

INFORME DE CASO

Ataxia de Friedreich. Informe de tres casos realizado por la Brigada Médica Cubana en Bolivia

Friedreich's ataxia. Report of three cases carried out by the Cuban Medical Brigade in Bolivia

Dra. Mayra López Milián¹, Dra. María Victoria Fajardo Gómez², Dra. Leyda Méndez López³

¹ Especialista de II Grado en Pediatría. Máster en Atención Integral al Niño. Asistente. Facultad de Ciencias Médicas. Guantánamo. Cuba

² Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Máster en Asesoramiento Genético. Instructor. Centro Provincial de Genética. Granma. Cuba

³ Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Policlínico Universitario "4 de Abril". Guantánamo. Cuba

RESUMEN

La ataxia de Friedreich es una enfermedad hereditaria poco frecuente, monogénica, que afecta los músculos y el corazón, la cual se trasmite como un rasgo autosómico recesivo. Se presenta el caso de una familia donde tres de sus miembros se vieron afectados por la enfermedad, con presencia de dificultad para la marcha, deformidades de los pies, pérdida de reflejos tendinosos, trastornos visuales de tipo nistagmo, disartria y arritmias, los cuales fueron diagnosticados clínicamente a partir del trabajo integrado de los especialistas de la Brigada Médica Cubana en Bolivia. El diagnóstico clínico se complementó con los resultados de las interconsultas realizadas y de estudios ecocardiográficos y oftalmológicos. Posteriormente se ofreció asesoramiento genético a la familia y se garantizó el seguimiento de los pacientes según los hallazgos clínicos y las complicaciones presentadas.

Palabras clave: ataxia de Friedreich, debilidad muscular, herencia

ABSTRACT

Friedreich's ataxia is a rare hereditary disease, monogenic, that affects the muscles and heart, which is transmitted as an autosomal recessive trait. The case of a family where three of its members were affected by the disease, with presence of gait difficulty, foot deformities, loss of tendon reflexes, visual disturbances of the nystagmus type, dysarthria and arrhythmias were presented. Clinical diagnosis from the integrated work of specialists of the Cuban Medical Brigade in Bolivia. The clinical diagnosis was complemented with the results of interconsultations performed by echocardiographic and ophthalmologic studies. Genetic counseling was then offered to the family and patient follow-up was ensured based on clinical findings and complications.

Keywords: Friedreich's ataxia; muscle weakness; heredity

INTRODUCCIÓN

El panorama de salud de Bolivia ha cambiado desde la llegada al poder del gobierno democrático popular de Evo Morales Ayma, y su interés en el diseño e implementación de acciones políticas y estrategias a favor de la clase más desprotegida del país. Como resultado de su accionar a favor del pueblo, llega en el año 2006, la Brigada Médica Cubana mediante un convenio de cooperación, como parte de la ayuda solidaria que Cuba brinda como miembro de los países del ALBA a pueblos necesitados. Ello ha permitido la identificación, diagnóstico, tratamiento y seguimiento hasta la rehabilitación, de innumerables patologías que de otra manera permanecieran en el olvido.

La ataxia de Friedreich es un trastorno genético, autosómico recesivo¹⁻⁴, descrito por primera vez por el Doctor Nicholas Friedreich en el año 1860. Ataxia, significa alteración en la capacidad de coordinar los movimientos. Es causada por un defecto o anomalía en un gen llamado Frataxina (FXN), localizado en el cromosoma 9^{2,5-7}, lo que significa que se tiene que heredar el gen defectuoso de ambos padres para resultar afectado.

Los cambios en este gen hacen que el cuerpo produzca demasiada cantidad de una parte del ADN llamado repetición del trinucleótido (GAA). Normalmente, el cuerpo contiene aproximadamente de 8 a 30 copias de GAA, mientras que los individuos con este tipo de ataxia tienen hasta 1000 copias. El número de copias de GAA presentes en el

paciente, es directamente proporcional a la rapidez de la aparición de la dolencia y a su gravedad.

En un país como Bolivia, de alto índice de natalidad, donde no existe aun un sistema de planificación familiar bien establecido y, donde el nivel sociocultural medio de la población no tiene incorporado entre sus practicas la asistencia médica sistemática ni existe entre los médicos el pesquisaje activo de casos, el diagnóstico precoz de patologías de este tipo pueden interrumpir una cadena de taras genéticas sucesivas.

PRESENTACIÓN DE LOS CASOS

A partir de la solicitud de interconsulta de la especialista cubana de medicina familiar, se valora una familia donde se identifican tres de sus integrantes como posibles afectados por ataxia de Friedreich: dos de ellos del sexo femenino de 22 y 19 años respectivamente, y, uno del sexo masculino, de 16 años de edad.

Todos ellos habían sido producto de partos normales, con desarrollo psicomotor adecuado para su edad hasta los 5 años de vida donde comenzaron con trastornos de la marcha, debilidad muscular, y posteriormente trastornos de la visión.⁸⁻¹⁰

Al examen físico, todos presentaron incoordinación para la marcha, debilidad muscular, atrofia e hipotonía y disminución de la sensibilidad, afectaciones visuales, además, de la afectación psicológica que tienen los casos.

Los hallazgos fundamentales de las historias clínicas se resumen a continuación:

Datos generales:

Padres aparentemente sanos

Procedencia: Departamento de Potosí, provincia Tomas Frías, comunidad Chaviri.

Historia reproductiva (Figura 1)

Embarazos: 6

Aborto: 0

Total de hijos vivos: 5

De ellos sanos: 2

Número de hijos fallecidos: 1 (se desconoce la causa)

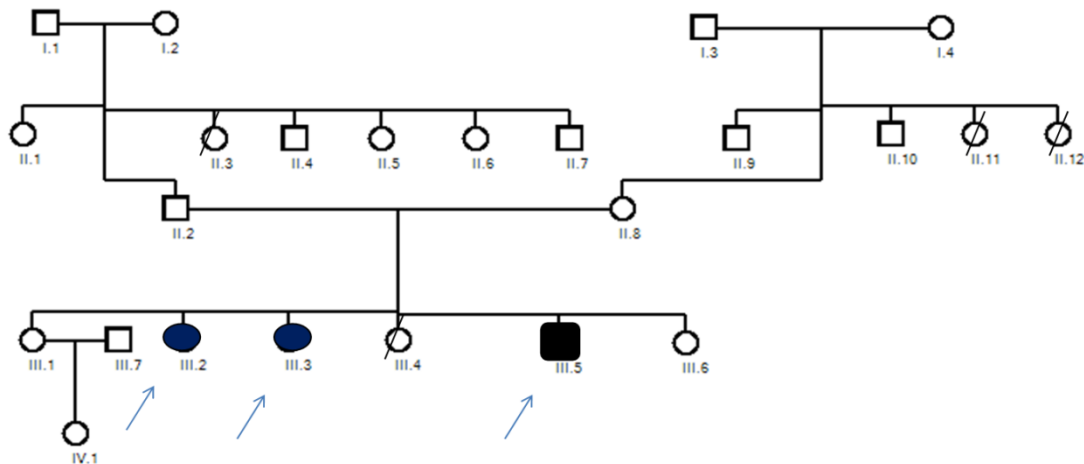
Tiempo entre embarazos: 3 años
No historia de infertilidad

Total de hijos afectados: 3

Paciente I: C.R.I.
Edad: 20 años
Escolaridad: Técnico Medio

Paciente II: A.R.I.
Edad: 19 años
Escolaridad: Técnico Medio

Paciente III: S.R.I.
Edad: 15 Años
Escolaridad: Primaria concluida



Leyenda:

● ■ Afectados por ataxia de Friedreich

Figura 1. Familiograma con los miembros afectados por la enfermedad

Historia prenatal y perinatal:

Amenaza de aborto: No
Ganancia de peso: Adecuado
Teratógenos: No
Consumo de alcohol: No
Enfermedades crónicas: No
Hipertermia: No

Consanguinidad: No
Antecedentes familiares: No

Un recién nacido pretérmino y bajo peso y dos recién nacidos a término

Desarrollo psicomotor e inicio de sintomatología

Todos los pacientes presentaron algún retardo del desarrollo psicomotor, según datos obtenidos de la entrevista con los padres:

Paciente I: Primeros pasos a los 2 años de edad, dificultad motora y visual a los 4 años de edad.

Paciente II: Primeros pasos después del año de edad, dificultad motora y visual a los 3 años.

Paciente III: Primeros pasos después del año de edad, dificultad motora y visual a los 3 años de edad.

El retardo de la marcha aparece como elemento más llamativo, no reconociéndose retraso en relación con el resto de los elementos que evalúan el desarrollo psicomotor del niño.

Motivo de consulta

Reevaluación con el Servicio de Genética

Examen físico al momento de consulta (datos positivos)

En los tres pacientes se pudo constatar:

- Nistagmus horizontal.
- Atrofia muscular en miembros superiores con espasmo de musculatura tenar en cuello de cisne.
- Atrofia muscular en miembros inferiores.
- Dificultad para la bipedestación y la deambulación.
- Hiporreflexia generalizada.

Dos de ellos presentaron además:

- Escoliosis con curvatura hacia la izquierda.
- Pie abducto y pronado, y en uno de los casos cavo.

Los exámenes complementarios realizados (hemograma y bioquímica sanguínea) resultaron estar dentro de la normalidad. El

electrocardiograma no reveló alteraciones, sin embargo, los estudios oftalmológicos realizados fueron patológicos. Por las características del sistema de salud en el país no se les pudo realizar estudios genéticos.

Los estudios de conducción de los nervios también debieron obviarse.

El diagnóstico de estos pacientes fue eminentemente clínico. Las medidas tomadas para el manejo integral de los mismos consistieron en asesoría genética y psicopedagógica a la familia, (considerada por muchos como el pilar más importante del tratamiento y la prevención de próximos casos), la indicación de ejercicios físicos para el fortalecimiento de la musculatura en los pacientes afectados y vitaminoterapia.

DISCUSIÓN DE LOS CASOS

La ataxia de Friedreich es una de las enfermedades genéticas de comienzo irregular en cuanto a la edad pero que conducen a graves limitantes.¹⁻⁴, que trastornan la retención de los individuos en el entorno social trayendo cambios desfavorables en relación con la calidad de vida de los pacientes afectados. Aproximadamente 1 de cada 22 000 a 29 000 personas desarrollan esta enfermedad y los antecedentes familiares elevan el riesgo.

Generalmente los síntomas comienzan entre los 5 y los 15 años de edad pero pueden, en ocasiones, aparecer precozmente (18 meses) o de forma tardía (50 años de edad). El primer síntoma que aparece es generalmente la dificultad para caminar o ataxia de la marcha¹⁰, debido a debilidad muscular, la cual empeora gradualmente y se propaga lentamente a los brazos y luego al tronco.

Pueden ser signos precoces las deformidades en los pies, tales como: *genus valgus*, flexión (doble involuntaria) de los dedos de los pies, dedos de los pies en martillo o inversión del pie (giro hacia adentro). Con el tiempo, los músculos comienzan a debilitarse y a consumirse, especialmente en los pies, piernas y manos, y se desarrollan las deformidades.

Otros síntomas incluyen la pérdida de reflejos tendinosos, especialmente en las rodillas y los tobillos.^{5,10} A menudo existe pérdida gradual de la sensación en las extremidades, que puede propagarse a otras partes del cuerpo. Se desarrolla disartria (lenguaje lento y arrastrando las palabras), y la persona se cansa con facilidad.

Los movimientos rápidos, rítmicos e involuntarios de los ojos (nistagmos) son comunes.⁸ La mayoría de las personas con ataxia de Friedreich desarrolla escoliosis¹⁰, que en caso de ser grave, puede afectar la respiración. Pueden aparecer, además, dolor torácico, dificultad respiratoria y palpitaciones.^{3,9,10}

Estos síntomas son el resultado de diversas formas de enfermedad cardíaca que a menudo acompañan la ataxia de Friedreich, como cardiomiopatía^{11,12}, fibrosis del miocardio (formación de material de tipo fibroso en los músculos del corazón) e insuficiencia cardíaca. Las anomalías del ritmo cardíaco como la taquicardia (frecuencia cardíaca rápida) y el bloqueo cardíaco (deterioro de la conducción de impulsos cardíacos dentro del corazón) también son comunes.

Alrededor del 20 % de las personas con ataxia de Friedreich desarrolla intolerancia a los hidratos de carbono y el 10 % contrae diabetes mellitas.⁹ Puede aparecer también, defecto cognitivo¹³. Algunas personas pierden la audición o la vista.⁸ Los síntomas son causados por el desgaste de estructuras en áreas del cerebro y de la médula espinal que controlan la coordinación, el movimiento muscular y algunas funciones sensoriales y se pueden citar entre otros:

- a) Disartria
- b) Cambios en la visión, particularmente la visión cromática
- c) Disminución en la capacidad para sentir vibraciones en las extremidades inferiores
- d) Problemas en los pies, como dedo del pie en martillo y arcos altos
- e) Hipoacusia que ocurre en alrededor del 10 % de los pacientes
- f) Movimientos espasmódicos de los ojos
- g) Pérdida de la coordinación y el equilibrio que lleva a caídas frecuentes
- h) Debilidad muscular
- i) Ausencia de reflejos en las piernas
- j) Marcha inestable y movimientos descoordinados (ataxia) que empeoran con el tiempo

La rapidez en la evolución varía de una persona a otra. Generalmente, entre 10 y 20 años luego de la aparición de los primeros síntomas, la persona está confinada a una silla de ruedas y, en etapas posteriores de la enfermedad, los individuos se vuelven totalmente incapacitados. Puede estar afectada la expectativa de vida; muchas personas con ataxia de Friedreich mueren por enfermedad cardíaca asociada, siendo esta la causa de muerte más común. Sin embargo, algunas personas con síntomas menos graves viven mucho más, algunas veces hasta los 60 o 70 años.

Los trastornos musculares conducen a cambios en la columna vertebral que pueden provocar escoliosis o cifoescoliosis, pudiendo aparecer una cardiopatía que puede llevar a insuficiencia cardíaca. La muerte puede sobrevenir por insuficiencia cardíaca o disrritmias que no responden al tratamiento. En las etapas avanzadas de la enfermedad, también se puede desarrollar diabetes. Aunque la consanguinidad aparece frecuentemente vinculada a la enfermedad, no fue encontrada en los casos que presentamos.¹⁴

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El diagnóstico se realiza por los elementos clínicos y el apoyo de los exámenes complementarios.⁹ En países desarrollados puede realizarse los siguientes estudios:

- Electromiograma (EMG), que mide la actividad eléctrica de las células musculares.
- Estudios de conducción nerviosa, que miden la velocidad con la cual los nervios transmiten los impulsos.
- Electrocardiograma (ECG), que muestra una presentación gráfica de la actividad eléctrica o del patrón de latidos del corazón.
- Ecocardiograma, que registra la posición y movimiento del músculo cardíaco.
- Resonancia magnética (IRM) o tomografía computarizada (CT), que proporcionan una imagen del cerebro y la médula espinal.
- Punción lumbar para evaluar el líquido cefalorraquídeo.
- Análisis de sangre y orina para verificar niveles aumentados de glucosa.
- Pruebas genéticas para identificar al gen afectado.
- Biopsia de músculo.
- Radiografías de cráneo, tórax y columna vertebral.

El diagnóstico diferencial deberá realizarse teniendo en cuenta las siguientes enfermedades:

1. Ataxia telangiectásica
2. Ataxia olivopontocerebeloso
3. Ataxia de Holguín

Tratamiento

El tratamiento incluye:

- Asesoría.

- Logopedia.
- Fisioterapia.
- Ayuda para caminar o sillas de ruedas, aunque es posible que sean necesarias intervenciones ortopédicas (como dispositivos ortopédicos) para la escoliosis y los problemas del pie. El tratamiento de la cardiopatía y de la diabetes puede ayudar a mejorar la calidad y duración de la vida.
- Algunos aconsejan el uso de vitaminas.¹⁰
- A pesar de los recientes estudios, aun no existe un tratamiento específico probado para esta patología.^{1,7,9,15}

Pronóstico

La ataxia de Friedreich empeora lentamente y causa problemas para desempeñar actividades de la vida diaria. La mayoría de los pacientes necesitan usar una silla de ruedas dentro de los 15 años posteriores al comienzo de la enfermedad.¹⁶ Esta enfermedad puede llevar a la muerte.^{5,6}

Prevención

Los individuos con antecedentes familiares de ataxia de Friedreich que pretendan tener hijos deben tener presentes tanto la prueba de detección como la asesoría genética para determinar el riesgo. El asesoramiento genético para los padres, se debe enfocar hacia la resultante de padecer una enfermedad autosómica recesiva^{2,3,6}, con un riesgo de recurrencia de hasta el 25 % para parejas que hayan tenido un hijo con esta patología. Este aspecto se considera primordial en la reducción de la incidencia.

El accionar conjunto del Médico de Familia y el Máster en Genética de la Brigada Médica Cubana, unidos ambos por el pensamiento salubrista que prima en nuestro modelo de formación, permitió la identificación, seguimiento, ayuda y consejo genético⁹ a los miembros de esta familia, en aras de mejorar la calidad de vida de los enfermos y disminuir la posibilidad de aparición de nuevos casos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Delatycki M, Williamson R, Forrest S. Friedreich ataxia: an overview. J Med Genet. 2000 Jan;37(1):1-8. doi:10.1136/jmg.37.1.1.
2. Ezzatizadeh Vahid. Pinto Ricardo Mouro, Sandi Chiranjeevi, Sandi Madhavi et al. The mismatch repair system protects against

- intergenerational GAA repeat instability in a Friedreich ataxia mouse model. *Neurobiol Dis.* 2012 Apr;46(1):165-71.
3. Friedman Lisa S, Farmer Jennifer M, Perlman Susan, Wilmot George. Measuring the rate of progression in Friedreich ataxia: Implications for clinical trial design. *Mov Disord.* 2010 Mar 15;25(4):426-32.
 4. Johnston MV. Movement disorders. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 18th ed.; 2007: 352. <http://www.ninds.nih.gov>.
 5. Koeppen Arnulf H. Friedreich's ataxia: Pathology, pathogenesis, and molecular genetics. *J Neurol Sci.* 2011 Apr 15;303(1-2):1-12. Epub:10.1016/j.jns.2011.01.010.
 6. Kumari Daman, Usdin Karen. Is Friedreich ataxia an epigenetic disorder? *Clin Epigenetics.* 2012 Jan 30;4(1):2.
 7. Martelli Alain, Napierala Marek, Puccio Helene. Understanding the genetic and molecular pathogenesis of Friedreich's ataxia through animal and cellular models. *Dis Model Mech.* 2012 Mar;5(2):165-76. Epub:10.1242/dmm.008706.
 8. Noval S, Contreras I, Sanz-Gallego I, Manrique R K, et al. Ophthalmic features of Friedreich ataxia. *Eye (Lond).* 2012 Feb;26(2):315-20. Epub 2011 Nov 18 doi:10.1038/eye.2011.291.
 9. Palau Frances, Espinos Carmen. Autosomal recessive cerebellar ataxias. *Orphanet J Rare Dis.* 2006 Nov 17;1:47. doi:10.1186/1750-1172-1-47.
 10. Pean Alison La, Jeffries Neal, Grow Chelsea, Ravina Bernard. Predictors of progression in patients with Friedreich ataxia. *Mov Disord.* 2008 Oct 30;23(14):2026-32. doi:10.1002/mds.22248.
 11. Payne R Mark. The Heart in Friedreich's Ataxia: Basic Findings and Clinical Implications. *Prog Pediatr Cardiol.* 2011 May;31(2):103-9. doi:10.1016/j.ppedcard.2011.02.007.
 12. Raman Subha V, Phatak Kavita, Hoyle J., Chad Pennell Michael L, McCarthy Beth Impaired myocardial perfusion reserve and fibrosis in Friedreich ataxia: a mitochondrial cardiomyopathy with metabolic syndrome. *Eur Heart J.* 2011 Mar;32(5):561-7.
 13. Rasmussen A, Gomez M, Alonso E, Bidichandani S I. Clinical heterogeneity of recessive ataxia in the Mexican population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006 Dec;77(12):1370-2. Epub: doi:10.1136/jnnp.2006.090449.
 14. Romeo G, Menozzi P, Ferlini A, Fadda S. Incidence of Friedreich ataxia in Italy estimated from consanguineous marriages. *Am J Hum Genet.* 1983 May;35(3):523-9.
 15. Santos Renata, Lefevre Sophie, Sliwa Dominika, Seguin Alexandra et al. Friedreich Ataxia: Molecular Mechanisms, Redox Considerations, and Therapeutic Opportunities. *Antioxid Redox Signal.* 2010 Sep 01;13(5):651-90. doi:10.1089/ars.2009.3015.

Recibido: 5 de junio de 2013
Aprobado: 24 de junio de 2013

Dra. María Victoria Fajardo Gómez. Centro Provincial de Genética.
Granma. Cuba **Email:** fajardogomez@yahoo.com