

ATAXIA DE FRIEDREICH DE INICIO TARDÍO DESCRIPCIÓN CLÍNICA EN UNA FAMILIA ARGENTINA

MANUEL PÉREZ AKLY, FERNANDO ÁLVAREZ

Servicio de Neurología, Unidad Asistencial Dr. César Milstein, Buenos Aires

Resumen La ataxia de Friedreich (AF) es la ataxia hereditaria más común; está causada por una expansión anormal del triplete GAA del primer intrón del gen X25 en el cromosoma 9. Se presenta comúnmente en menores de 25 años y se asocia a trastornos musculoesqueléticos, endocrinos y miocárdicos. Entre sus variantes fenotípicas se describen casos que inician su sintomatología después de los 25 años de edad, definidos como ataxia de Friedreich de inicio tardío (AFIT). Nuestro objetivo fue la descripción de una familia con tres hermanos afectados, todos de inicio tardío. Los síntomas se iniciaron entre los 32 y 34 años, con trastornos de la marcha y disartria cerebelosa, que se agravaron en el curso de 6 a 12 meses, haciéndose más evidentes. Ninguno presentaba compromiso musculoesquelético ni miocárdico. No existían antecedentes familiares de ataxias u otros trastornos neurológicos. En 2 casos se realizó estudio genético que evidenció la expansión anormal del triplete GAA, confirmando el diagnóstico de AF. Se realizaron resonancias magnéticas (RM) de encéfalo, encontrándose atrofia medular con preservación de estructuras cerebelosas en dos casos, y atrofia vermiana y medular en el tercero. En las ataxias cerebelosas con disartria y pérdida de la sensibilidad profunda que se inician después de los 25 años, sean éstas esporádicas o vinculadas a una herencia recesiva, se debe considerar la investigación de expansiones GAA en el gen de la AF.

Palabras clave: ataxia, Friedreich, inicio tardío

Abstract *Late onset Friedreich ataxia: clinical description of a family in Argentina.* Friedreich Ataxia (FA) is the most common hereditary ataxia, caused by abnormal expansion of the GAA triplet of the first intron of the X25 gene on chromosome 9. Clinically it occurs in patients under the age of 25 and it is frequently associated with musculoskeletal, endocrine and myocardial disorders. Among their phenotypic variants there are patients starting their symptoms after the age of 25. The latter group is defined as late onset Friedreich ataxia (LOFA). The objective of this work is to present three siblings affected by late onset Friedreich ataxia. Their symptoms began between the ages of 32 and 34, with gait disturbance and dysarthria of cerebellar type, which worsened, thus becoming more evident in the course of 6-12 months. None had musculoskeletal or myocardial involvement. There was no family history of ataxia or other neurological disorders. Two of these patients underwent genetic study that showed abnormal expansion of GAA triplet confirming the diagnosis of FA. A magnetic resonance imaging (MRI) of the brain was performed. Proximal spinal cord atrophy, sparing cerebellar structures, was found in two of the cases and vermian atrophy associated with proximal spinal cord atrophy was observed in the third one. Molecular testing GAA expansions in the FA gene should be considered in cerebellar ataxia with dysarthria and loss of proprioception.

Key words: Friedreich, ataxia, late onset

La AF es la ataxia hereditaria más común, con una prevalencia de 1 en 50 000 habitantes en Europa central¹. Se transmite según el modelo recesivo de la herencia mendeliana. Compromete en grado variable el sistema nervioso central y periférico y se asocia a trastornos cardíacos, endocrinos y osteoarticulares.

La enfermedad se inicia frecuentemente entre los 10 y 15 años con una ataxia axial cerebelosa lentamente progresiva. Se asocia a disartria de tipo cerebelosa, con palabra entrecortada, arreflexia en miembros inferiores y pérdida de sensibilidad propioceptiva². Se desarrolla una debilidad muscular de tipo piramidal en los miembros inferiores y moderada espasticidad. La respuesta cutáneo plantar es extensora. Es frecuente la presencia de escoliosis y de pie cavo (60% de los casos). En 2/3 de los casos existe miocardiopatía hipertrófica y en 30% existe diabetes o intolerancia oral a la glucosa².

Las alteraciones anatomopatológicas en la AF incluyen degeneración neuronal del ganglio de la raíz dorsal, de

Recibido: 10-IX-2012

Aceptado: 4-VII-2013

Dirección postal: Dr. Manuel Pérez Akly, Servicio de Neurología, Unidad Asistencial Dr. César Milstein, La Rioja 951, 1221 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4959-1500 e-mail: manuelsingman@hotmail.com

los cordones posteriores de la médula, de las vías espino-cerebelosas y de las vías corticoespinales. También se observa pérdida neuronal en la corteza y en los núcleos profundos del cerebelo.

El gen cuya alteración origina la enfermedad se localiza en el cromosoma 9q13q21.1 (gen FXT). Su función es la codificación de una proteína mitocondrial llamada frataxina. La alteración más común es la expansión anormal del triplete GAA en el primer intrón del gen de la frataxina, con pérdida de la función de la misma³.

Normalmente, el número de repeticiones del triplete es de 6 a 36. En los pacientes con AF las repeticiones aumentan de 70 a 1700; comúnmente entre 600 y 900 repeticiones. La mayoría de los pacientes (96%) llevan dos alelos expandidos GAA, hecho que reduce la expresión de frataxina en todos los tejidos.

Los criterios para el diagnóstico de la AF propuestos antes del descubrimiento de la alteración genética incluían una edad menor de 25 años^{4,5}. Desde la descripción de la anomalía genética se amplió el espectro de las variantes fenotípicas, incluyendo hasta un 25% de individuos que muestran una expansión anómala en ambos alelos del gen FXN y cuya sintomatología difiere de la establecida previamente en los criterios para el diagnóstico clínico⁶. Se incluyen entre las variantes fenotípicas la AF con preservación de los reflejos, las formas parapariéticas con poca ataxia y las de inicio tardío.

Actualmente se estima que un 15% de las AF pueden tener un comienzo tardío de la enfermedad. Esta variante clínica fue reconocida con esa denominación a

partir del trabajo de De Michele y col. en 1989⁷. Se trata de presentación poco frecuente y las primeras publicaciones detalladas se ubican en la década de los 90^{8,9}.

El objetivo de este trabajo es describir la evolución clínica en 3 pacientes de la misma familia con AFIT.

Casos clínicos

Caso 1

Mujer de 56 años de edad, sin antecedentes relevantes, que inicia sus síntomas a los 32 años con temblor de acción en miembros superiores, incoordinación para escribir e inestabilidad postural. Se le agregó una dificultad para articular la palabra y mayor alteración de marcha. Fue evaluada luego de un año. En el examen neurológico se evidenció leve disartria, seguimiento ocular lento, arreflexia patelar y ataxia cerebelosa apendicular y axial, con un puntaje según la Escala de Clasificación de la AF (FARS por sus iniciales en inglés) de 13/159. Se realizó una resonancia magnética (RM) del encéfalo que mostró disminución de volumen en médula espinal (Fig. 1A). En estudios sucesivos se vio una progresión de la atrofia medular (Fig. 1B). Ante sospecha de AF se realizó un estudio molecular, hallándose una expansión GAA de 300 repeticiones en el alelo 1 y 900 repeticiones en el alelo 2, resultado que confirmó el diagnóstico de AF (estudio realizado por el Dr. Roger V. Lebo, en el Centro de Genética Humana, MA, EE.UU.). Se realizó ecocardiograma transtorácico sin presentar alteraciones significativas.

La paciente se encuentra en seguimiento desde hace 13 años con evolución lentamente progresiva; actualmente presenta un nistagmo horizontal, disartria leve, arreflexia patelar, dismetría en los cuatro miembros, sobre todo en miembros inferiores, y ataxia axial moderada, con un puntaje de 23/159 en la escala FARS.

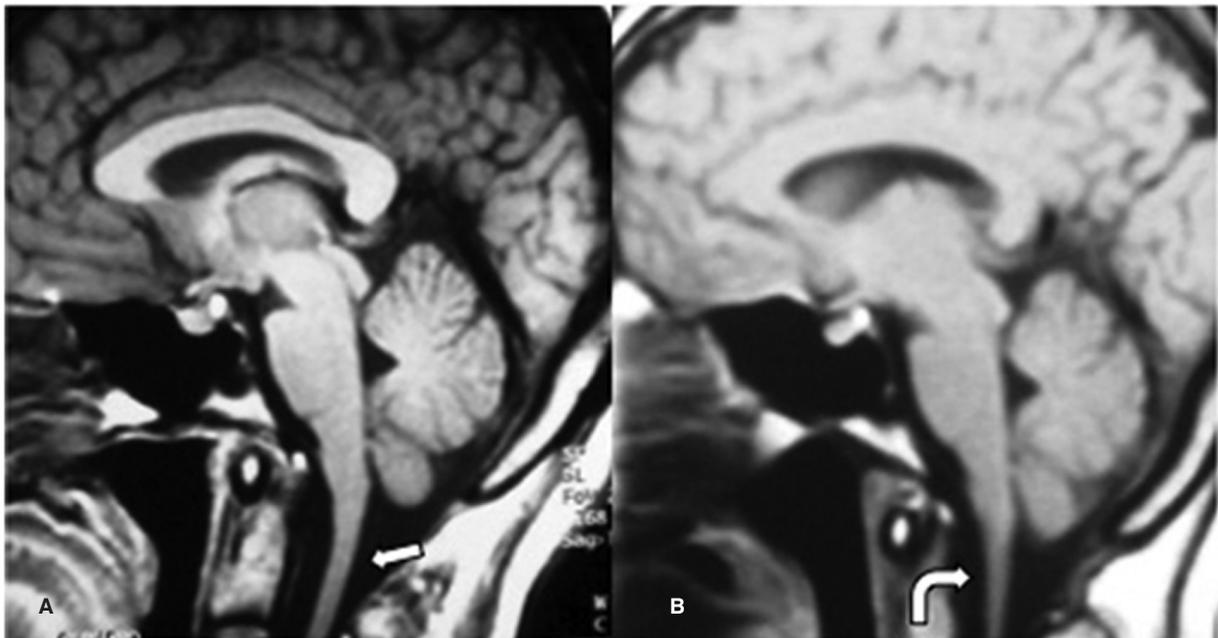


Fig. 1.— RM de encéfalo del paciente 1 (GB). Muestra atrofia medular en el estudio realizado al inicio de la enfermedad (flecha, A). Progresión de la atrofia medular luego de 8 años (flecha curva, B).

Caso 2

Varón de 49 años de edad, que comenzó a los 34 años con leve inestabilidad postural y de marcha. Luego de aproximadamente 6 meses se agregó un trastorno en la articulación de la palabra. En el examen neurológico presentó un nistagmo horizontal en mirada lateral, disartria moderada, arreflexia patelar y una leve ataxia axial, con un puntaje en la escala FARS de 8/159. Se encontró una expansión GAA de 120 repeticiones en el alelo 1 y 1000 repeticiones en el alelo 2, resultado compatible con el diagnóstico de AF. Se realizó un ecocardiograma transtorácico que no evidenció alteraciones significativas.

La RM de encéfalo evidenció atrofia medular como único hallazgo. El estudio molecular de su esposa fue normal. El de su hija de 18 años presentó expansión normal en el alelo 1 (18 repeticiones) y expansión anormal en el alelo 2 (120 repeticiones), hecho que la señala como "portadora" asintomática heterocigota. (Fig. 2).

Presentó una evolución lentamente progresiva en su disartria, que actualmente llega a ser una disartria grave, con mínima progresión en la ataxia axial y con una deambulación sin alteraciones significativas (FARS 8/159).

Caso 3

Mujer de 52 años, que inició su enfermedad a los 34 años con una leve inestabilidad postural y de la marcha que solo la percibía cuando corría. Luego de aproximadamente un año se le asoció una alteración en la articulación de la palabra y un aumento en la inestabilidad de la marcha, puntaje en escala FARS de 21/159.

La RM de encéfalo mostró atrofia vermiana y medular. Se realizó ecocardiograma transtorácico con resultado normal. El seguimiento no pudo efectuarse con regularidad debido a su escaso interés, negándose incluso a la realización del test molecular. Presentó una evolución con un ritmo de progresión más rápido que sus familiares afectados; actualmente presenta nistagmo, dismetría de 4 miembros y ataxia axial moderada, requiriendo un andador (FARS 54/159).

Los tres pacientes recibieron a partir del diagnóstico etiológico el siguiente tratamiento: idebenona 1000 mg/día, l-acetilcarnitina 2000 mg/día y vitamina E

2000mg/día; la paciente 3 presentó mala adherencia, con descenso de las dosis a la mitad por decisión propia.

Todos fueron evaluados con ecocardiograma y Holter con intervalos regulares, sin presentar alteraciones significativas.

Discusión

El estudio molecular de los pacientes presentados mostró una expansión en ambos alelos (homocigotos). Esto se observa en el 96% con AF. Solo el 4% puede presentar la expansión en un alelo y una micromutación en el otro (heterocigoto). La expansión más corta en cada par de alelos se denomina GAA1 y la más extensa GAA2. El número de repeticiones de la expansión GAA1 se correlaciona con la edad de inicio de los síntomas y con la gravedad del cuadro clínico¹⁰. Esto puede verse en el paciente 2 quien presentó 300 repeticiones en GAA1 y con mayor sintomatología que el 1, quien presentó 120 repeticiones.

Acorde a la mayoría de las publicaciones que recalcan la menor frecuencia de compromiso miocárdico y muscu-

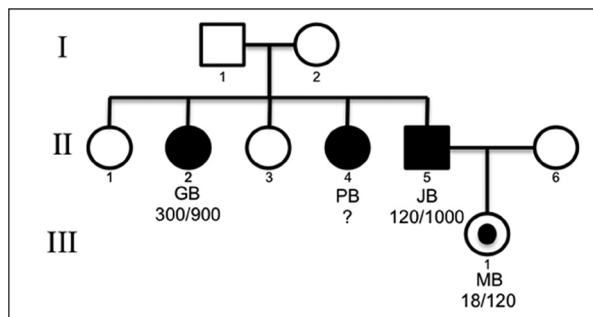


Fig. 2.- Árbol genealógico de la familia con el resultado del número de expansiones GAA1/GAA2 de los estudios moleculares.

loesquelético en la AFIT⁹, los paciente que describimos no registraron estas complicaciones.

El déficit funcional de frataxina induce una pérdida neuronal en los ganglios de la raíces dorsales y degeneración de las columnas posteriores medulares. La corteza cerebelosa muestra pérdida de células de Purkinje y marcada pérdida neuronal de núcleos profundos, con gliosis y sobrecarga de hierro en los núcleos dentados. Estos cambios histopatológicos se asocian con los hallazgos de las neuroimágenes^{11,12}, que incluyen adelgazamiento medular proximal y atrofia cerebelosa, los mismos que fueron encontrados en la serie de pacientes, el 1 y 2 mostraron atrofia medular progresiva, y el 3 atrofia cerebelosa medial y medular proximal.

La evaluación de la progresión de la enfermedad puede hacerse con diferentes escalas diseñadas para ese fin. En la serie de pacientes presentada se utilizó la Escala de Clasificación de Ataxia de Friedreich (*Friedreich Ataxia Rating Scale FARS*) con un puntaje máximo de 159 puntos, que incluye 3 subescalas: ataxia (6 puntos), actividades de la vida diaria (36 puntos), y examen neurológico (117 puntos). Esta escala tiene una excelente fiabilidad inter observador¹³.

El diagnóstico se basa en la detección de la mutación del triplete GAA. Es aconsejable la realización del análisis genético en aquellos pacientes con ataxia cerebelosa progresiva compatible con un modo de herencia recesiva o esporádica que presentan una neuropatía axonal sensitiva. No existe un tratamiento efectivo para la AF.

El esquema de tratamiento utilizado de forma empírica incluye fármacos que mejoran el estrés oxidativo como la idebenona, coenzima Q10 y vitamina E¹⁴. De estos fármacos el único que ha sido estudiado en ensayos clínicos aleatorios doble ciego fue la idebenona en pacientes con AF clásica, en los que se demostró mejora significativa en el compromiso miocárdico, sin encontrarse beneficio sobre la progresión del compromiso neurológico¹⁵.

No hay estudios aleatorios en pacientes con forma de inicio tardío por lo que el uso de fármacos antioxidantes

está basado en recomendación de expertos. Todos recibieron tratamiento con idebenona, l-acetilcarnitina y vitamina E en dosis elevadas, con evolución lentamente progresiva de los pacientes 1 y 2; y evolución más tórpida del 3.

Bibliografía

1. Schols L, Amoiridis G, Przuntek H, Frank G, Epplen JT, Epplen C. Friedreich's ataxia: revision of the phenotype according to molecular genetics. *Brain* 1997; 120: 2131-40.
2. Delatycki MB, Corben LA. Clinical features of Friedreich ataxia. *J Child Neurol* 2012; 7: 1133-7.
3. Campuzano V, Montermini L, Lutz Y, et al. Frataxin is reduced in Friedreich ataxia patients and is associated with mitochondrial membranes. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 1771- 80.
4. Harding AE. Friedreich ataxia: a clinical and genetic study of 90 families with an analysis of early diagnostic criteria and intrafamilial clustering of clinical features. *Brain* 1981; 104: 589-620.
5. Geoffroy G, Barbeau A, Breton G, et al. Clinical description an roentgenologic evaluación of patients with Friedreich's ataxia. *Can J Neurol Sci* 1976; 3: 279-86.
6. Filla A, De Michele G, Coppola MD, et al. Accuracy of clinical diagnostic criteria for Friedreich's ataxia. *Mov Disord* 2000; 15: 1255-8.
7. De Michele G, Filla A, Barbieri F, et al. Late onset recessive ataxia with Friedreich's disease phenotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 1398-401.
8. De Michele G, Filla A, Cavalcanti F, et al. Late onset Friedreich's disease: clinical features and mapping of mutation to the FRDA locus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 977-9.
9. Klockgether T, Camberlain S, Wüllner U, et al. Late onset Friedreich's ataxia - molecular genetics, clinical neurophysiology and magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 1993; 50: 803-6.
10. Montermini L, Richter A, Morgan K, et al. Phenotype variability in Friedreich ataxia: Role of the associated GAA triplet repeat expansion. *Ann Neurol* 1997; 41: 675-82.
11. Bhidayasiri R, Perlman SL, Pulst SM, Geschwind DH. Late onset Friedreich ataxia: Phenotypic analysis, magnetic resonance imaging findings and review of literature. *Arch Neurol* 2005; 62: 865-9.
12. Koeppen A, Morral J, McComb R, Feustel P. The neuropathology of Late-Onset Friedreich's Ataxia. *Cerebellum* 2011, 10: 96-103.
13. Subramony SH, May W, Lynch D, et al. Measurin Friedreich ataxia: Interrater reliability of a neurologic rating scale. *Neurology* 2005; 64: 1261-2.
14. Hart PE, Lodi R, Rajagopalan B, et al. Antioxidant treatment of patients with Friedreich's ataxia. *Arch Neurol* 2005; 62: 621-6.
15. Kearney M, Orrell RW, Fahey M, Pandolfo M. Antioxidants and other pharmacological treatments for Friedreich ataxia. *The Cochrane Library* 2012 Issue 4.

GALILEI: [...] Mi opinión es que el único fin de la ciencia debe ser aliviar las fatigas de la existencia humana. Si los hombres de ciencia, atemorizados por los déspotas, se conforman solamente con acumular el saber por el saber mismo, se corre el peligro de que sus máquinas sólo signifiquen nuevas calamidades. Así vayan descubriendo con el tiempo todo lo que hay que descubrir, su progreso sólo será un alejamiento progresivo de la humanidad. [...]

Bertoldt Brecht 1898-1956

Galileo Galilei (*Leben des Galilei*), versión de 1955 con música de Hanns Eisler (1898-1962). Traducción castellana de Oswald Bayer. Buenos Aires: Nueva Visión, 1984, p 199