclusivamente, en la PXF³. Con todo, los estudios en mujeres con PXF tienen el problema de la heterogeneidad de las muestras por la gran variabilidad de ratios de activación del gen *FMR1*.

Síndrome temblor/ataxia asociado al X frágil

Inicialmente, el FXTAS se definió como un cuadro de temblor intencional progresivo, ataxia cerebelosa y deterioro cognitivo en varones con PXF, de inicio tardío (50-60 años de edad)²⁹ y una prevalencia que aumenta con la edad⁴⁴.

Posteriormente, se han documentado otras manifestaciones clínicas que incluyen parkinsonismo, neuropatía periférica, disfunción vegetativa, debilidad proximal en las extremidades inferiores, trastornos de conducta y

demencia⁴⁵⁻⁴⁸. Al mismo tiempo, se han ido describiendo casos de FXTAS en mujeres, si bien en menor número y con un fenotipo menos severo²², explicable por la presencia de un segundo alelo normal y una inactivación aleatoria del X⁴⁹.

En 2006, Hall et al⁵⁰ sistematizaron las principales manifestaciones clínicas del FXTAS que han sido corroboradas por otros autores^{51,52}. La mayoría de los casos tienen trastornos de la marcha (95%), temblor (80%), parkinsonismo (57%) y neuropatía en las extremidades inferiores (60%).

Las dificultades en la marcha son, fundamentalmente, por ataxia cerebelosa acentuada por el parkinsonismo o/y la neuropatía periférica. La afección cerebelosa se traduce también en alteraciones posturales, dismetría y disartria.

El temblor suele ser intencional (3-5 Hz), pero es de reposo en el 10% y mixto en el 30%. Generalmente, se inicia en la mano dominante y, en pocos años, es bilateral. La severidad del temblor contrasta con la levedad de otros síntomas.

El parkinsonismo se expresa como moderada bradicinesia, ligera rigidez en las extremidades superiores y temblor de reposo que, en algunos casos, es indistinguible del parkinsonismo idiopático⁵³.

La neuropatía se manifiesta por debilidad proximal de las piernas, hipoestesia en calcetín alto (en ocasiones, con calambres o quemazón), abolición de los reflejos osteotendinosos y moderada reducción de la velocidad de conducción. En la PXF, con y sin FXTAS, se ha encontrado una correlación inversa entre la velocidad de conducción y los valores de *FMR1*⁵⁴.

La disfunción vegetativa suele manifestarse como pérdida del control de los esfínteres (53%) e impotencia (80%). La demencia se da en el 20% de los casos, generalmente, asociada a agitación, agresividad, desinhibición y depresión, describiendo un patrón frontosubcortical⁴⁷.

Habitualmente, la primera manifestación es el temblor y plantea diagnósticos diferenciales⁵⁵⁻⁵⁷. Progresivamente, suele ir apareciendo ataxia de la marcha, parkinsonismo, neuropatía periférica y deterioro cognitivo. En las etapas más tardías, el trastorno puede tener las características clínicas y de neuroimagen de una atrofia multisistémica de tipo cerebelosa⁵⁸.

En un estudio longitudinal de 12 años, en pacientes con FXTAS, el número de repeticiones de CGG no se relacionó con la progresión del deterioro motor ni cognitivo⁵⁹. Sin embargo, se ha observado una correlación directa entre el tamaño de las repeticiones de CGG y la intensidad de los déficit motores en los varones, mientras que en las mujeres se limita al grado de ataxia⁶⁰. Con todo, un estudio reciente⁶¹ relaciona pequeñas expansiones de la repetición de CGG con el parkinsonismo. Por otra parte, sólo el 40% de los sujetos con FXTAS tienen antecedentes familiares de enfermedad de Parkinson, demencia o trastornos

Tabla 2 Criterios de diagnóstico del síndrome de temblor/ataxia asociado al X frágil

Criterios	Mayores	Menores
Radiológicos (resonancia magnética)	Lesiones de pedúnculos cerebelos medios. Lesiones del tronco cerebral	Atrofia generalizada (moderada-severa). Lesiones en sustancia blanca
Clínicos	Tremor intencional. Ataxia de la marcha	Parkinsonismo. Disfunción ejecutiva. Pérdida de memoria de corto plazo (moderada-severa)

Tabla 3 Probabilidad diagnóstica del síndrome de temblor/ataxia asociado al X frágil

Diagnóstico	Criterios: inclusión de 55-200 repeticiones de CGG
Seguro	1 signo radiológico mayor + 1 síntoma clínico mayor o inclusiones astrocíticas
Probable	1 signo radiológico mayor + 1 síntoma clínico menor o 2 síntomas clínicos mayores
Possible	1 signo radiológico menor + 1 síntoma clínico mayor

degenerativos no especificados, lo que indica formas de mutación esporádica o de una penetrancia incompleta⁶².

En el FXTAS, la resonancia magnética (RM) cerebral ha identificado cambios en la sustancia blanca, prefrontal y cerebelosa, y disminución del volumen del córtex temporal inferior, amígdala-hipocampo y cerebelo⁶³. Habitualmente, se observa un aumento de la señal T2 en los pedúnculos cerebelosos medios y en la sustancia blanca adyacente que tiene valor como criterio de diagnóstico⁴⁴. En mujeres con FXTAS, se han identificado alteraciones más discretas que en los varones, pero con el mismo patrón⁶⁴. Por otra parte, hay correlación entre el tamaño de la repetición CGG y el volumen cerebeloso, el aumento del tamaño ventricular y la hiperintensidad de la sustancia blanca en la RM^{25,65}.

En 2004, el grupo de Jacquemont⁴⁴ propuso unos criterios diagnósticos para el FXTAS que permitirían diferenciarlo de otros trastornos del movimiento (tablas 2 y 3), que se consolidaron como guía diagnóstica mediante posteriores estudios multidisciplinarios^{66,67}. Con estos criterios, su prevalencia en varones de más de 50 años sería de 1/3.000⁴⁴. En diferentes muestras de pacientes con temblor esencial, ataxia cerebelosa progresiva esporádica, atrofia multisistémica y parkinsonismo atípico, sin historia familiar de SXF, no se identificó ningún caso de PXF^{55,68-70}. Por lo tanto, en varones adultos con aparición tardía de ataxia, temblor de acción, parkinsonismo, deterioro cognitivo o neuropatía, sólo está justificado el estudio genético de *FMR1* si hay historia familiar de retraso mental o trastornos del espectro autista^{53,71} o cuando la RM es indicativa⁷². También está justificado en mujeres con esos antecedentes y algunas de las manifestaciones clínicas señaladas de inicio tardío, especialmente cuando han sufrido fallo ovárico prematuro⁶⁴.

Algunos autores consideran indicado el estudio de *FMR1* en el diagnóstico diferencial de las ataxias espinocerebelosas de varones adultos^{69,73-75}, particularmente, en cuadros oligosintomáticos que muestran una acentuación de la clínica⁷⁶. También se ha advertido sobre esta posibilidad en mujeres diagnosticadas de esclerosis múltiple con fallo ovárico prematuro y evolución clínica tórpida o atípica⁷⁷. En nuestro medio, Rodríguez-Revenga et al⁷⁸ han señalado la necesidad de tener presente esta entidad en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Huntington.

En definitiva, en los pacientes con cuadros clínicos evolutivos de temblor y/o ataxia y/o parkinsonismo atípico y/o afección cognitiva o comportamental 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.

Conclusiones

La amplia investigación llevada a cabo en la última década pone de manifiesto la naturaleza dinámica del genotipo y fenotipo X frágil a lo largo de la trayectoria vital, si bien son necesarios más estudios clínicos y neuropatológicos para poder definir mejor sus repercusiones nosológicas.

La PXF se asocia a un amplio espectro de manifestaciones clínicas, especialmente neurológicas en el denominado FXTAS, pero también incluye algunos déficit neuropsicológicos y síntomas neuropsiquiátricos específicos.

Con los conocimientos actuales sobre la PXF es preciso tener presente esta entidad ante determinadas manifestaciones neurológicas en el adulto y hay que procurar indagar siempre sobre antecedentes de menopausia precoz y/o SXF. Al mismo tiempo, es importante lograr una correcta detección del SXF en la infancia que, a su vez, facilitará la identificación temprana de PXF en otros miembros de la familia.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Hagerman RJ, Amiri K, Cronister A. Fragile X checklist. Am J Med Genet. 1991;38:283-7.
- Kooy RF, Willemse R, Oostra BA. Fragile X syndrome at the turn of the century. Mol Med Today. 2000;6:193-8.

3. Hagerman PJ, Hagerman RJ. The fragile X permutation: a maturing perspective. *Am J Hum Genetics*. 2004;74:805–16.
4. Nolin SL, Brown WT, Glicksman A, Houck GE, Gargano AD, Sullivan A, et al. Expansion of the fragile X CGG repeat in females with permutation or intermediate alleles. *Am J Hum Genet*. 2003;72:454–64.
5. Bardoni B, Mandel JL, Fisch GS. FMR1 and the fragile X syndrome. *Am J Med Genet*. 2000;97:153–63.
6. Jin P, Warren ST. Understanding the molecular basis of fragile X syndrome. *Hum Mol Genet*. 2000;9:901–8.
7. Ludwig AL, Raske C, Tassone F, Garcia-Arocena D, Hershey JW, Hagerman PJ. Translation of the FMR1 mRNA is not influenced by AGG interruptions. *Nuc Acids Res*. 2009;37:6896–904.
8. Nygren AOH, Lens SI, Carvalho RJ. Methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification enables a rapid and reliable distinction between male FMR1 premutation and full mutation alleles. *Mol Diagn*. 2008;10:496–501.
9. Hagerman RJ, Hagerman PJ. The fragile X permutation: into the phenotypic fold. *Curr Op Genet Dev*. 2002;12:278–83.
10. Dombrowski C, Lévesque S, Morel ML, Rouillard P, Morgan K, Rousseau F. Premutation and intermediate-size FMR1 alleles in 10,572 males form the general population: loss of an AGG interruption is a late event in the generation of fragile X syndrome alleles. *Hum Mol Genet*. 2002;11:371–8.
11. Koukou SD, Chaudhuri A. Neuroanatomical, molecular genetic and behavioural correlates on fragile X syndrome. *Brain Res Rev*. 2007;53:27–38.
12. Willemsen R, Oostra BA, Bassell GJ, Dictenberg J. The fragile X syndrome: from molecular genetics to neurobiology. *Ment Retard Develop Disabil Res Rev*. 2004;10:60–7.
13. Koekkoek SK, Yamaguchi K, Milojkovic BA, Dortland BR, Ruigrok TJ, Maex R, et al. Deletion of FMR1 in Purkinje cells enhances parallel fiber LTD, enlarges spines, and attenuates cerebellar eyelid conditioning in Fragile X syndrome. *Neuron*. 2005;47:339–45.
14. Irwin SA, Galvez R, Greenough WT. Dendritic spine structural anomalies in fragile-X mental retardation syndrome. *Cereb Cortex*. 2000;10:1038–44.
15. Stefani G, Fraser CE, Darnell JC, Darnell RB. Fragile X mental retardation protein is associated with translating polyribosomes in neuronal cells. *J Neurosci*. 2004;24:9272–6.
16. Mostofsky SH, Mazzocco MM, Aakalu G, Warsofsky IS, Denckla MB, Reiss AL. Decreased cerebellar posterior vermis size in fragile X syndrome: correlation with neurocognitive performance. *Neurology*. 1998;50:121–30.
17. Eliez S, Blasey CM, Freund LS, Hastie T, Raiss AL. Brain anatomy, gender and IQ in children and adolescents with fragile X syndrome. *Brain*. 2001;124:1610–8.
18. Kenneson A, Zhang F, Hagedorn CH, Warren ST. Reduced FMRP and increased FMR1 transcription is proportionally associated with CGG repeat number in intermediate-length and premutation carriers. *Hum Mol Genet*. 2001;10:1449–54.
19. 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.
20. Bardoni B, Mandel JL. Advances in understanding of fragile X pathogenesis and FMRP function and in identification of X linked mental retardation genes. *Curr Op Genet Dev*. 2002;12:284–93.
21. Greco CM, Hagerman RJ, Tassone F, Chudley A, 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.
22. Hagerman RJ, Leavitt BR, Farzin F, Jacquemont S, Greco CM, Brunberg JA, et al. Fragile-X associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS) in females with the FMR1 premutation. *Am J Hum Genet*. 2004;74:1051–6.
23. Gokden M, Al-Hinti JT, Harik SI. Peripheral nervous system pathology in fragile X tremor/ataxia syndrome (FXTAS). *Neuropathology*. 2008;6:1–5.
24. Greco CM, Berman RF, Martin RM, Tassone F, Schwartz PH, Chang A, et al. Neuropathology of fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS). *Brain*. 2006;129:243–55.
25. Cohen S, Masyn K, Adams J, Hessl D, Rivera S, Tassone F, et al. Molecular and imaging correlates of the fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *Neurology*. 2006;67:1426–31.
26. Brouwer JR, Huizer K, Severijnen LA, Hukema RK, Berman RF, Oostra BA, et al. CGG-repeat length and neuropathological and molecular correlates in a mouse model for fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *J Neurochem*. 2008;107:1671–82.
27. Reyniers E, Martin JJ, Cras P. Postmortem examination of two fragile X brothers with an FMR1 full mutation. *Am J Med Genet*. 1999;84:245–9.
28. Greco CM, Tassone F, Garcia-Arocena D, Tartaglia N, Coffey SM, Vartanian TK, et al. Clinical and neuropathologic findings in a woman with the FMR1 premutation and multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2008;65:1114–6.
29. Hagerman RJ, Greco C, Chudley A, Leehey M, Tassone F, Grigsby J, et al. Neuropathology and neurodegenerative features in some older male permutation carriers of fragile X syndrome. *Am J Hum Genet*. 2001;69:177.
30. Amiri K, Hagerman RJ, Hagerman PJ. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: an aging face of the fragile X gene. *Arch Neurol*. 2008;65:19–25.
31. Raske C, Hagerman PJ. Molecular pathogenesis of fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *J Investig Med*. 2009;57:825–9.
32. Moore CJ, Daly EM, Tassone F, Tysoe C, Schmitz N, Nag V, et al. The effect of permutation expansion of CGG trinucleotide repeats on brain anatomy. *Brain*. 2004;127:2672–81.
33. Dorn MB, Mazzocco MM, Hagerman RJ. Behavioral and psychiatric disorders in adult males carriers of fragile X. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1994;33:256–64.
34. Tassone F, Hagerman RJ, Taylor AK, Mills JB, Harris SW, Gane LW. Clinical involvement and protein expression in individuals with the FMR1 premutation. *Am J Med Genet*. 2000;91:144–52.
35. Riddle JE, Cheema A, Sobesky WE, Gardner SC, Taylor AK, Pennington BF. Phenotypic involvement in females with the FMR1 gene mutation. *Am J Ment Retard*. 1998;102:590–601.
36. Hunter JE, Abramowitz A, Rusin M, Sherman SL. Is there evidence for neuropsychological and neurobehavioral phenotypes among adults without FXTAS who carry the FMR1 Permutation? A review of current literature. *Genet Med*. 2009;11:79–89.
37. Myers GF, Mazzocco MM, Maddalena A, Reiss AL. No widespread psychological effect of the fragile X premutation in childhood: evidence from a preliminary controlled study. *J Dev Behav Pediatr*. 2001;22:353–9.
38. Goodlin-Jones J, Tassone F, Gane LW, Hagerman RJ. Autistic spectrum disorder and fragile X permutation. *J Dev Behav Pediatr*. 2004;25:392–8.
39. Van Esch H. The fragile X permutation: new insights and clinical consequences. *Eur J Med Genet*. 2006;49:1–8.
40. Bailey DB, Raspa M, Olmsted M, Holiday DB. Co-occurring conditions associated with FMR1 gene variations: findings from a national parent survey. *Am J Med Genetics*. 2008;146A:2060–9.
41. Clifford S, Dissanayake C, Bui QM, Huggins R, Taylor AK, Loesch DZ. Autism spectrum phenotype in male and females with fragile X full mutation and permutation. *J Autism Dev Disord*. 2007;37:738–47.
42. Sherman SL. Premature ovarian failure among fragile X permutation carriers: parent of origin effect? *Am J Hum Genet*. 2000;67:11–3.
43. Johnston C, Eliez S, Dyer-Friedman J, Hessl D, Glaser B, Blasie C, et al. Neurobehavioral phenotype in carriers of the fragile X permutation. *Am J Med Genet*. 2001;103:314–9.

44. Jacquemont S, Farzin F, Hall D, Leehey M, Grigsby J, Zhang L, et al. Aging in individuals with the FMR1 mutation. *Am J Ment Retard.* 2004;109:154–64.
45. Berry-Kravis E, Lewin F, Wuu J, Leehey M, Hagerman R, Hagerman P, et al. Tremor and ataxia in fragile X permutation carriers: blinded videotape study. *Ann Neurol.* 2003;53:616–23.
46. Jacquemont S, Hagerman RJ, Leehey M, Grigsby J, Zhang L, Brunberg JA. Fragile X permutation tremor/ataxia syndrome: molecular, clinical and neuroimaging correlates. *Am J Hum Genet.* 2003;72:869–73.
47. Bacalman S, Farzin F, Bourgeois JA, Cogswell J, Goodlin-Jones BL, Gane LW, et al. Psychiatric phenotype of the fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS) in males: newly described fronto-subcortical dementia. *J Clin Psychiatry.* 2006;67:234–44.
48. Berry-Kravis E, Goetz CG, Leehey MA, Hagerman RJ, Zhang L, Li L, et al. Neuropathic features in fragile X premutation carriers. *Am J Med Genet A.* 2007;143:19–26.
49. Al-Hinti JT, Nagan N, Harik SI. Fragile X premutation in a woman with cognitive impairment, tremor and history of premature ovarian failure. *Alzheimer Dis Assoc Dis.* 2007;21:262–4.
50. Hall DA, Hagerman RJ, Hagerman PJ, Jacquemont S, Leehey MA. Prevalence of FMR1 repeat expansions in movement disorders. A systematic review. *Neuroepidemiology.* 2006;26:151–5.
51. Jacquemont S, Leehey MA, Hagerman RJ, Beckett LA, Hagerman PJ. Size bias of fragile X permutation alleles in late-onset movement disorders. *J Med Genetics.* 2006;43:804–9.
52. Niranjan NS, Thomas FP. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *MedLink Neurology* [citado Feb 2009]. Disponible en: www.medlink.com.
53. Hall DA, Howard K, Hagerman RJ, Leehey MA. Parkinsonism in FMR1 premutation carriers may be indistinguishable from Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009;15:156–9.
54. Soontarapornchai K, Maselli R, Fenton-Farrell G, Tassone F, Hagerman PJ, Hessl D, et al. Abnormal nerve conduction features in fragile X permutation carriers. *Arch Neurol.* 2008;65:495–8.
55. Leehey MA, Munhoz RP, Lang AE, Brunberg J, Grigsby J, Greco C, et al. The fragile X permutation presenting as essential tremor. *Arch Neurol.* 2003;60:117–21.
56. Davous P, Morales RJ, Dupel-Pottier C, Bertolle E. Fragile X permutation presenting as postural tremor and ataxia (FXTAS syndrome). *Rev Neurologique.* 2007;163:1091–5.
57. Gorman G, Fairgrieve S, Birchall D, Chinnery PF. Fragile X permutation presenting as essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79:1195–6.
58. Loesch DZ, Litewka L, Churchyard A, Gould E, Tassone F, Cook M. Tremor/ataxia syndrome and fragile X permutation: diagnostic caveats. *J Clin Neurosci.* 2007;14:245–8.
59. Kurz MW, Schlitter AM, Klenk Y, Mueller T, Larsen JP, Aarsland D, et al. FMR1 alleles in Parkinson's disease: relation to cognitive decline and hallucinations: a longitudinal study. *J Geriatr Psychiatr Neurol.* 2007;20:89–92.
60. Leehey MA, Berry-Kravis E, Goetz CG, Zhang L, Li L, Rice CD, et al. FMR1 CGG repeat length predicts motor dysfunction in permutation carriers. *Neurology.* 2008;70:1397–402.
61. Loesch DZ, Khaniani MS, Slater HR, Rubio JP, Bui QM, Kotschel K, et al. Small CGG repeat expansion alleles of FMR1 gene are associated with parkinsonism. *Clin Genet.* 2009;76:471–6.
62. Hagerman RJ, Hall DA, Coffey S, Leehey M, Bourgeois JA, Gould J, et al. Treatment of fragile X-associates tremor ataxia syndrome (FXTAS) and related neurological problems. *Clin Interv Aging.* 2008;3:251–62.
63. Brunberg JA, Jacquemont S, Hagerman RJ, Berry-Kravis EM, Grigsby J, Leethey MA, et al. Fragile X permutation carriers: characteristic MR imaging findings of adult male patients with progressive cerebellar and cognitive dysfunction. *Am J Neuroradiol.* 2003;23:1757–66.
64. Adams JS, Adams PE, Nguyen D, Bruberg JA, Tassone F, Zhang W, et al. Volumetric brain changes in females with fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS). *Neurology.* 2007;69:851–9.
65. Loesch DZ, Litewka L, Brotchie P, Huggins RM, Tassone F, Cook M. Magnetic resonance imaging study in older fragile X permutation male carriers. *Ann Neurol.* 2005;58:326–30.
66. McConkie-Rosell A, Abrams L, Finucane B, Cronister A, Gane LW, Coffey SM, et al. Recommendations from multi-disciplinary focus groups on cascade testing and genetic counselling for Fragile X-associated disorders. *J Genet Counsel.* 2007;16:593–606.
67. 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 Dis.* 2007;22:2018–30.
68. Deng H, Le W, Jankovic J. Premutation alleles associated with Parkinson disease and essential tremor. *JAMA.* 2004;292:1685–6.
69. Tan EK, Zhao Y, Puong KY, Law HY, Chan LL, Yew K, et al. Fragile X permutation alleles in SCA, ET and parkinsonism in an Asian cohort. *Neurology.* 2004;63:362–3.
70. Reis AHO, Ferreira ACS, Gomes KB, Aguiar MJB, Fonseca CG, Cardoso FE, et al. Frequency of FMR1 premutation in individuals with ataxia and/or tremor and/or parkinsonism. *Genet Mol Res.* 2008;7:74–84.
71. Bourgeois JA, Cogswell JB, Hessl D, Zhang L, Ono MY, Tassone F, et al. Cognitive, anxiety and mood disorders in fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *Gen Hosp Psychiatry.* 2007;29:349–56.
72. Cellini E, Forleo P, Ginestroni A, Nacmias B, Tedde A, Bagnoli S, et al. Fragile X permutation with atypical symptoms at onset. *Arch Neurol.* 2006;63:1135–8.
73. Milunsky JM, Maher TA. Fragile X carrier screening and spinocerebellar ataxia in older males. *Am J Med Genet.* 2004;125A:320.
74. Brussino A, Gellera C, Saluto A, Mariotti C, Arduino C, Castellotti B, et al. FMR1 gene premutation is a frequent genetic cause of late-on-set sporadic cerebellar ataxia. *Neurology.* 2005;64:145–7.
75. Van Esch H, Matthijs G, Fryns JP. Should we screen for FMR1 permutations in female subjects presenting with ataxia? *Ann Neurol.* 2005;57:932–3.
76. Menachem S, Lossos A. Cerebellar T2 hyperintensities in a patient with tremor. *Neurology.* 2008;70:578.
77. Zhang L, Coffey S, Lua LL, Greco CM, Schafer JA, Brunberg J, et al. FMR1 premutation in females diagnosed with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2009;80:812–4.
78. Rodriguez-Revenga L, Santos MM, Sanchez A, Pujol M, Gomez-Anson B, Badenas C, et al. Screening for FXTAS in 95 Spanish patients negative for Huntington disease. *Genet Test.* 2008;12:135–8.